埼医総第３２６号
令和２年５月１日

郡市医師会長　殿

埼玉県医師会長　金井忠男

新型コロナウイルス感染症に関するエビデンスリストについて

日頃、本会の運営にご協力いただき、深く感謝申し上げます。

このたび、古川参議院議員が、別添のとおり、自民党内における医療系議員の活動の中で、学術担当として最新の医学論文を読んで集めた新型コロナウイルス感染症に関するエビデンスリストを作成し、本会あて、ご送付いただきました。

つきましては、会員の先生方に、是非ともご活用いただければと存じます。

加入潮医師会 収受 2.5.-1 第195号

Toshiharu Furukawa, M.D., M.B.A., Ph.D.

Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2020 年 4 月 29 日版］

［ ］内は作成者の私的なコメントです。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
◎観察研究として、とても参考になる情報（主としてケースシリーズ）、又は信頼性の低い比較試験
〇事例として、知っていると参考になる情報（主として観察研究）

（1）予防、検査等

☆☆SARS-CoV-2 の感染性は、エアロゾル状態で 3 時間、プラスティ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。］

〇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ティックでは 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（石鹸は 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]。

---

[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 25, 2020.
[2] A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020.

☆☆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]。

☆布マスクを着用すると、発語時の唾液飛沫を、ほぼ完全に抑制できる[4]。
［布マスクでも、Spreaderにならない目的に役立つ。布マスクをしてもエアロゾル排出が起こる可能性は残るが、エアロゾルは換気で速やかに消失する。］

☆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[5]。
［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。］

☆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[6]。
［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。］

---

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

[4] P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15, 2020.

[5] 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）

[6] 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[7]。
［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。］

☆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[8]。

〇感染患者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[9]。

（２）治療薬

Ａ．カレトラ

☆☆☆カレトラ（ロピナビル／リトナビル）の COVID-19 の中等症以上（$SaO_2 \leqq 94\%$また

---

[7] L. Lan, et. al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA, 323, 15, 1502-1503, April 21, 2020.
[8] W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020.
[9] 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.

は $PaO_2/FiO_2 \leqq 300$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、カレトラ群（99 例）は、28 日目の死亡率とウイルス RNA の経時的検出率に関して、何れも対照群（100 例）と差が無かった[10]。
［日本でのカレトラの臨床研究（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。］

☆カレトラとアルビドール（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、カレトラ群（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[11]。［本論文は査読前の preprint である。］

B．レムデシビル
☆☆☆湖北州で行われた 18 歳以上の中等症以上（発症から 12 日以内，$SaO_2 \leqq 94\%$（室内気）、$PaO_2/FiO_2 \leqq 300$、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為二重盲検比較試験（治験）では、レムデシビル投与群 158 例（初日 200 mg，2 日-10 日目 100 mg）とプラセーボ群 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、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数字的には短かった（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）

---

[10] B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med, March 19, 2020.
［治療企画解析において、カレトラ群の臨床症状改善までの期間の中央値は、対照群に比較して 1 日以下の短縮であった。カレトラ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。カレトラ群の 13 人（13.8%）で副作用のために治療を早期に中止した。
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。］

[11] 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. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984
［7 日目において、カレトラ群で 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。カレトラ群で 12 人（35.3%）、アルビドール群で 5 人（14.3%）に副作用を認めた。］

で、プラセーボ群の 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、プラシーボ群では５％（4）で早期に中止された[12]。

☆☆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[13]。
［レムデシビルは、４月 20 日現在、日本を含む国際共同治験実施中。］

C．アビガン
☆☆アビガン（ファビピラビル）（35 例）とカレトラ（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、アビガンが、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、アビガンは、カレトラより副作用が有意（４対 25）に少なかった[14]。
［報道によると、論文取り下げ（未確認）。理由は不明］

☆☆アビガン（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、アビガン群では、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。アビガン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）[15]。
［本論文は査読前の preprint である。事後的解析では、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。］

---

[12] 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、カレトラ，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。］

[13] J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 14, 2020.

[14] Q. Cai. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering, in press. March 18 (available online), 2020. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631

[15] 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

D．クロロキン

☆ブラジルにおけるクロロキンの２つの用量(高用量:600mg×２/日×10 日 or 全用量 12g、低用量：低用量：450mg×1/日（初日のみ２回）×5 日 or 全用量 2.7g）による無作為二重盲検第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 が高容量群では 18.9%（7/37）で、低用量群の 11.1%（4/36）より多かった。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[16]。

［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 ㎎/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）より高かった[17]。

◎中国での 30 人の患者に対するヒドロキシクロロキン（400 ㎎/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[18]。

E．アクテムラ

○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ヴューでは、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

---

[16] 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 (onlone), 2020.

