Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2020年５月19日版］

**［１］臨床的・疫学的意義において重要な情報**

Ⅰ．予防・検査等・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4

（１）ウイルスの安定性・所在，感染予防

（２）PCR検査

（３）その他の検査

（４）家庭動物

Ⅱ．治療・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

（１）治療薬

（２）血清療法

Ⅲ．感染状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20

Ⅳ．免疫・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24

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

（２）細胞性免疫

（３）サイトカイン

Ⅴ．病態・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・30

（１）臨床像：中国

（２）臨床像：欧米

（３）循環器障害

（４）アンギオテンシン－レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係

（５）神経学的症候

（６）腎障害

（７）妊婦

（８）小児

（９）重症度・予後因子

（10）消化器症状

（11）嗅覚・味覚

（12）眼症状

（13）皮膚症状

（14）精神症状

（15）CT画像

（16）臓器移植

（17）その他

Ⅵ．医療従事者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・67

Ⅶ．数理疫学・介入効果検証・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・69

（１）今後の流行の予測

（２）介入効果の検証，感染状況の解明

（３）流行予測のモデリング

（４）感染者探索システム

（５）その他

**［２］研究的意義において重要な情報**

Ⅰ．ウイルスの生態・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・80

Ⅱ．SpikeタンパクとACE２・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・83

Ⅲ．他のタンパク・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・87

Ⅳ．医薬品開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・88

（１）抗体医薬

（２）新医薬品

（３）既存薬

（４）ワクチン

Ⅴ．免疫応答・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・93

Ⅵ．動物モデル・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・94

Ⅶ．その他・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・95

Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2020年５月19日版］

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

**［１］臨床的・疫学的意義において重要な情報**

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

☆☆☆抜きん出て信頼出来る重要な情報

☆☆非常に重要な情報

☆知っておくべき重要な情報

◎とても参考になる情報

◯参考になる情報

**Ⅰ．予防、検査等**

（１）ウイルスの安定性・所在，感染予防

☆☆SARS-CoV-2の感染性は、エアロゾル状態で３時間、プラスティクやステンレスでは72時間までは認められた[[1]](#footnote-1)。

［いわゆる「空気感染」を、否定すべきでない。］

◯SARS-CoV-2を培養すると、感染性ウイルスは４℃での２週間ほぼ安定、22℃での減少は限られていたが、37℃では２日目、56℃では30分、70℃では５分以内に検出出来なくなった。様々な環境でのウイルスの安定性を調べると、紙やティッシュでは３時間、木や布では２日目に感染性ウイルスは認められなくなったが、ガラスや紙幣では４日目（２日目は検出有り）、ステンレスやプラスティックでは７日目（４日目は検出有り）までかかった。マスクの外側では、７日目でも感染性ウイルスが認められた。漂白剤や消毒剤を加えると速やかに消失したが（石鹸は５分では認められ、15分までに消失）、pHの変化（pH 3-10下60分）には安定だった[[2]](#footnote-2)。

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

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

☆僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）を着用すると、発語時の唾液飛沫を、ほぼ完全に抑制できる[[5]](#footnote-5)。

［布マスクでも、Spreaderにならない目的に役立つ。布マスクをしても鼻腔から呼出を含めエアロゾル排出が起こる可能性は残るが、エアロゾルは換気で速やかに消失する。］

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

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

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

（２）PCR検査

☆国内で、２回連続でPCR検査で陰性を確認され退院した患者が、退院後10日目に熱発を認め、他院を受診し、前病院の退院後14日目にPCR検査陽性が判明した[[9]](#footnote-9)。

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

☆国内で、SARS-CoV-2のPCR検査が陰性であったが、現病歴と胸部CT検査からCOVID-19が疑われ、迅速抗体検査で診断に至った２例が報告されている[[10]](#footnote-10)。

