（8）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[152]。

☆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[153]。

◎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[154]。

◎イタリアにおいて、3月3日から3月 27 日までの間に検査された鼻腔咽頭検体陽性の COVID-19 確定例 100 人の小児（18 歳未満）の研究では、年齢の中央値は 3.3 歳、家族以外からの感染か感染源不明のケースが 55%だった。12%が病的に見え、54%が少なくとも 37.6℃の熱があった。最も多い症状は咳（44%）と食欲不振・摂食不良（23%）で、熱・咳・息切れは発熱患者中の 52%（28/54）だった。4%の患児が SaO_2＜95%で、全員が画像上で肺陰影があった。呼吸補助を受けていた9人の患者の中では6人に合併症があった。21%が無症状，58%が軽症，19%が中等症，1%が重症，1%危篤で、多くが軽症だった。重症・危篤症例は、合併症のある患児だった。死亡は報告されていない。38%が重症度に関係なく、

---

[152] X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

[153] Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

[154] M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

症状のため入院した[155]。

☆☆イタリアの医療機関で、川崎病様の症状を呈した患者を、SARS-CoV-2 の流行前の５年間（グループ１）と流行後（グループ２）で比較した研究では、グループ１は、2015 年１月１日～2020 年２月 17 日までに診断された 19 例（７人の男児と 12 人の女児，年齢 3.0 歳［SD：2.5］）、グループ２は、2020 年２月 18 日～４月 20 日までに診断された 10 例で（７人の男児と３人の女児，年齢 7.5 歳［SD：3.5］）、10 人のうち８人の患児で SARS-CoV-2 に対する IgG と IgM 抗体の一方または両方が認められた。２つのグループでは、疾患の発生率（グループ１対グループ２：0.3 対 10）、平均年齢（3.0 対 7.5 年）、心血管系の病変（2/19 対 6/10）、KDDS（Kawasaki disease shock syndrome）（0/19 対 5/10）、MAS（macrophage activation syndrome）（0/19 対 5/10）、ステロイド補助療法の必要（3/19 対 8/10）で有意に異なっていた（全て $p<0.01$）[156]。

☆４月 27 日～５月７日の 11 日間に、パリの大学病院の小児科に 17 人の川崎病の患児が入院したが、2018 年１月以降の２週間毎の川崎病での平均入院数は１人で、有意に多かった（ポワソン発生率比 13.2［95%CI：7.3-24.1］，$p<0.001$）。年齢の中央値は 7.5 歳（3.7-16.6）で、59%はサハラ・アフリカやカリブの系統だった。11 人が川崎病ショック症候群（KDSS）で集中治療が必要で、12 人に心筋炎が認められた。全患児で発症初期に顕著な消化器症状が認められ、炎症マーカーが高レベルだった。14 人（82%）は、最近の SARS-CoV-2 への感染を示す検査結果だった（PCR 検査陽性 7/17，IgG 抗体陽性 14/16）。全患児で臨床経過は良好だった。５人で、入院中に中等度の冠動脈の拡張が認められた[157]。
［本論文は査読前の preprint。］

◎４月半ばの 10 日間の間に、全例の無い８人の過剰炎症性ショックの小児患者のクラスターに気付いた。非典型的な川崎病（川崎病ショック症候群）または毒素性ショック症候群（典型的には、週に１，２人の患者）に似ていた。全患児は、それまで元気で健康だった。６人がアフロ・カリブ系で、５人が男性だった。１人以外は、75 センタイル以上の体重だった。４人の患児は COVID-19 の家族内感染に暴露されていることが分かっていた。患児の臨床症状は似ていて、緩むことの無い発熱（38-40℃），様々な発疹，結膜炎，末梢の浮腫，全体

---

155 N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.
156 L. Verdoni, et. al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet, May 13, 2020.
157 J. Toubiana, et. al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097344

的な四肢の痛み、強い消化器症状だった。全患児が血管麻痺性のウォーム・ショックを起こし、輸液による蘇生に反応し難く、循環動態を支えるためにノルアドレナリンやミルリノンの投与を要した。多くの患児は目立った呼吸器症状は無かったが、7人の患児は循環動態の安定のために人工呼吸を要した。他の注目すべき所見としては、少量の胸水，心嚢液貯留，腹水などで、びまん性の炎症が示唆された。臨床検査では、CRP，プロカルシトニン，フェリチン，中性脂肪、Dダイマー等の上昇等の感染・炎症の所見が認められたが、1児でアデノウイルスとエンテロウイルスが同定されただけだった。心電図は非特異的だったが、心エコーではエコー・ブライトな冠血管を認め、1児では大きな冠動脈瘤となった。1児は難治性ショックとなり、ECMO を装着したが、大きな脳血管の梗塞のために死亡した。全患児は最初の 24 時間に免疫グロブリンの静注と抗生物質が投与され、続いて6人の患児でアスピリンが投与された。退院後、死亡児を含む2児から SARS-CoV-2 が陽性に出た[158]。
［より多くの患児が COVID-19 であった可能性が示唆されている。］

◎4月 30 日までにジュネーヴで PCR 検査で陽性であった 57 人の小児のうち、10-12 歳の3人に、感染性ショックの症状が認められた[159]。（心血管系機能障害を起こす重症感染症で、3人のうち2人は腹膜炎と多臓器障害症候群（MODS）を認めた。）

○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[160]。

○妊娠 27 週で未熟児で生まれた生後8週目の乳児（妊娠週数では 35 週に相当）の COVID-19 重篤例（ショックにて入院，22 日間の人工呼吸管理，改善，25 日目に小児 ICU から一般病棟へ退室）も報告されている[161]。

○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

---

158 S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020.
159 C. Dallant, et. al. Septic shock presentation in adolesents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.
160 A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22 (online), 2020.
161 J. Cook, et. al. Horizontal transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to a premature infant: multiple organ injury ans association with markers of inflammation. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

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[162]。

○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[163]。

○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）。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[164]。

◎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[165]。

◎小児がん施設で、患児と医療従事者の SARS-CoV-2 陽性率を調べた研究では、患児 178 人の検査（男児 107，女児 71;平均年齢［SD］11.1 歳［8.5］）では、20 人（11.2%）が陽性だった（15.9 歳[6.6]）。COVID-19 に暴露機会があったか症状のあった患児の中では、SARS-CoV-2 の陽性率は 29.3%（17/58，［95%CI：18.1-42.7］）だった。一方、120 人の無症状で暴露機会の無かった患児での陽性率は 2.5%で（3/120, 0.5-7.1）、有意に低かった（p<0.001）。

---

[162] R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.
[163] N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.
[164] A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.
[165] H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

陽性だった 20 人の患児の中で女児は３人だけで、陽性者における女児の割合（15%（3/20, ［95%CI：3-38］）と陰性者における女児の割合（43%，68/158，［35-51］）に有意な差があった（p<0.02）。１例だけが、COVID-19 の症状のため、集中治療ではない治療を要した。COVID-19 の明らかな症状のない他の３人の患児が、熱や好中球減少，がんの合併症，化学療法の予定などで入院した。他の全ての患児の症状は軽く、自宅で過ごした。医療従事者 74 人のうち、10 人の患児の医療従事者 13 人（17.6%）が陽性で、特に、無症状で暴露機会も無かった 68 人のうち、10 人（14.7%）が陽性だった。患者と医療従事者で同時に陽性だったのは５組で、５人の患児は、近くで世話をする医療従事者が COVID-19 であったが、陰性だった[166]。

［小児がんの患児であっても、COVID-19 で入院を要したのは５％（1/20）だけで、無症状の患児での陽性率は低かった。医療従事者の無症状感染を抑制する必要がある。］

☆4-60歳の305人（48.9%が男性，半数が喘息）を対象に、小児・青年期のACE２の鼻粘膜における発現を調べた研究では、ACE2遺伝子の発現は、若い子供（10歳未満，45人）で最も低く（平均$\log_2$ count/100万 2.40［95%CI：2.07-2.72］）、年齢と共に増え、年長の子供（10-17歳，185人）で2.77［2.64-2.90］）、青年（18-24歳，46人）で3.02［2.78-3.26］、成人（25歳以上，29人）で3.09［2.83-3.35］だった。ACE２の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で（p=0.01）、青年で（p<0.01）、成人で（p=0.01）有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった（p≦0.05）。直交多項対照（polynomial orthogonal contrasts）では、ACE2値と年齢上昇に有意な直線傾向が認められた（p≦0.05）[167]。

（９）重症度・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１μg/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（IQR 17.0-24.0）、最長 37 日であったが、死亡者では死亡まで続いた[168]。

---

166 F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.

167 S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.

168 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.

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41 例）では、73%（30/41）が男性で、32%（13/41）に基礎疾患があった（糖尿病 20%［8/41］，高血圧 15%［6/41］，心血管系疾患 15%［6/41］）。年齢の中央値は 49.0 歳（IQR：41.0-58.0）だった。発症時に多く認められた症状は、熱 98%（40/41），咳 76%（31/41），筋肉痛または疲労 44%（18/41）で、少ないものには、痰 28%（11/39），頭痛 8％（3/38），喀血 5%（2/39），下痢 3％（1/39）があった。呼吸困難は、55%（22/40）で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は 8.0 日（IQR：5.0-13.0）だった。患者の 63%（26/41）にリンパ球減少が認められ、41 例全例で胸部 CT 上の異常を伴う肺炎が認められた。合併症には、ARDS 29%（12/41），RNA 血症 15%（6/41），急性心傷害 12%（5/41），2 次感染 10%（4/41）が認められた。32%（13/41）が ICU に入り、15%（6/41）が死亡した。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[169]。

◎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[170]。

◎武漢における入院患者 323 人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65 歳を超える年齢（p<0.001），喫煙（p=0.001），疾患の危機的状態（P=0.002），糖尿病（p=0.025），高感度トロポニン I 高値（>0.04 pg/mL，p=0.02），白血球増多（>10 x 10^9/L，p<0.001），好中球増多（>75 x 10^9/L，p<0.001）は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し（p<0.001）、それは生存率の解析でも確認された[171]。

◎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

---

169 C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.
170 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.
171 L. Hu, et. al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis, May 3, 2020.

重症度と予後の有用な測定因子となり得る[172]。
［これに対し、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く、また、無症者の陽性者のウイルスの濃度も同等であったとして、無症状陽性者の感染性を示唆している研究もある[173]。］

☆湖北州での 7337 人の COVID-19 確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952 人が事前に２型糖尿病に罹患していた。２型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者に比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く（7.8%対 2.7%，補正ハザード比 1.49［95%CI：1.13-1.96］，p＝0.005）、多様な臓器障害がより多く認められた。また、血糖コントロールが良い糖尿病患者（血糖値変動 3.9-10.0 nmol/L）は、悪い患者（血糖値の上限＞10 nmol/L）に比べ、著しく低い在院死亡率であった（1.1%対 11.0%、補正ハザード比 0.14［95%CI：0.03-0.60］，P=0.008）[174]。

◎深圳の 417 人の COVID-19 患者の検討では、軽症・中等症患者と重症患者の間で、人口統計学的数値，臨床状態，生化学的検査で顕著な違いがあったため、COVID-19 の重症祖を予測する簡易な数学的モデルを作成した。モデルの４つの変数は、年齢，BMI，CD4+リンパ球，IL-6 値だった。モデルの AUC は 0.911 だった。重症の COVID-19 となる高リスク因子は、年齢≧55 歳，BMI＞27 kg/m²，IL-6≧20 pg/ml，CD4+T 細胞≦400/μL だった。249 人の退院した COVID-19 患者では、20 日以降に回復した患者は、20 日以内に回復した患者と比較し、血小板が少なく（p=0.012）、eGER が高く（p<0.01）、IL-６値が高く（p=0.04）、ミオグロビン値（p=0.024）が高かった[175]。

☆中国の 31 の行政区域の 575 病院の１月 31 日における 1,590 例（平均年齢［SD］48.9［15.7］歳，904［57，3%］が男性）の COVID-19 患者の重症化予測因子に関する後ろ向きコホート研究（予測を４つの別のコホートで検証）では、72 の因子のうち 10 の因子が独立した重症化予測因子でリスク・スコアに取り入れられ、それらは、胸部画像異常（オッズ比 3.39［95%CI：2.14-5.38］]），年齢（1.03［1.01-1.05］]），喀血（4.53［1.36-15.15］），呼吸困難（1.88［1.18-3.01），意識不明（4.71［1.39-15.98］），基礎疾患の数（1.60［1.27-

---

172 Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.
173 L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.
174 L. Zhu, et. al. Association of blood glucose control and outcome in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metabolism 31, June 2, 2020.
175 C. Chen, et. al. Predicting illness severity and short-term outcome of COVID-19: a retrospective cohort study in Chaina. Innovation, May 21 (online), 2020.