[17] 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

[18] 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

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[19]。
［ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。本論文は査読前の preprint である。］

○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）であるロピナヴィル、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、アクテムラ 1 回投与（400mg）が追加された。アクテムラ投与後、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%）の患者はアクテムラ投与後平均 13.5 日で退院し、残り 2 名も回復している[20]。

F．日本での症例報告
○日本感染症学会のホームページ[21]では、オルベスコ、アビガンの効果に肯定的な報告が少なくない。
［日本感染症学会のホームページには、4 月 29 日現在、SARS-CoV-2 陽性無症状者を含む 69 報 305 例の症例報告がある。使用薬としては、確認出来る範囲で、カレトラ（48 例）、アビガン（ファビピラビル）（40 例）、オルベスコ（シクレソニド）（27 例）、ソルメドロール（メチルプレドニゾロン）（15 例）、プラケニル（ヒドロキシクロロキン）（10 例）、タミフル（オセルタミビル）（9 例）の順で使用されている。3 月下旬までの報告ではカレトラの使用が多く、3 月中旬からの報告でオルベスコ、4 月初旬からの報告でアビガンの使用が多くなっている。］

---

19 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.

20 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≧30/分、SaO_2≦93%（室内気）、PaO_2/FiO_2＜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。］

21 http://www.kansensho.or.jp/

現在、アビガンは、日本・海外で臨床研究・治験が進行中。オルベスコも日本で観察研究が進行中。プラニケルは海外で治験が進行中]

G．高用量免疫グロブリン

○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[22]。

（３）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 PaO_2/FiO_2 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[23]。

○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 SaO_2 の上昇が認められた。リンパ球増加（0.65×10^9/L → 0.76×10^9/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[24]。

［本論文は査読前の preprint である。］

---

[22] 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.

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

[24] 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.

（4）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%）より陽性率が高かった。

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[25]。

［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[26]。

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-CoV0-2 陽性だった（すなわち、SARS-CoV0-2 陽性者の 87.9%（29/33）は無症状）[27]。

［SARS-CoV0-2 は分娩に関して問題は報告されていない[28]（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[29]。

［「発熱後4日」を要件とする日本の基準では、感染の抑制が困難と考えられる。］

---

[25] D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, April 14, 2020.

[26] ［日本での無症候感染者数の推計に敷衍するには、感染率と検査実施率の違いを考慮する必要がある。ただ、両者の違いにかかわらず、死亡者は医療機関でカウントされるはずなので、人口当たりの COVID19 による死亡者数を指標とすると、3月後半から4月初めのアイスランドの感染率は4月 20 日の日本の 12～25 倍程度の感染率と計算される。そうすると、日本の場合、4月 20 日時点で、0.024%～0.067%（30,2400 人～88,200 人程度、感染確認者の3倍～8倍程度）の無症候住民が陽性であると計算される。］

[27] D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 14, 2020.

[28] 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 15, 2020.）

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

◎看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[30]。

◎文献症例から、一時的感染者（infecters）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、発症時期の間隔（serial interval）を解析した研究では、serial interval は 4.0 日（95CI：3.1-4.9）、最も信頼できるデータに限定すれば、4.6 日（95CI：3.5-5.9）と計算された[31]。
［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[32]。
［本論文は査読前の preprint である。］

（５）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（プロカイン，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)。

---

[30] M.M Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, April 26, 2020.

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

[32] 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

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、ナイーヴ・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、重症例では非重症例に比較し有意に低下していた（p<0.04）[33]。

◎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 細部、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[34]。
［本論文は査読前の preprint である］

☆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[35]。
［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。］

---

[33] 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

[34] 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

[35] 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

○25 例の COVIOD-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[36]。

［本論文は査読前の preprint である］

○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[37]。

☆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-CoV0-2 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-CoV0-2 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[38]。

［本論文は査読前の preprint である。］

☆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)

---

[36] 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

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

[38] 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.

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)[39]。

☆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[40]。

○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[41]。

◎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[42]。

（６）病態

---

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

[40] 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.

[41] 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.

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

＜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[43]。

☆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（肺炎が無いか軽症）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[44]。

◎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/μl、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（オセルタミヴィル）、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

---

[43] W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, April 14,2020.

