会長 担当理事 会計

埼医総第６０１号
令和２年６月３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
（2020年6月1日版）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。

さて、標記につきましては、古川参議院議員から、別添のとおり2020年6月1日版が届きましたので、お送りいたします。

つきましては、会員への周知方等にご活用いただければと存じます。

埼玉県八潮医師会 収受 2.6.-3 第358号

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

Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2020 年 6 月 1 日版］

［1］臨床的・疫学的意義において重要な情報 3
Ⅰ．予防、検査等 3
（1）ウイルスの安定性・所在，感染予防 3
（2）PCR 検査 5
（3）検体・他の検査法 8
（4）家庭動物 10
Ⅱ．治療 11
（1）治療薬 11
（2）血清療法 23
（3）ワクチン 23
Ⅲ．感染状況 25
Ⅳ．免疫 30
（1）抗体陽性化 seroconversion の時期，中和活性，抗体と予後との関連 30
（2）細胞性免疫 34
（3）サイトカイン 37
Ⅴ．病態 37
（1）臨床像：中国 37
（2）臨床像：米国・欧州 40
（3）循環器障害 43
（4）アルデステロン－レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係 50
（5）神経学的症候 54
（6）腎障害 55
（7）妊婦 56
（8）小児 59
（9）重症度・予後因子 63
（10）消化器症状 67
（11）嗅覚・味覚 68
（12）眼症状 69

（13）皮膚症状 70
（14）精神症状 70
（15）CT 画像 71
（16）がん患者 74
（17）臓器移植 77
（18）その他 79
Ⅵ．医療従事者 84
Ⅶ．数理疫学・介入効果検証 87
（１）今後の流行の予測 87
（２）介入効果の検証, 感染状況の解明 89
（３）流行予測のモデリング 91
（４）感染者探索システム 94
（５）その他 95
［２］研究的意義において重要な情報 99
Ⅰ．ウイルスの生態 99
Ⅱ．Spike タンパクと ACE2 103
Ⅲ．他のタンパク 107
Ⅳ．医薬品開発 109
（１）抗体医薬 109
（２）新医薬品 111
（３）既存薬 112
（４）ワクチン 114
Ⅴ．免疫応答 114
Ⅵ．動物モデル 116
Ⅶ．その他 117

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

［1］臨床的・疫学的意義において重要な情報

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

☆☆☆抜きん出て信頼出来る重要な情報
☆☆非常に重要な情報
☆知っておくべき重要な情報
◎とても参考になる情報
〇参考になる情報

Ⅰ．予防、検査等

（1）ウイルスの安定性・所在，感染予防

☆☆SARS-CoV-2 の感染性は、エアロゾル状態で３時間、プラス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]。

☆☆２月から３月に武漢の病院でエアロゾルに関して調査した研究では、エアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA の濃度は、隔離棟や換気のある病室ではとても低く、患者のトイレのエ

---

[1] N. V. Doremalen, et. al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New Engl J Med, March 17 (online), 2020.
[2] A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020.

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

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

☆僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）を着用すると、発語時の唾液飛沫を、ほぼ完全に抑制できる[5]。
［布マスクでも、Spreader にならない目的に役立つ。］

◎サージカル・マスクは、インフルエンザウイルスの呼吸時の滴とコロナウイルスのエアロゾル中の検出を有意に減少させ、呼吸時の滴の中のコロナウイルスの検出を減らす傾向が認められた（P=0.09）[6]。

☆205 人の患者から採取した 1070 の検体による検体でのウイルス RNA 検出率を検討した研究では、気管支肺胞洗浄液 93%（14/15）、喀痰 72%（72/104）、鼻腔拭い液 63%（5/8）、気管支鏡擦過検体 46%（6/13）、咽頭拭い液 32%（126/398）、便 29%（44/153）、血液 1%（3/307）で、尿検体は無かった。20 人の患者で 2-6 の検体が集められたが、６人では１検体（呼吸器、便、血液）でのみ陽性で、７人では呼吸器と、便（5）または血液（２）で陽

---

[3] Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, April 27 (online), 2020.
[4] S. W. X. Ong, et. al. Air, Surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, March 4, 2020.
[5] P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020.
[6] N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020.

性だった。２人の患者で、生きたウイルスが便で認められた[7]。

☆中国の商丘市の病院で１月 26 日から２月 26 日までに PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 15 歳以上の男性患者全員を対象とした精子中の SARS-CoV-2 の検出に関する研究では、評価対象となった 38 人のうち６人（15.8%）の精子が PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性で、感染の急性期にあった患者の 26.7% (6/15)、回復後の患者の 8.7% (2/23) であった。精子の検査が陽性であった患者と陰性であった患者の間で、年齢，泌尿器疾患の既往，発症後の期間，入院後の期間，回復後の期間等に有意な違いは無かった[8]。

☆☆エール大学の研究では、米国北西部の都市部での、春の COVID-19 流行期の下水中の SARS-CoV-2 RNA の濃度を経時的に調査した。SARS-CoV-2 は、全ての下水の検体で検出され、時間的ラグで補正すると、ウイルス RNA 濃度は、COVID-19 の疫学的曲線（R^2=0.99）や地区の入院患者数（R^2=0.99）と高度に相関した。SARS-CoV-2 RNA 濃度は、COVID-19 の検査結果が集まるより７日早く動く指標であり、地区の入院数を３日前に知る指標だった。[9]

（２）PCR 検査

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

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

☆国内で、SARS-CoV-2 の PCR 検査が陰性であったが、現病歴と胸部 CT 検査から COVID-19 が疑われ、迅速抗体検査で診断に至った２例が報告されている[11]。

---

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

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

[9] J. Peccia, et. al. SARS-CoV-2 RNA concentration in primary municipal sewage sludge as a leading indicator of COVID-19 outbreak dynamics. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20105999

[10] 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）

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

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

［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。］

☆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[13]。

［ウイルスは消失したものの、ウイルス RNA が残存していた可能性がある。］

☆中国における 2 月 27 日までに退院した COVID-19 患者 60 人（年齢の中央値 46.5 歳［IQR：33.5-58.5］，26 人（43.3%）が女性）の研究では、10 人（16.7%）［患者 1 ～患者 10］が、退院後 2 週間の自宅隔離中に再度 PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった。5 人（8.3%）は鼻腔咽頭拭い液検体が陽性で、6 人（10.0%）では肛門検体が陽性だった（1 人では、両検体陽性）。全患者が再入院し、入院後は無症状だったが、70 歳を超えていて複数の基礎疾患のあった患者 1 と患者 2 で、時々咳を認めた。患者 2 は退院後 5 日目に咳と痰の症状が出て、その後 1 ヶ月先まで PCR 検査が陽性だったため、最初の発症から 56 日間ウイルス排出が続いていると考えられた。患者 4 は、退院後 3 週間目の鼻腔咽頭拭い液検体が陽性になったが、その前に血清を提供しており、その際の IgG の力価は 80 だった。不十分な防備で血清採取に関わった 9 人の医療従事者が隔離されたが、PCR 検査は陰性で、その後 2 ヶ月無症状だった[14]。

［退院する患者は、2 週間の自宅隔離を指示されており、婁底市の感染者は稀なため、再感染ではなくて、ウイルスの再排出と考えられる。便からのウイルス排出は長く続くという他

---

[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）

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

[14] J. Wu, et. al. Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. JAMA Network Open, May 22, 2020.

の報告もあり、この研究でも、肛門検体の PCR 検査のサイクル閾値は鼻腔咽頭検体より小さかったが、便からのウイルスに感染力があるか否かは不明である。]

◎中国における 1 月 25 日～2 月 26 日に退院した患者 69 人（年齢の中央値 33 歳[2-78], 35 人［50.7%］が男性）のうち、11 人（15.9%）が PCR で陽性になったが、無症状だった。11 人（年齢の中央値 27 歳[4-58]）のうち 7 人（63.6%）が男性で、3 人（27.3%）が併存疾患があった。殆どが中等症（9 人）か軽症（1 人）で、1 人だけが危篤状態だった。退院から再度 PCR 陽性となるまでの期間の中央値は 14 日（9-17）だった。医療従事者は居なかった。PCR が再度陽性化した 11 人と陽性化しなかった 58 人の間で、人口統計学的な差や基礎的臨床状態の実質的な差は無かった（年齢の中央値 27 歳［4-58］対 34 歳[2-78]；クラスターでの感染数 8 人［72.7%］対 41 人［70.7%］：基礎疾患有り 3 人［27.3%］対 14 人［24.1%］；入院期間の中央値 10 日［7-24］対 13 日［7-38]）。また、再陽性化した患者と再陽性化しなかった患者で、臨床症状にも実質的な差は無かった（発熱 5 人［45.5%］対 26 人［44.8%］；喉の痛み 1 人［9.1%］対 4 人［7.2%］；下痢，悪寒．食欲不振，嘔吐，嘔気，全て 0 人対 1 人［1.7%］）；胸部ＣＴ上の所見（9 人［81.8%］対 36［62.1］；殆どの生化学データ）。疲労（4 人［36.4%］対 5 人［8.6%］，p=0.04），発症時の症状数（中央値 2［0-4］対 1［0-6］，p=0.02），クレアチニン・キナーゼ値（中央値 70.0 U/L［38.0-106.0］対 46.0［24.0-139.0]）は再陽性化患者で多かったが、症例数が少ないため、検証が必要である[15]。

☆GISAID（The Global Initiative on Sharing All Influenza Data）には、3 月 30 日までに行われた 1825 の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シークエンス結果が蓄積されているが、ポルトガルの研究者は、その結果から、ヒトの検体から SARS-CoV-2 を RT-qPCR で検出するために用いるために各地で開発された 33 の少数塩基から成る結合部位の塩基列に注釈を付けた。RT-qPCR に用いられるプライマー結合部位の 79%（26/33）には、少なくとも 1 ゲノムの変異が認められた。中国国立ウイルス病対策予防研究所で、ウイルス殻リンタノパクに遺伝子コードの中に開発された前向きプライマーの開始部位の 3 つの塩基の入れ替わり（GGG → AAC）が関連している。AAC の変異は、24 ヵ国で分離されシークエンスされたゲノムの 14%（258/1825）に認められている。[16]

［シークエンス・エラーの可能性にもかかわらず、幾つかの変異が、独立した研究所での異なるシークエンス解析において一貫して認められていることから、これらの変異が真実であると考えられる。以前に設計された少なくとも 1 つのプライマーは、14%のウイルス変異

---

[15] R. Hu, et. al. Recurrent positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction results for coronavirus disease 2019 in patients discharged from a hospital in China. JAMA Network Open, May28, 2020.

[16] N. S. Osorio, et. al. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. Lamcet Infect Dis, May 28 (online), 2020.