2.00]), がんの既往 (4.07 [1.23-13.43]), 好中球/リンパ球比 (1.06 [1.02-1.10]), LDH (1.002 [1.001-1.004]), 直接ビリルビン (1.15 [1.06-1.24]) だった。開発コホートの平均 AUC は 0.88 (95%CI : 0.85-0.91) で、検証コホートの AUC は 0.88 (0.84-0.93) だった[176]。

◎COVID-19 の重症度と帰結に関与しているとされているリンパ球数, CRP 値, IL-6 値, プロカルシトニン (PCT) 値, 乳酸値, ウイルス量 (ORF1ab サイクル閾値) を 142 人の患者のデータによって後ろ向きに検討した研究では、CRP, PCT, IL-6, リンパ球数, ORF1ab サイクル閾値は生存者と死亡者で有意な違いがあった (乳酸は無し)。リンパ球数, CRP, IL-6 が生存者と死亡者を鑑別する最も感受性の高く、安定した因子だった。これらの因子は、危篤状態の患者と重症・中等症患者の間でも有意な違いがあった。リンパ球数だけが、重症例と中等症例の間でも有意に違っていた。全因子の中で、リンパ球数が、危篤状態と重症, 中等症の間の識別、及び生存者と死亡者の識別のための最も感受性が高く安定した因子だった[177]。

◎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[178]。

◎中国の研究者は、46 人の COVID-19 患者と 53 人の対照者の血清のプロテオノーム, メタボローム解析を行い、894 のタンパクと 847 の代謝物が同定・定量した。血清中の 204 の代謝物が COVID-19 の重症度と相関していた。18 人の非重症患者と 13 人の重症患者のプロテオノーム・メタボローム解析データから、非重症と重症を予測する機械学習モデルを作製したところ、22 のタンパクと 7 の代謝物から成る 29 の因子によるモデルが最適だった。このモデルを 10 人の別の患者で検証すると、7 人が正しく分類された。22 のタンパクと 7 の代謝物の質量分析を行ってこのモデルの分類因子を更に検証した後には、19 人の別の患者のうち、16 人を正しく分類した。COVID-19 の患者の血清の分子変化を別のグループと比較すると、マクロファージの抑制障害, 急性期タンパクの活性化と補完機序, 血小板の破壊, 多くのアミノ酸代謝物の抑制が認められた[179]。

---

176 W. Liang, et. al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med, May 12 (online), 2020.

177 L. Tan, et. al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. Med, May 10 (online), 2020.

178 倉島一喜ほか. 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)

179 B. Shen, et. al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 pateint sera.

（10）消化器症状

☆35 の研究における 6686 例の COVID-19 患者を検討したレヴューでは、29 の研究における 6064 例について COVID-19 の診断時の消化器症状が報告されており、統合的な消化器併存症の有病率は４％だった（95%CI：2-5；range 0-15；I^2=74%）。全体での消化器症状は 15%（10-21；2-57；96%）で認められ、嘔気・嘔吐，下痢．食欲不振が 3 大症状だった。全体での肝機能障害（12 研究，1267 例）は 19%で認められた（9-32；1-53；96%）。サブグループ解析では、重症の COVID-19 では、非重症例に比べ、有意に消化器症状の割合が高く（オッズ比 1.60［95%CI：1.09-2.36］，p=0.0020，I^2=44%）、肝損傷の割合が高かった（2.20［1.60-3.02］，p<0.00001，36%）。最初に COVID-19 の流行が起こった湖北省では、湖北省外と比較して有意に多く肝機能異常が認められた（p<0.0001）。小児の COVID-19 患者の消化器症状の割合は、成人患者と同様だった。10%（95%CI：4-19；range 3-23；I^2=97%）の患者は、消化器症状だけで、呼吸器症状が無かった。消化器症状の有る患者の診断は、遅かった（標準化平均値差 2.85［95%CI：0.22-5.48］；p=0.030；I^2=73%）。消化器症状の有る患者は、有意に合併症の割合が高かった（オッズ比 2.51［95%CI：1.62-3.89］；p<0.0001；I^2=0%）[180]。

◎1 月 18 日～2 月 28 日に PCR 検査で確認された COVID-19 の入院患者 204 例（平均年齢 52.9 歳（SD16），107 人が男性 97 人の女性）の多施設観察研究では、大部分の患者は熱と呼吸器症状で来院したが、103 人（50.5%）に消化器症状があり、食欲不振（81，78.6%），下痢（35，34%），嘔吐（4，3.9%），腹痛（2，1.9%）などだった。消化器に特異的とはいえない食欲不振を除いた場合は 18.6%（38）で、下痢，嘔吐，腹痛などであった。消化器症状のある患者は、無い患者に比べて、発症から入院までの期間が有意に長かった（9.0 日対 7.3 日，p=0.013）。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、肝酵素が高く（ALT につき平均 42.24 U/L（SD 43.83）対 29.53（23.58），p=0.011，AST につき平均 35.12 U/L（SD 26.58）対 27.48（23.98），p=0.032）、単球数が少なく（平均 390/μl（SD 200）対 460（230），p=0.021）、トロンビン時間が長く（平均 13.13 秒（SD 1.88）対 12.53（1.89），p=0.024）、より抗微生物薬の投与を受けていた（76.7%対 61.4%，P-0.018）[181]。

Cell, May 27 (online), 2020.

[180] R. Mao, et.al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol, May 12 (online). 2020.

[181] L. Pan, et. al. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-seectional, multicenter study. Am J Gastroenterol,

◎206 例の軽症の COVID-19 患者のうち、48 人は消化器症状だけで、69 人は消化器症状と呼吸器症状の両方があり、89 例は、呼吸器症状だけだった。消化器症状のあった患者の中では 67 人が下痢で、その 19.7%は下痢が初発症状だった。下痢は 1-14 日続き、平均持続期間は 5.4 日（SD 3.1）で、1 日に 4.3 回（2.2）の下痢だった。付随する発熱は、消化器症状のある患者の 62.4%で認められた。消化器症状のある患者が受診したのは、呼吸器症状のある患者より遅かった（16.0 日（7.7）対 11.6 日（5.1），p< 0.001）。また、消化器症状のある患者は、呼吸器症状のある患者と比較して、発症からウイルス消失までの期間が長く（p< 0.001）、便からウイルスが検出され易かった（73.3% vs 14.3%, p= 0.033）[182]。

（11）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%）[183]。

［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)］

◎3 月 24 日から 29 日までの間に、アプリを通じて症状を報告した 1,573,103 人のうち、26.4%（410,598）が 1 つ以上の COVID-19 の症状を報告した。それらの中で、COVID-19 の RT-PCR 検査を受けていたのは 1702 人で、579 人が陽性、1123 人が陰性だった。COVID-19 陽性者の 59.4%に嗅覚・味覚障害の症状があり、19.0%の陰性者に比べて多かった（オッズ比 6.75［95%CI 5.25-8.27］, p=1.90×10^{-59}）。また、嗅覚・味覚障害，発熱，持続する咳，疲労感，下痢，腹痛，食欲不振の組み合わせで、感受性 54%［44-63］，特異性 86%［0.80-0.90］で COVID-19 陽性を予測するモデルが構成出来た。このモデルを、症状を報告しているのに公的には検査を受けていない 410,598 人に適用して考えると、その中の 13.06%

115, 766–773, 2020.

[182] H. Chaoqun, et. al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol, April 15 (online), 2020.

[183] G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

［12.97-13.15］が既にウイルスに感染していると考えられた[184]。

◎3 月 19 日ミラノの病院で 59 人の COVID-19 患者に質問した研究では、20 人（33.9%）が少なくとも味覚か嗅覚の異常を訴え、11 人（18.6%）は両方だった。12 人（20.3%）は入院前に、8 人（13.5%）は入院中に症状が出た。味覚の変化はより頻繁に（91%）入院前に認められ、一方、入院後は味覚と嗅覚の変化は同様の頻度だった。女性は、男性より頻繁に嗅覚・味覚異常を訴えた（10/19［52.6%］対 10/40［25%］; p=0.036）。嗅覚・味覚障害の少なくとも一方のある患者は、両方無い患者よりも若かった（年齢の中央値 56 歳［IQR : 47-60］対 66 歳［52-77］, p=0.035）[185]。

（12）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 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[186]。

○30 歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性濾胞性結膜炎を認め、結膜からの検体の PCR 検査（サイクル閾値 31）でウイルス RNA が存在していた。結膜検体は、発症後 14 日目、17 日目も SARS- CoV-2 陽性で、19 日目に陰性となった[187]。

◎12 人の COVID-19 成人患者（男女 6 名ずつ，25-69 歳，発症後 11-33 日）の網膜と光干渉断層法（OCT）での所見の検討では、12 人全員で神経節細胞と内側網状層、特に両目の乳頭黄斑束に、過反射性部位が認められた。OCT アンギオと神経節複合体分析では正常だ

---

184 C. Menni, et. al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421

185 A. Giacomelli, et. al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clin Infest Dis, 2020.

186 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.

187 L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

った。４人の患者では、眼底検査，カラー眼底写真，無赤（red-free）イメージで、僅かな脱脂綿状の点と網膜アーケードの微小出血が認められた。全員の視力と瞳孔反射は正常で、眼球内炎症の所見も無かった[188]。

［患者は発症後 11～33 日目で、重症例は無かった。］

（13）皮膚症状

◎ロンバルディア地方の入院した COVID-19 患者 88 人の 18 人（20.4%）に皮膚病変が認められた。８例では発症時に病変があり、10 例では入院中に生じた。皮膚症状は、紅斑性発疹（14 症例），広範囲の蕁麻疹（３例），水疱瘡様の小胞（１例）だった。体幹が主たる部位だった。痒みは弱いか無く、通常は数日で治癒した。疾患の重症度との相関は明かではなかった[189]。

○３人の若い患者（14 歳２人と 18 歳，２人は無症状）の肢端部の皮膚病変の報告では、特に肢趾の背側の紅斑から暈色の斑点で始まり、徐々に紫の病変になり、水膨状及び潰瘍性壊死状の病変となって、最後は完全に正常に戻っていた。一部の病変では痛みや痒みを伴っていた[190]。

（14）精神症状

☆SARS, MERS，COVID-19 の患者における精神科・心療内科領域の症候に関する、65 のピア・レビューのある研究と７の preprint による 3559 例のレビューでは、対象者の平均年齢は 12.2（SD4.1）～68.0 歳だった。研究は、中国，香港，韓国，カナダ，サウジ・アラビア，フランス，日本，シンガポール，英国，米国からだった。発症後経過観察期間は 60 日～12 年と様々だった。SARS と MERS で入院した患者の急性期における頻繁に認められる症状は、混乱 27.9%（36/129，[95%CI : 20.5-36.0]），抑うつ状態 32.6%（42/129 [24.7-40.9]），不安 35.7%（46/129，[27.6-44.2]），記憶障害 34.1%（44/129，26.2-42.5），不眠 41.9%（54/129 [22.5-50.5]）だった。SARS の急性期におけるステロイドによる狂乱と精神異常 0.7%（13/1744）の１報告があった。急性期後の症状として多かったのは、抑うつ状態 10.5%（35/332 [7.5-14.1]），不眠 12.1%（34/280 [8.6-16.3]），不安 12.3%（21/171 [7.7-17.7]），苛立ち 12.8%（28/218 [8.7-17.6]），記憶障害 18.9%（44/233 [14.1-24.2]），

---

188 P. M. Marinho, et. al. Rentinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020.

189 S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19：a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 2020.

190 C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.

疲労 19.3%（61/316［15.1-23.9］），１報告で外傷的記憶 30.4%（55/181［23.9-42.0］）と睡眠障害 100.0%（14/14［88.0-100.0］）だった。メタ解析では、急性期後の有病率は、外傷後ストレス症状 32.2%（121/402［23.7-42.0］；４研究），抑うつ 14.9%（77/517［12.1-18.2］；５研究），不安 14.8%（42/282［11.1-19.4］；３研究）だった。76.9%（446/580［68.1-85.6］；６研究）の患者は、平均経過観察期間 35.3 ヶ月（SD40.1）の時点で職場復帰していた。COVID-19 のデータについては（preprint を含む）、せん妄の報告があった（１研究での、65%［26/40］の ICU 患者に認められる混乱と 69%［40/58］の ICU 患者に認められの興奮，他の１報告での、死亡した患者の 21%［17/82］に認められる変性意識状態）。１研究では、退院時に、33%（15/45）の COVID-19 患者に遂行機能障害が認められた。低酸素性脳症の２報と脳炎の１報告があった。対象とした 72 の研究の 94%（68）で研究の質は低か中だった[191]。

○１月下旬～４月上旬の家庭待機期間に、武漢と黄石（武漢近傍の湖北省の都市）の２つの小学校の２年生～６年生の児童 2330 人を対象として行った精神状態の調査では、1784 人［76.6%］（1012 人［56.7%］が男児；1109 人［62.2%］が黄石）が調査に回答した。調査の時点で、生徒は平均（SD）で 33.7 日（2.1）自宅待機させられていた。403 人（22.6%）が抑うつ、337 人（18.9%）が不安を報告した。武漢の生徒は黄石の生徒に比べて有意に高い CDI-S（Children's Depression Inventory-Short Form）スコアで（β 0.092［95%CI：0.014-0.170］，p=0.02）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 1.426［1.138-1.786］，p=0.002）。COVID-19 に罹ることをほとんど心配していない、または心配していない生徒は、とても心配している生徒に比べて、CDI-S スコアが有意に低く（β -0.184［-0.273--0.095］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも低かった（オッズ比 0.521［0.400-0.679］，p<0.001）。COVID-19 の流行について楽観的でない生徒は、とても楽観的な生徒と比較して、有意に高い CDI-S スコアで（β 0.367［0.250-0.485］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 2.262［1.642-3.117］，p<0.001）。人口統計の因子と不安の間に有意な関係は無かった[192]。

（15）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）

---

191 J. Rogers, et. al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry, May 18 (online), 2020.

192 X. Xie, et. al. Mental health status among children home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei province, China. JAMA Pediatrics April 24, 2020.

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））[193]。

◎マカオ大学では、4154 人の患者からの 617,775 枚の胸部 CT 画像を用いて、新型コロナウイルス感染症（NCP）を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能な AI システムを開発した。中国内での１回の後向き研究と３回の探索的前向き研究、及び中国外のデータを用いた計５回の研究では、正診率 84.11%～91.20%，感受性 86.67%～94.74%，特異性 82.26%～90.0%だった。放射線科医８人との比較では、若手医師（4 人,5-15 年の臨床経験）の成績を上回り、半ばの年長医（４人，15-25 年の臨床経験）のと同等だった。AI システムでの加重過誤は 9.29%だったが、専門医では 7.14%～19.15%で、平均 13.55%だった。若手医師を AI を用いた診断で補助したところ、若手医師の２週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と相関する臨床指標を同定し、これらを用いて予後予測のシステムを構成した。これらの臨床データと肺陰影を合わせて高リスク群と低リスク群に分けた場合、高リスク群（133/158 が死亡）の生存率は、低リスク群（37/274 が死亡）に比較して、顕著に低かった（$p<0.001$）[194]。

◎米中の研究者は、胸部 CT 所見に、臨床症状，ウイルス暴露の既往，臨床検査を統合した COVID-19 陽性患者を迅速に診断するアルゴリズムを開発した。PCR 検査を行った 905 人の患者［419 人（46.3%）が SARS-CoV-2 陽性］の情報を用い、60%（534 症例）で学習を行い、10%（92 症例）で調整し、30%（279 例）で評価した。

	AI（CT と臨床情報）	上級放射線科医	放射線科研修医
感受性%［95%CI］	84.3%［77.1-90.0］	74.6%［66.4-81.7］ (p=0.0501)	56.0%［47.1-64.5］ (p<0.0001)
特異性%［95%CI］	82.4%［75.6-88.5］	93.8%［88.5-97.1］ (p=0.005)	90.3%［84.3-94.6］ (p=0.090)

193 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.
194 Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. Cell, in press. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045

AUC［95%CI］	0.92［0.887-0.948］	0.84［0.800-0.884］	0.73［0.683-0.780］

（p 値は AI との比較）

AI システムは 0.92 の AUC と上級放射線科医と匹敵する感受性を実現した。また、異常な胸部 CT 所見の無い 25 人の患者では、全放射線科医が全て陰性と診断したが、AI システムは、17 例（68%）を陽性と診断した[195]。

○COVID19 の３人の確定患者（喫煙，喘息，閉塞性肺疾患，他の肺異常の既往無し）が、D ダイマーの上昇（>1000 ng/mL)と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー(dual-energy) CT を撮影した。これら３人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも９人の COVID19 患者で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加ええて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エナジー CT での主要な３所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流，末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かっての肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた[196]。