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

［PCR検査の感度は限られており、体内のウイルス量が少ない場合、感染していても陽性に出ない例（例えば、PCR検査では陰性に出たがウイルスを排出し感染源になる無症状保因者）が相当数あると考えられる。］

☆☆１月１日から２月15日までに武漢大学病院で治療を受けた軽症から中等症の医療従事者４人（30-36歳、男性２名・女性２名）は、PCR検査陽性で、CT上の異常所見があった。タミフル投与で、症状は消失し、CT上の異常も1人で僅かなスリガラス陰影の分布がみられるだけとなり、PCR検査は２回連続で陰性となった。発症から回復までの期間は、12-32日だった。退院後、自宅で５日隔離された。５日～13日後に行ったPCR検査は全員陽性だった。その４日～５日後にかけて、追加のPCR検査が３回行われたが、全て陽性だった。異なる製造者のPCR検査キットを用いて追加検査が行われたが、全て陽性だった。患者に症状は無く、CT上も変化が無かった[[12]](#footnote-12)。

［ウイルスは消失したものの、ウイルスRNAが残存していた可能性がある。］

（３）他の検査法

☆☆SARS-CoV-2検出における唾液の使用を検証するため、鼻腔咽頭拭い液と唾液の検体を、COVID-19確定例の患者44人を対象として、121検体を検査した。全陽性検体（46の鼻腔咽頭検体と37の唾液検体）では、唾液検体のゲノムの平均ウイルス力価は、鼻腔咽頭検体より５倍高かった（p<0.05）。38人の患者から鼻腔咽頭検体と唾液検体の両方を採取して比較した検査では、唾液からのSARS-CoV-2の力価は、鼻腔咽頭検体よりも有意に高かった（p=0.0001）。８人（21％）の患者では唾液検体では検出されたが、鼻腔咽頭検体では検出されなかった。一方、鼻腔咽頭検体では検出されたのに、唾液では検出されなかったのは３人（8％）だけだった。結果の安定性の検証では、22の患者で鼻腔咽頭検体を、12人の患者で唾液検体を、時間とともに複数回採取した。鼻腔咽頭検体では１度陰性になった後に陽性となる事例が５回あったが、唾液検体では、そのような事例は無かった。また、COVID-19病棟で働く98人の無症状の医療従事者の自己採取検体を対象とした検証では、２人において唾液検体が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では陰性だった。このうちの１人の２日後の検査では、唾液検体は再び陽性だったが、鼻腔咽頭検体では再び陰性だった。さらに、適切な検体接種をモニターする内部対照（internal control）であるヒトRNase Pのバラつきを検証したところ、患者検体でも、無症状医療従事者の検体でも、鼻腔咽頭検体は唾液検体より有意にバラつきが大きかった（患者検体についてp=0.0001，医療従事者検体についてp=0.0002）[[13]](#footnote-13)。

［本論文は査読前のpreprint。］

◯COVID-19患者が自己採取した唾液検体では、91.7％（11/12）でウイルスが検出された。唾液中のウイルス量のモニタリングでは、入院後の経過とともに、徐々に減少した。培養により生きたウイルスが検出された[[14]](#footnote-14)。

◯COVID-19患者25人の唾液検体の全てで、SARS-CoV-2 RNAが陽性と検出された。患者のLDH値とPCRでのサイクル閾値に逆相関が認められた。２人の患者では、同じ日に、咽頭や呼吸器の検体が陰性であっても、唾液検体では陽性だった[[15]](#footnote-15)。

◯ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度RT-Lamp法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法とRT-Lamp法を組み合わせると、少なくともウイルスRNAが50 copies/μlあれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発した。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp法を組み合わせると、少なくともウイルスRNAが１ copies/μlあれば検出可能となった。この方法の費用は１検体約0.07ドルであり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る[[16]](#footnote-16)。