の検出には無効と考えられ、開発中の検査で用いる少数塩基の最適化を継続する必要がある。]

（3）検体・他の検査法

☆☆SARS-CoV-2 検出における唾液の使用を検証するため、鼻腔咽頭拭い液と唾液の検体を、COVID-19 確定例の患者 44 人を対象として、121 検体を検査した。全陽性検体（46 の鼻腔咽頭検体と 37 の唾液検体）では、唾液検体のゲノムの平均ウイルス力価は、鼻腔咽頭検体より 5 倍高かった（$p<0.05$）。38 人の患者から鼻腔咽頭検体と唾液検体の両方を採取して比較した検査では、唾液からの SARS-CoV-2 の力価は、鼻腔咽頭検体よりも有意に高かった（$p=0.0001$）。8 人（21%）の患者では唾液検体では検出されたが、鼻腔咽頭検体では検出されなかった。一方、鼻腔咽頭検体では検出されたのに、唾液では検出されなかったのは 3 人（8%）だけだった。結果の安定性の検証では、22 の患者で鼻腔咽頭検体を、12 人の患者で唾液検体を、時間とともに複数回採取した。鼻腔咽頭検体では 1 度陰性になった後に陽性となる事例が 5 回あったが、唾液検体では、そのような事例は無かった。また、COVID-19 病棟で働く 98 人の無症状の医療従事者の自己採取検体を対象とした検証では、2 人において唾液検体が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では陰性だった。このうちの 1 人の 2 日後の検査では、唾液検体は再び陽性だったが、鼻腔咽頭検体では再び陰性だった。さらに、適切な検体接種をモニターする内部対照（internal control）であるヒト RNase P のバラつきを検証したところ、患者検体でも、無症状医療従事者の検体でも、鼻腔咽頭検体は唾液検体より有意にバラつきが大きかった（患者検体について $p=0.0001$，医療従事者検体について $p=0.0002$）[17]。

［本論文は査読前の preprint。］

○COVID-19 患者が自己採取した唾液検体では、91.7%（11/12）でウイルスが検出された。唾液中のウイルス量のモニタリングでは、入院後の経過とともに、徐々に減少した。培養により生きたウイルスが検出された[18]。

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

---

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

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

19 L. Azzi, et. al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect, in press.

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/μl あれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発した。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 1 copies/μl あれば検出可能となった。この方法の費用は 1 検体約 0.07 ドルであり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る[20]。
［本論文は査読前の preprint。］

○イスラエルの研究者は、180 人の疑い患者について、開発した RT-Lamp 法と PCR 検査の結果を比較したところ、反応時間が 35 分以上になると PCR 検査との一致率が高くなり、40 分では、PCR 検査を正解とした場合の感受性 80.7%，特異性 96.8%となり、また、サイクル閾値が低い場合には正解率が高くなり、サイクル閾値が 28.8 以下の場合の真陽性率は 93%だった。また、3 人の確定患者と 1 人のウイルス陰性疑い患者の唾液検体を使った検証では、RT-Lamp 法でも PCR 検査でも 3 人の確定例の唾液検査は陽性で、疑い例は陰性だった。唾液採取の陽性対照としてヒト POP7 遺伝子を検査したが、どの唾液検体でも陽性だった[21]。
［本論文は査読前の preprint。］

○米国の研究者らは、SARS-CoV-2 の抗体陽転者をスクリーニングし検出する酵素結合免疫吸着法（ELISA）を開発した。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケーリングにも対応できる[22]。

○米国の研究者らは、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせた方法を改善して、1 時間以内に SARS-CoV-2 を検出できる STOPCovid と名付けた検査法を開発した。RT-PCR による SARS-CoV-2 検査と同等の感度を持ち、1 反応当たりに投入される唾液または鼻腔咽頭検体中のウイルスゲノムが 100 copies までの検出限界がある。ラテラル

---

https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005
[20] B. A. Rabe, et. al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076877
[21] N. Ben-Assa, et. al. SARS-CoV-2 on-the-spot virus detection directly from patients. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072389
[22] F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV- 2 seroconversions in humans. Nature Med, May 11 (online), 2020.

フローの読み出しを用いれば、検査結果を 70 分で返還することができ、蛍光色素の読み出しを用いれば、検査結果を 40 分以内に返還することができる。COVID-19 の患者の鼻腔咽頭検体を用いて STOPCovid を検証したところ、12 人の陽性患者と 5 人の陰性患者の各検体を正しく診断出来た[23]。

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

［本論文は査読前の preprint。］

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日までに集めた自己免疫疾患患者 290 人（リウマチ性関節炎 98 人，全身性エリテマトーデス 100 人，シェーグレン症候群 92 人）の血清では、SARS-CoV-2 に対して交差反応性を持つ抗体は認められなかった[24]。

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

（4）家庭動物

☆☆ 3 匹の猫が SARS-CoV-2 の接種を受け（day 0）、1 日後（day 1）に、それぞれに対して、SARS-CoV-2 に未感染の猫を、1 匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2 までに、ウイルス接種を受けた 3 匹の猫の鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 からは、これらの 3 匹では陰性になった。一方、一緒に飼われた猫では、day 3 から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認めら、day 6 までに、3 匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全ての猫で、体温の異常，体重減少，結膜炎を含む症状は何もなった。全ての猫で day 24 までに IgG 抗体が認められた[25]。

☆☆SARS-CoV-2 感染患者の居る家庭で飼育されている 15 匹の犬のうち、2 匹が SARS-CoV-2 に感染していた。PCR 検査，抗体検査，ウイルス・ゲノム・シークエンスで陽性で、1 匹ではウイルスも分離された。1 匹は去勢された 17 歳の雄のポメラニアンで、13 日にわたって採取された鼻腔検体のうち、5 つから SARS-CoV-2 RNA が検出された。もう 1 匹は

---

[23] J. Joung, et. al. Point-of –care for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20091231

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

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

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

2.5 歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、２度 SARS-CoV-2 RNA が検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シークエンスでは、両方の犬は、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった[26]。

Ⅱ．治療

（１）治療薬

A．ロピナビル／リトナビル（カレトラ）

☆☆☆ロピナビル／リトナビルの COVID-19 の中等症以上（SaO_2≦94%または PaO_2/FiO_2 ≦300mgHg 以下）の入院患者を対象とする無作為非盲検比較試験（各群 100 人）において、ロピナビル／リトナビル群（400 mg と 100 mg を１日２回，14 日間）（99 例）と対照群（100 例）では、臨床的改善（７段階評価で２段階以上の改善）までの期間に差は認められなかった（ハザード比 1.31［95%CI : 0.95-1.80］）。28 日目の死亡率も同程度だった（19.2% 対 25.0% ; 差-5.8%ポイント［95%CI : -17.3-5.7］）。ウイルス RNA の経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して１日以下であった（ハザード比 1.39［95%CI : 1.00-1.91］）。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の 13 人（13.8%）で副作用のために治療を早期に中止した[27]。

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

☆☆☆香港の６つの病院における COVID-19 患者 127 人を対象としたロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロン beta-1b の併用効果を検討した第２相多施設無作為非盲検比較試験では、併用群 86 例［（リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg）/12 時間の経口＋リバビリン 400 mg/12 時間の経口＋インターフェロン beta-1b 800 万 IU を３容量で隔日皮下注］は、治療開始から鼻腔咽頭検体が PCR 検査で陰性となるまでの期間の中央値

---

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

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

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

が、対照群 41 例［(リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg) /12 時間の経口］よりも有意に短かった（7 日［IQR 5-11］対 12 日［8-15］; ハザード比 4.37［95% CI : 1.86-10.24］, p＜0.0010)。有害事象は自己完結的な嘔気と下痢で、両群に差は無かった。対照群の１人が、生化学的な肝炎の所見のために治療を中止した。死亡した患者は居なかった[28]。

［127 人の患者の発症後治療開始までの期間の中央値は５日[IQR 3-7]]。併用群におけるインターフェロン beta-1b の容量は、発症から治療開始までの日数によって減量あり。事後的なサブグループ解析では、発症後７日以内に治療を開始した場合は、便を除き、呼吸器系の３ヶ所の検体で、併用群は、対照群に対し、有意に PCR 検査において陰性となる期間の中央値が有意に良好だったが、発症後７日またはその後に治療を介した場合は、併用群と対照群に有意な差は無かった。］

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症の COVID-19 の患者に対する探索的無作為比較試験では、ロピナビル／リトナビル群(34 例)、アルビドール群（35 例)、抗ウイルス薬を用いない対照群（17 例）との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 陰性化までの期間と、７日目と 14 日目における陰性化率、及び副次的評価項目である７日目と 14 日目における解熱、咳の緩和、または胸部 CT 上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった。７日目において、ロピナビル／リトナビル群で８人(23.5%)、アルビドール群で３人(8.6%)、対照群で２人(11.8%)が重症化した。ロピナビル／リトナビル群で 12 人(35.3%)、アルビドール群で５人(14.3%)に副作用を認めた[29]。

B．レムデシビル

☆☆☆米国における、下気道の所見のある成人の COVID-19 入院患者に対するレミデジビル（初日 200 mg, 100 mg× 9 日間）とプラセーボの国際無作為二重盲検比較試験の中間解析では、レミデジビル群（538 例）の回復（退院または感染制御のみの入院）までの期間の中央値は 11 日（95%CI : 9-12）で、プラシーボ群（521 例）の 15 日（13-19）と比較し、有意に良好だった（回復率比 1.32［95%CI : 1.12-1.55, p<0.001]）。14 日までの推定死亡率は、レミデジビル群が 7.1%, プラセーボ群が 11.9%で、有意な差はなかった（ハザード比 0.70［95%CI : 0.47-1.04]）。重篤な副作用は、レミデジビル群で 21.2%（114/541), 27.0%

---

[28] I. F.-N. Hung, et. al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet, May 8 (online), 2020.

[29] Y. Li, et. al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbitol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19. Med, May 4 (online), 2020.

（141/522）だった[30]。

☆☆☆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）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[31]。

☆☆☆SARS-CoV-2 感染の確定例の 397 人の入院患者（ambient air で SaO2≦94%，画像上の肺炎所見）レムデシビルの 5 日間投与と 10 日間投与（何れも初日 200 mg，その後 100 mg/日）を比較する無作為非盲検比較第 3 相試験では、治療期間の中央値は、5 日投与群（200 人）では 5 日（IQR：5-5），10 日投与群（197 人）では 9 日（5-10）だった。ベースラインで、無作為に割り付けられた 10 日投与群の方が 5 日投与群に比べ、臨床状態スコアが悪かった（p=0.02）。14 日目までに、2 段階以上の臨床状態スコアの改善を認めたのは 5 日投与群で 64%，10 日投与群で 54%で、ベースラインの臨床状態スコアを補正しても、10 日投与群における 14 日目の臨床状態スコアの分布は、5 日投与群と同様だった（p=0.14）。最も多い有害事象は、嘔気（9%），呼吸不全の悪化（8%），ALT 上昇（7%），便秘（7%）だった[32]。

☆☆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

---

[30] J. H. Beigel, et. al. Remidesivir for the treatment of Covid-19－Preliminary report. N Engl J Med, May 22 (online), 2020.

[31] Y. Wang, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet, April 29, 2020.
［本試験では、ロピナビル／リトナビル，インターフェロン，コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。］

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

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[33]。

C．ファビピラビル（アビガン）

☆☆ファビピラビル（35 例）とロピナビル／リトナビル（45 例）の非盲検比較試験（共にインターフェロンαの吸入を併用）では、ファビピラビルが、ウイルス排除までの期間（中央値：4 日対 11 日）、胸部ＣＴ所見の改善率（91.43%対 62.22%）でカレトラよりも有意に良好だった。更に、ファビピラビルは、ロピナビル／リトナビルより副作用が有意（4 対 25）に少なかった[34]。

［報道によると、論文取り下げ（未確認）。理由は不明］

☆☆ファビピラビル（116 例）とアルビドール（120 例）の多施設非盲検無作為比較試験では、主要評価項目である投与７日目の回復率に差が認められなかったが、ファビピラビル群では、2 次評価項目である発熱と咳の改善までの期間が、有意に短かった。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差が無かった。ファビピラビル群に最も頻繁に認められた有害事象は、尿酸値の上昇だった（16/116; OR: 5.52）[35]。

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

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

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

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

[34] 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

[35] 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

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

		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
入院後 1 か月までの転帰（1,918 例）	軽症（830 例）	42（5.1%）	35（4.2%）	160（19.3%）	81（9.8%）	512（61.7%）
	中等症（864 例）	110（12.7%）	66（7.6%）	248（28.7%）	71（8.2%）	369（42.7%）
	重症（224 例）	71（31.7%）	10（4.5%）	82（36.6%）	28（12.5%）	33（14.7%）

ファビピラビルと因果関係の疑われる有害事象は 532 例（24.65%，（532/2,158）で 626 件が報告された。尿酸値上昇・高尿酸血症が 335 例（15.52%）で、肝障害・肝機能酵素上昇が 159 例（7.37%）で報告された[36]。

D．ヒドロキシクロロキン（プラニケル）

＜有効性＞

☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的な COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった 1376 人の患者のうち、811 人（58.9%）に、22.5 日［中央値］の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン（600 mg×2 day1，400 mg/日×5 日［中央値］）が、投与された。45.8%の患者は来院 24 時間以内に、85.9%が 48 時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かった（PaO_2/FiO_2の中央値 223 対 360）。全体で 346 人（25.1%）の患者に主要評価項目であるイベント（挿管または死亡）が認められ（180 人が挿管、そのうち 66 人が死亡；166 人が挿管せず死亡）、ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡との間には有意な相関は認められなかった（ハザード比 1.04［95%CI：0.82-1.32］）。多因子解析でも結果は同様だった[37]。