［肺梗塞では、灌流低下を伴う末梢の不透過性が認められるが、肺梗塞は１例も無かった。更に、肺梗塞部位への区域的な増加した灌流は、非常に非典型的である。末梢の灌流増加の輪は、肺血栓で報告されてきたものでは無く、一度、細菌性肺炎が報告されていたが、３人の COVID19 患者の血液・喀痰の培養も陰性で、細菌が合併感染しているとは考えられなかった。COVID19 に対する炎症性応答は、ウイルス感染症より細菌感染症に似ていると考えられた。］

○濃厚接触や海外渡航の経験が無く、感染経路が不明で有症状者のため PCR 検査を行った 46 例では、全例で画像上の肺炎像が認められた。画像上肺炎像を認めて PCR 陽性だった８例では、画像上肺炎像を認めて PCR 陰性だった 29 例に比べ、AST（P=0.0007），ALT（P=0.005），LDH（P=0.04），ヘモグロビン（p=0.04）が有意に高く、また、CT 上で crazy-

---

195 X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19（online）, 2020.

196 M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2030.

paving pattern（スリガラス影内部に網状影を伴うパターン）が有意に多く認められた（3/8対 1/29, p＝0.03）[197]。

（16）がん患者

☆☆３月 10 日～４月７日、スローン・ケタリングでは、症状の有る患者に SARS-CoV-2 検査を行い、26%（530/2035）が陽性だった。研究対象とした 423 人のがん患者のうち、40%（168）が COVID-19 のために入院し、20%（84）が重症呼吸器疾患となり、9%（39）は人工呼吸器を必要とし、９％（39）が死亡した。多変量解析では、入院の予測因子は、年齢≧65 歳（オッズ比 1.58［95%CI 1.00-2.50］, p=0.05）, 非白人（1.59［1.04-2.46］, p=.003）, ステロイド（1.85［1.06-3.22］, p=0.03）, 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（3.06［1.35-7.20］, p=0.007）だった。また、重症呼吸器疾患の予測因子は、年齢≧65 歳（ハザード比 1.80［95%CI 1.14-2.84］, p=0.01）, 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（3.03［1.53-5.98］, p=0.001）だった[198]。

［本論文は査読前の preprint。免疫チェックポイント阻害剤と COVID-19 の関係は不明］

☆☆3 月 18 日～4 月 26 日に COVID-19 と PCR 検査で確定したがん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究では、412 人（52%）は軽症の COVID-19 だった。226 人（28%）が死亡し、死亡のリスクは、年齢の増加（オッズ比 9.42［95%CI : 6.50-10.02］, p<0.0001）, 男性（1.67［1.19-2.34］, p=0.003）, 高血圧（1.95［1.36-2.80］, p<0.00 1）や心血管系疾患（2.32［1.47-3.64］p<0.00 1）などの基礎疾患の存在と、有意に相関した。281 人（35%）の患者が、PCR 検査で COVID-19 陽性と判定される前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていた。年齢，性，基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化学療法を受けた患者の死亡率は、最近の化学療法を受けていない患者の死亡率と有意な違いは無かった（1.18［0.81-1.72］, p=0.380）。4 週間以内に免疫療法，ホルモン療法，標的療法，放射線療法を受けた患者の死亡率にも、有意な影響は無かった[199]。

☆米国，カナダ，スペインの 18 歳以上の COVID-19 の確定例のがん患者（現在の罹患と過去の既往）で、3 月 17 日～4 月 16 日までにデータベースに登録された 928 人（年齢の中央値 66 歳［IQR : 57-76］, 279 人（30%）が 75 歳以上，468 人（50%）が男性）を対象とした解析では、最も多いがん種は乳がん（191 人［21%］），前立腺がん（152［16%］）

---

197 長崎忠雄ほか．感染経路が不明で SARS-CoV-2 検査を施行した有症状者 46 例の検討．日本感染症学会ホームページ（2020 年 5 月 12 日公開）.

198 E. V. Robilotti, et. al. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 illness. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20086322

199 L. Y. W. Lee, et. al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

だった。366 人（39%）が治療中で、396（43%）が計測可能病変を持っていた。解析日（2020 年 5 月 7 日）の時点で、121（13%）が死亡していた。回帰分析では、部分補正後、30 日以内の死亡率の増加と独立に相関する因子は、年齢の増加（部分補正オッズ比 1.84/10 年［95%CI：1.53-2.21］），男性（1.63［1.07-2.48］），喫煙（既往を含む）（1.60［1.03-2.47］），併存疾患数（2 対 0 の場合）（4.50［1.33-15.28］），全身状態（3.89［2.11-7.18］），治療中のがん（進行中の場合対寛解中の場合）（5.20［2.77-9.77］），アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの投与（両剤非投与と比較）（2.93［1.97-4.79］，適用による交絡を排除出来ていない）だった。米国北西部の患者と比較して、カナダ（0.24［0.07-0.84］）と米国中西部（0.50［0.28-0.90］）の患者は、低い 30 日以内の全因子死亡率と相関していた。人種・民族，肥満度，がん種，がん治療の種類，最近の手術は、死亡率と相関しなかった[200]。

［全身状態については、Eastern Cooperative Oncology Group performance status の 2 以上と 2 未満を比較している。］

◎武漢の 9 つの病院に悪性固形腫瘍や悪性血液疾患のために入院し、1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された 18 歳以上の 232 人の患者（観察期間の中央値 29 日［IQR：22-38］）と、年齢，性，併存疾患に基づく傾向スコア（propensity score）を用いて統計学的に合致させたがんの無い COVID-19 患者 519 人（27 日［20-35］）（2:1）を比較した多施設後ろ向きコホート研究では、がん患者では、非がん患者に比べて重症の COVID-19 が多かった（64%［148/232］対 32%［166/519］；オッズ比（OR）3.61［95%CI：2.59-5.01］，p<0.0001）。以前より非がん患者に関して報告されていたリスク因子である高齢；高い IL-6，プロカルシトニン，Dダイマー；リンパ球減少などが、確認された。また、がん患者における重症 COVID-19 のリスク因子として、がんの進行病期（OR 2.60［95%CI：1.05-6.43］，p=0.039），高 TNF α 値（1.22［1.01-1.47］，p=0.037），N 末端 pro-B type ナトリウム利尿ペプチド高値（1.65［1.03-2.78］，p=0.032），CD4+T 細胞の減少（0.84［0.71-0.98］，p=0.031），アルブミン/グロブリン比の減少（0.12［0.02-0.77］，p=0.024）が認められた[201]。

［COVID-19 のがん患者では、非がん患者に比べて重症化し易い。］

◎湖北省の 9 つの病院で 1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された悪性腫瘍患者 205 人（年齢の中央値 63 歳［range 14-96，IQR 56-70］；109 人［53%］が女性）を対象とした多施設後ろ向きコホート研究（全員 4 月 20 日までに退院または死亡）では、189 人（89%）が固形腫瘍で、22 人（11%）が悪性血液疾患で、観察期間の中央値は 68 日（IQR：59-78）だった。最も多い固形腫瘍のタイプは、乳がん（40 人［20%］），大腸がん（28 人

---

200 N. M. Kuderer, et. al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

201 J. Tian, et. al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease sivirity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective cohort study. Lancet Oncol, May 29 (online), 2020.

［14%］），肺がん（24 人［12%］）だった。182 人中 54 人（30%）の患者が、発症前 4 週間以内に抗がん剤治療を受けていた。15%（30/205）の患者が ICU に移され、20%（40/205）が在院死した。悪性血液疾患の患者の死亡率は 41%（9/22），固形腫瘍の患者の死亡率は 17%（31/183）で、悪性血液疾患の患者は、固形腫瘍の患者より予後が悪かった（ハザード比 3.28［95%CI：1.56-6.19］，p=0.0009）。多変数解析では、発症前 4 週間以内の化学療法（オッズ比 3.51［95%CI：1.16-10.59］，p=0.026）と男性（3.86［1.57-9.50］，p=0.0033）が在院死のリスク因子だった[202]。

◎2020 年第 1 週（1 月 1 日～4 日）～第 11 週（3 月 8 日～14 日）までに SWOG がん研究ネットワーク（NIH 支援のネットワーク）に登録された患者数は、週 125-150 で、平均（SD）137.0（9.6）だった。第 12 週（3 月 15 日～21 日）には 109 に減少し、同時に COVID-19 症例数が 2918 から 25698 へと 7 日間で 10 倍になった。第 13 週（3 月 22 日～28 日）から観察終了時までは週 74 人を超えなった（平均［SD］66.0［7.0］）で、COVID-19 患者数は 100 万人近くになった。合計で 1870 人の患者が登録された（1431［76.5%］は第 1 週～第 12 週，439 人［23.5%］は第 13 週～第 17 週）。性，人種，民族によって登録減のパターンに違いは無かった。女性は、第 12 週～第 17 週にやや登録が少なくなっていた（オッズ比 0.77［95%CI：0.61-0.99］，p=0.04）。がん抑制やがん予防の臨床試験への登録は、治療の臨床試験よりも大きく減少しており（0.38［0.29-0.50］，p<0.01）、個々の患者に、より有益な治療法を提供する重要性が反映されていると考えられた。COVID-19 の 10 万人当たりの患者数が最も多かった週からの登録は、第 1 週～第 11 週では登録患者の上位 5 分の 1 を占めていたが、第 12 週～第 17 週には約半数になった（0.56［0.41-0.76］，p<0.01）[203]。

○3 月 13 日～4 月 4 日までに無症状のがん患者 85 人（年齢の中央値 55 歳［28-76］；48 人［56.5%］が女性；乳がん 25 人［29.4%］，大腸直腸がん 22 人［25.9%］，甲状腺がん 10［11.8%］，その他のがん 28 人［32.9%］）をスクリーニングしたところ、7 人（8.24%［95% CI：2.39-14.08］）が PCR 検査で COVID-19 と診断された。そのうち、5 人（71.4%）が女性で、乳がん 2 人（28.6%），大腸直腸がん 2 人（28.6%），リンパ腫 2 人（28.6%），肺がん 1 人（14.2%）だった。5 人（71.4%）が全身性の抗がん治療を受けており、2 人は治療を開始していなかった。最初は無症状だったが、全ての患者が後に症状を呈した。2 人の患者は、胸部画像上スリガラス状陰影があった。5 人（71.4%）の患者（3 人が抗がん治療中，2 人は治療前）は、外来診療で対応する軽症 COVID-19 で、中央値 18 日後（14-21）のウイルス消失後に抗がん治療を再開した。全身性の抗がん治療中だった 2 人が ICU に入院し、

---

202 K. Yang, et. al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicente, retrospective cohort study. Lancet Oncol, May 29 (online), 2020.

203 J. M. Unger, et. al. Association of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak with enrollment in cancer clinical trials. JAMA Network Open, June 1, 2020.

肺がんのため抗 PD-1 投与を受けていた 1 人が ARDS で死亡した。大腸直腸がんの 1 人は、ICU を出て入院中である。6 人の生存患者は、嗅覚異常や味覚異常の症状は無かった[204]。

（17）臓器移植

☆3 月 16 日～4 月 1 日までの間に COVID-19 陽性と判定された 36 人の連続的な腎臓のレシピエントを対象とした研究では、26 人［72%］が男性で、年齢の中央値 60 歳［32-77］、14 人［39%］が黒人，5 人[42%]がヒスパニックで、27 人［75%］が死後移植だった。34 人[94%]は高血圧、25 人［69%］は糖尿病、13 人［36%］は喫煙の既往があるか喫煙者で、6 人［17%］は心臓病があった。35 人［97%］はタクロリムス（免疫抑制剤）を、34 人［94%］はプレドニゾンを、31 名［86%］はミコフェノール酸モチフルかミコフェノール酸（免疫抑制剤）を投与されていた。最も多い初発症状は熱（21 人［58%］）で、8 人（22%）に下痢が認められた。強い呼吸器症状の無い 8 人（22%）は自宅でモニターされ、28 人（78%）は入院した。入院患者の 28 人のうち、27 人（96%）にウイルス性肺炎と考えられる画像所見があり、11 人（39%）が人工呼吸を受け、6 人（21%）が腎代替療法を受けた。入院患者では、リンパ球減少（79%［22/28］），血小板減少（43%［12/28］），CD3 細胞（68%［19/28］），CD4 細胞（71%［20/28］），CD8 細胞（29%［8/28］）の低下を認め、フェリチン（36%［10/28］），CRP（46%［13/28］），プロカルシトニン（43%［12/28］），D ダイマー（57%［16/28］）の上昇を認めた。免疫抑制剤については、28 人のうち 24 人（86%）で代謝拮抗剤を中止し、重症患者 6 人（21%）ではタクロリムスも中止された。ヒドロキシクロロキンが 24 人（86%）に投与され、D ダイマー高値の患者にはアピキサバン（血栓症予防薬）が投与され、6 人の重症患者には治験中の leronlimab（炎症性サイトカイン抑制剤）が compassionate use で投与され、2 人にトシリツマブが投与された。5 人の患者では leronlimab により非常に高値だった IL-6 が顕著に低下したが、1 番 IL-6 が低かった患者は挿管を要せず安定した病態だった。経過観察期間の中央値 21 日（14-28）で、腎臓レシピエントの 28%（10/36）が死亡し、人工呼吸を受けていた患者の 64%（7/11）が死亡した。外来患者としてモニターされていた 8 人のうち 2 人は自宅で死亡した。両者とも最近移植を受けたレシピエントで 5 週間以内に抗胸腺細胞グロブリンの投与を受けていた。[205]

［腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。］

☆COVID-19 の確定診断のある臓移植のレシピエント 28 人の研究では、年齢の中央値は 64.0 歳（IQR：53.5-70.5），22 人（79%）が男性，移植後の期間の中央値は 8.6 年（IQR：

---

[204] H.O. Al-Shamsi, et. al. Screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer in a hospital in the United Arab Emirates. JAMA Oncology May 27 (online), 2020.