［本論文は査読前のpreprint。］

◯イスラエルの研究者は、180人の疑い患者について、開発したRT-Lamp法とPCR検査の結果を比較したところ、反応時間が35分以上になるとPCR検査との一致率が高くなり、40分では、PCR検査を正解とした場合の感受性80.7%，特異性96.8%となり、また、サイクル閾値が低い場合には正解率が高くなり、サイクル閾値が28.8以下の場合の真陽性率は93%だった。また、３人の確定患者と１人のウイルス陰性疑い患者の唾液検体を使った検証では、RT-Lamp法でもPCR検査でも３人の確定例の唾液検査は陽性で、疑い例は陰性だった。唾液採取の陽性対照としてヒトPOP7遺伝子を検査したが、どの唾液検体でも陽性だった[[17]](#footnote-17)。

［本論文は査読前のpreprint。］

◯米国の研究者らは、SARS-CoV-2の抗体陽転者をスクリーニングし検出する酵素結合免疫吸着法（ELISA）を開発した。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケーリングにも対応できる[[18]](#footnote-18)。

◯米国の研究者らは、等温性増幅とCRISPER領域を介する検出を組み合わせた方法を改善して、１時間以内にSARS-CoV-2を検出できるSTOPCovidと名付けた検査法を開発した。RT-PCRによるSARS-CoV-2検査と同等の感度を持ち、１反応当たりに投入される唾液または鼻腔咽頭検体中のウイルスゲノムが100 copiesまでの検出限界がある。ラテラルフローの読み出しを用いれば、検査結果を70分で返還することができ、蛍光色素の読み出しを用いれば、検査結果を40分以内に返還することができる。COVID-19の患者の鼻腔咽頭検体を用いてSTOPCovidを検証したところ、12人の陽性患者と５人の陰性患者の各検体を正しく診断出来た[[19]](#footnote-19)。

［本論文は査読前のpreprint。］

（４）家庭動物

☆☆３匹の猫がSARS-CoV-2の接種を受け（day 0）、１日後（day 1）に、それぞれに対して、SARS-CoV-2に未感染の猫を、１匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2までに、ウイルス接種を受けた３匹の猫の鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6からは、これらの３匹では陰性になった。一方、一緒に飼われた猫では、day 3から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認めら、day 6までに、３匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全ての猫で、体温の異常，体重減少，結膜炎を含む症状は何もなった。全ての猫でday 24までにIgG抗体が認められた[[20]](#footnote-20)。

☆☆SARS-CoV-2感染患者の居る家庭で飼育されている15匹の犬のうち、２匹がSARS-CoV-2に感染していた。PCR検査，抗体検査，ウイルス・ゲノム・シークエンスで陽性で、１匹ではウイルスも分離された。１匹は去勢された17歳の雄のポメラニアンで、13日にわたって採取された鼻腔検体のうち、５つからSARS-CoV-2 RNAが検出された。もう１匹は2.5歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、２度SARS-CoV-2 RNAが検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シークエンスでは、両方の犬は、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった[[21]](#footnote-21)。

**Ⅱ．治療**

（１）治療薬

**Ａ．ロピナビル／リトナビル（カレトラ）**

☆☆☆ロピナビル／リトナビルのCOVID-19の中等症以上（SaO2≦94％またはPaO2/FiO2≦300mgHg以下）の入院患者を対象とする無作為非盲検比較試験（各群100人）において、ロピナビル／リトナビル群（400 mgと100 mgを１日２回，14日間）（99例）と対照群（100例）では、臨床的改善（７段階評価で２段階以上の改善）までの期間に差は認められなかった（ハザード比1.31［95%CI：0.95-1.80］）。28日目の死亡率も同程度だった（19.2%対25.0%；差-5.8%ポイント［95%CI：-17.3-5.7］）。ウイルスRNAの経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して１日以下であった（ハザード比1.39［95%CI：1.00-1.91］）。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の13人（13.8％）で副作用のために治療を早期に中止した[[22]](#footnote-22)。