☆☆6 ヵ国の 671 の病院に 2019 年 12 月 20 日～2020 年 4 月 14 日までに入院した COVID-

---

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

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

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

	患者数	在院死亡率	ハザード比（95%CI）	自発性心室性不整脈	ハザード比（95%CI）
クロロキン	1868	9.3%		0.3%	
クロロキン＋マクロライド	3783	18.0%	1.335（1.23-1.457）	6.1%	2.369（1.953-2.900）
ヒドロキシクロロキン	3016	23.8%	1.447（1.368-1.531）	8.1%	5.106（4.106-5.983）
ヒドロキシクロロキン＋マクロライド	6221	16.4%	1.365（1.218-1.531）	4.3%	3.561（2.760-4.596）
対照群（３剤の何れも無し）	81144	22.2%	1.368（1.273-1.469）	6.5%	4.011（3.344-4.821）

クロロキン，クロロキンとマクロライド併用，ヒドロキシクロロキン，ヒドロキシクロロキンとマクロライドの併用は、それぞれ独立に、在院死亡率のリスクの増加に相関し、それぞれ独立に、自発性心室性不整脈の発生リスクの増加に相関した[38]。

☆３月 15 日から 28 日までの間にニューヨークの都市部の 25 の病院に入院した COVID-19 確定例の患者から無作為に抽出した 1438 症例（59.7%［858］が男性，年齢の中央値 63 歳）を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数＞22/min，胸部画像異常，SaO2＜90%，AST＞40 U/L である傾向がった。全患者の在院死亡率は 20.3%（95%CI：18.2-22.4）だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群 25.7%（189/735［95%CI：22.3-28.9］、ヒドロキシクロロキン単独群 19.9%（54/271［95%CI：15.2-24.7］）、アジスロマイシン単独群 10.0%（21/211［95%CI：5.9-14.0］）、非投与群 12.7%（28/221［95%CI：8.3-17.1］）だった）。非投与群と比較して、併用群（ハザード比 1.35［95%CI：0.76-2.40］）、ヒドロキシクロロキン単独群（ハ

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

ザード比 1.08［95%CI：0.63-1.85］）、アジスロマイシン単独群で（ハザード比 0.56［95%CI：0.26-1.21］）、死亡率に有意な差は無かった。非投与群と比較して、併用群で有意に心停止が多かったが（補正オッズ比 2.13［95%CI：1.12-4.05］）、ヒドロキシクロロキン単独群（補正オッズ比 1.91［95%CI：0.96-3.81］）、アジスロマイシン単独群（補正オッズ比 0.64［95%CI：0.27-1.56］）では認められなかった。補正回帰モデルでは、心電図異常の相対的傾向に差は無かった[39]。

☆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 18.9%（7/37）で、低用量群で 11.1%（4/36）だった。検体採取を行った 27 例では、４日目でウイルス排除を認めたのは 22%（６例）だけだった[40]。
［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）より高い傾向があった[41]。

◎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%

---

[39] E. Rosenberg, et. al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA, May 11 (online), 2020.
[40] 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.
[41] 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

（4）、対照群で 20.0%（３）で下痢や肝機能障害が認められた[42]。

◎国内の報告では、30 例に対してヒドロキシクロロキン（200 mg×2/日）とアジスロマイシン（2 g）を併用した報告がある[43]。

	全患者	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
患者数（人）	30	8	8	5	8	1
解熱（中等度以上）（日）	3.7	—	1.2	4.5	4.7	3
倦怠感の消失（日）	4.8	2.6	4	5.3	7	6
酸素需要の消失（日）	5.3	—	—	—	4.8	8
平均入院日数	14.9	10	9	12	15.8	13

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

＜QT 延長＞
☆☆COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン（400mg×2/日［初日］＋200mg×2/日×４日）とアジスロマイシン（500mg/日×５日）を投与した 84 人患者の連続的コホート研究では、補正 QT 時間（cQT）の延長を認め、ベースラインの 435±24 ms（Average±SD）から治療開始後 3.6±1.6 日目に、463±32 ms（p<0.001）となった。cQT＞500 ms（悪性不整脈と突然死の指標）と重度に延長した９人（11%）では、ベースラインの 447±30 ms から 527±17 ms（p<0.01）に延長した。cQT 重度延長例を含め、*torsade de points* は、どの患者にも記録されなかた。４人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT 重度延長例では無かった[44]。

◎３月１日～４月 17 日に少なくとも１回ヒドロキシクロロキンの投与を受けた COVID-19 患者 90 人（女性 44 人［48.9%］, 平均 BMI31.5［SD 6.6］）を対象とした研究では、53 人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧（48 人［53.3%］）と糖尿病（26 人［28.9%］）が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正 QT 時間（cQT）は 455 ms［IQR : 430-474］（ヒドロキシクロロキン群が 473［454-487］, ヒドロキシクロロキンとア

---

[42] 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
[43] 伊勢川拓也ほか. ヒドロキシクロロキンを投与した新型コロナウイルス肺炎患者 30 例の検討. 日本感染症学会ホームページ, 2020 年５月 18 日公開.
[44] E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.

ジスロマイシン群が 442 [427-461], p<0.01) だった。アジスロマイシン併用群では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きな QT 時間の変化があった (23 [10-40] ms 対 5.5 [-15.5-34.25] ms, p<0.03)。ヒドロキシクロロキン単独群の 7 人 (19%) が cQT ≧500 ms となり、全体の 3 人 (3%) が cQT 変化≧60 ms となった。アジスロマイシン併用群の 21% (11/53) が cQT≧500 ms となり、13% (7/53) が cQT 変化≧60 ms となった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT 延長が増大する傾向があり (補正オッズ比 3.38 [95%CI : 1.03-11.08])、またベースラインの cQT≧450 ms となる傾向があった (補正オッズ比 7.11 [95%CI : 1.75-28.87])。10 例が有害事象の可能性 (難治性の嘔気, 低血糖、1 例でトルサード・ド・ポワント現象) のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した[45]。

◎3 月 15 日～3 月 29 日に ICU に入室した COVID-19 の 40 人の連続的患者 (年齢の中央値 68 歳 [IQR 58-74 歳], 32 人 [80%] が男性, 30 人 [75%] が人工呼吸を、25 人 [63%] が血管作動薬を受けている) に対して、ヒドロキシクロロキン (200mg/日×2 回/日×5 日) 単独で 18 人 (45%) に、アジスロマイシン (250 mg/日×5 日) を併用して 22 人 (55%) に投与した後ろ向き研究では、20 人 (50%) の患者は QT 延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者 (37 人 [93%]) は抗ウイルス療薬の投与後、補正 QT 時間 (cQT) が増加した。cQT の延長 (cQT 変化≧60 ms または cQT≧500 ms) が 14 人 (36%) の患者に (10 人が cQT 変化≧60 ms, 7 人が cQT≧500 ms)、2～5 日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33% (6/18) が cQT≧500 ms となり、ヒドロキシクロロキン単独群の 5% (1/22) よりも有意に多かった (p＜0.03)。抗ウイルス薬は、7 人 (17.5%) の患者で ECG の異常により、10 人 (25%) の患者で急性腎不全により中止された[46]。

E．トシリツマブ (アクテムラ)

○トシリツマブの COVID-19 に対する効果に関する諸研究のレヴューでは、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

---

[45] N. I. Mercuro, et. al. Risk of interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 1 (online), 2020.

[46] F. Bessiere, et. al. Assessment of QT intervals in case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiology, May 1 (online), 2020.

や死亡は認められなかった[47]。
［本論文は査読前の preprint。ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。］

○中国の 21 人の COVID-19 重症（17）・危篤（４）患者に、中国の治療プロトコル（6th interim edition）であるロピナビル、メチルプレドニゾロン、その他の対症療法薬、酸素吸入を含む標準治療に、トシリツマブ１回投与（400mg）が追加された。トシリツマブ投与後、数日以内に全症例で体温が正常化し、末梢血酸素飽和度を含む臨床症状も大幅に改善された。酸素療法を実施していた 20 人の患者の 15 人（75%）で酸素投与量を減らすことができ、1 人で酸素投与が不要になった。CT 所見では 19 人（90.5%）の患者で肺の不透明性が改善し、末梢血リンパ球値は、治療前に 85%（17/20）で減少していたが、治療後５日目に患者の 52.6%（10/19）が正常化した。CRP 上昇は 84.2%1（16/19）で有意に減少し、明かな副作用は認められなかった。２人の重篤な患者を含む 19 人（90.5%）の患者はトシリツマブ投与後平均 13.5 日で退院し、残り２名も回復している[48]。

○日本の報告例でも、重症例９例に対してトシリツマブ（400 mg）を投与し、全例で有効であったと報告されている[49]。
［本報告例のでは、ファビピピラビル（８例），ロピナビル／リトナビル（１例），シクレソニド（９例全例）が併用されている。］

F．アナキンラ（組み換え IL-1 受容体阻害剤）
◎COVID-19 のため、中等～高度の ARDS と炎症亢進状態（CRP≧100 mg/L，フェリチン≧900 mg の一方または両方）にあり、ICU 外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法としてヒドロキシクロロキン 200 mg× 2/日の経口投与と（ロピナビル 400 mg＋リトナビル 100 mg）× 2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アンナキラの効果を調べた後ろ向きコホート研究では、３月 17 日～３月 27 日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量（5 mg/kg× 2/日の静注）のアナキンラ投与を受けた 29 人と、

---

47 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.

48 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。］

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

3月10日～3月17日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた16人（標準療法群）を比較した。他に7人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg× 2/日の皮下注）のアナキンナ投与を受けたが、CRP と臨床状態への僅かな効果のため、7日間で中止された。21日目に、高容量アナキンナ群では72%（21/29）が CRP と呼吸状態の改善に至り、17%（5）が人工呼吸管理となり、10%（3）が死亡した。標準療法群では、50%（8/16）で呼吸状態が改善し、6%（1）が人工呼吸管理となり、44%（7）が死亡した。21日目の生存率は、高容量アナキンナ群では72%で、標準療法群の56%より有意に良好だった（p=0.009）。人工呼吸管理に無い生存率は、高容量アナキンナ群では72%で、標準療法群の50%より良好な傾向だった（p=0.15）。菌血症は、高容量アナキンナ群は14%（4/29）で、標準療法群は13%（2/16）だった。アナキンナを中止しても炎症の再興は認められなかった[50]。

☆3月18日からのアナキンラ（100 mg×2/日×3日＋100 mg/日×7日及び標準治療）を投与した重症 COVID-19 患者と、同一施設の COVID-19 患者の中から同じ基準で後ろ向きに選んだヒストリカルな対照患者（標準治療のみ）を前向きに比較したパリの単施設コホート研究では、3月24日～4月6日に52人の連続患者がアナキンラ群、44人が対照群として選択された。人工呼吸のための ICU 入室または死亡は、アナキンラ群では25%（13/52）、対照群では77%（32/44）で、アナキンラ群が有意に少なかった（ハザード比 0.22［95% CI：0.11-0.41］，p<0.0001）。アナキンラの治療効果は、多変量解析においても有意だった（0.22［0.10-0.94］，p=0.0002）。肝酵素上昇がアナキンラ群で13%（7/52）、対照群で9%（4/44）認められた[51]。

［inclusion criteria は、胸部 X 線か CT 上の両肺の肺炎像のある COVID-19 患者、及び SARS-CoV-2 陽性確定患者または胸部 CT 上典型的な肺浸潤影ある患者で、酸素 6 L/分以上において SaO2≦93%または24時間以内に室内気（ambient air）で SaO2 の3%以上の悪化のある酸素3 L/分以上において SaO2≦93%の患者。標準治療として、経口ヒドロキシクロロキン 600 mg/日×10日＋アジスロマイシン 250 mg/日×5日が投与されている。］

○HScore（血球貪食現象スコア：Hemophagocytosis score）陽性で、二次性の血球貪食性リンパ組織球症（sHLH）と診断された8人の COVID-19 患者（ギリシャの7人の ICU 患者と、オランダの1人の一般病棟患者）に対してアナキンラを投与した報告では、ICU の患者は（200 mg/8 h×7日の静注）、昇圧剤の必要性が減少し、肺 X 線写真が改善し、有意に呼吸状態が改善され、HScore が低下した。病棟の患者は（300 mg 1回/日静注）、酸素

---

[50] G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020.
[51] T. Huet, et. al. Anakinra for severe from of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol, May 29 (online), 2020.