[205] E. Akalin, et. al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

4.2-14.5）だった。合併疾患としては高血圧（20 人，71%），糖尿病（17 人，61%），他家移植のための血管疾患（20 人、71%）が認められた。21 人（79%）が治療のために入院し、７人（25%）が人工呼吸を必要とした。76%（13/17）に心筋損傷の所見があり（高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL［IQR：0.0205-0.1345］）、炎症性バイオマーカーが上昇していた（高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL［7.44-19.26］;IL-6 のピークの中央値 105 pg/mL［39-296］）。当該機関で管理していた患者のうち、ミコフェノール酸モチフルは 16 人（70%）で中止され、６人（26 人）でカルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）が減量された。COVID-19 の治療として、ヒドロキシクロロキン（18 人［78%］），高用量副腎皮質ステロイド（８人［47%］），IL-6 受容体阻害剤（６人［26%］）が投与された。結局、心臓レシピエントの COVID-19 患者 28 人のうち、７人（25%）が死亡した。入院した 22 人の中では、11 人（50%）が自宅へ退院し、４人（18%）が研究終了時に入院していて、７人（32%）が死亡した[206]。

○肝移植後、10 年を超えて生きていたレシピエント 111 人のうち、３人の患者が COVID-19 で死亡した。３人とも男性で 65 歳超で、降圧剤を投与されており、過体重で、高脂血症，糖尿病を合併していた。３人の移植後経過は順調で、免疫抑制剤は、徐々に減量されていた（２人はサイクロスポリンを、１人はタクロリムスを投与されていた。）。３人は入院して酸素が必要だったが、急速に悪化して人工呼吸が必要な ARDS となり、発症３日～12 日で死亡した。一方、最近２年以内に肝移植を行った 40 人のレシピエントのうち３人が SARS-CoV-2 陽性となったが、問題なく経過した[207]。

○世界の肝移植の登録システムを用いた研究では、COVID-19 を発症した 39 人の肝レシピエントの９人（23%）が死亡していた。死亡した９人のレシピエントのうち４人は、過去２年以内に移植を受けていて、年齢の中央値は 63 歳（61-67）、４人が女性で、４人（44%）に糖尿病，４人（44%）に高血圧，３人（33%）に肥満が認められたが、死亡しなかったレシピエント 30 人と比較して、これらの併存症の割合に有意な差は認められなかった[208]。

◎フランスと米国における COVID-19 流行による移植用臓器の調達と臓器移植への影響に関する研究では、COVID-19 感染者の増加と実質臓器の臓器移植数の減少との間に強い一時的相関を認めた。COVID-19 流行開始からの死体臓器移植全体の減少は、フランスでは

---

206 F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020.
207 S. Bhoori, et. al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 9 (online), 2020.
208 G. J Webb, et. al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 24, 2020.

90.6%、米国では 51.1%だった。両国で、移植数減少が最も大きいのは腎移植であるが、心臓，肺，肝臓など、生存率を意味のある程度に上昇させる臓器についても、相当の影響が認められた。COVID-19 の増加と移植用臓器の調達の減少の相関は、COVID-19 の少ない地域でも認められていて、COVID-19 の地域的な感染率を超えた世界的・国全体の効果であることが示唆された[209]。

（18）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[210]。

◎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[211]。

○SARS-CoV-2 とインフルエンザの合併感染した４例（53 歳～81 歳）では、臨床経過は、COVID-19 の一般的な経過と特に変わった点は認められていない[212]。

☆☆アメリカの６つの大学病院の ICU に入院した 256 人の COVID-19 患者を対象とした研究では、患者の年齢と BMI は逆相関しており（p=0.0002）、若年者の入院例は、高年齢者よりも肥満である傾向が認められた。この傾向に性差は無かった。全患者の BMI の中央値は 29.3 kg/m^2 で、26 未満は 25%だけで、25%は 34.7 を超えていた[213]。

---

209 A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 11 (online), 2020.
210 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.
211 D. Kim, et. al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.
212 E. Cuadrrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020.
213 D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020.

◎３月 27 日の時点で、リヨン大学病院に入院していた 357 人の COVID-19 患者のうち、BMI のデータの有った 340 人の検討では、230 人（68%）が非重篤で、110 人（32%）が重篤だった。340 人の COVID19 患者のうち 85 人（25%）が肥満だった。フランスの一般人口における肥満は 15.3%（2014 年）で、年齢・性で補正後、COVID-19 患者の方が 1.35 倍（95%CI：1.08-1.66）高かった（p=0.0034）。同様に、ICU の COVID-19 患者では、一般のフランス人の 1.89 倍（1.33-2.53）肥満の割合が多かった（p=0.0011）。性・年齢で補正した多変量解析では、重篤な COVID-19 患者では、非重篤な患者より肥満の割合が高かった（オッズ比 1.96［95%CI：1.13-3.24］，p=0.018）。ICU の COVID-19 患者の対照として、2007 年～2017 年の非 COVID-19 の ICU 患者 1210 人を検討すると、肥満は 314 人（26%）で、重篤な COVOD-19 患者における肥満の割合の方が数字的には高く（p=0.066）、年齢・性補正後のオッズ比は 1.69（95%CI：1.10-2.56）で、重篤な COVID-19 患者の方が、過去の非 COVID-19 の ICU 患者より、肥満の割合が有意に高かった（p=0.017）[214]。

○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[215]。

［論文でも、研究結果の評価に悩んでいる。COVID-19 に対する抗サイトカイン剤投与の功罪に関しては、不明な点が多い。］

☆3712 人の COVID-19 患者を対象とする、RT-PCR の回転閾値から推定されるウイルス量

---

214 C. Caussy, et. al. Prevelence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol 2020. May 18 (online), 2020.

215 R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

と患者の年齢との関係の研究では、ウイルス量は、小児を含む年齢分類で、有意な違いは無かった[216]。
［本論文は査読前の preprint。とても若くても大人とウイルス量は大きくは変わらないため、学校や幼稚園の無制限な再開には注意を要する。］

☆フランスの１医療機関での、酸素吸入を必要とし、胸部 CT で肺の後部に病変がある患者で、挿管が不要で、意識混濁の無い患者を対象としたうつ伏せの体位（Prone Position：PP）に関する前向き研究では、対象となった 24 人の患者のうち、４人（17%）は、１時間以上 PP に耐えられず、５人（21%）は 1～3 時間耐え、15 人（63%）は３時間以上耐えられた。入院から最初の PP までの期間の中央値は１日（IQR：0-1.5）で、鎮静剤も抗不安剤も用いなかった。6 人の患者は PP に反応し（PP 前より PaO_2≧20%）、全患者 24 人の中では 25%（95%CI：12-45）、３時間以上うつ伏せに耐えた患者 15 人の中では 40%（20-64）を占めた。３人の患者では反応が持続した（最反転後も PP 前より PaO_2≧20%）。３時間以上 PP を続けた患者では、PaO_2 の平均値（SD）は、PP 前の 73.6（15.9）mmHg から PP 中の 94.9（28.3）mmHg に増加した（差 21.3 mmHg［95%CI：6.3-36.3］, p=0.006）。再反転後は、PP 前と有意な差は認められなかった（p=0.53）。どの患者にも、大きな合併症は無かったが、４人で PP 中に背部痛を認めた。10 日の経過観察期間に、５人の患者で人工呼吸が必要となり、そのうち４人は PP に１時間以上耐えられず、72 時間以内に挿管が必要となった患者だった[217]。

◎４月２日の時点で、ミラノの１医療機関で、15 人の COVID-19 患者（平均年齢［SD］59 歳［6］, 13 人が男）が ICU 外でうつ伏せの体位（Prone Position：PP）での非侵襲的換気療法（NIV）を受けていた。PP での NIV 開始からの期間の中央値は５日（IQR：3-10）だった。４月２日における PP での NIV 回数の中央値は２回（IQR：1-3）で、合計した持続時間の中央値は３時間（IQR：1-6）だった。ベースラインと比較して、全患者で、PP 中（PP 開始後 60 分）及び PP 後（PP 終了後 60 分）の呼吸数は減少した（共に p<0.01）。全患者で、PP 中の SaO2 と PaO2：FiO2 が改善した（共に p<0.01）。12 人（80%）の患者で、PP 後も、ベースラインと比べて、SaO2 と PaO2：FiO2 の改善は続いていて、２人（13.3%）ではベースラインと同様で、１人（6.7%）で悪化した。11 人（73.3%）の患者は、PP 中に楽になったと感じており、４人（26.7%）はベースラインと変わらないと感じていた。13 人（86.7%）の患者は PP 後、ベースラインより楽になったと感じていて、２人（13.3%）はベースラインと変わらないと感じていた。14 日目の経過観察の時点で、９人の患者は退院

---

216 T. C. Jones, et. al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. doi: https://doi.org/10.1038/d41591-020-00016-y
217 X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.

して帰宅し、１人は改善して PP を終了し、３人は PP を続けており、１人は挿管されて ICU に入り、１人は死亡していた[218]。
［NIV の対象患者は、フェイスマスクでの高濃度酸素投与でも SaO2＜94%となる軽症～中等症の患者］

☆☆パリの病院での前向き観察研究では、COVID-19 患者で人工呼吸器管理を行った 27 人の連続した患者（18 人が男性，年齢の中央値 63 歳［IQR：56-71］）のうち、９人が、気管支肺洗浄液の培養や PCR 検査，血液生化学などで侵襲的肺アスペルギルス症（IPA）と診断された。高血圧の既往は、IPA の患者で多かった（7/9 対 6/18，p=0.04）。IPA]の有無による他の違いは殆ど無く、死亡率も同程度だった（44% ［4/9］対 33%［7/18］，p=0.99）[219]。
［COVID-19 で人工呼吸器を装着した患者のうち、3 分の１が侵襲的アスペルギルス症と考えられ、真菌学的検査が強く勧められる。］

☆米国の研究では、タバコの煙が齧歯類とヒトで、容量依存的に ACE2 の発現を亢進させた。単一細胞シークエンス・データを用いた検討では、ACE2 の呼吸器分泌細胞サブセットにおける発現が認められた。慢性的なタバコの煙への暴露は、この細胞数の増大を引き起こし、付随的に ACE2 の発現が増加した。喫煙者の呼吸器上皮における ACE2 発現は、非喫煙者に比べ、上気道・下気道を問わず、有意に高かった。また、ACE2 の発現は、喫煙の量と長さの積が大きい程高かった。特に、喫煙は ACE2 陽性の細胞数を増加させるとともに、ACE2 陽性の細胞の中での ACE2 発現を増加した。反対に、煙を止めると、これら分泌細胞の数は低下し、ACE2 レベルも低下した。喫煙を止めた人の気管支上皮における ACE2 の発現は、現在も喫煙している人に比べ、有意に低かった。ACE2 の発現は、炎症性のシグナルに応答し、ウイルスの感染やインターフェロン治療によって亢進した[220]。
［喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE２は肺細胞におけるインターフェロンによって刺激される遺伝子（interferon-stimulated gene）であり、SARS-CoV-2 感染が ACE レベルを増やして感染を拡大させるという正のフィードバックの可能性がある。］

---

218 C. Sartini, et. al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in prone position outside the intensive care unit. JAMA, May 15, 2020.
219 A. Alinio, et. al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med, May 20 (online), 2020.
220 J. C. Smith, et. al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Developmental Cell, May 16 (online), 2020.

◎医薬品の処方データを用い、2020 年 1 月 16 日～4 月 25 日までの米国全体におけるヒドロキシクロロキン/クロロキン，アジスロマイシン，2019 年の上位 10 品目（ACE や ARB 等を含む）の処方の状況を 2019 年度の同時期と比較した研究では、3 月 15 日～3 月 21 日に、アモキシシリンとヒドロコドン－アセトアミノフェンを除く全ての医薬品の使用がピークとなり、その後減少していった。この 1 週間に、ヒドロキシクロロキン/クロロキンの 28 錠未満の処方が、2019 年の 2208 から 45858 に増え（1977.0%増）、28～60 錠の処方が 70472 から 196606 に増え（179%増）、60 錠を超える処方が 44245 から 124833 に増えた（182.1%増）。研究の終了の時点で、28 錠未満の処方（848%増）と 28～60 錠の処方（53.3%増）は増加したままだったが、60 錠を超える処方は 2019 年の推定値以下になった（62.7%減）。全体で、2020 年の 10 週間のヒドロキシクロロキン/クロロキンの処方は、2019 年と比較して、483425 超過していた。研究終了時に、アモキシシリン（64.4%減），アジスロマイシン（62.7%減），ヒドロコドン－アセトアミノフェン（21.8%減）が 2019 年に比べ、顕著に減少していた。一方、2019 年に比較して、2020 年の心臓病の医薬品の処方は安定していたか、僅かに減っていた（アムロジピン［9.2%減］，アトルヴァスタチン［9.1%減］，リスノプリル［15.3%減］，ロサルタン［1.7%増］）[221]。

☆☆24 ヵ国の 235 病院において 1 月 1 日～3 月 31 日に手術を受けた SARS-CoV-2 感染患者（手術の 1 週間前から 30 日後までに感染が確定された患者）1128 人を対象とした国際コホート研究では、835 人（74.0%）が緊急手術で、280 人（24.8%）が待機手術だった。SARS-CoV-2 の感染が手術前に確定していたのは 294 人（26.1%）だった。手術後 30 日以内の死亡率は 23.8%（268/1128）だった。肺合併症を 51.2%（577/1128）で認め、それらの患者の手術後 30 日以内の死亡率は 38.0%（219/557）で、全死亡の 82.6%（219/265）を占めていた。補正解析では、手術後 30 日以内の死亡率は、男性（オッズ比 1.75［95% CI：1.28-2.40］，p<0.0001），70 歳以上（対 70 歳未満）（2.30［1.65-3.22］，p<0.0001），米国麻酔学会グレード 3-5（対グレード 1-2）（2.35［1.57-3.53］，p<0.0001），悪性疾患（対良性・閉塞性疾患）（1.55［1.01-2.39］，p=0.046），緊急手術（対待機手術）（1.67［1.06-2.63］，p=0.026），大手術（対小手術）（1.52［1.01-2.31］，p=0.047）と有意に相関があった[222]。

［COVID-19 の患者では、特に 70 歳以上では、通常よりも手術適用を厳格にすべきで、非緊急手術は延期したり、手術を回避して非手術的治療を優先することを考慮すべきである。］

---

[221] M. Vaduganathan, et. al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA, May 28 (online), 2020.