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

☆☆☆香港の６つの病院におけるCOVID-19患者127人を対象としたロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロンbeta-1bの併用効果を検討した第２相多施設無作為非盲検比較試験では、併用群86例［（リトナビル400 mg＋ロピナビル100 mg）/12時間の経口＋リバビリン400 mg/12時間の経口＋インターフェロンbeta-1b 800万IU を3容量で隔日皮下注］は、治療開始から鼻腔咽頭検体がPCR検査で陰性となるまでの期間の中央値が、対照群41例［（リトナビル400 mg＋ロピナビル100 mg）/12時間の経口］よりも有意に短かった（7日［IQR 5-11］対12日［8-15］；ハザード比4.37［95% CI：1.86-10.24］，p＜0.0010）。有害事象は自己完結的な嘔気と下痢で、両群に差は無かった。対照群の１人が、生化学的な肝炎の所見のために治療を中止した。死亡した患者は居なかった[[23]](#footnote-23)。

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

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症のCOVID-19の患者に対する探索的無作為比較試験では、ロピナビル／リトナビル群（34例）、アルビドール群（35例）、抗ウイルス薬を用いない対照群（17例）との間で、主要評価項目であるSARS-CoV-2陰性化までの期間と、７日目と14日目における陰性化率、及び副次的評価項目である７日目と14日目における解熱、咳の緩和、または胸部CT上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった[[24]](#footnote-24)。

［本論文は査読前のpreprint。］

**Ｂ．レムデシビル**

☆☆☆湖北州で行われた18歳以上の中等症以上（発症から12日以内， SaO2≦94％（室内気）、PaO2/FiO2≦300、画像上の肺炎所見）のCOVID-19確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為二重盲検比較試験（治験）では、レムデシビル投与群158例（初日200 mg, ２日-10日目100 mg）とプラセーボ群79例では、主要評価項目である臨床的改善（28日目までに６段階の臨床状態スケールで２段階の改善または軽快退院）までの期間は、有意な差は無かった（ハザード比1.23［95%CI：0.87-1.75］）。発症から10日以内の患者に限ると、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数字的には短かった（ハザード比1.52［95%CI：0.95-2.43］）。有害事象はレムデシビル群の66％（102/155）で、プラセーボ群の64％（50/78）で認められた。有害事象により、レムデシビルは12％（18）が、プラシーボ群では５％（4）で早期に中止された[[25]](#footnote-25)。

［この論文が公開された４月29日、米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）］のAnthony Fauci所長は、NIAIDが資金提供した、より大規模な高度に強化された臨床試験において、レムデシビルは、生存率を有意に延長させなかったが、回復までの期間の中央値を15日から11日に短縮する明確な効果があったと述べた（論文は未発表）。］

☆☆レムデシビルの国際共同観察研究（61例）では、COVID-19の中等症以上の患者の68％（36/53）で改善が認められ、特に、人工呼吸器を57％（17/30）の患者で外すことができ、ECMOを75％（3/4）の患者で外すことができた。臨床的改善の頻度は、人工呼吸器装着患者では装着患者より少なく、70歳以上では70歳未満より少なかった。60％（32/53）の患者で、肝酵素上昇、下痢、発疹、腎障害、低血圧などの副作用が認められた。重篤な副作用は23％（12/53）で認められたが、人工呼吸器装着患者で多かった[[26]](#footnote-26)。

［レムデシビルは、４月20日現在、日本を含む国際共同治験実施中。］

**Ｃ．ファビピラビル（アビガン）**

☆☆ファビピラビル（35例）とロピナビル／リトナビル（45例）の非盲検比較試験（共にインターフェロンαの吸入を併用）では、ファビピラビルが、ウイルス排除までの期間（中央値：４日対11日）、胸部ＣＴ所見の改善率（91.43％対62.22％）でカレトラよりも有意に良好だった。更に、ファビピラビルは、ロピナビル／リトナビルより副作用が有意（４対25）に少なかった[[27]](#footnote-27)。