[44] 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≧30/分、SaO_2≦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。］

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[45]。

◎中国国内の24例の死亡例と、世界37ヵ国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[46]。

＜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[47]。

---

[45] D. Wang, et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia inWuhan, China. JAMA, 323(1), 1061-1069, February 7 (online), 2020.

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

[47] P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVOD-19 in New York City. N Engl J Med, April 20, 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。]

☆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[48]。

☆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[49]。

＜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

---

[48] 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.

[49] 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.

（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[50]）。

［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[51]。］

☆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
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 μg/dL［IQR］)	128［68-305］	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニンI（中央値 μg/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

[50] S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 24, 2020.
[51] R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

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[52]。

☆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（β=0.530，P<0.01）及びNT-proBNP 値（β=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

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

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[53]。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある[54]。
［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[55]。
［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[56]。

---

53 T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.
54 D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.
55 Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.
56 O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 29, 2020.

◎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）[57]。

＜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＞[58]

☆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=.645)、死亡者と生還者の間で（27.3%対 33.0%; P=.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[59]。

☆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州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、

---

[57] E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29, 2020.

[58] ［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。
（M. Vaduganathan, et. al. Renin–Angiotensin–Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med, March 30, 2020.）；C. Bavishi, et. al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection and Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiol April 3 (online), 2020.］

[59] 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.

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）[60]。

＜神経学的合併症＞

◎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[61]。

☆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[62]。

☆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[63]。

---

[60] 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.

[61] J. Helms. et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 24, 2020.

[62] L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2002.

[63] T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the

◎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。抗ガングリオシド抗体は検査した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[64]。

［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。］

＜妊婦＞

☆武漢での COVD-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

---

young. N Engl J Med, April 29, 2020.

[64] G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 24, 2020.

った[65]。

◎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/μl）、３人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。９人の新生児はに胎児仮死は無く、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[66]。

◎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[67]。

＜小児＞

☆１月 28 日から２月 26 日までに武漢小児病院で、SARS-CoV0-2 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[68]。

☆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

---

65 L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 20, 2020.
［84 人（71%）は PCR 検査、34 例（29%）は胸部 CT 上所見に基づく診断］

66 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.

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

68 X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, April 17, 2020.

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[69]。

◎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[70]。

○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[71]。

○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）のレヴューでは、大部分の小児・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[72]。

○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傾向、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[73]。

○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）。

---

[69] Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.
[70] M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.
[71] A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22, 2020.
[72] R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.
[73] N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.

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[74]。

＜重症度判定・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（IQR17.0～24.0）、最長 37 日であったが、死亡者では死亡まで続いた[75]。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41 例）では、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[76]。

◎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[77]。

◎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、90%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[78]。

---

[74] A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.
[75] 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, March 28, 2020.
[76] C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.
[77] N. Tang, et. al. Abnormal coagulation paramaters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 844-847, 2020.
[78] Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.

◎18 人の SARS-CoV0-2 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かった。無症者の陽性者のウイルスの濃度も同等であった[79]。
［上の報告と相反する。無症状陽性者の感染性を示唆している］

◎国内症例 28 例の検討では、下痢、リンパ球数 1000/μL 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[80]。

＜嗅覚・味覚＞
☆☆軽症の PCR 検査陽性 COVOD-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）、他症状と同時が 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%）[81]。
［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)］

＜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 人（5.2%）は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 人（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 人 (91.7% [95% : 61.5-99.8]) は PCR

---

[79] L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, March 19, 2020.
[80] 倉島ら. 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)
[81] G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

検査で鼻腔咽頭拭い液が陽性で、その中の２人は、結膜検体も陽性だった[82]。

＜CT 画像＞
☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像（第１群：発送前の 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））[83]。

＜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[84]。

◎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[85]。

○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

---

[82] 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.
[83] 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.
[84] 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.
[85] D. Kim, et. al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online) , 2020.

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ーヌ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の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]）、メトトレキセート（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[86]。

（７）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[87]。

☆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[88]。

---

[86] R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med, April 29, 2020.

[87] M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 16, 2020.