[222] COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet, May 29 (online), 2020.
［手術の大小は、Clinical Coding & Schedule Development (CCSD) Group の Bupa schedule で、minor と intermidiate を小手術，major を大手術と定義している。］

○国内において臨床医の判断で PCR 検査を行った 188 人中、PCR 検査陽性例は 21 人（11.2%）だった。単変量解析では、濃厚接触歴がある場合（52.4%対 10.2%，p<0.001），海外渡航歴が有る場合（19.0%対 3.6%, P=0.016），感染症科を受診した場合（95.2%対 36.5%, p<0.001），入院の場合（100%対 77.8%，P=0.016），呼吸器または上気道症状がある場合（95.2%対 56.3%，p<0.001）が、そうでない場合よりも、有意に陽性率が高かった[223]。

○２つの公的データベースより、諸臓器における RNA シークエンス・データを集め、単一細胞転写産物データを独自に作成し、ACE2 の発現を検討したところ、ACE2 は、口腔上皮で発現していて、特に舌の上皮で豊富だった[224]。

VI. 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[225]。

☆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[226]。

◎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

---

223 佐々木秀悟ほか．臨床医の判断で SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した際の陽性率およびリスク因子に関する検討．日本感染症学会ホームページ（2020 年５月 12 日公開）.
224 H. Xu, et. al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Science, (2020)12:8, February 24 (online)
225 M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.
226 J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

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）になっていた。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[227]。

☆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[228]。
［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。］

◎ロンドンの無症状の医療従事者を対象としたスクリーニング検査で、400 人の参加者から経時的に５回鼻腔検体を採取して SARS-CoV-2 の PCR 検査を行ったところ、陽性率は、３月 23 日からの連続する５週間で、１週目 7.1%（28/396［95%CI：4.9-10.0］），２週目 4.9%（14/284［95%CI：3.0-8.1］），３週目 1.5%（４/263［95%CI：0.6-3.8］），４週目 1.5%（4/267［95%CI：0.6-3.8］），５週目 1.1%（3/269［95%CI：0.4-3.2］）だった。７人が２回連続陽性、１人が３回連続陽性だった。44 人の陽性医療従事者のうち、12 人（27%）は、陽性となった検体採取の前後の週は無症状だった。医療従事者における４週間に６分の１に減少する感染率の低下は、ロンドンの一般市民の感染率と重なっており、無症状の医療従事者への COVID-19 への感染は、院内感染より、市中感染状況を反映して

---

[227] 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.
[228] E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

いると考えられた[229]。

☆小児の透析室で、13 人の患児と 25 人の医療従事者の症状，鼻腔咽頭スワブの PCR 検査と SARS-CoV-2 に対する抗体検査を週に１回ずつ経時的に行った研究では、０日目（３月 25 日）に１人の患児が発熱と全身症状で PCR 検査を受け、陽性結果となり、以後、７日目、14 日目、19 日までの検体で陽性が続いた。この患児は以後、隔離室で透析を受けた。０日目から７日目までの間に、２人の医療従事者が上気道症状と熱があったが、PCR 検査は陰性だった。これらのうち１人は、21 日目に SARS-CoV-2 に対する抗体陽性となったが、PCR 検査は３回とも陰性だった。21 日目までに 11 人（44%）の医療従事者と３人（23%）の患児が抗体陽性となったが、７日目～21 日目に発症した研究対象者はいなかった。PCR 陽性結果が出ていた患児の診療に直接従事した医療従事者は、誰も抗体陽性とならなかった。臨床症状無く抗体陽性となった２人の患児の診療に従事した 11 人の医療従事者のうち２人が抗体陽性となった。両者とも無症状であったが、１人は PCR 検査で陽性だった[230]。

［医療従事者の SARS-CoV-2 に対する抗体保有率は高い。仕事での感染か市中感染かは不明。医療従事者の抗体の有無の情報で、抗体陽性の医療従事者を SARS-CoV-2 の患者の診療に当てる等の対応が可能となる。］

◎ロンドンの産科病院で、３月 17 日～４月 16 日までに 266 人の医療従事者の鼻腔咽頭検体の PCR 検査でスクリーニングを行ったところ、47 人（18%）が陽性だった。陽性者のうち、31 人（66%）は症状があり、16 人（34%）は無症状だった。また、７日目において 28 人（60%）は陽性のままであり、10 日目において 16 人（34%），14 日目において４人（9%），１人は 26 日まで陽性だった。症状があったが初回検査で陰性だったため再度検査した 25 人では、１人（4%）だけが７日目に陽性だった[231]。

SARS-CoV-2 陽性（47，18%）		SARS-CoV-2 陰性（219，82%）	
症状有り	無症状	症状有り	無症状
31（12%）	16（6%）	45（17%）	274（65%）

［症状があっても、59%（45/76）は SARS-CoV-2 陰性であり、医療従事者の確保の点からも検査は重要である。］

☆武漢の病院での１月１日～２月９日までの医療従事者のスクリーニング検査では、9684

---

229 T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet, May 7 (online), 2020.
230 D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020.
231 A. Khalil, et. al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis, May 188(online), 2020.

人の医療従事者のうち、110 人（1.1%）が COVID-19 陽性だった（70［63.6%］が女性，年齢の中央値 36.5 歳［IQR：30.0-47.0］）。17 人（15.5%）が発熱外来で働いており、第 1 線の医療従事者の感染率は、0.5%（17/330）だった。6574 人の第 1 線でない医療従事者 6574 人のうち、93 人（1.4%）が感染していた。45 歳未満の第 1 線でない看護師は、45 歳以上の第 1 線の医師よりも有意に多く感染していた（発生率比 16.1［95% CI：7.1-36.3］，p<0.01）。無症状の感染は、第 1 線の医療従事者で 0.74%（1/135）で、第 1 線でない医療従事者で 1.0%（2/200）だった。職場環境の表面のサンプルは、全て陰性だった。全体で、110 人の COVID-19 の医療従事者のうち、93 人（84.5%）が重症化せず、死亡は 1 人だった。５つの最も多い症状は、熱（67［60.9%］），怠さや疲労感（66［60.0%］），咳（62［56.4%］），喉の痛み（55［50.0%］），筋肉痛（50［45.5%］）だった。患者との接触（65［59.1%］），感染した同僚（12［0.9%］），市中感染（14［12.7%］）が医療従事者のウイルスへの暴露の主要なルートだった[232]。

Ⅶ. 数理疫学・介入効果検証

（1）今後の流行の予測

☆☆ハーバード大学の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 distancing 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、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[233]。

［基本再生産数は 2-2.5，ウイルスの感染力は social distancing により 60%，夏期に 40%減少するものと仮定。

論文の推計では、米国で救命救急を必要とする症例について、病院が現在収容可能な数を下回る数のまま維持した状態で、集団免疫を獲得するためには、2020 年５月中旬まで現在の社会的距離政策を実施した上、８月・10 月下旬～年末、2021 年２月～４月、６月及び 2022 年以降の同時期に social distancing を繰り返し実施する必要がある。救急救命用の病

---

232 X. Lai, et. al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among health care workers and implication for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. JAMA Network Open, May 21, 2020.

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

床の数を２倍に増やしながら、他の仮定をそのまま維持すると、はるかに良い見通しが見られ、2021 年半ばまでに、１ヶ月又は２ヶ月間隔で３回、2021 年末の１ヶ月間 social distancing を実施した場合、2022 年７月までに集団免疫を獲得できる。

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。]

☆プリンストン大学は、気候に依拠した感染症モデルを作成し、既知のコロナウイルスの生態に基づく３つのシナリオを用いて、コロナウイルスの SARS-CoV-2 の流行をシミュレートした。気候の違いは地域における感染の重要な因子と考えられたが、SARS-CoV-2 の世界的流行に対しては、気候は、どのシナリオにおいても、流行の大きさに僅かな変化しか起こさなかった。強い早期の政策的介入は、ピークの感染者数を減少させ、流行を夏へシフトさせるが、未感染者が多く残る結果、特に感染が冬に増える高緯度の地域で、政策的介入が無い場合よりも、感染のピークを大きくしてしまう。感染のピークを低減させる鍵は、政策的介入の間に、どれだけ集団免疫を進められるかであり、より弱い政策的介入によって、ピークの感染者数を緩和することである。気候は、政策的介入の効果にも影響し、地域的流行の大きさや時間的推移の詳細に影響を与えると考えられるが、集団免疫が、遙かに根本的な感染動態の決定因子である。熱帯や亜熱帯地域も厳しい流行に備えるべきであり、夏の気温も、感染の広がりをあまり抑制しないと考えられる[234]。

☆☆ハーバード大では、COVID-19 の流行を抑制するための個人の隔離と接触者の積極的モニタリングの効果を比較するため、流行の動態の報告されているパラメーターに適合する確率論的分岐モデルを作製した。特に、潜伏期の分布を適合させ（平均 5.2 日）、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）の分布を、平均 4.8 日（短い serial interval）と、平均 7.5 日（長い serial interval）の２つに合わせた。様々なリソース設定を評価するため、高い実行可能性の設定（90%の接触者が追跡され、発症から平均半日遅れで追跡され、90%が隔離される）と低い実行可能性の設定（50%の接触者が追跡され、発症から平均２日遅れで追跡され、50%が隔離される場合）の２つの設定を置いた。モンテカルロ・シミュレーションでは、短い serial interval の場合、感染性が起こる時期の平均は発症の 0.77 日前（95%CI：-1.98—-0.29），長い serla interval の場合平均で発症後

---

[234] R. E. Baker, et. al. Susceptible supply kimits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, May 18, 2020.

0.51 日（-0.77-1.50）だった。高い実行可能性の設定では、75%の感染した接触者は個々に隔離され、短い serial interval の場合であっても、84%のシムレーションで SARS-CoV-2 の流行を抑制した。一方、流行が拡大を続ける設定（低い実行可能性の設定など）では、積極的モニタリングにしても隔離にしても、特に、非感染者に関して（発症しない）、追跡すべき接触者の数の負担が大きくなる。物理的距離政策のよう拡げられる介入にリソースを優先する場合、高リスク接触者の積極的モニタリングや個人の隔離は、相乗的に努力の緩和に役立つ。短い serial interval の場合であっても、物理的距離政策が再生産数を 1.25 まで減少させれば、50%の接触者の積極的モニタリングで流行を抑制することが出来る（例えば、再生産＜1）[235]。

［個人の隔離と積極的モニタリングの費用対効果を比較して、データに基づく政策決定を行うには、serial interval と発症前の感染に関し、より多くのデータが必要である。］

（2）介入効果の検証, 感染状況の解明

☆☆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[236]。

☆☆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[237]。

☆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

---

[235] C. M Peak, et. al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. Lancet Infect Dis, May 20 (online), 2020.
[236] M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020.
[237] 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.

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[238]。

◎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[239]。

☆武漢と上海の流行前後の人の接触調査データと、湖西省の接触追跡情報を解析したところ、COVID-19 による social distancing の期間中は、毎日の人の接触は、1/7～1/8 に減少し、ほとんどの人の接触は家庭内に限定された。0～14 歳の子供は、15～64 歳の大人よりも感染しにくく（オッズ比 0.34［95%CI：0.24-0.49］）、65 歳以上の高齢者は、より感染し易かった（オッズ比 1.47［95%CI：1.12-1.92］）。これらのデータから social distancing と学校閉鎖が感染に与えた影響を検討するための感染モデルを作成したところ、中国で流行時に実施された social distancing は、それだけで COVID-19 を抑制するのに十分だった。予防的な学校閉鎖は、それだけで感染を阻止することは出来ないが、ピーク時の症例数を 40～60%減少させ、感染を遅らせた[240]。

---

238 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.
239 A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10（online）, 2020.
240 J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

○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、武漢の封鎖の最初の 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[241]。

◎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[242]。

☆フランスの研究者は、病院と死亡のデータに適用されるモデルを用いて、都市封鎖の効果と現在の市中の免疫状況を推計した。3.6%の感染者が入院し、0.7%が死亡したと推計された。20 歳未満の死亡率は 0.001%で、80 歳超では 10.1%の死亡率だった。全年齢に関して、男性は、女性より入院し易く、ICU に入り易く、死亡し易かった。都市封鎖は再生産数を 2.90 から 0.67 に減少した（77%減少）。介入策が緩和される予定の 3 月 11 日までに 280 万人（Range：180 万-470 万）の人々、または 4.4%（2.8-7.2）の人口が感染すると推計された。都市封鎖の終了後に全抑制策が解除されれば、市中の免疫獲得は、第 2 派を避けるのには不十分であった[243]。

（3）流行予測のモデリング

◎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。このモデルは、致死率と感染の拡がりの誤解を説明するのにも役立つ。イタリアの現実のデータと対比し、介入

---

241 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.
242 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.
243 H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, May 13 (first release), 2020.

策実施の可能なシナリオをモデル化したところ、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とが、COVID-19 を終息させるために必要と考えられた[244]。

○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、封じ込め政策が採られた後、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[245]。

☆モデルを使って感染者と接触者の自宅での隔離（欧米でのデータを用い、家庭内接触率を 50%，社会的接触率を 75%低減，接触者の全体的な接触率は 50%と推定）と施設での隔離の効果（中国のデータを用い、家庭内での接触率を 75%，社会的接触率を 90%低減と推定）を比較した研究では［基本再生産数を２，介入後は徐々に減少と仮定し，400 万人の都市がモデル］、何も介入を行わない場合と比較し、自宅での隔離は、感染のピークを８日遅らせ、ピーク時の感染者数を 7100 人［IQR：6800-7400］減少させ、半年間の感染者数を 190000 人［IQR：185000-194000］（約 20%）減少させたのに対し、施設での隔離は、感染のピークを 18 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 18900 人［IQR：18700-19100］減少させ、半年間の感染者数を 546000 人［IQR：540000-550000］減少（約 57%）させた[246]。
［感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。］

☆香港大では、１月１日から 24 日までの間に、武漢から出て行くか、武漢を経由して、全中国の 296 の県へ移動した 1147 万 8484 人の人々の携帯電話のデータを基にした計算を行った。第１に、隔離政策が移動を止めた有効性を認めた。第２に、武漢からの人口の流出の分布を用い、全中国の２月 19 日までの COVID-19 感染症の相対的頻度と地理的分布を正確に予測できた。第３に、確定症例の予測だけでなく、初期に高い感染リスクがある地域を同定するため、感染の中心地域から発生するリスクを操作可能とする、人口移動

---

244 G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.
245 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.
246 A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

データを用いた時空的な“リスク源”モデルを開発した。第４に、このリスク源モデルを用いて、武漢からの人口流出を基に、COVID-19 の地理的な拡散と拡大状況を統計的に導出した。モデルは、異なる地域での時間経過に伴う COVID-19 の市中感染リスクを見積もるための基準となる傾向と指標を産生した[247]。

☆英中米の研究では、疫学的データと無名化された人の動きのデータを用い、中国全体での異なる流行と介入のシナリオをシミュレートする、日々の旅行ネットワークを用いたモデル枠組みを開発した。２月 29 日に、中国本土で合計 114,325 人（IQR 76,776-164,576）の COVID-19 患者がいると推計され（85%は湖北州）、県毎の推計患者数と報告患者数は高度に相関し（$p<0.001$, $R^2=0.86$）、都市毎の患者の有無に関する予測は感受性（91%, 280/308），特異性（69%, 22/32）だった。仮に政策的介入が無かったならば、患者数は 67 倍（IQR 44-94）増加したと推計された。異なる介入の効果は様々だった。早期の患者検出と隔離は、接触抑制と social distancing より多くの感染を防いだと推計されたが（５倍対 2.6 倍）、接触抑制が無ければ長期には患者は大きく増えるため、組み合わせた介入は最も強力で最も迅速な効果を上げた（患者のピークは１週間後）。仮に介入が１週間、２週間、３週間早かったとすれば、患者を 66% (IQR 50-82)、86% (8190)、95% (93-97) 減少させることができ、感染が拡大した地域 308 から、192、130、61 に減少したと推計された。逆に、介入が１週間、２週間、３週間遅れていたとすれば、３倍（IQR 2-4)、７倍（5-10)、18 倍（11-26）増加したと推計された。２月 17 日からの旅行制限を解除したとしても、social distancing による介入（例えば平均で 25%の接触減少）を４月下旬にかけて維持できれば、中国全体に渡って、患者の増加に結び付かないと考えられた[248]。