［報道によると、論文取り下げ（未確認）。理由は不明］

☆☆ファビピラビル（116例）とアルビドール（120例）の多施設非盲検無作為比較試験では、主要評価項目である投与７日目の回復率に差が認められなかったが、ファビピラビル群では、2次評価項目である発熱と咳の改善までの期間が、有意に短かった。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差が無かった。ファビピラビル群に最も頻繁に認められた有害事象は、尿酸値の上昇だった（16/116; OR: 5.52）[[28]](#footnote-28)。

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

◯日本での報告例では、ファビピラビル投与を行った５例中４例が退院[[29]](#footnote-29)，９例中５例で改善（２例死亡）[[30]](#footnote-30)，11例中10例が回復[[31]](#footnote-31)など、効果に肯定的な報告が少なくない。

**Ｄ．ヒドロキシクロロキン（プラニケル）**

☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的なCOVID-19患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった1376人の患者のうち、811人（58.9％）に、22.5日［中央値］の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン（600㎎×2 day1，400㎎/日×5日［中央値］）が、投与された。45.8％の患者は来院24時間以内に、85.9%が48時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かった（PaO2/FiO2の中央値223対360）。全体で346人（25.1%）の患者に主要評価項目であるイベント（挿管または死亡）が認められ（180人が挿管、そのうち66人が死亡；166人が挿管せず死亡）、ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡との間には有意な相関は認められなかった（ハザード比1.04［95%CI：0.82-1.32］）。多因子解析でも結果は同様だった[[32]](#footnote-32)。

☆３月15日から28日までの間にニューヨークの都市部の25の病院に入院したCOVID-19確定例の患者から無作為に抽出した1438症例（59.7%［858］が男性，年齢の中央値63歳）を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数＞22/min，胸部画像異常，SaO2＜90％，AST＞40 U/Lである傾向がった。全患者の在院死亡率は20.3%（95%CI：18.2-22.4）だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群25.7%（189/735［95％CI：22.3-28.9］、ヒドロキシクロロキン単独群19.9%（54/271［95％CI：15.2-24.7］）、アジスロマイシン単独群10.0%（21/211［95％CI：5.9-14.0］）、非投与群12.7%（28/221［95%CI：8.3-17.1］）だった）。非投与群と比較して、併用群（ハザード比1.35［95%CI：0.76-2.40］）、ヒドロキシクロロキン単独群（ハザード比1.08［95%CI：0.63-1.85］）、アジスロマイシン単独群で（ハザード比0.56［95%CI：0.26-1.21］）、死亡率に有意な差は無かった。非投与群と比較して、併用群で有意に心停止が多かったが(補正オッズ比2.13［95%CI：1.12-4.05］)、ヒドロキシクロロキン単独群（補正オッズ比1.91［95%CI：0.96-3.81］）、アジスロマイシン単独群（補正オッズ比0.64［95%CI：0.27-1.56］）では認められなかった。補正回帰モデルでは、心電図異常の相対的傾向に差は無かった[[33]](#footnote-33)。

☆ブラジルにおけるクロロキンの２つの用量（高用量：600mg×２/日×10日or 全用量12g、低用量：低用量：450mg×1/日（初日のみ２回）×5日or 全用量2.7g）による無作為二重盲検第Ⅱb相試験では、13日目までの死亡率は高用量群で39%（16/41）で、低用量群で15％（6/40）だった。QT時間＞500msが高容量群で18.9%（7/37）で、低用量群で11.1%（4/36）だった。検体採取を行った27例では、４日目でウイルス排除を認めたのは22％（６例）だけだった[[34]](#footnote-34)。

［安全性の問題から高容量は勧められない。なお、全例に初日からアジスロマイシン（500mg×1/日×５日）、また、インフルエンザが疑われる場合には、タミフル　(75　mg ×1/日×５日）が併用されている。］