の必要性が減少し、顕著に HScore が減少した。ICU 患者は、その後３人死亡したが、敗血症の sHLH 患者の文献上の死亡率（66.7%）よりは低かった[52]。
［血球貪食性リンパ組織球症は、汎血球減少，血液凝固亢進，急性腎傷害，肝胆道系機能障害の特徴を持つ病態。組織球による赤血球，白血球，血小板の貪食が起こる。］

G．イベルメクチン

☆１月１日～３月 31 日に COVID-19 と診断された３国（北米，欧州，アジア）169 病院の 1,408 人の患者に対するイベルメクチン投与群（150 mcg/kg）（704 例）とイベルメクチン非投与例（704 例）の症例対照観察研究［年齢，性，人種・民族，基礎疾患，重症度を適合］では、人工呼吸を必要とした患者の死亡率は、イベルメクチン投与群で非投与群より有意に低く（7.3%対 21.3%，p＜0.001）、全体の死亡率も、イベルメクチン投与群で非投与群より有意に低かった（1.4%対 8.5%；ハザード比 0.20［95%CI：0.11-0.37］，p＜0.0001）[53]。

H．シクレソニド（オルベスコ）

○日本の報告例では、肺炎初期～中期での吸入による３例の改善例[54]，５例中３例[55]が回復など、効果に肯定的な報告が多い。
［シクレソニドは日本で観察研究が進行中。基礎研究では、シクレソニドの SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスに対する複製阻害効果が報告されている。］

I．高用量免疫グロブリン

○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[56]。

---

52 G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020.
53 A. N. Patel, et. al. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 illness. SSRN, April 19 (online), 2020. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524
54 岩渕敬介ほか．COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した３例．日本感染症学会のホームページ（３月２日公開，３月９日一部修正）
55 峯岸幸博ほか．COVID-19 症例に対し、シクレソニドを投与した症例の検討．日本感染症学会のホームページ（５月 13 日公開）
56 W. Cao, et. al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis, March

（2）血清療法

○抗ウイルス薬とソルコーテフの投与を受け、人工呼吸で管理されていた COVID-19 の危篤状態の５人の患者に対して回復期血清（SARS-CoV-2 に対する特異的 IgG 抗体の抗体価 1：1000 以上、中和抗体価 40 以上）400ml を投与したケースシリーズでは、４人の患者で投与後３日以内に体温が正常化し、SOFA スコアが減少し、12 日以内に 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[57]。

○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[58]。

［本論文は査読前の preprint。］

☆最初のウイルス排出確認後、中央値で 21.5 日の時点で、６人の呼吸不全の COVID-19 患者が、回復期血清の投与を受けた。全例で、３日以内にウイルス RNA は陰性となったが、結局は死亡した[59]。

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

（3）ワクチン

A．組み換えウイルスベクター

☆☆中国で開発された５型アデノウイルスをベクターとする組み換え型 COVID-19 ワクチ

---

21 (online), 2020.

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

[58] 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.

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

ン（Spike タンパクを発現）の用量段階型の単一施設非盲検非無作為 Phase I 試験では、18-60 歳の健常人に、低用量（5×10¹⁰），中用量（1×10¹¹），高用量（1.5×10¹¹）のウイルス粒子を筋注した。3 月 16 日～3 月 27 日までにリクルートされた 108 人（51%男性，49%女性；平均年齢 36.3 歳）に、36 人ずつ、低用量，中用量，高用量のワクチンを投与した。ワクチン投与後、7 日以内に少なくも 1 つの有害事象が報告されたのは低用量で 30 人（83%），中用量で 30 人（83%），高用量で 27 人（75%）だった。最も多いワクチン接種部位の有害反応は疼痛で、ワクチン接種者の 58 人（54%）が報告した。最も多い全身性の有害反応は、発熱 50 人（46%），疲労 47 人（44%），頭痛 42 人（39%），筋痛 18 人（17%）だった。全用量において、報告された有害事反応のほとんどは軽症か中等症だった。ワクチン接種後 28 日間の間に重篤な有害事象は認めなかった。SARS－CoV-2 に特異的な抗体と中和抗体はワクチン接種 14 日目に顕著に上昇し（28 日目にかけて上昇）、SARS－CoV-2 に特異的な T 細胞の反応も 14 日目にピークとなった[60]。

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

B．ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン

◎COVID-19 の国による違いは、一部、BCG ワクチン接種による可能性がある。BCG は、広い領域の呼吸器の感染症の防御に効果があったと報告されている。BCG ワクチンに関する政策と、COVID-19 の罹患率や死亡率を比較すると、BCG を普遍的に実施していない国（イタリア，オランダ，米国）は、普遍的で長期の BCG 政策を採っている国に比べて、より深刻な影響を受けていた。普遍的 BCG ワクチンを遅れて始めた国（イラン 1984 年）でも死亡率は高いので、BCG が、接種を受けた高齢者を防御していると考えられる。また、BCG ワクチンによる COVID-19 報告例数の減少も認められた[61]。

［本論文は査読前の preprint。］

◎公的に入手可能な COVID-19 と BCG の世界の状況に関するデータを用いて、BCG ワクチン接種と COVID-19 の罹患率・死亡率の関係を調査した研究では、線形回帰分析では、百万人当たりの COVID-19 の症例数と死亡総数は、BCG ワクチンに関する政策と有意に関

---

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

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

連していた。BCG ワクチン政策で説明できる症例数と死亡数の違いは、12.5%～38%だった。特に、それぞれが症例数と死亡数と有意に相関する各国の平均寿命と 2020 年 2 月と 3 月の平均気温で補正した後も、この影響は有意だった。一方、症例数と死亡数の比は、より弱い影響だった。このことは、BCG ワクチンが死亡率（死亡数/症例数）を下げるより、ウイルスの拡がりや症状の進行を妨げていると考えられた。各国を症例数の増加率で高，中，低の 3 つのカテゴリーに分けた場合、これらのカテゴリーの間で、BCG 政策との高度に有意な相関が認められ、ウイルスの流行の開始時期は大きな交絡因子ではないと考えられた[62]。

［本論文は査読前の preprint。］

☆イスラエルで、3 月 1 日～4 月 5 日に、COVID-19 と同様の咳・呼吸困難・発熱の症状のある患者の鼻腔咽頭検体を PDR 検査の SARS-CoV-2 陽性率は、1979-1981 年生まれの BCG 接種を受けた世代と、1983-1985 年生まれの BCG 接種を受けていない世代の間で、有意な差は無かった［11.7% (361/3,064) 対 10.4% (299/2,869) ; 差 1.3% [95%CI : -0.3%-2.9%、p=0.09］。また、人口 10 万人当たりの陽性率でも有意差は無かった（接種有り群で 121 人，接種無し群で 100 人;差 10 万人当たり 21 人［95%CI : 10 万人当たり -10-50、p-0.15］）。両者で 1 例ずつ重症例があり（人工呼吸 or ICU）、死亡例は無かった[63]。

Ⅲ．感染状況

☆☆☆アイスランドの COVID-19 高リスク者（有症状、最近の高リスク国への旅行、感染者との接触）9199 人に対する検査（1 月 31 日から 3 月 16 日）では、陽性者の 43%は無症状で、10 歳未満（6.7%）の方が 10 歳以上（13.7%）より陽性率が低かった。

一方、PCR 検査による COVID-19 の無症候住民のスクリーニング検査（3 月 16 日～4 月 4 日に約 13000 人の検体採取）では、0.6%～0.8%が陽性だった。10 歳未満の約 600 人の検査では、陽性者はゼロだった[64]。

［人口や人口密度が大きく違うので、日本と直接比較することは難しい。

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

---

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

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

64 D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, April 14 (online), 2020.

☆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）[65]。
［SARS-CoV0-2 は分娩に関して問題は報告されていない[66]（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[67]。

◎シアトルのサーベイランス研究では、1 月 1 日から 3 月 9 日の間にオンライン参加の後、検体を送付した 3524 人の参加者のうち、2353 人が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、２人の子供を含む 25 人（1.1%）に検出された。この 25 人のうち、医療サービスを求めていたのは７人（28%）だけだった[68]。

◎介護施設での施設内感染の報告では、感染者の半数以上が検査時無症状で、これら無症状感染者が施設内感染を広めたと考えられた[69]。

◎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、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）を解析した研究では、serial interval は 4.0 日（95%CI：3.1-4.9）、最も信頼できるデータに限定すれば、4.6 日（95%CI：3.5-5.9）と計算された[70]。
［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

---

65 D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020.
66 米国での新生児の無事も報告されている（S. N. Iqbal, et. al. An uncomplicated delivery in a patient with Covid-19 in the United States. N Engl J Med, April 1 (online), 2020. ）
67 X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.
68 H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.
69 M.M Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.
70 H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020.

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[71]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆エール大学で、米国での SARS-CoV-2 流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの９つのウイルスのゲノムをシークエンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシークエンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、３月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している[72]。

☆広東州の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シークエンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東州の SARS-CoV-2 に感染した個人から 53 のゲノを作製した。疫学的解析と系統解析により広東州への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が増加しているため、COVID-19 の広東州におけるサーベイランスは、なお必要である[73]。

☆☆米英の研究者は、SARS-CoV-2 の変異をリアルタイムに追跡する分析法を開発し、現在

---

[71] 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
[72] J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 1-7, May 28, 2020. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.21
[73] J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, in press. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020,04.023

までに SARS-CoV-2 Spike(S)タンパクの 14 種の変異を同定している。変異は系統発生的に、地理的に、経時的に捕らえられており、選択によって感染性や介入への抵抗で優位なウイルス変異を解明し、早期に警告を発することが出来る。どの変異も正の選択の根拠が評価され、変異の意義が構造的モデルを通じて探索される。緊急で問題なのは、Spike の D614G 変異である。この変異は２月初めに欧州で拡大し始め、新地域に導入されると、直ぐに優性な型となっている。また、複数の系統の感染を示唆する、局所的に流通している系統の組み替えの根拠も存在する[74]。

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

シェフィールドの NHS 財団信託の教育病院では、453 人の SARS-CoV-2 のシークエンスを行い、臨床データと比較検討している。世界と同様に、初期の D614 から、３月末には G614 が優勢になっている。入院患者の母集団が少ないため、検討結果には限界があるが、D614G 変異と入院との相関関係は無かった。ただ、D614G と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関は、弱いながも認められた（P=0.04)。また、G614 は、D614 に比較し、有意に PCR 検査のサイクル閾値を低下させており（p＜0.003)、高いウイルス量を示唆してい

---

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

[D614G 変異は、23,403 の位置の G から A への塩基変化で、183 のシークエンスで７回認められている（４回は欧州での検体、残りはメキシコ，ブラジル，武漢の検体)。７つのうち５つで２つの変異が伴っている。アミノ酸に変化を生じない nsp3 遺伝子中の 3,037 の部位の C から T への変異と、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす（RdRp P323)、14,409 の部位の C から T への変異である。D614 は、spike タンパクのプロトマーの表面に局在しており、近隣のプロトマーと接触を形成する。電顕での構造から考えると、D614 の側鎖は近傍の T859 と水素結合を作る可能性があり、それは、S1 ユニットの１つのプロトマーのアミノ酸残基を S2 ユニットの１つのプロトマーと接合させる。Spike タンパクのこれらの２ヶ所は２塩基のフーリンと S2 の開裂の部位の両者を１くくりにし、S1 と S2 の相互作用を弱め、ウイルス膜に結合した S2 からの S1 の排出を促進すると考えられる。また、受容体結合領域が上向きの立体配座をとる場合（ACE2 と作用するのに必要)、D614 と T859 の距離が変化し、上向きのプロトマーと下向きのプロトマーでのこれらの距離の差が、他のプロトマー間での距離よりよりも若干長いため、spike 三量体の動態における立体配座の変化を微妙に変動させた可能性もある。

一方、D614 は、SARS-CoV Spike の免疫的に優性な抗原決定基（$S_{597\text{-}603}$）に埋め込まれている。このペプチドは非常に高い抗体反応性を持ち（64%)、SARS-CoV 感染患者からの回復期血清で長期間、B 細胞に記憶された。このペプチドに対する抗体は、in vitro でもマカク猿でも、抗原決定基のシークエンスに依存した機序による antibody-dependent enhancement（AED）を起こしたが、SARS-CoV で ADE を起こした最小のコア抗原決定基は（SARS-CoV $S_{597\text{-}603}$）は、中和抗体が標的とするペプチド（$S_{604\text{-}625}$）の直ぐ近位にある。この ADE の標的ペプチドは、SARS-CoV での SARS-CoV-2 D614 の該当箇所である $S_{611\text{-}617}$ と同一で、これに対する抗体も受容体結合領域と ACE2 との相互作用を強めるような Spike の構造変化起こすのではないかと懸念される。]

る。]