☆☆抗体検査を活用して回復者を同定し、地域拠点として配備し、感染者と感受性のある人の人的接触を回復者を通じて代替し、安全な人的接触を維持していくという、「シールド免疫」を人口規模で展開する疫学的介入モデルの研究では、「シールド免疫」は、現行の流行の全体的な負担を低減させ、その長さを実質的に減らし、social distancing と相乗的に機能することが出来ると推計された。「シールド免疫」は、感染の可能性を下げながら、必須の物流やサービスを機能させるために必要な人的接触を維持することを目的とする。抗体検査は、良く知られた感染率を見積もる役割とともに、介入戦略にも、将来的な血漿に基づく治療の開発にも、重要である[249]。

---

[247] J. S. Jia, et. al. Population flow drives sapio-temporal distribution of COVID-19 in China. Nature, April 29 (online), 2020. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y
[248] S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.
[249] J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

（4）感染者探索システム

☆ビッグデータ研究と疫学の専門家を呼び集めて COPE（Coronavirus Pandemic Epidemiology）コンソーシアムを立ち上げ、COVID-19 の症状を追跡するモバイル・アプリを開発し、英国では3月 24 日に、米国では3月 29 日に開始され、5月2日までに 280 万人以上の利用者を集めた。利用者は、居場所，年齢，ハイリスク因子，症状，医療機関への受診，COVID-19 テスト結果，治療，結果等を経時的に自己報告する。無症状者の利用も奨励されている。ソフトウェアは頻繁にアップデートされ、COVID-19 に関する知見に応じて利用者への質問を変更していく。様々な研究の対象者に対し、このアプリ利用が紹介される。最初の英国の5日間で、利用者は 160 万人（平均年齢 41 歳，19-90 歳，75%が女性）となった。3月 27 日までに症状を報告した 265,851 人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢，熱，無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19 が疑われる症状のあった人の中で PCR 検査を受けたと報告したのは 0.4%（1,176）だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくともう1つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻度が高くなった。これらのことから、複合的な、或いは3つ以上の症状がある人が優先的に検査を受けるべきだと考えられたが、これらのうち 20%は検査を受けていなかった。

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19 を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7 日目に公的に報告される COVID-19 確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた[250]。

☆2,618,862 人の参加者がスマートフォンを用いたアプリに COVID-19 の可能性のある症状を報告した。SARS-CoV-2 検査を行った 18,401 人の中で、嗅覚・味覚消失の症状を報告していた参加者の陽性者の中での割合（65.03%［4,668/7,178］）は、陰性者の中での割合（21.7%［2,436/11,223］）よりも高かった（オッズ比 6.74［95%CI：6.31-7.21］）。感染可能性を予測するため症状を組み合わせるモデルを、症状を報告したアプリ利用者全員（805,753 人）からのデータに適用すると、140,312 人（17.42%）が COVID-19 感染者ではないかと予測された[251]。

---

[250] D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.
[251] Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.

○ドイツの研究者は、感染抑制や緩和の政策判断に役立つ COVID-19 の短期的な予測モデルを構築した。確立している疫学モデルとベイズ推論を組み合わせ、時間に依拠する新たな感染の実効成長率を解析した。COVID-19 のドイツでの感染に焦点を当て、公的に明らかにされた介入策と時間的に良好に相関する実効成長率の変化点を検出した。それによって介入策の効果を定量化し、該当する変化点を将来のシナリオと症例数に組み込むことが出来た[252]。

（5）その他

☆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[253]。

[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。]

☆英国の研究者は、1997 年～2017 年に公的診療データベース（CALIBER）に登録された 30 歳以上の個人の年齢，性，基礎疾患毎の 1 年生存率を計算して、SARS-Co-V-2 の流行による超過死亡を推計するモデルを作成した。population-based cohort により、多様なシナリオ（複数の感染率や SARS-CoV-2 の背景死亡率に対する相対リスクを仮定）での COVID-19 による超過死亡を推計した。3,862,012 人（1,957,935［50.7%］が女性，1,904,077 人［49.3%］が男性）がモデル作成に用いるデータ収集の対象となり、20%以上が高リスク者（13.7%が 70 歳超、6.7%は 70 歳以下で少なくとも 1 つの基礎疾患）だった。高リスク者の 1 年生存率は 4.46%（95%CI：4.41-4.51）と計算された。年齢と基礎疾患の組み合わせによる背景リスクへの影響は、基礎疾患によって大きなバラツキがあった。SARS-CoV-2 の感染を完全抑制するシナリオ（感染率 0.001%）での英国全体での超過死亡は 2 人（背景死亡率に対する COVID-19 による相対リスク［RR］1.5 の場合）、4 人（RR 2.0 の場合）、7 人（RR 3.0 の場合）と計算された。感染を緩和するシナリオ（感染率 10%）では、それぞれ、18,347 人（RR 1.5），36,749 人（RR 2.0），73498 人（RR 3.0）と計算された。何ら感染対策を行わないシナリオ（感染率 80%）では、それぞれ、146,996 人（RR 1.5），293,991 人（RR 2.0），587, 982 人（RR 3.0）と計算された[254]。

---

252 J. Dehning, et. al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. Science, May 15 (first release), 2020.
253 R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SDARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.
254 A. Banejee, et. al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-

○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: 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[255]。
［本論文は査読前の preprint。］

○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[256]。
［本論文は査読前の preprint。］

○ニューヨークでの５つの行政区域での入院患者数と死亡者数を比較した研究では、Bronx 地区と Manhattan 地区の人口当たり入院患者数と死亡者数の違いに、人種，世帯収入，学歴等が関係している可能性が示唆されている[257]。

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口／平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢（中央値）	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65 歳以上人口（%）	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2
黒人・アフリカ系（%）	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央値，USD）	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率（%）	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
学士以上の学歴（%）	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3

---

19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based-cohort study. Lancet, May 12, 2020.

[255] 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

[256] 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。］

[257] R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

急性病院数	7	14	16	9	2
病床数／10 万人	336	214	534	144	234
検査数／10 万人	4,599	2,970	2,844	3,800	5,603
入院患者数／10 万人	634	404	331	568	373
死亡者数／10 万人（PCR 確定例）	224 (173)	181 (132)	122 (91)	200 (154)	143 (117)

○3 月 1 日から 4 月 16 日までのワシントン州の 127 の診療所からの 17232 人の外来患者の検体と、シアトル地区の 3 つの救急部（EDs）からの 1932 人の検体の SARS-CoV-2 陽性率を解析した研究では、ワシントン州の外来患者の陽性率は 8.4%、シアトル地区の外来患者では 8.2%、シアトル地区の EDs 救急部では 14.4%だった。陽性率は、男性で女性より高く（ワシントン州とシアトル地区の外来患者で $p<0.01$，シアトル地区の EDs で $p=0.13$）、シアトル地区の EDs では、シアトル地区の外来患者より高かった（$p<0.01$）。陽性率の推移を数理モデル化すると、ワシントン州の外来患者とシアトル地区の外来患者の陽性率は、3 月 28-29 日をピークにその後両者とも減少していた。シアトル地区の EDs での軌跡もピークまで同様の時間で、その後の減少はより緩やかだった。ピーク時の陽性率は、外来患者で 17.6%，EDs で 14.3%で、解析期間の終了時に、それぞれ 3.8%，9.8%だった[258]。

［検体の採取数は分析期間中大きくは変わっておらず、早期の積極的な物理的 distancing が COVID-19 の流行に影響したと考えられる。］

○3 月 10 日から 4 月 28 日にかけての米国の 4 州（コロラド，ミネソタ，オハイオ，ヴァージニア）における COVID-19 の累積入院患者数と“stay-at-home”指令の関係を調査した研究では（潜伏期は 4-5.1 日と報道されており、最初の症状から入院までの期間の中央値は 7 日と認められるため、“stay-at-home”指令と入院率の関係は、12 日後から明らかになると仮定している）、4 週の全てで、“stay-at-home”指令の中央効果発生日までの累積入院患者数は、線形関数よりも指数関数に適合していたが（コロラド州で R2=0.973 対 0.695，ミネソタ州で 0.965 対 0.865，オハイオ州で 0.98 対 0.803，ヴァージニア州で 0.994 対 0.775）、中央効果発生日以降は、累積入院患者数の伸びは指数関数から離れ、緩やかな伸びになり、その後、指数関数の 95%からも外れた。例えば、ミネソタ州では、“stay-at-home”指令が 3 月 28 日に出されたが、中央効果発生日の 5 日後である 4 月 13 日には、指数関数で推計された累積入院患者数は 988 人だったが、実際には 361 人だった。

---

258 A. K. Randhawa, Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA May 8 (online), 2020.

また、ヴァージニア州では、中央効果発生日の５日後は、指数関数で推計された累積入院患者数は 2335 人だったが、実際には 1048 人だった[259]。

☆☆COVID-19 感染における性差を調べるために、マサチューセッツ州の 2020 年４月の第１週と、2015 年～2019 年の４月の第１週の平均を比較した場合の死亡率の増加割合を検討したところ、女性では、2020 年の 2015-2019 年と比較した場合の死亡率の増加の割合は 1.48（95%CI：1.13-1.94）で、男性では 1.55（1.19-2.03）で、同様だった。年齢補正した場合の、それぞれに対応する増加分は、女性で 240.4 死亡/10 万人（75.7-404.0），男性で 404.1（158.8-648.1）で、2015-2019 年の年齢補正したベースラインは、女性で 499.3（393.6-605.1），男性で 732.0（578.9-885.0）だった[260]。
［死亡率の絶対値は男性の方が上であるが、COVID-19 による死亡が増加した中での死亡率増加の割合は男女ともに実質的に同様である。同様のリスクであるにもかかわらず、男性の方がベースラインの死亡率が高いために、死亡率の絶対値が高く出るので、絶対値だけに着目した議論は誤りである。］

---

259 S. Sen, et. al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.

260 N. Krieger, et. al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Laancet, May 27 (online), 2020.

［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、作成者の主観に基づき決定しています。

★★★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
◎とても参考になる情報
〇参考になる情報

Ⅰ．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[261]。

★★★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[262]。

★★★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、

---

[261] 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)

[262] 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[263]。

［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つの相補的シークエンス技術を用い、SARS-CoV-2 の転写産物と修飾された転写産物の高度な解析図を作製した。DNA のナノボール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連続的転写が起こるため、非常に複雑であることが分かった。標準的なゲノムと９つのサブゲノム RNA に加え、SARS-CoV-2 は、融合,欠失,フレームシフト等を伴う未知のオープン・リーディング・フレームをコードしている転写産物を産生していた。ナノポール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3'末尾の関係が考えられた[264]。

○中国南部の密輸市場におけるマレーザンコウ（Malayan pangolin）から、SARS-CoV-2 の関連ウイルスの２つのサブ系統に属するセンザンコウ関連ウイルスがメタ・シークエンスによって同定され、そのうちの１つは、SARS-CoV-2 の受容体結合領域と強い類似性を示していた[265]。

［マレーセンザンコウは、新型コロナウイルスの宿主の可能性があり、人畜共通感染症を予防するために生鮮市場から除去されるべきであると指摘している。］

★マレーセンザンコウから分離された或るコロナウイルス（Pangolin-CoV）では、SARS-CoV-2 の E, M, N, S 遺伝子と、それぞれ 100%，98.6%，97.8%，90.7%のアミノ酸の同一性を認めた。特に、Pangolin-CoV の S タンパクの受容体結合領域は事実上 SARS-CoV-2 同一で、一つの重要でないアミノ酸が異なるだけだった。ゲノムの比較分析では SARS-CoV-2 は、Pangolin-CoV 様のウイルスと、コウモリの RaTG13 様のウイルスの組み換えから由

---

263 R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020.
264 D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.
265 T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

来したと考えられた。Pangolin-CoV は、分析した 25 のマレーセンザンコウのうち、17 匹から検出された。感染したセンザンコウでは症状と組織学的な変化を認め、Pangolin-CoV に対する抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに対しても反応した[266]。

［SARS-CoV-2 と極めて類似したコロナウイルスの分離は、頻繁に商いされるセンザンコウが SARS-CoV-2 の中間宿主として働く可能性を示唆しており、野生動物の交易が効果的に抑制されない限り、公衆衛生に対する将来の脅威を意味する。］

○コウモリの RmYN02 ウイルスは、全ゲノムで 93.3%, 1ab 遺伝子で 97.2%の核酸が SARS-CoV-2 と一致しており、報告されている中で最も SARS-CoV-2 近いウイルスである。しかし、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と、受容体結合領域のシークエンスは 61.3%しか一致しておらず、ACE2 には結合しないと考えられた。重要なのは、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と同様に、Spike タンパクの S1・S2 サブユニットの結合部に、複数のアミノ酸が挿入されているという特徴があり、そのような挿入が、動物のウイルスの中で自然に起こるということを実証している[267]。

［SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 と S2 サブユニットの境界領域には、多塩基性（フーリン）の開裂があり、それが SARS-CoV-2 の特徴で、全ての SARS-CoV-2 に共通している。RmYN02 は、S1・S2 の境界領域に 3 つのアミノ酸残基（PAA）の挿入がある。両者の挿入は同一でなく独立して生じていると考えられるが、自然界で認められるということは、自然に発生し、組み換えが起こったものと考えられる。RmYN02 は、2019 年 5 月～10 月に中国のユナン州から集められた 227 のコウモリの検体のメタゲノム解析から同定された。］

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた[268]。

○ドイツの研究は、直腸の培養細胞と初代非転換直腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染，複製，感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答

---

266 K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.

267 H. Zhou, et. al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. Current Biol, in press. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023

268 M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

を誘導したが、そこではタイプⅢインターフェロンを介する応答が、タイプⅠインターフェロンに比べて、SARS-CoV-2 の複製と拡散の抑制に顕著に効果的だった[269]。

○香港大学では、或る種の馬蹄コウモリに由来する、増殖させることの出来る小腸のオルガノイドを作製し、コウモリの腸上皮を再現した。このオルガノイドは、とても SARS-CoV-2 に感染し易く、ウイルスの強い複製力も認められた。また、ヒトの小腸のオルガノイド中の SARS-CoV-2 の活発な複製を明らかにし、更に、下痢症状のある COVID-19 患者の便検体から感染性あるウイルスを分離した[270]。

○ヒト ACE2 レセプターを発現させたトランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させた研究では、体重減少と肺でのウイルスの増殖が認められた。典型的な組織病理は著明なマクロファージとリンパ球の肺胞間質への浸潤を伴う間質性肺炎と、肺胞腔内への単球の蓄積だった。ウイルス抗原は、気管支上皮細胞, マクロファージ, 肺胞上皮に認められた。これらの現象は、SARS-CoV-2 が感染した野生のマウスでは認められなかった[271]。

★米国の研究者は、リバース・ジェネティクス・システムを利用して、ルシフェラーゼ（luciferase）のレポーター・ウイルスを作製し、SARS と COVID-19 の患者から集められた血清が、コロナウイルスに対する限られた交差中和活性しか持たないことを示した。また、GFP（green fluorescent protein）のレポーター・ウイルスを作製して SARS-CoV-2 の病原性を調べた。高感度 RNA *in situ* マッピングでは、ヒトの上気道の表皮細胞の 20%に ACE2 の発現を認めた。ACE2 発現は鼻の繊毛細胞で最も多く、下部の呼吸器に向かって減少しており、SARS-CoV-2 の感染も、近位の呼吸器において高く、遠位の呼吸器において低いという勾配が認められた。COVID-19 の病理解剖での肺の検討では病巣を認め、培養結果と一致して、SARS-CoV-2 の感染した気道の繊毛細胞と肺胞領域の 2 型肺細胞を認めた[272]。
［鼻が感染し易く、その後、ウイルスを肺に吸い込んでウイルスが拡がり、SARS-CoV-2 の病原性が発揮されると考えられる。］

---

269 M. L. Stanifer, et. al. Critical role of type Ⅲ interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059667
270 J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.
271 L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020.
272 Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.