◎フランスでの36人の患者に対する非盲検比較試験では（ヒドロキシクロロキン600㎎/日投与群20例、対照群16例）、６日目のウイルス消失が治療群において有意に多かった（70％対12.5％）。アジスロマイシンを併用した６人では100％で、ヒドロキシクロロキン単独の57％（8/14）より高い傾向があった[[35]](#footnote-35)。

◎中国での30人の患者に対するヒドロキシクロロキン（400㎎/日）の対照群との探索的比較試験では、７日目における咽頭拭い液のウイルスRNAの消失率は、治療群86.7％（13）、対照群93.3％（14）で差が無かった。入院後ウイルス消失までの期間の中央値は、治療群４日（1-9）、対照群２日（1-4）で差が無く、また、入院後体温正常化までの期間の中央値も、治療群１日（1-2）、対照群１日（1-3）で同程度だった。画像上の進行が治療群33.3％（5）、対照群46.7％（7）で認められたが、全例、その後の検査では改善した。治療群で26.7％（4）、対照群で20.0％（３）で下痢や肝機能障害が認められた[[36]](#footnote-36)。

☆☆COVID-19肺炎に対してヒドロキシクロロキン（400mg×2/日［初日］＋200mg×2/日×４日）とアジスロマイシン（500mg/日×５日）を投与した84人患者の連続的コホート研究では、補正QT時間（cQT）の延長を認め、ベースラインの435±24 ms（Average±SD）から治療開始後3.6±1.6日目に、463±32 ms（p<0.001）となった。cQT＞500 ms（悪性不整脈と突然死の指標）と重度に延長した９人（11%）では、ベースラインの447±30 msから527±17 ms（p<0.01）に延長した。cQT重度延長例を含め、*torsade de points*は、どの患者にも記録されなかた。４人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT重度延長例では無かった[[37]](#footnote-37)。

◎３月１日～４月17日に少なくとも１回ヒドロキシクロロキンの投与を受けたCOVID-19患者90人（女性44人［48.9％］，平均BMI31.5［SD 6.6］）を対象とした研究では、53人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧（48人［53.3％］）と糖尿病（26人［28.9％］）が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正QT時間（cQT）は455 ms［IQR：430-474］（ヒドロキシクロロキン群が473［454-487］，ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン群が442［427-461］，p<0.01）だった。アジスロマイシン併用群では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きなQT時間の変化があった（23［10-40］ms対5.5［-15.5-34.25］ms，p<0.03）。ヒドロキシクロロキン単独群の７人（19％）がcQT≧500 msとなり、全体の３人（3％）がcQT変化≧60 msとなった。アジスロマイシン併用群の21％（11/53）がcQT≧500 msとなり、13％（7/53）がcQT変化≧60 msとなった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT延長が増大する傾向があり（補正オッズ比3.38［95％CI：1.03-11.08］）、またベースラインのcQT≧450 msとなる傾向があった（補正オッズ比7.11［95％CI：1.75-28.87］）。10例が有害事象の可能性（難治性の嘔気，低血糖、１例でトルサード・ド・ポワント現象）のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した[[38]](#footnote-38)。

◎３月15日〜３月29日にICUに入室したCOVID-19の40人の連続的患者（年齢の中央値68歳［IQR 58-74歳］，32人［80％］が男性，30人［75％］が人工呼吸を、25人［63％］が血管作動薬を受けている）に対して、ヒドロキシクロロキン（200mg/日×２回/日×５日）単独で18人（45％）に、アジスロマイシン（250 mg/日×５日）を併用して22人（55％）に投与した後ろ向き研究では、20人（50％）の患者はQT延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者（37人［93％］）は抗ウイルス療薬の投与後、補正QT時間（cQT）が増加した。cQTの延長（cQT変化≧60 msまたはcQT≧500 ms）が14人（36％）の患者に（10人がcQT変化≧60 ms，7人がcQT≧500 ms）、２～５日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33％（6/18）がcQT≧500 msとなり、ヒドロキシクロロキン単独群の5％（1/22）よりも有意に多かった（p＜0.03）。抗ウイルス薬は、７人（17.5％）の患者でECGの異常により、10人（25％）の患者で急性腎不全により中止された[[39]](#footnote-39)。