☆1 人の感染者からの感染の拡大状況を調査するため、接触例の面接追跡調査を重ねた上、感染のリンクを全ゲノム解析によって確認していったドイツの研究では、1 人の中国からの業務上の旅行者から、4 代の感染によって 16 人が感染し（多くは無症状か軽症）、2 代目の基本にウイルスゲノムに変異が生じ、また、4 代目の 1 例でも変異が認められた。潜伏期の中央値は 4.0 日（IQR：2.3-4.3）で、発症時期の間隔（serial interval）の中央値は 4.0 日（3.0-5.0）だった。感染は 1 例（恐らく 5 例以上）で発症前に起こっていて、発症日に 4 例（恐らく 5 例以上）で起こっていた。残りは発症後か不明だった。2 次感染率は 75.0%（3/4, 95%CI：19.0-99.0）で一般的な隔離が行われていた家庭内感染だった。隔離までだけ一緒だった家庭内接触では 10.0%（2/20, 1.2-32.0）だった。非家庭内の濃厚接触では 5.1%（11/217, 2.6-8.9）だった[75]。

［ハイリスク群（感染者との 15 分以上の接触，感染患者から PPE 無しに 2 メートル以内で働いた医療従事者）は、14 日間の家庭内隔離（stay at home in quarantine）を命じられた。］

☆4 月 10 日・11 日（一部の自宅採血では 13 日・14 日）にロサンゼルス地区で、年齢，人口，人種等で割り当てて無作為に検体を集めて行った抗体検査（感受性 82.7%［95%CI:76.0-88.4］，特異性 99.5%［99.2-99.7］）によるスクリーニングでは、1952 人の招待者のうち、1702 人（87.2%）が同意し、865 人（50.9%）が検査を実施した（2 例はキットの不備で除外）。研究対象となった 863 成人の 60%が女性，55%が 35-54 歳，58%が白人，43%が年間世帯収入＄100,000 超だった。13%が熱と咳があり、9 %が熱と息切れがあり、6 %が嗅覚・味覚消失の症状があった。35 人，4.06%（2 項分布 CI：2.84-5.60）が陽性だった。陽性率は人種，性，収入でバラつきがあった。人口統計や世帯収入により加重補正した陽性率は 4.31%（bootstrap CI:2.59-6.24）だった。検査の感受性と特異性で補正した、非加重及び加重陽性率は、それぞれ、4.34%（2.76-6.07），4.65%（2.52-7.07）だった[76]。

☆4 月 2 日から 4 月 29 日にコネチカット州南部で行った妊婦のスクリーニング検査では、対象となった 782 人のうち、12（1.5%）は既に COVID-19 と診断されていて、残る 770 人が PCR 検査の対象となった。3.9%（30/770）が SARS-CoV-2 陽性で、そのうち、22 人（73.3%）は無症状だった。無症状患者の中での感染率は 2.9%（222/756）で、前半の 2 週間（4 月 2 日～15 日）の 0.6%（2/355）から後半の 2 週間（4 月 16 日～29 日）の 5%

---

[75] M. M. Böhmer, et. al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis May 15 (online), 2020.

[76] N. Sood, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angels county, Calfornia, on April 10-11, 2020. JAMA May 18 (online), 2020.

(20/401)に増加した。一方、症状のあり陽性の患者の全患者における比率は、1.4%(5/365)から 0.7%（3/405）に減少した。症状のあった患者の 47%（8/14）が陽性だった。陰性だった患者が症状を呈することはなかった[77]。

◎ニューヨーク都市部での急速なウイルスの感染拡大の基礎にある早期の感染の事実を同定するため、マウント・サイナイの研究者は、治療を求めている患者の COVID-19 の起因ウイルスのシークエンスを行った。84 の異なる SARS-CoV-2 ゲノムの系統発生解析により、多発性の独立した、しかし孤立した、主として欧州や米国の他の地域からの導入が認められた。更に、ニューヨーク都市部内の異なる地区に住んでいる患者に認められている関連ウイルスのクラスターによって、SARS-CoV-2 の市中感染の根拠が認められた[78]。

Ⅳ．免疫

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

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

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

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

さらに、高 NLR 高 IgG の患者と高 NLR 低 IgG の重症患者は、低 NLR 低 IgG の重症患者に比較して IL-2，IL-6，IL-10 等の炎症性サイトカインのレベルが高く、CD4+細胞数が減少していた（p<0.05）。死亡例は、高 NLR 高 IgG と高 NLR 低 IgG の患者だけだった[79]。

［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。］

---

[77] K. H. Campbell, et. al. Prevelence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.
[78] A. S. Gonzalez-Reiche, et. al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. Science, May 29 (first release), 2020.
[79] 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

☆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[80]。
［本論文は査読前の preprint。］

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

[80] 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.

IgG について 60.0%対 26.3%, p=0.048)。IgG の弱応答者は、強応答者に比べ、ウイルス消失率が有意に高かった（56.6%対 9.1%，p=0.011）[81]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆中国の SARS-CoV-2 陽性患者 173 人を対象とした研究では、抗体陽転率は、全抗体, IgM, IgG の各々について、93.1%，82.7%，64.7%だった。抗体陰性の 12 人は、発症後十分な期間を経た検体が無いからと考えられた。全抗体, IgM, IgG の各々の抗体陽性までの期間は、11 日，12 日，14 日だった。最初の 1 週間の抗体出現率は 40%以下だったが、急速に上昇し、15 日目には全抗体 100%，IgM 94.3%，IgG 79.8%だった。これに対し、RNA 検出率は、7 日目より前の検体では 66.7%（58/87）だったが、15-39 日目の検体では、45.5%（25/55）だった。RNA と抗体検出の両方を用いると、発症後 1 週間以内（p=0.007）を含め、診断率が向上した（p<0.001）。全抗体の高い抗体価は、単独で重篤な臨床経過と相関した（p=0.006）[82]。

◎SARS-CoV-2 に PCR 検査陽性の 24 名の患者についての研究では、IgM 抗体が陽性化したのは、症状発現から平均 12 日目（最短 7 日，中央値 12 日）で、IgG 抗体が陽性化したのは、平均 11.6 日（最短 7 日，中央値 12 日）だった。最終的には全例で、陽性が確認された[83]。

☆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[84]。

◎ウイルスが消失し退院した 14 人の患者（新規退院患者 8 名、退院 2 週後の退院 6 名）の血液検体を用いた研究では、8 人の新規退院患者に SARS-CoV-2 に特異的な液性・細胞性免疫が認められ、また、6 人の退院後 2 週間の患者に IgG 抗体の高い抗体価を認めた。14

---

[81] W. Tan, et. al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382
[82] J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infest Dis, March 28, 2020.
[83] 高久ら．新型コロナウイルス肺炎患者における抗体検査陽性化時期の検討．日本感染症学会ホームページ（4 月 28 日公開）
[84] 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.

人のうち、13 人の血清に、擬似ウイルス侵入検査における中和活性を認めた。特に、中和抗体の抗体価とウイルス特異的 T 細胞数の間には、強い相関が認められた[85]。

◎285 人の COVID-19 患者の検討では、発症後 19 日目までに 100%の患者で抗ウイルス IgG 抗体が認められた。陽性化過程を観察できた 26 例では、陽性化時期の中央値は IgG も IgM も発症後 13 日で、IgG と IgM が同時に陽性化する場合（9/26）、IgM が先行する場合（7/26）、IgG が先行する場合（10/26）に分かれた。IgG も IgM とも抗体価は陽性化後 6 日以内にプラトーとなった。臨床症状と画像で COVID-19 を強く疑われながら PCR 検査では 2 回連続で陰性だった 52 人の患者で抗体を調べると、4 人が陽性だった。164 人の濃厚接触者のクラスターのスクリーニングでは、16 人が PCR 検査で陽性で、残りの 148 人は PCR 検査で陰性で無症状だった。30 日後までに行われた抗体検査では、16 人の PCR 陽性者の全員と 148 人の PCR 陰性者のうち 7 人が抗体陽性で、PCR 検査だけでは 4.3%（7/164）の濃厚接触者の感染が見過ごされていた。抗体陽性者のうち 10 人は無症状だった[86]。

○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[87]。

☆149 人の回復した COVID-19 患者の血清（入院は 11 例。発症後期間の平均が 39 日で集められた）の中和抗体の研究では、50%中和力価（NT_{50}）は様々で、33%（49 人）では検出不能，79%（118 人）が 1:1000 以下で、1%（2 人）だけが＞1:5000 の力価だった。抗受容体結合領域（RBD）・S タンパク IgG 抗体のレベルと NT_{50} は強く相関した。また、中和活性は、年齢，症状の長さ，症状の重症度と相関した。より長い症状のあった入院例では、非入院例に比べて高い平均中和活性であった（p=0.0495）。抗体のクローニングでは、受容体結合領域に特異的な記憶を持つ B 細胞の増殖したクローンが認められたが、異なる個人の間で近似した抗体（2 種の B 細胞で 99%と 92%のアミノ酸シークエンスが同一）を発現していた。血清力価が低いにもかかわらず、RBD の 3 つの異なる抗原決定基を認識する抗体は、数 ng/mL の 50%阻止濃度（IC_{50}）で、中和活性を示した[88]。

---

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

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

[87] 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.

[88] D. F. Robbiani, et. al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619

[回復した患者の大部分は、低いレベルの中和抗体し持っていない。しかし、検査した全患者で、抗ウイルス活性を持った、稀な、循環する、受容体結合領域に特異的な抗体が認められた。このような抗体を産生させるよう設定されたワクチンは広く有効であると考えられる。]

☆英国の研究では、SARS-CoV-2 Spike (S) 糖タンパクと反応する抗体を検出する幅広い検査で、新型ウイルスに未感染・未暴露の人に、このウイルスに対する事前の免疫が認められた。SARS-CoV-2 の S タンパクに反応する抗体（IgG 抗体のみ）は、SARS-CoV-2 には未感染であるが最近ヒト・コロナウイルス（HCoV）に感染した人の血清において、高感度フローサイトメトリーで検出され、S2 サブユニットを標的としていた。一方、SARS-CoV-2 への感染では、発症後 6 週間の観察期間を通じて、IgM 抗体, IgA 抗体とともに、より高い力価の SARS-CoV-2 の S タンパクと反応する IgG 抗体を認めた。HCoV 患者の血清も、様々に SARS-CoV-2 の S タンパクやウイルス殻と反応したが、通常の酵素免疫検査法（ELISA）の S1 サブユニットや S タンパクの受容体結合領域とは反応しなかった。特に、HCoV 患者の血清は、SARS-CoV-2 S タンパクに結合する IgG レベルに応じて、また、COVID-19 患者の血清に匹敵する効果で、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した[89]。

（2）細胞性免疫

☆☆452 人の COVID-2 患者を解析した武漢の研究では、重症例（286）は、非重症例（166）と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球／リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった（全て $p<0.001$）。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー（プロカルシトニン，フェリチン、CRP 等）と炎症性サイトカイン（TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等）の顕著に上昇していた（全て $p<0.001$）。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞（CD3+CD19-）と NK 細胞（CD3-/CD16+CD56+）数が低下していて、重症例（27）では、非重症例（17）に比較して低下が著しかった。ヘルパーT（Th）細胞（CD3+CD4+）数と抑制性 T（Ts）細胞（CD3+CD8+）数の両方が減少していて、特にヘルパーT 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた（$p<0.027$）。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーヴ・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（$p<0.04$）[90]。

---

[89] K. Ng, et. al. Pre-existing and *de novo* humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414

[90] C.Qin, et. al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in

◎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[91]。
［本論文は査読前の preprint。］

○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[92]。
［本論文は査読前の preprint。］

○SARS-CoV-2 感染症の患者では、NK 細胞と細胞障害性（CD8+）T 細胞の数が顕著に減少し、NK 細胞と CD8+T 細胞の機能も低下が認められた。治療後の回復期では、NK 細胞と CD8+細胞の数は回復し、機能も回復した[93]。

◎単一細胞 RNA シークエンスによる、健常人と様々な重症度の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中（BALFs）の免疫細胞の研究では、重症患者の BALFs では、中等症患者に比べて、マクロファージと好中球の割合が多く、骨髄性樹状細胞, 血漿樹状細胞, T 細胞の割合が低かった。重症患者の BALBs には、前炎症性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者の BALBs では CD8+T 細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加した CD8+T 細胞を認めた。BALBs 中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1 と CXCR2 を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3 と CXCR6 を介して T 細胞を引きつけるケモカインを産生していると考えられた[94]。