[88] J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care

◎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、医療従事者での症例検出率は、83.3%（40/48）から89.6%（43/48）に改善した。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[89]。

☆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[90]。
［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。］

(8)疫学
☆☆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 dintancing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、

---

workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.
[89] 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.
[90] E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

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と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年まであるため、SARS-CoV-2のsurveillanceは続ける必要がある[91]。

［論文の推計では、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。］

☆中国のCOVIOD-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、母集団が大きいため、報告されていない感染は、報告例の79%の感染源であった[92]。

［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。］

☆☆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日遅らせただけだったが、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[93]。

☆☆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の湖北州外の地域の死亡率は0.98%（95%CI:0.82-1.16）で、湖北州の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

---

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

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

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

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[94]。

☆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（95CI：0.3-0.5）で、平均の発症間隔（serial interval）は 6.3 日（95CI：5.2-7.6）だった[95]。

☆☆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[96]。

◎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。このモデルによれば、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

---

[94] 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.

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

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

とが、COVID-19 を終息させるために必要と考えられた[97]。

◎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、武漢の遮断の最初の 50 日の効果の研究では、武漢の遮断は、他の都市への COVOD-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[98]。

◎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 CVID-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[99]。

○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、封じ込み政策が採られた後、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 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[100]。

○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:

---

97 G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and iplementation of population-wide interventions in Italy. Nature med, April 22 (online), 2020.
98 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.
99 M. U. G. Kraemer, et. al. The effect of human mobility nd control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science, March 25 (first release), 2020.
100 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.

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[101]。
[本論文は査読前の preprint である。]

◎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[102]。
［本論文は査読前の preprint である。］

---

[101] 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

[102] 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。］

［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決定した。

★★★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
◎基礎的研究として、とても参考になる情報
○基礎的研究として、参考になる情報

（１）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[103]。

★★★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、アンギ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[104]。

★★★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、

---

103 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)

104 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[105]。

［被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離には検体中に 10^6 copies/ml 以上が必要。］

（２）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[106]。

［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、東大のフサン（ナファモスタット）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 Srike タンパクと同様の結合性（1.2nM 対 5.0nM）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ーリン（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[107]。

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの３量体の優位な態勢は、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くなっている。SARS-CoV-2 の Spike タンパク

---

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

[106] 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。］

[107] 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］

のACE2への結合性はSEARS-CoVのSpikeタンパクより10～20倍高かった[108]。

★ACE2-B^{0}AT1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[109]。
［B^{0}AT1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、B^{0}AT1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B^{0}AT1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[110]。

★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

---

[108] 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境界部のフー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は受容体件都合領域にある。
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、これらの間に、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つのモノクロール抗体（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。］

[109] 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、Gin498/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。］

[110] 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.

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[111]。

★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[112]。

★★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[113]。

---

[111] Q. Wang, et. al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 181, 1-11, 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。］

[112] 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。］

[113] 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-

（3）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[114]。

［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、レムデシビルの主要標的である。］

◎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[115]。

◎ドイツの研究者らは、SARS-Co-V-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[116]。

◎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[117]。

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。］

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

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

[116] 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.

[117] W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the

（4）医薬品開発

★臨床用の組み替え型水溶性 ACE2 は、SARS-CoV-2 の細胞への感染を抑制し、SARS-CoV-2 の細胞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[118]。

○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、致死的変異の機序が支持された[119]。［本論文は査読前の preprint である。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。］

○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 μM 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 μM で、臨床上で到達している濃度だった[120]。

○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[121]。

SARS-CoV-2 main protease. Science, April 22 (first release), 2020.

[118] 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

[119] 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

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

[121] 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。］

［本論文は査読前の preprint である。］

○パリの研究者は、COVID-19 で抑制不能になった炎症を抑えるため、スクワレンを基本とした多剤ナノ粒子を作成した。ナノ粒子は内因性の脂質であるスクワレンを、内因性の免疫調節機能を持つアデノシンと結合させることによって作られていて、自然な抗酸作用を持つαトコフェロールをカプセル封入している。これによって、薬剤が高用量で、生体適合的な多剤ナノ粒子となっている。急性炎症部位での血管内皮細胞の防御機能の障害を利用して、多剤用ナノ粒子は、薬効成分を対象部位を標的として運搬でき、動物モデルの検討で、有意な生存率の延長を示した。アデノシンと抗酸剤の選択的運搬は、少ない副作用で急性炎症を治療する新しいアプローチである[122]。

（ワクチン開発）

○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。3μg と 6μg 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[123]。

［本論文は査読前の preprint である。］

（５）免疫応答

◎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[124]。

［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。］

---

[122] F. Dormont, et. al. Squalene-based multidrug nanoparticles for improves mitigation of uncontrolled inflammation. Sci Adv, April 27 (first release), 2020.

[123] Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: http://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375

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