**Ｅ．トシリツマブ（アクテムラ）**

◯トシリツマブのCOVID-19 に対する効果に関する諸研究のレヴューでは、重症例のIL-6値では非重症例より2.9倍高く（６研究、1302症例）、１研究で、重症例において、アクテムラにより酸素の必要の低減、画像上の異常所見の改善、臨床的改善が認められ、副作用や死亡は認められなかった[[40]](#footnote-40)。

［本論文は査読前のpreprint。ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。］

◯中国の21人のCOVID-19重症（17）・危篤（４）患者に、中国の治療プロトコル（6th interim edition）であるロピナビル、メチルプレドニゾロン、その他の対症療法薬、酸素吸入を含む標準治療に、トシリツマブ１回投与（400mg）が追加された。トシリツマブ投与後、数日以内に全症例で体温が正常化し、末梢血酸素飽和度を含む臨床症状も大幅に改善された。酸素療法を実施していた20人の患者の15人（75%）で酸素投与量を減らすことができ、1人で酸素投与が不要になった。CT所見では19人（90.5％）の患者で肺の不透明性が改善し、末梢血リンパ球値は、治療前に85%（17/20）で減少していたが、治療後５日目に患者の52.6%（10/19）が正常化した。CRP上昇は84.2%1（16/19）で有意に減少し、明かな副作用は認められなかった。２人の重篤な患者を含む19人（90.5％）の患者はトシリツマブ投与後平均13.5日で退院し、残り２名も回復している[[41]](#footnote-41)。

◯日本の報告例でも、重症例９例に対してトシリツマブ（400 mg）を投与し、全例で有効であったと報告されている[[42]](#footnote-42)。

［本報告例のでは、ファビピピラビル（８例），ロピナビル／リトナビル（１例），シクレソニド（９例全例）が併用されている。］

**Ｆ．アナキンラ（組み換えIL-1受容体阻害剤）**

◎COVID-19のため、中等～高度のARDSと炎症亢進状態（CRP≧100 mg/L，フェリチン≧900 mgの一方または両方）にあり、ICU外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法としてヒドロキシクロロキン200 mg×２/日の経口投与と（ロピナビル400 mg＋リトナビル100 mg）×２/日の経口投与を受けていた18歳以上の患者を対象に、アンナキラの効果を調べた後ろ向きコホート研究では、３月17日～３月27日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量（5 mg/kg×２/日の静注）のアナキンラ投与を受けた29人と、３月10日～３月17日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた16人（標準療法群）を比較した。他に７人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg×２/日の皮下注）のアナキンナ投与を受けたが、CRPと臨床状態への僅かな効果のため、７日間で中止された。21日目に、高容量アナキンナ群では72％（21/29）がCRPと呼吸状態の改善に至り、17％（5）が人工呼吸管理となり、10％（3）が死亡した。標準療法群では、50％（8/16）で呼吸状態が改善し、6％（1）が人工呼吸管理となり、44％（7）が死亡した。21日目の生存率は、高容量アナキンナ群では72％で、標準療法群の56％より有意に良好だった（p=0.009）。人工呼吸管理に無い生存率は、高容量アナキンナ群では72％で、標準療法群の50％より良好な傾向だった（p=0.15）。菌血症は、高容量アナキンナ群は14％（4/29）で、標準療法群は13％（2/16）だった。アナキンナを中止しても炎症の再興は認められなかった[[43]](#footnote-43)。