Wuhan, China. Clin.Infect Dis, March 12, 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248
[91] 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
[92] 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
[93] M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.
[94] M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with

☆☆20 人の COVID-19 回復期患者の血清を用いた HLA クラスⅠとクラスⅡの抗原決定基のプールを用いた研究では、SARS-CoV-2 に特異的な CD8+と CD4+T 細胞が、それぞれ 70%（14／20）、100%（20／20）同定された。多くのワクチン開発の主要な標的である Spike タンパクに対する CD4+T 細胞の応答は強く、抗 SARS-coV-2 IgG 及び IgA 抗体の抗体価の程度と相関していた。CD4+T 細胞は、11-27%で、M タンパク，Spike，N タンパクにも応答しており、また、その他では nsp3, nsp4, ORF3a, ORF8 などに応答していた。CD8+T 細胞の場合、Spike と M 、また、少なくとも 8 つの SARS-CoV-2 の ORFs は認識されていた。重要なのは、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞は、ウイルス未感染の健常人の 40-60%に認められ、市中の風邪コロナウイルスと SARS-CoV-2 の間で交差反応する T 細胞の認識が示された[95]。

☆☆上海の 326 人の COVID-19 確定例の患者の臨床的，分子生物学的，免疫学的データを用いた研究では、112 の検体と GISAID のシークエンス・データから組み立てられた SARS-CoV-2 のゲノム・シークエンスは、安定した進化を示していて、武漢での流行の初期に、異なる暴露機会のあった 2 つ主要な系統があると考えられた。しかし、2 系統のウイルスの毒性と臨床での帰結は同様だった。COVID-19 の極だった特徴は進行性のリンパ球減少で、特に重症・重篤な患者で顕著だった（入院後初回検査，p=0.000001）。CD3+T 細胞が最も影響を受けており（p=0.000001），CD4+T 細胞（p=0.000001）や CD8+細胞（p=0.00001）も同様であった。特に、T 細胞の有意の減少は、重篤な症例だけでなく、無症状，軽症，中等症の患者でも認められた（CD3+T 細胞，p=0.013；CD8+T 細胞，p=0.004）。CD3+T 細胞は、発症後、病状の増悪とともに減少していき（p<0.05）、CD4+T 細胞でも CD8+T 細胞でも同様の傾向が認められた。多変量解析では、年齢（p=0.002）と入院時リンパ球数（p=0.002）が独立した重症化因子であり、併存疾患は有意な因子ではなかった。サイトカインでは、IL-6（p<0.000001）と IL-8（p<0.00001）の上昇が顕著で、特に、これらの値とリンパ球数は逆相関した。発症後 6-10 日目の IL-6 値（p=0.001）と 16-20 日後の IL-8 値（p=0.006）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった[96]。
[COVID-19 の重症度は、リンパ球減少やサイトカイン・ストームなどの主として宿主側の因子によって決まっており、ウイルスゲノムの違いは、臨床的帰結に大きな影響を与えていなかった。]

COVID-19. Nature Med, May 11 (online), 2020.
[95] A. Grifoni, et. al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell, May 14 (online), 2020.
[96] X. Zhang, et. al. Viral host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, May 20 (online), 2020.

（3）サイトカイン

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

☆☆発症後 8～12 日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症の 50 人の患者を対象にして、免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫分析を行ったところ、重症・危篤の患者では、タイプⅠインターフェロンの機能が大きく損なわれており、その特徴は、インターフェロンの低い産生と活性、続くインターフェロン刺激遺伝子の低下調節（downregulation）だった。このことは、持続的な血中ウイルスの量と、部分的には転写因子である NFκB による炎症性反応の悪化と関連していた。また、TNF-α と IL-6 の産生とシグナリングの増加、内因性免疫ケモカインの増加の特徴も認められた[97]。

［本論文は査読前の preprint。］

☆☆８人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シークエンス解析を行ったところ、COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健常な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2 感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。インターフェロンの不十分な反応を引き起こすSARS-CoVに比べ、SARS-CoV-2は無数のインターフェロン刺激遺伝子（ISGs）の発現を強く引き起こした。これらの ISGs は免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞分画の推定で、活性化された樹状細胞と好中球の増加が認められた[98]。

Ⅴ．病態

（1）臨床像：中国

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

---

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

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

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[99]。

☆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[100]。

◎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

---

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

[100] 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。］

者 47 人では、入院期間の中央値は 10 日（IQR7.0-14.0）だった[101]。

◎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[102]。

◎武漢の COVID-19 の致命リスク（case fatality risk，発症後に死亡する確率）は 1.4%（95%CI：0.9-2.1%）と計算され、2020 年 2 月 29 日における生の致命リスク 2.9%（死亡者数 2196／症例数 48557）や近似値 11%（死亡数 2196／死亡数 2196＋回復者数 17572）よりも実質的に低かった。30-59 歳の患者は、30 歳未満や 59 歳超の患者と比較して、発症後、0.6 倍（95%CI：0.3-1.1）及び 5.1 倍（95%CI：4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60 歳では、４%／歳）[103]。

☆ダイアモンド・プリンセス号から 12 の地域の病院に搬送された 70 人（年齢の中央値 67 歳）の COVID-19 患者の検討では、主な症状は熱（64.7%），咳（54.3%），疲労感（24.3%）だった。43 人（61.4%）に肺炎が認められた。高体温，高心拍数，高呼吸数，高 LDH，高 AST，高 CRP，低アルブミン，低リンパ球が肺炎の存在と相関していた。スリガラス状陰影が肺炎患者の 97.7%で認められた。患者は、ニューラミニダーゼ阻害剤（20%），ロピナビル／リトナビル（32.9%），シクレソニド吸入剤（11.4%）の投与を受けた。人工呼吸と ECMO は、それぞれ 14 人（20%），２人（2.9%）で行われ、２人が死亡した。挿管期間の中央値は 12 日だった[104]。

［COVID-19 流行時に地域の病院に搬送された患者は重症で、密接なモニタリングが必要

---

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

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

103 J. T. Wu, et. al. Estimation clinical severity of CPVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Med, 26, 506-510, April 26, 2020.

104 H. Kato, et. al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J Infect Chemother, May 13 (online), 2020.

だった。COVID-19 の重症度は肺炎の有無によっていて、高 LDH，高 AST，高 CRP，低アルブミン，低リンパ球数は、肺炎の予測因子と考えられた。COVID-19 流行時に、地域の病院が、これらの患者を受け入れ、治療するのは難しく、多数の患者を管理するには重症度の評価が重要である。]

☆上海の 16 地区の 25 病院の発熱外来に 1 月 17 日～2 月 16 日までに受診した 53,617 人を対象とする多施設観察コホート研究では、1,004 例（1.9%）が COVID-19 疑い例とされ、その後 188 例（全例の 0.4%，疑い例の 18.7%）が確定例と診断された。ウイルス暴露の既往（オッズ比 4.16 [95%CI : 2.17-6.33, p＜0.0001]），疲労感（オッズ比 1.56 [1.01-2.41]，p=0.043），白血球数＜4,000/μl（オッズ比 2.44 [1.28-4.64]，p=0.0066），リンパ球数＜800/μl（オッズ比 1.82 [1.00-3.31]，p=0.049），スリガラス様陰影（オッズ比 1.95 [1.32-2.89]，p=0.0009），両肺の異常（オッズ比 1.54 [1.04-2.28]，p=0.032）が COVID-19 確定例の独立したリスク因子だった[105]。

（2）臨床像：米国・欧州

☆ニューヨークでの 18 歳以上の PCR 検査で COVID-19 が確定した最初の 393 例の患者のケースシリーズ（3 月 5 日から 3 月 27 日）では、平均年齢 62.6 歳、男性 60.6%で、35.8%が肥満だった。多い症状は、咳（79.4%）、発熱（77.1%）、呼吸困難（56.5%）、筋肉痛（23.8%）、下痢（23.7%）、悪心・嘔吐（19.1%）でった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130 人（33.1%）が挿管され、そのうち、43 人（33.1%）しか抜管されていない。40 人（10.2%）が死亡し、260 人（66.2%）が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇（フェリチン、Dダイマー、CRP、プロカルシトニン）がより多く認められ、また、循環器作動薬投与（94.5%対 1.5%）、心房性不整脈（17.7%対 1.9%）を含む合併症、新たな腎置換療法（13.3%対 0.4%）が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が 10 倍高かった[106]。

☆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

---

[105] B. Mao, et. al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. Lancet Digital Health, May 14 (online), 2020.

[106] P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVOD-19 in New York City. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.
[論文では、中国との人工呼吸器装着率の違いについて、肥満が多いこと、この病院の早期挿管の方針、米国の入院医療が比較的重い症例だけに限られる制度、等を挙げている。]

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[107]。

☆☆☆コロンビア大学に関連するニューヨークの２つの病院での、３月２日～４月１日までに入院した、重篤な状態（critically ill）にある COVID-19 確定患者を対象とする前向きコホート研究では、同期間に入院した COVID-19 確定患者 1150 人（年齢の中央値 62 歳［IQR：51-72］，171［67%］が男性）のうち、257 例（22%）が重篤な状態だった。82%（212/257）が少なくも１つの慢性基礎疾患があり、最も多いのが高血圧 63%（162/257）と糖尿病 36%（92/257）だった。46%（119/257）は肥満だった。４月 28 日までに、39%（101/257）が死亡し、37%（94/257）が在院していた。79%（203/257）が中央値 18 日（IQR：9-28）の人工呼吸器管理を受け、66%（170/257）が昇圧剤の投与を受け、31%（79/257）が腎代替療法を受けた。在院中に悪化するまでの期間の中央値は３日（IQR：1-6）/10 年増）だった。多変量解析では、高齢（補正ハザード比 1.31［95% CI：1.09-1.57］），慢性心疾患（1.76［1.08-2.86］），慢性肺疾患（2.94［1.48-5.84］）．IL-6 高値（1.11［1.02-1.20］/１分位数増），D ダイマー高値（1.10［1.01-1.19］/１分位数増）が独立に在院死と相関した[108]。
［重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理，または 15 L/min 以上の酸素投与を受けた患者。］

☆１月 20 日から３月 16 日までにロンバルディア地域（イタリア）の ICU に入院した 1591 人の患者では、平均年齢 63 歳（IQR：56～70 歳）、82%（1304 人）が男性だった。68%（709/1043）が少なくとも１つの合併症を持ち、49%（509）に高血圧があった。99%（1287/1300）が呼吸補助を受け、88%（1150）に人工呼吸器が装着された。３月 25 日の時点で 58%（920/1591）が未だ ICU に入っており、16%（256）が ICU から退室し、26%

---

107 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.
108 M. J. Cummings, et. al. Epidemiology, clinical course, and outcome of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet, May 19 (online), 2020.

（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[109]。

☆英国のプライマリ・データを用いた研究では、1 月 28 日～4 月 4 日までに SARS-CoV-2 検査を受けた 3802 例中、587 例で陽性だった。多変量解析では、性，年齢，人種，居住地域，社会経済状況，肥満，慢性腎疾患（他の基礎疾患は有意な相関無し）に、SARS-CoV-2 陽性率との間で有意な相関を認めた。特に、喫煙者では、非喫煙者と比較し、陽性率が有意に低かった[110]。

SARS-CoV-2 陽性率		補正オッズ比（95%CI）	p 値
男性 18.4%（296/1612）	女性 13.3%（291/2190）	1.55（1.27-1.89）	p<0.0001
40-64 歳 18.5%（243/1316）	18 歳未満 4.6%（23/499）	5.36（3.28-8.76）	p<0.0001
黒人 62.1%（36/58）	白人 15.5%（388/2497）	4.75（2.65-8.51）	p<0.0001
都市部 26.2%（476/1816）	田舎 5.6%（111/1986）	4.59（3.57-5.90）	p<0.0001
貧困 29.5%（197/668）	裕福 7.7%（143/1855）	2.03（1.51-2.71）	p<0.0001
肥満 20.9%（142/680）	正常体重 13.2%（171/1296）	1.41（1.04-1.91）	P-0.0090
慢性腎疾患 32.9%（68/207）	慢性腎疾患無し 14.4%（519/3595）	1.91（1.31-2.78）	p<0.0001
喫煙者 11.4%（47/413）	非喫煙者 17.9%（201/1125）	0.49（0.34-0.71）	p=0.0010

◎ドイツにおける 10 人の COVID-19 患者（年齢の平均値 79 歳［64-90］，男性 7 人）の剖検例の検討では、主要な組織学的所見として、全例（人工呼吸を行っていない 6 例を含む）で、様々な段階の（ARDS と相関した）広範な肺胞損傷が認められた。広範な肺胞損傷は、全葉で認められたが、明らかに不均一で、中肺野と下肺野に強かった。膜状のヒアリン形成，肺胞内浮腫，肺胞中隔の肥厚，血管近傍のリンパ球・形質細胞浸潤など、滲出性の急性前期の広範な肺胞損傷の所見が一貫して認められた。明らかな線維芽細胞の増殖を伴う器質化期の広範な肺胞損傷，間質の肥厚と肺胞の崩壊へと進展する肺細胞の過形成，点状のリンパ球浸潤が主要な所見だった。器質化している広範な肺胞損傷の領域では、反応性の骨性や扁平上皮性の異形成が認められた。1 人の患者では完全な線維化が広がっていて、肺実質の完

109 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.