Ⅱ. 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[273]。

［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、東大のナファモスタット（フサン）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（1.2 nM 対 5.0 nM）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[274]。

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 3 量体の多くの場合の状態は、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い立体配座となっている。SARS-CoV-2 の Spike タンパクの ACE2 への結合性は SEARS-CoV の Spike タンパクより 10～20 倍高かった[275]。

---

[273] 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。］

[274] 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］

[275] 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 は受容体結合領域にある。
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

★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[276]。

［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[277]。

★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[278]。

（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。］

[276] 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。］

[277] 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.

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

★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[279]。

★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[280]。

★英米の研究者は、部位特異的な質量分析法により、組換え型 SARS-CoV-2 の Spike タンパク抗原のグリカン構造を解析した[281]。

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。]

279 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。]

280 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-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。]

281 Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4, 2020.

［SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの遺伝子はプロトマー毎に 22 の N-結合型グリカンのシークオンをコードしており、タンパクの畳み込みと免疫回避に役立っていると考えられる。近位のグリコシル化した部位による SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合部位の防御が、特に受容体結合領域が下向きの立体配座を採るときに認められた。グリカンによる受容体結合部位の防御はウイルスの多くに共通して認められ、N-結合型グリカンを用いて、糖タンパクで最も保存されていて傷つき易い可能性のある領域を偽装する選択圧力があるものと考えられる。］

★健常人の様々な組織の単一細胞 RNA シークエンス（scRNA-seq）データについて SARS-CoV-2 ウイルスの細胞侵入に関連した遺伝子の発現を検討したところ、ACE2 は全体的に低発現で、呼吸器，角膜，食道，回腸，大腸，肝臓，胆嚢，心臓，腎臓，精巣に発現を認めた。TMPRESS2 はより広い組織で高発現していて、ACE2 がウイルス侵入の律速因子と考えられた。両遺伝子は、呼吸器系統，角膜，食道，回腸，大腸，胆嚢，総胆管で発現していた。ACE2 は肺実質の肺胞Ⅱ型上皮と呼吸器の多様な上皮細胞で発現していた。特に杯細胞と繊毛細胞で最も高い発現が認められた。各種のウイルスに関して、ウイルスの受容体や侵入関連の遺伝子とウイルスの感染性を検討したところ、遺伝子発現と基本再生産数は相関していた。ACE2 関連遺伝子の検討では、内因性の免疫や抗ウイルス免疫等の多数の免疫関連の遺伝子が過剰発現しており、鼻の杯細胞や絨毛細胞で顕著であった[282]。
［鼻の細胞はウイルスに対する感受性を減少させるように、これらの免疫関連遺伝子を発現させるよう条件付けられていると考え得る。］

★★ヒト，非ヒト霊長類，マウスの単一細胞 RNA シークエンスのデータを、健康体・病体を問わず活用して、ACE２と TMPRESS が共に発現している細胞の所在を調べたところ、タイプⅡの肺胞細胞と回腸の吸収機能を持つ腸上皮細胞，鼻の杯分泌細胞（goblet secretory cell）に認められた。特に、ACE２＋と ACE2－のタイプⅡ肺胞細胞の遺伝子を比較したところ、タイプⅡインターフェロンの受容体遺伝子が ACE2+細胞で有意に高発現しており、また、ACE2 と TMPRESS が共に発現しているタイプⅡ肺胞細胞では、インターフェロンで高発現する遺伝子やインターフェロンの効果に関連すると考えられる遺伝子も、有意に発現していた。ヒトの上気道の basal 上皮細胞（幹細胞や前駆細胞）を各種インターフェロンで措置したところ、INFα₂と INFγ（特に INFα₂）が ACE２を高発現させた。インフルエンザＡ及びＢの患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現していてい

---

282 W. Sungnak, et. al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Med, 26, 681-687, May 2020.

た。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子（ISGs）と共にACE2が高発現しており、ACE2はISGsの1つではないかと考えられた[283]。

Ⅲ．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[284]。

［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。］

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2のRNA複製中の活性型のRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)のクライオ電顕構造を解析した。RdRpの構造は、非構造タンパクであるnsp12, nsp8, nsp7のサブユニットと、２回転以上のRNAの鋳型と合成産物の二重体から成っている。nsp12の活性部位の裂け目がRNAの最初の回転に結合し、保存された塩基とRdRpの活性を仲介した。２コピーのnsp8が裂け目の反対側と結合し、RNAの２番目の回転を位置付ける。nsp8の長い螺旋がRNAに沿って外に出て延びていって、正に荷電した“滑り棒”（sliding pole）を形成する。これらの滑り棒が、長いコロナウイルス・ゲノムの複製に必要なRdRPの処理機能となっている[285]。

---

283 C. G. K. Ziegler, et. al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. Cell, April 24 (online), 2020. http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035

［本研究では、インターフェロンによるACE2の高発現は、マウスでは認められず、種差があるとしている。］

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

285 H. S. Hillen, et. al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature, May 21 (online), 2020.

［nsp12の活性部の裂け目（手に例えて、fingersとthumbのサブドメインの間）がRNAの第１回転と結合する。活性部位は、motifと呼ばれる５つのnsp12の要素から構成されたpalmに当たるサブドメインにある。１つのmotifがRNAの3'端に結合し、D760とD761の２つのアミノ酸残基を内包することが、RNA合成に必要である。他のfingerにあるmotifがRNA鋳型を位置付ける。nsp８の螺旋は活性化部から28塩基対まで延び、正荷電した残基を使ってRNAに作用する。２つのnsp8の延長部のRNAとの作用は異なっていて、シークエンスと独立に結合する。２つのnsp8のコピーは］RdRp複合体で異なる構造をとり、nsp7やnsp12と異なる作用をする。そのため、nsp8の延長部はRdRp複合体の中で適応力があり、必要な場合に機能することが出来る。nsp8のRdRpが複製中に解離しないように、RNAに沿って滑る“sliding pole”と見なせると考えられる。］

★中国の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体の移動前後のクライオ電顕構造を解析し、SARS-CoV-2 RNA 複製の分子学的基礎を検討した。核酸をアポ複合体と比較して収容するために、nsp12 とその補因子である nsp7 と nsp8 は顕著な構造的再配置を行い、一方、nsp12 の高度に保存されたアミノ酸残基が、RNA の鋳型とプライマーを、入ってくる核酸に１列になって取り掛かれるように位置付ける。更に、レムデシビルの３リン酸代謝産物が RdRp を阻止する（核酸鎖の終了を遅らせる delayed-chain-termination mechanism）機序を、構造的・動的解析に解析した[286]。
［nsp7-nsp8 の 12 量体プライマーゼ複合体が、nsp12-nsp7-nsp8 ポリメラーゼ複合体へと転換するモデルは、コロナウイルスの転写・複製を理解するために重要である。］

◎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[287]。

◎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[288]。

◎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[289]。

---

286 Q. Wang, et. al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. Cell, May 22 (online), 2020.
287 Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, April 9 (online), 2020.
288 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.
289 W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science, April 22 (first release), 2020.

Ⅳ. 医薬品開発

（1）抗体医薬

★MERS-CoV の Spike タンパクと SARS-CoV-1 の Spike タンパクをリャマに接種して、それぞれに対する高い結合性を持つ単一ドメインの抗体（VHHs）を分離すると（交差中和活性は認められず）、これらの抗体は、それぞれ、MERS-CoV と SARS-CoV-1 の擬似ウイルスを中和した。VHHs の標的抗原部位を調べるため、S1，受容体結合領域（RBD），N 末端領域（NTD）への結合性を調べると、両ウイルスの S タンパクに特異的な VHHs は、RBD を認識していた。両ウイルスの VHH と RBD の結合の結晶構造をそれぞれ解析したところ、相補性決定領域（CDR）の多くの接触の中で、CDR2 と CDR3 が大部分で、SARS-CoV-1 に対する VHH は ACE2 との結合部を阻害していた。また、VHHs は、水溶性の組み換え DPP4 及び ACE2 を含む実験系で、それぞれ、DPP4 及び ACE 2 の阻害作用を示した。SARS-CoV-1 の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、2 つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した[290]。

○オランダの研究者らは、SARS-CoV-2（及び SARS-CoV）の培養細胞への感染を中和するヒト型モノクローナル抗体（47D11）を作製した。この抗体は、SARS-CoV-2 $S1_B$ の ACE2 への結合を阻害せず、受容体との結合 interface に干渉するのとは違った機序で中和活性を発揮するものと考えられた[291]。

［SARS-CoV-2 $S1_B$ 受容体結合ドメイン（アミノ酸残基 338-506）は、コア・ドメインと受容体結合サブドメイン（アミノ酸残基 438-498）から成っていて、サブドメインが螺旋状に出て受容体に直接作用する。多くの中和抗体は、この受容体結合サブドメインを標的にするが、コア・ドメインに比べて、このサブドメインの SARS-CoV と SARS-CoV0-2 のアミノ酸の同一性は実質的に低い（86.3%対 46.7%）。SARS-CoV と SARS-CoV0-2 に交差活性を

---

290 D. Wrapp, et. al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antoibodies. Cell, in press. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031

［VHHs は、RBD の 3 つのプロトマーが全て下向きか上向きの立体配座をとる場合、これら全てのプロトマーに結合して Spike の三量体は機能できるが、ある下向きの立体配座をとるプロトマーが VHH と結合し、隣接するプロトマーが上向きの立体配座をとると、RBD は近くの VHH によって捉えられた。特に、SARS-CoV-1 では、一旦 VHH が結合すると、結合したプロトマーは、VHH が離れるか Spike タンパクが融合に向けた変換を行うまで上向きの立体配座のままとなった。VHHs は、より不安定で Spike タンパクを捉えやすくする上向きの立体配座を起こすことによって、RBD の動態を混乱させていると考えられ、これは、少なくとも部分的には中和活性のメカニズムとなっていると考えられた。］

291 Chunyan W. et. al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nature Commun, May 4 (online), 2020.

［ヒト型の重鎖と軽鎖を持つキメラ免疫グロブリンを産生するトランスジェニック・マウスを SARS-CoV の S タンパクで免疫して出来たハイブリドーマの上澄から、SARS-CoV と SARS-CoV-2 の疑似ウイルスへの中和活性を持つ 47D11 を選び、その後、ヒト型の重鎖と軽鎖をヒト型の基盤に挿入する組み替えクローニングを行い、ヒト型に再転換している。］

持つ47D11は、より保存的なSARS-CoV-2 $S1_B$受容体結合ドメインのコア・ドメインを標的にしていると考えられる。]

◎中国の研究者は、回復期の患者から、SARS-CoV-2に対する4つのヒト由来モノクローナル抗体を分離した。全てウイルス中和活性を持っている。B38とH4は、ウイルスのSタンパクの受容体結合領域（RBD）と受容体であるACE2の間の結合を阻害する。競合試験では、両者の抗原決定基は、RBDの異なる部位にあり、将来の臨床応用において免疫回避を防ぐため、ウイルスを標的とした抗体のペアとなり得ると考えられた。マウスのモデルにおいて、これらの抗体は、感染した肺におけるウイルスの力価を減少させた。RBD-B38複合体の構造解析では、抗原決定基の大部分のアミノ酸残基は、RBD-ACE 2の結合部位（interface）と重なっており、阻害効果と中和能の根拠が示された[292]。

◎スイスと米国の研究者は2003年にSARS-CoVに感染した患者のB細胞からSARS-CoV-2を認識する複数のモノクローナル抗体を同定した。そのうちの1つのS309は、Spikeの受容体結合領域に働くことによって、SARS-CoV-2とSARS-CoVの擬似ウイルス及び正規のSARS-CoV-2ウイルスを中和することが出来た。クライオ電顕と結合検査を用い、S309は、sarbecovirus亜属（ベータコロナウイルスの亜属）で保存されているグリカン含有抗原決定基を認識しており、受容体結合とは競合しないことが分かった。S309と他の抗体を混ぜることにより、中和活性の促進が認められており、ウイルス変異によって中和作用が回避する現象を抑制できると考えられた[293]。

◎中国では、COVID-19の60人の回復者血清から、抗原の豊富なB細胞の高処理単一細胞RNAとVDJ遺伝子のシークエンスを行うことにより、SARS-CoV-2の中和抗体を同定した。8,558の抗原結合$IgG1^+$クローンタイプから、14の中和抗体を同定し、そのうちで最も効果があったBD-368-2は、SARS-CoV-2の擬似ウイルスと正規のウイルスに対して、それぞれ、IC_{50}が1.2 ng/mL, 15 ng/mLだった。BD-368-2は、SARS-CoV-2に感染したhACE2-トランスジェニック・マウスにおいて、強い治療と予防の効果を発揮した。中和抗体とSpikeのエクト・ドメインの3量体の複合体のクライオ電顕構造では、抗体の抗原決定基はACE2の結合部と重なっていた。また、SARS-CoV-2に対する中和抗体は、構造解析から予測された相補性決定領域3_H（$CDR3_H$）の構造と、中和抗体の$CDR3_H$の類似性に基づいて選択することが出来た[294]。

---

292 Y. Wu, et. al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science, May 13 (online), 2020.
293 D. Pinto, et. al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, May 18 (online), 2020.
294 Y. Cao, et. al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. Cell, May 17

◎中国の研究者は、8人のSARS-CoV-2感染患者に由来するB細胞から206のSARS-CoV-2 Spikeタンパクの受容体結合領域（RBD）に特異的なモノクローナル抗体を同定した。抗SARS-CoV-2中和活性は、RBD結合におけるACE2との競合力と相関していた。抗SARS-CoV-2抗体も感染者の血漿もSARS-CoVやMERS-CoVとは反応しなかったが、それらのSpikeタンパク3量体との血漿の実質的な交差反応性は認められた。RBDと抗体との結晶構造の解析から、ウイルスがACE2に作用するのを妨げ、ウイルス侵入を防ぐ立体的障害が認められた[295]。

［抗RBD抗体は、ウイルスの種に特異的な阻害を起こす。］

◎中国の研究者は、COVID-19回復期患者から2つの特異的モノクローナル抗体を同定した。CA1とCB6は、in vitorにおいてSARS-CoV-2に特異的な中和活性を示した。CB6は、アカゲ猿において、予防・治療の両面でSARS-CoV-2の感染を防いだ。構造解析では、CB6は、SARS-CoV-2受容体結合領域のACE2結合部位（biding site）と重なった抗原決定基を認識しており、立体的障害と直接的な結合面とアミノ酸残基の競合（interface-residue competition）の両方によってウイルスと受容体の相互作用を妨げていることが示された[296]。

（2）新医薬品

★臨床グレードの組み替え型水溶性ACE2は、濃度依存的にSARS-CoV-2の細胞への感染を抑制し、SARS-CoV-2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[297]。

［組み換え型水溶性ACE2は、第Ⅱ相までの探索的臨床研究で使われている。］

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13に基づき、SARS-CoV-2のシークエンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザAウイルスのRNAを効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的としたCRISPER RNAs（crRNAs）を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2を標的とした機能的なcrRNAsを同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞のH1N1インフルエンザAウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの6つのcrRNAsだけが、全コロナウイルスの90%以上を標

(onlone), 2020. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.25

[295] B. Ju, Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature, May 26 (online), 2020.