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

全破壊へと向かっていた。他の患者では、２次感染か誤飲を示唆する少量の好中球浸潤が認められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、４人と２人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2 は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR 検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった[111]。

☆☆３月１日～４月 11 日にルイジアナ州のヘルス・システムで認められた SARS-CoV-2 に PCR で陽性になった 3481 人の COVID-19 患者（60.0%が女性；70.4%が非ヒスパニック系黒人，29.6%が非ヒスパニック系白人）を対象とする、黒人患者と白人患者の入院率と死亡率に関する後ろ向きコホート研究では、黒人の方が肥満，糖尿病，高血圧，慢性腎疾患の有病率が白人より高かった。39.7%（1382 人）の COVID-19 患者が入院したが、そのうちの 79.6%は黒人だった。多変量解析では、黒人，年齢の増加，Charlson Comorbiddity Index（疾病の重症度の指標），医療保険（Medicare か Medicaid か），低所得の地域、肥満が入院の可能性を上げる要因だった。COVID-19 で死亡した 326 人のうち、70.6%が黒人だった。生存期間解析（time-to-event analysis）では、年齢の増加，呼吸数の増加；高乳酸値，高クレアチニン値，高プロカルシトニン値；血小板減少，リンパ球減少が、高い在院死と相関していた。しかし、黒人は単独では、高い死亡率と相関していなかった（白人に対するハザード比 0.89［95%CI：0.68-1.17］）[112]。

（３）循環器障害

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人（年齢の中央値 63 歳、男性 83%）に ST 上昇が認められ（初診時 10 人（56%）、入院中８人）、６人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人（78%）のうち、５人（36%）は正常な左室駆出率で、そのうちの１人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた８人（57%）のうち、５人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1 人は心エコー未検査）。びまん性の ST 上昇が認められた４人（全体の 22%）のうち、３人（75%）は正常な左室駆出率と壁運動であったが、１人は駆出率 10%で、全体的な壁運動の低下が認められた。９人（50%）が冠動脈造影を行い、６人（67%）に閉塞性疾患が認められ、５人（56%）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された８人（44%）は、他の

111 T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, May 21 (online), 2020.
112 E. G. Prince-Haywood, etr. al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med, May 27 (online), 2020.

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[113]）。

［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[114]。］

☆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
画像上の多発性斑状陰影とス	64.6%（53/82）	4.5%（15/334）	p <0.01

113 S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.
114 R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

リガラス状陰性			
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[115]。

☆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
生存者	TnT（中央値	0.011	0.010［0.007-	0.013［0.007-	P=0.96

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

	ng/ml［IQR］)	［0.007-0.016］	0.019］	0.022］	
	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[116]。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある[117]。
［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[118]。
［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[119]。

---

116 T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.
117 D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.
118 Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.
119 O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

○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）[120]。

◎カリフォルニア北部の 43,017,810 人の患者のデータを用いた研究では、１月１日～３月３日に心筋梗塞により入院したのは 1,051 人（4.1/10 万/週）だったが、４月８日～４月 14 日では 61 人（2.1/10 万/週）で、52%（95%CI:0.40-0.68，p<0.001）に減っていた。減少は、ST 上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）でも（0.51[95%CI：0.38-0.68]）、ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）でも（0.60［0.33-1.08]）同様だった。COVID-19 流行中の発生率を流行前と比較した場合のの減少は、2020 年の COVID-19 流行期を 2019 年の同時期と比較した場合にも同様に認められた。COVID-19 がカリフォルニア北部で初めて報告された３月４日から４月 15 日までに急性心筋梗塞で入院した患者では、冠動脈疾患，急性心筋梗塞，経皮的冠動脈治療の既往のある割合が、COVID-19 の流行前と比較して低下していた。しかし、COVID-19 流行期に入院した患者の人口構成，入院時のバイタル・サイン，受診時やピークのトロポニンＩの値，合併症の状況は、2020 年の COVID-19 流行前や 2019 年の１月１日～４月 15 日までに入院した患者と、同様であった[121]。

○イギリスの或る地域の救急隊が、2018 年１月 10 日～2020 年４月 19 日までに ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と脳血管障害のために出動した週毎の回数を調査したところ、都市閉鎖に関し、平均出動回数の前年同時期と比較した変化は、STEMI で-9.1（95% CI：-21.8-3.6，p=0.17)、脳血管障害で-21.7（-47.6-4.2，p-0.11）で、都市閉鎖による出動の中断が起こったという根拠は僅かだった[122]。

☆216 例の SARS-CoV-2 陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)に aPTT の延長を認めた。その中の 35 例（年齢の中央値 57 歳，24 人が男性）では、１例で肺梗塞

---

120 E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.
121 M. D. Solomon, et. al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med, May 19 (online), 2020.
122 J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020.

が確認され、１例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかった。第 VIII 因子と第 IX 因子の低下している症例はなく、５例で第 XI 因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第 XII 因子は、16 例で 50 IU/dL 以下だった。ループス・アンチコアグラント検査では、34 例中 31（91%）で陽性で、全陽性検体は、50:50（検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成）で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった（p<0.001）[123]。

［ループス・アンチコアグラント検査は２法を用いていて、DRVVT (dilute Russell's viper venom time) と lupus anticoagulant–sensitive aPTT の両方陽性が 53%（18/34）、前者のみが 21%（7/34）、後者のみが 18%（6/34）であった。文献上、540 人の検体のループス・アンチコアグラント検査では、aPTT が 30 秒以上であった 43 人（8%)のうち、11 人(26%, 11/43）が陽性だったとされている。

aPTT 延長を認める COVID-19 患者の大部分（91%）がループス・アンチコアグラント陽性で頻繁に第 XII 因子の低下を伴っていたが、それらは出血傾向と関連する所見ではないため、aPTT 延長があっても血栓症防止のための抗凝固療法を控えるべきではないとしている。また、実質的に第 VIII 因子（aPTT を短縮する）が上昇している患者の中にも aPTT 延長を認める患者がいたことに注目すべきとしている。］

☆３月 23 日から４月４日までに ICU に入院した COVID-19 確定例患者の中で、５人の患者に著しい循環動態の不安定が認められ、そのうち４人に急性右室不全に基づく心停止が認められた。１例は喘息の既往のある BMI34 の 42 歳男性で、低酸素血症を伴う呼吸不全で人工呼吸のために ICU に入院した。臨床検査で注目すべきなのは、B タイプのナトリウム利尿ペプチド，トロポニン，D ダイマーが正常レベルだったことだった。血液凝固亢進の既往・家族歴もなく、静脈血栓予防にエノキサパリンの投与を受けていた。以前の外来での心エコーでは、両心室の大きさと機能は正常であった。ICU 入院後８日目に、この患者は急に低血圧となり急速に無脈性電気活動を伴う心停止へと至った。心肺蘇生、エピネフリンと血栓溶解剤の静注を受け、自発的な循環は回復した。心エコーでは、急性の右室拡張と収縮期の機能障害が認められ、続く CT で左肺動脈を閉塞する血栓塞栓が認められた。５人の患者は、急性の心性肺を起こしたため、著しい循環動態の不安定性が認められた。４人の患者で、無脈性電気活動を伴う心停止が起こり、５月１日までに３人が死亡した。１例では、心停止のない急性肺性心が起こったが、この患者の状態は、血栓溶解療法によって改善した。著しい循環動態の不安定性が認められた時点で、１人の患者は、非クエン酸系の抗凝固療法プロトコルにより、ヘパリンの静注による治療的な抗凝固療法を受

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

けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた[124]。
［急性肺血栓塞栓症は、このような患者の右室不全の最も考え得る原因であるが、これらの患者では、全症例で肺の血栓塞栓を明確に認めたわけではなかった。閉塞性ショックを起こす肺性心は、COVID-19 の危機的患者の鑑別診断に加えるべきである。］

☆COVID-19 患者の４人に、急性四肢虚血が認められた。そのうち、２人は併存疾患があった（鎖骨下動脈のステントと心房細動）が、他の２人は若くて活動的で、特に併存疾患は無かった。両患者とも、入院時に D ダイマーが 9000 ng/mL 以上で、予防的な低分子ヘパリンの投与を受けていた。一方は、人工呼吸を受けている 53 歳の男性で、急性大動脈血栓症のために両下肢の虚血を起こしていた。大腿部より緊急の血栓摘出術が行われ、足首のパルスは回復した。動脈の精査では、肉眼的な動脈硬化は認められなかったが、血栓摘出術の２時間後に血栓が再発し、術後２日目に死亡した。もう１人は 37 歳の男性で、鼻カヌラの酸素投与を受けていたが、左上肢の急性虚血を起こした。超音波検査で上腕動脈の分岐部に血栓を認め、２日間の未分画ヘパリンの投与後、急性阻血は解消した[125]。
［若くて健康そうに見える患者でも、COVID-19 では血管系の合併症を起こす。］

☆12 例の COVID-19 確定例（年齢の中央値 73 歳［52-87］，男性９例，院内死 10 例）における剖検・死後 CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50%），喘息または慢性閉塞性肺疾患（25%）が最も多い併存症だった。剖検で、58%（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が４人の患者死亡の直接原因だった。死後 CT では、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、８人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺に SARS-CoV-2 RNA が高濃度で認められた。ウイルス血症は 10 人の患者のうち６人に認められ、12 人の患者のうち５人に肝臓，腎臓，心臓の高いウイルス RNA 力価を認めた[126]。

☆☆７例の死亡した COVID-19 患者の肺と、インフルエンザ感染による ARDS で死亡した患者７例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い 10 例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19 やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍への T 細胞の浸潤を伴う広範な肺胞損傷だった。COVID-19 患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細

---

[124] C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.
[125] P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.
[126] D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19 患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19 患者の肺毛細血管の平均微小血栓数（SD）は（159±73/mm³）、インフルエンザ患者の９倍多かった（16±16，p=0.002）。COVID-19 患者の肺では、主として重積性血管新生の機序を通じて認められる血管新生の所見数が（平均±SD：60.7±11.8/視野）、インフルエンザの患者の肺（22.5±6.9）の約 2.7 倍だった（p<0.001）[127]。

◎アトランタの病院における 15 人の危篤状態で ICU に入院した COVID-19 の患者で、正常域を 95%超える血漿粘稠度を認めた（1.9-4.2 centipoise（cp）［正常域 1.4-1.8］）。特に、血漿粘稠度が 3.5 cp を超えていた４人の患者では血栓合併症が認められた。１例は肺梗塞、１例は肢の阻血と肺塞栓疑い、２人は腎代替療法に関連する凝固だった。血漿粘稠度と臓器不全評価スコア（疾患重症度の指標）の間に強い相関があった（r=0.841，R^2=0.7072，p<0.001）[128]。
［全患者が、D ダイマーの値に応じた抗凝固療法を受けていた。］

◎連続した ICU に入室した COVID-19 患者 34 人の下肢の静脈血栓の有病率を静脈超音波検査にて調べたフランスの研究では、下肢静脈血栓は、22 人（65%）に ICU 入室時、27 人（79%）に ICU 入室後 48 時間での静脈超音波検査で認められた。18 人（53%）は両側の血栓で、9 人（26%）は近位の血栓だった。既報と比較し、研究対象では、D ダイマー（平均［SD］: 5.1 mg/l［5.4］），フィブリノーゲン（760 mg/dl［170］），CRP（22.8 mg/dl［12.9］）が高かった。プロトロンビン活性（85%［11.4］），血小板数（256×103/μl［107］）は正常域だった[129]。
［対象患者の平均年齢（SD）は 62.2 歳（8.6）、25 人（78%）が男性。基礎疾患は、糖尿病 15 人（44%），高血圧 13 人（38%），肥満（平均［SD］BMI 31.4［9.0］）。26 人［76%］は鼻腔咽頭検体の PCR 検査で確定，８人［24%］は PCR 陰性だが胸部 CT 上 COVID-19 の典型的な肺炎像があった。］

（４）アルデステロン－レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係
［ACE2 は、アンギオテンシンⅡをアンギオテンシンに変換してレニン・アンギオテンシ

---

[127] M. Ackermann, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med, May 21 (online), 2020.
[128] C. L. Maier, et. al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet May 25 (May 25), 2020.
[129] J. Nahum, et. al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, May 29, 2020.