[296] R. Shi, et. al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature, May 26 (online), 2020.

[297] 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

的にすることが出来た[298]。

◎ヒトの細胞内の 29 の SARS-CoV-2 タンパクのうち、26 をクローニンググし、タグ化し、発現させ、それぞれとヒトのタンパクとの物理的関係を、親和性純化質量分析（AP-MS）を用いて検出し、332 の信頼性の高い SARS-CoV-2 タンパクとヒトタンパクの相互作用を同定した。これらのうち、69 の化合物（29 の FDA 承認済み医薬品，12 の治験中医薬品，28 の前臨床化合物）によって標的とされる 66 の医薬品開発に応用できるヒトタンパクや宿主側因子を同定した。多様なウイルス検査でこれらの組み合わせをスクリーニングしたところ、２組の医薬品の組み合わせが抗ウイルス活性を示した。それらは、mRNA 転写の阻害剤とシグマ１とシグマ２受容体の調節因子と考えられている薬剤だった[299]。

○RNA アナログである ß-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（ß-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[300]。［本論文は査読前の preprint。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。］

（３）既存薬

○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[301]。

---

298 T. R. Abbott, Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell, in press. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020

299 D. E. Gordon, et. al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, April 30 (online), 2020. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9

300 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

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

○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[302]。
［本論文は査読前の preprint。］

◎上海の研究者は、SARS－CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）の離れた形態と、50 塩基の鋳型プライマーRNA とレムデシビルと複合体を形成した形態での結晶構造を解析し、部分的に二重鎖となった鋳型 RNA が RdRp の中心部の溝に挿入され、そこでレムデシビルは最初の複製された塩基ペアのところでプライマー線に共有結合で導入され、RNA 鎖の延長を終わらせていることを示した[303]。

★宿主の炎症と MERS-CoV の増幅を阻害する両面の機能を持つステロイド化合物を、化学物質ライブラリーでスクリーニングした。吸入ステロイドであるシクレソニドは、培養細胞でのヒト・コロナウイルスの複製を阻害したが、RS ウイルスやインフルエンザウイルスの複製を阻害しなかった。SARS-CoV-2 の複製を阻害する効果のあるシクレソニドの濃度（EC_{90}）は 6.3 μM だった。シクレソニド存在下の MERS-CoV の 11 代の連続的継代によって耐性変異が生じたが、それは、非構造タンパク（NSP）15 にあるアミノ酸（A25V）1 残基の置換であることが、リバース・ジェネティクスによって同定された。この変異を持った組み替えウイルスも、シクレソニドの複製抑制に耐性だった。シクレソニドの効果はコロナウイルスに特異的で、MERS や COVID-19 患者の治療薬となり得る[304]。
［本論文は査読前の preprint。］

◎FDA 承認済みの駆虫薬であるイベルメクチンは、in vitro で SARS-CoV-2 感染後 2 時間培養した Vero-hSLAM 細胞において、単回投与で、48 時間後のウイルス RNA を 5,000 倍まで低下させた[305]。

---

302 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。］

303 W. Yin, et. al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent-RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. Science, May 1 (first release), 2020.

304 S. Matsuyama, et. al. The inhaled corticosteroid blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016

305 L. Caly, et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

（4）ワクチン

◎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[306]。

［シノベック・バイオテック社のワクチンは、３月に治験が始まっている。］

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの異なる形態（variants）を発現する DNA ワクチン候補 6 種を開発し、35 匹のマカク猿で評価した。ワクチンの投与を受けた猿では、液性・細胞性免疫応答が認められ、回復した患者や SARS-CoV-2 に感染した猿と同程度の力価の中和抗体が認められた。全ワクチンについて、ウイルス力価の減少は、鼻粘膜より気管支肺洗浄液の方が大きかった。ワクチン投与の 3 週間後、全ての猿は SARS-CoV-2 に暴露された。S タンパクの全長をコードしているワクチンは、気管支肺洗浄液と鼻粘膜において、それぞれ、ウイルス量の中央値を、擬似ワクチンを投与した対照群に比較し、＞3.1（p=0.03），＞3.7 $\log_{10}$（p=0,01）減少させた。また、ワクチン投与後５週目の中和抗体の力価とウイルス量のピークは、気管支肺洗浄液（p<0.0001）と鼻粘膜（p<0.0199）で逆相関しており、免疫は感染防御に関連していると考えられた（CD4+と CD8+の反応は、感染防御との相関は認められなかった）[307]。

［ウイルス量の測定は、ウイルス複製の中間産物であるサブゲノム sgm RNA を指標としている。］

Ⅴ．免疫応答

★★SARS-CoV-2 への宿主の転写物レベルでの反応を他の呼吸器系ウイルスへの反応と比較したところ、SARS-CoV-2 感染症の細胞モデルや動物モデルでは、独特の不十分な炎症反応を示し、このことは COVID-19 の患者の転写産物や血清の検査結果でも同様だった。上

---

306 Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, May 6 (first release), 2020.
［中和抗体力価とウイルス量の関係は、擬似ウイルスに対する抗体力価と生ウイルスに対する抗体力価で検討しているが、生ウイルスの場合の鼻腔粘膜では、有意な関係とは認められていない（p=0.1006）。］

307 J. Yu, et. al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.

昇した各種サイトカインのレベルの中で、タイプⅠとⅢのインターフェロンが低く、IL-6 が高発現していた。これらの結果から、内因性の抗ウイルス防御の低下と溢れるようなサイトカイン産生が相まって起こることが、COVID-19 の特徴であると考えられた[308]。

★イスラエルの研究者らは、Viral-Track という、ウイルス RNA を探すためにマッピングされていない単一細胞 RNA シークエンス・データを全体的に検索するコンピューター・システムを導入して、感染した細胞と近隣細胞を転写産物で区分けし、ウイルスに誘導された発現を明らかにすることが可能になった。Viral-Track の感受性と特異性監視されていない態様でのＢ型肝炎ウイルスを含む、様々な感染モデルからウイルスを系統的に検出することで示した。Viral-Track を軽傷と重症の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液の検体に適用したところ、重症患者で、軽症患者に比べ、ウイルスが免疫系に与える劇的な影響が明らかになった。予期されない SARS-CoV-2 とヒト・メタニューモ・ウイルスとの混合感染が認められ、主として単球でのⅠ型インターフェロンのシグナリングを混乱させていることが明らかになった[309]。

◎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[310]。
［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。］

★米国の研究者は、上部・下部の呼吸器における高いウイルス量，液性・細胞性免疫応答，ウイルス性肺炎の病理所見を認めるマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを開発した。ウイルス接種の 2 日後に、鼻粘膜と気管支肺洗浄液のウイルス力価はピークになった。全ての猿で中和抗体の産生を認めた。初感染のウイルス排除の後、初感染から 35 日目に猿を再度 SARS-CoV-2 に暴露すると、初感染時と比較し、暴露後 1 日目の気管支肺洗浄液におけるウイルス RNA 量のピークの中央値は、5.1 $\log_{10}$ 減少していた（$p<0.001$）。再暴露後の鼻粘膜におけるウイルス RNA は気管支肺洗浄液より高かったが、初感染時と比較して 1.7 $\log_{10}$ 低く（$p=0.0011$）、その後速やかに減少した。再暴露後、猿に速やかな既往の免疫応答を認め、再暴露後 7 日目の生ウイルスに対する中和抗体力価の上昇（$p=0.0003$）を含む抗体価の上昇を認めた。特に、再暴露後 14 日目の中和抗体の力価は、初感染時の 14 日目に比べ、顕

---

308 D. Blanco-Mero, et. al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell, 181, May 26, 2020. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.26
309 P. Bost, et. al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. Cell May 7 (online), 2020. http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006
310 X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol, April 7 (online), 2020.

著に高かった（p<0.0001）。非ヒト霊長類において、SARS-CoV-2 感染の既往があると、SARS-CoV-2 再暴露時に、免疫応答が感染防御に働くと考えられた[311]。

VI. 動物モデル

★米国感染症アレルギー研究所では、8-16 日持続する SARS-CoV-2 呼吸器感染症のマカク猿モデルを開発した。ヒトでの感染症の重要な特徴である肺浸潤が肺画像で認められた。高いウイルス量が全動物の鼻腔・喉の検体から、また、気管支肺胞洗浄液からも認められた。一頭では、直腸検体からの遷延したウイルス排出を認めた。マカク猿は、大部分のヒトで起こる中等症疾患を再現した[312]。

★香港大の研究者は、シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の病原性と感染性を明らかにした。免疫組織化学では、ウイルス接種後２～５日で鼻腔粘膜，気管支上皮，肺の浸潤部にウイルス抗原が認められ、接種後７日目にはウイルスの速やかな消失と肺細胞の過形成が認められた。ウイルス抗原は十二指腸上皮にも認められ、便中からもウイルス RNA が検出された。特に、SARS-CoV-2 は、ウイルスを接種したハムスターから、直接接触やエアロゾルを介して、ウイルス未接種のハムスターに、効率良く感染した。土のケージ内での感染の効率はやや落ちた。ウイルス RNA は、ウイルスを接種したハムスターの鼻腔洗浄液から継続的に 14 日間検出されたが、感染可能期間は短く、ウイルス RNA ではなくて、感染性ウイルスの検出と相関した。ウイルス接種を受けたり、自然感染したハムスターは明らかに体重が減り、全てのハムスターが、中和抗体が検出されると共に回復した[313]。
［シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の感染は、軽症のヒトでの感染の特徴と似ている。］

★武漢の研究者は、ヒトの ACE2 を発現する（hACE2）トランスジェニック・マウスを開発した。SARS-CoV-2 に感染した hACE2 トランスジェニック・マウスは、間質性肺炎を起こし、COVID-19 患者と同様の病理所見が認められた。ウイルス定量では、肺が主たる感染部位であったが、ウイルス RNA は、眼，心臓，脳でも認められた。全ゲノム・シークエンスで SARS-CoV-2 と一致するウイルスが、肺と心臓から分離された。６匹の hACE2 トランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させると、20%以上の体重減少を認めた３

---

311 A. Chandrashekar, et. al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.
312 V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020.
313 S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature May 14 (online), 2020.

匹が６日目に死亡したが、10%以下の体重減少であった３匹は生き残った。生き残ったマウスを 21 日後まで観察すると、100 $TCID_{50}$ の SARS-CoV-2 を 1:10～1:40 で中和する抗体が認められた。再度、これら３匹と別の３匹の未感染マウスに SARS-CoV-2 を暴露すると、未感染マウスの２匹は体重減少を起こして死亡したが、生き残っていた３匹のマウスは再度生き残っており、未感染マウスと比較して、肺のウイルス RNA 量は顕著に低く、肺の炎症所見も軽度だった[314]。

○北京の研究者らは、９ヶ月の BALB/c マウスの in vivo での選択により、マウスに順応した SARS-CoV-2 at passage 6 (MACSp6)という SARS-CoV-2 の系統を樹立した。MACSp6 は、月齢を問わず、野生の BALB/c マウスに効率的に感染し、中等度の肺炎と炎症反応を起こした。高い感染性は受容体結合領域の鍵となるアミノ酸残基（N501Y）の代替のためと考えられた。この動物モデルを用いて、或る SARS-CoV-2 受容体結合領域サブユニットのワクチンの in vivo の効果を評価したところ、高い中和抗体の産生能を示し、MACSp6 に対する完全な防御が示された[315]。

［この動物モデルは、SARS-CoV-2 ワクチンの in vivo 防御効果を評価するために簡易で有効である。］

Ⅶ. その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス，フラビウイルス，パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウイルスを遺伝的に再構築するため、酵母を基礎としたゲノム合成プラットフォームを開発した。ウイルスのサブゲノム断片を、ウイルスの分離物，クローニングされたウイルスＤＮＡ，臨床検体，合成 DNA 等から作製し、出芽酵母の中でワン・ステップで再集合させた。その際、ゲノムを人工酵母染色体（YAC）として保つため、形質転換関連組換え（TAR）クローニングを用いた。ウイルスを生存させるための感染性 RNA を作製するために、T7-RNA ポリメラーゼを用いた。このプラットフォームを用い、合成 DNA 断片を受け取ってから１週間だけで SARS-CoV-2 の化学的に合成されたクローンを作製・復活させることが出来た[316]。

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 感染によって修飾される宿主細胞の生体経路（pathway）

---

314 R.-D. Jiang, et. al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell, May 21 (online), 2020.
315 H. Gu, et. al. Rapid adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice: Novel mouse model for vaccine efficacy. bioRxiv preprint doi: http://doi.org/10.1101/2020.05.02.073411
316 T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.

反応経路を同定し、これらの経路の阻害がヒト細胞におけるウイルスの複製を防ぐことを示した。臨床検体から分離された SARS-CoV-2 の感染を調べるヒト細胞の培養系を確立した。このシステムを用い、ウイルスの感染の様相を、感染後の異なる時期における転写産物（translatome）やタンパク（proteome）の解析（proteomics）によって決定した。この解析により、SARS-CoV-2 は、転写，スプライシング，炭素代謝，核酸代謝などの中心的細胞経路（central cellular pathway）を変えていることが分かった。この経路を狙った低分子阻害剤は、細胞内のウイルス複製を防いだ[317]。

［治療薬のための、宿主側の標的分子を見出す基礎となる研究］

[317] D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV=2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.