ン・アルドステロン系を抑制する酵素である。降圧剤として広く用いられている ACE 阻害剤等のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系抑制剤は、ACE2 の発現を亢進させ、COVID-19 の感染を助長するのではないかとの懸念が示されたが、高血圧患者への ACE 阻害剤の使用には肯定的な見解が多い。]

☆ニューヨーク大学で COVID-19 の検査を受けた 12594 例の患者のうち、5894（46.8%）が陽性で、その内、1002（17.0%））が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は 4357 名（34.6%）で、そのうちの 59.1%（2573/4357）が PCR 陽性で、その 24.6%（634/2573）が重症だった。どのような降圧剤（ACE 阻害剤，RAAS 阻害剤，β ブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤）を服用しているかで、PCR 陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR 陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった[130]。

☆ロンバルディア州の 6272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では［両群とも、平均年齢 68 歳（SD13），37%が女性］、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、ARBs と ACE の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった（ARBs について補正オッズ比 0.95［95%CI：0.86-1.05］，ACE について 0.96[95%CI：0.87-1.07]）。また、重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった（ARBs について 0.83［95%CI：0.63-1.10］，ACE について 0.91[95%CI：0.69-1.21]）[131]。
［β ブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤，血糖降下薬，高脂血症剤，ニトロ化合物，非ステロイド系消炎剤等についても、相関が認められていない。]

☆マドリッドの 7 つの病院に入院した 1139 人の 18 歳以上の COVID-19 確定患者と、対照として、2018 年のプライマリー・ケア・データベースから、各 COVID-19 患者と年齢，性，地域，入院日を一致させて抽出した 11390 人（1 症例について 10 人の対照者）を比較した研究では（両群とも併存症と処方のデータを使用）、COVID-19 患者の 444 人（39.0%）が男性、平均年齢 69.1 歳（SD：5.4）で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19 症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と（オッズ比 1.98［95%CI：1.62-2.41]）、リス

---

130 H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.
131 G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldesterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

クファクターが（1.46［1.23-1.73］）、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS阻害剤の使用者が、COVID-19 患者として入院するリスクの補正オッズ比は 0.94（95%CI：0.77-1.15）だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても（補正オッズ比 0.80［95%CI：0.64-1.00］）、アンギオテンシン受容体阻害剤についても（1.10［0.88-1.37］）、リスクの増加は認められなかった。性，年齢，背景の心血管系リスクは、RAAS 阻害剤使用者が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS 阻害剤を使用している糖尿病患者では、が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズは低下した（補正オッズ比 0.53［95%CI：0.34-0.80］）。補正オッズ比は、全ての COVID-19 の重症度で同様だった[132]。

☆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[133]。

☆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、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）[134]。

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

---

[132] F. J de Abajo, et. al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet, May 14 (online), 2020.
[133] 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.
[134] 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.

在院死の死亡リスクの増加と単独で相関した因子

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

ACE 阻害剤（2.1%対 6.1%, オッズ比 0.33［95%CI：0.20-0.54］）と ARBs（6.8%対 5.7%, オッズ比 1.23［95%CI：0.87-1.74］）について、在院死のリスクの上昇との相関は認められなかった[135]。

［スタチンについても、在院死のリスクの上昇との相関は認められていない。］

◎3 月 8 日から 4 月 12 日までに COVID-19 検査を受けた 18472 患者（平均年齢 49 歳［SD 21］, 40%（7384）が男性、69%（12725）が白人）を対象とした後ろ向きコホート研究では、12.4%（2285/18472）が ACEIs か ARBs を服用していた。COVID-19 陽性は 9.4%（1735/18472）で、そのうち、24.3%（421/1735）が入院し、9.3%（161/1735）が ICU に入り、6.4%（111/1735）が人工呼吸を必要とした。ACEI か ARB の使用と COVID-19 の陽性に有意な相関を認めなかった（オーバーラップ・プロペンシティ・スコアにより加重したオッズ比 0.97［95%CI 0.81-1.15］）[136]。

○心代謝疾患や RAAS 阻害剤のヒト肺での ACE2 発現への影響を調べるため、既存の研究データベースから ACE2 と TMPRSS2 と ADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）と AGTR1（アンギオテンシン I をコード）の発現を解析した。ACE 阻害剤の使用は、有意に低い ACE2（P-0.021）と TMPRESS2（p=0.031）に相関したが、ADAM17 には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）と ARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE, TMPRESS2, ADAM17 の何れとも相関しなかった[137]。

［RAAS 阻害剤の使用は、SARS-CoV-2 の受容体や補助因子の増加に関係しない。本研究

---

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

[136] N. Mehta, et. al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 5 (online), 2020.

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

では、喫煙者で ACE2, TMPRESS2, ADAM17, ACE の増加を認めており、COVID-19 の重症化を示唆している。]

（５）神経学的症候

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69%（40）に興奮が認められ（神経筋弛緩薬が中断した時)、そのうちの 65%（26）に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67%（39）に認められた。観察終了時に退院していた 45 人の患者の中で、33%（15）に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRI を行った 13 人の患者では、８人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した 11 人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。２人の無症状患者が急性脳梗塞像を、１人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った８人の患者には非特異的な変化しか無かった。７人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、２人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、１人の患者でタンパクと IgG の上昇が認められた。７人全員で、脳脊髄液の PCR 検査は陰性だった[138]。

☆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[139]。

☆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[140]。

◎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

---

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

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

140 T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

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[141]。

［画像所見が呼吸不全の重篤さに相応しくない場合、COVID-19 を伴うギラン・バレ症候群は、より遅れて発症する傾向のある他の重篤な神経障害や筋疾患と鑑別されるべきである。］

○2019 年７月１日～2020 年４月 27 日に、米国の 856 の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した 23,157 人の患者データを解析した研究では、2020 年３月 26 日～４月８日の COVID-19 前期流行期 14 日間におけるデータベースの使用頻度は、2020 年２月１日～２月 29 日の流行前の 29 日と比較し、39%減少した（1.18 対 0.72 患者/日/病院）。この減少は全ての年齢，性，脳虚血の重症度にわたって生じていて、COVID-19 のリスクの低いと考えられる非高齢層の脳虚血の評価数も減っていた。また、ほとんどの州で、病院規模にかかわらず生じていて、COVID-19 の地域的罹患数が主たる原因とは考えられなかった[142]。

（６）腎障害

☆27 例の COVID-19 患者の剖検では、SARS-CoV-2 は、肺，咽頭，心臓，肝臓，脳，腎臓を含む多臓器で認められた。22 人の患者の検体を用いた SARS-CoV-2 ウイルス量の定量的解析では、19 人（77%）が２つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2 の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認め

---

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

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

られた。1細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓, 肝臓, 心臓, で、脳, 血液では低かった。SARS-CoV-2 の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞 RNA シークエンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2, TMPRESS2, cathepsin L などの SARS-CoV-2 の感染を促進する遺伝子が豊富だった。6人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、3人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization 法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルス RNA とタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞, 内皮細胞、尿細管細胞に SARS-CoV-2 タンパクが認められた[143]。

○多くの併存疾患のある 68 歳男性の COVID-19 患者が腎不全に陥り、腎代替療法を実施して救命した症例も報告されている[144]。
［COVID-19 の患者では、血液凝固傾向が強く、循環が低流量となっている場合、静脈—静脈血液濾過による腎代替療法は、フィルター内に血栓が生じることによって困難となる。COID-19 患者では腎不全が多く、腎代替療法の数は、人工呼吸器の数と同様に、COVID-19 医療の限界に関する因子である。］

◎中国の1施設の後ろ向き研究では、COVID-19 患者の 75.4%（251/333）に尿試験紙法の異常か急性腎傷害（AKI）を認めた。腎障害の認められた 198 人の患者の持続期間の中央値は 12 日で、59.6%（118）は、この期間に肺炎が寛解し、68.5%（111/162）でタンパク尿が寛解した。AKI を発症した 35 人のうち、16 人（45.7%）は腎機能が完全回復した。大部分の AKI は内在的な AKI だと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった（11.2%（28/251）対 1.2%（1/82））多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKI のからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった[145]。

（7）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）

143 V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, May 13, 2020.
144 M. Sise, et. al. Sase 17-2020: A 68-year-old man with COVID-19 and acute kidney injury. N Engl J Med, May 13, 2020.
145 G. Pei, et. al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.

が軽症で、９例が重症で、その中の１人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例９例のうち６例は分娩後に重症となった。観察期間中に 94% (109/116) が退院し、死亡は無かった。３例の流産、２例の子宮外妊娠、４例の人工中絶（COVID-19 を理由とする患者の希望）があった。観察期間中に分娩した 68 例（２例の双子）のうち、93% (63/68) は帝王切開で、61% (38/62) は COVID-19 の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21% (14) は未熟児で、８例は人工的だった（７例は COVID-19 への懸念に基づく）。胎児仮死は無かった。８例の新生児の喉の検体と３人の母親の母乳検体は、いずれも SARS-CoV-2 陰性だった[146]。

◎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[147]。

◎２人の COVID-19 の母親の母乳と新生児の研究では、１人の母親の分娩後８日目（左右両方の乳首），10 日目，11 日目の母乳検体（この間母親は有症状）が SARS-CoV-2 RNA 陽性だったが、その後は陰性になった。この母親の新生児の生後６日目の鼻腔咽頭検体は陰性だったが、生後 10 日目に陽性になり、その後症状が出た（母乳から感染したかは不明）[148]。
［PCR サイクル閾値から算出した母乳及びスキム化した母乳中のウイルス量は、は、12 日目には、それぞれ 1.32×10^5，9.48×10^4 copies/ml で、ミルク成分によって RNA 抽出が影響を受けているため、実際のウイルス量はより多いと考えられた。母乳検体が陰性だった母親の新生児も、生後８日目に鼻腔咽頭検体で陽性だった。］

◎武漢における 33 人の COVID-19 陽性の妊婦の研究では、３人の新生児の喉や肛門からの検体で SARS-CoV-2 が陽性だった。３人は CT 上肺炎の所見があり、白血球増多・リン

---

146 L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 17 (online), 2020.
［84 人（71%）は PCR 検査、34 例（29%）は胸部 CT 上所見に基づく診断］
147 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.
148 R. Groß, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet (online), May 21, 2020.

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[149]。

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水，口，胎便，臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の２ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis（胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症）も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった[150]。

［SARS-CoV-2 が胎盤を超えるか否かは不明］

◎３回目の妊娠の 35 歳の妊婦が、妊娠 22 週で COVID-19 の症状の悪化のため、妊娠中絶を選択し、手術が行われた。RT-PCR 検査では胎盤と臍帯は SARS-CoV-2 陽性で、胎児の心臓と肺の組織は陰性だった。手術後の患者の検体では、口腔と鼻腔の検体は陰性だったが、唾液と尿の検体は陽性だった。患者の SARS-CoV-2 に対する IgG（抗体価 1:25,600）と IgM 抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。胎盤の組織学的検査では、びまん性の絨毛近傍のフィブリン（perivillous fibrin）とマクロファージと T リンパ球の炎症性浸潤を認めた。母親の血管には、脱落膜の血管障害（decidual vasoculopathy）を認めなかった。胎児の臓器は、肉眼的にも顕微的にも特に所見は無かった。SARS-CoV-2 Spike タンパクの免疫組織化学と SARS-CoV-2 RNA の in situ ハイリダイゼーションにより、SARS-CoV-2 の主たる局在は胎盤の合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast）であると認められた。電顕では、浸漬固定（immersion-fixed）された胎盤組織は胎盤の微細構造は比較的良く保たれていた。臍帯に近接する胎盤の領域では胎盤細胞の細胞質内に、SARS-CoV-2 と同サイズのウイルス粒子が確認された[151]。

［本論文は査読前の preprint。］

---

[149] 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.

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

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