◯HScore（血球貪食現象スコア：Hemophagocytosis score）陽性で、二次性の血球貪食性リンパ組織球症（sHLH）と診断された８人のCOVID-19患者（ギリシャの７人のICU患者と、オランダの１人の一般病棟患者）に対してアナキンラを投与した報告では、ICUの患者は（200 mg/8 h×７日の静注）、昇圧剤の必要性が減少し、肺X線写真が改善し、有意に呼吸状態が改善され、HScoreが低下した。病棟の患者は（300 mg １回/日静注）、酸素の必要性が減少し、顕著にHScoreが減少した。ICU患者は、その後３人死亡したが、敗血症のsHLH患者の文献上の死亡率（66.7％）よりは低かった[[44]](#footnote-44)。

[血球貪食性リンパ組織球症は、汎血球減少，血液凝固亢進，急性腎傷害，肝胆道系機能障害の特徴を持つ病態。組織球による赤血球，白血球，血小板の貪食が起こる。]

**Ｇ．シクレソニド（オルベスコ）**

◯日本の報告例では、肺炎初期～中期での吸入による３例の改善例[[45]](#footnote-45)，５例中３例[[46]](#footnote-46)が回復など、効果に肯定的な報告が多い。

［シクレソニドは日本で観察研究が進行中。基礎研究では、シクレソニドのSARS-CoV-2を含むコロナウイルスに対する複製阻害効果が報告されている。］

**Ｈ．高用量免疫グロブリン**

◯重症のCOVID-19患者３名に対し、免疫グロブリン製剤の静脈投与25g/日×５日（１名はソルメドロール併用）を行ったところ、３名と翌日までに解熱し、３日以内に臨床症状が改善していき、ウイルスが消退して退院したと報告されている[[47]](#footnote-47)。

（２）血清療法

◯抗ウイルス薬とソルコーテフの投与を受け、人工呼吸で管理されていたCOVID-19の危篤状態の５人の患者に対して回復期血清（SARS-CoV-2に対する特異的IgG抗体の抗体価1：1000以上、中和抗体価40以上）400mlを投与したケースシリーズでは、４人の患者で投与後３日以内に体温が正常化し、SOFAスコアが減少し、12日以内にPaO2/FiO2が増加し（投与前172-276  → 投与後284-366）、12日以内にウイルスは陰性化した。投与後12日の時点で４人の患者がARDSを脱し、２週間以内に３人が人工呼吸器管理が不要になった。５人の患者のうち、３人は退院し、２人は投与後37日の時点で安定状態にある[[48]](#footnote-48)。

◯抗ウイルス剤の投与を受けているCOVID-19のPCR検査確定例10例に対する回復期血清200mL（中和抗体価1:640以上）の探索的前向き試験では、５例で回復期血清投与後速やかに中和抗体価が1：640となり、他の４例では1：640の高い中和抗体価が維持された（１例はデータ無し）。投与後３日以内に、臨床症状の著明な改善とSaO2の上昇が認められた。リンパ球増加（0.65×10９/L → 0.76×10９/L）、CRP減少（55.98 mg/L → 18.13 mg/L）を含む幾つかの指標が、投与後に投与前に比較して改善した。画像診断では、７日以内に、様々な程度の肺陰影の縮小を認めた。投与前にウイルス血症だった７例ではウイルスは認められなくなった。重篤な副作用は認められなかった[[49]](#footnote-49)。

［本論文は査読前のpreprint。］

☆最初のウイルス排出確認後、中央値で21.5日の時点で、６人の呼吸不全のCOVID-19患者が、回復期血清の投与を受けた。全例で、３日以内にウイルスRNAは陰性となったが、結局は死亡した[[50]](#footnote-50)。

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

**Ⅲ．感染状況**

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

一方、PCR検査によるCOVID-19の無症候住民のスクリーニング検査（３月16日～４月４日に約13000人の検体採取）では、0.6％～0.8％が陽性だった。10歳未満の約600人の検査では、陽性者はゼロだった[[51]](#footnote-51)。

［人口や人口密度が大きく違うので、日本と直接比較することは難しい。

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

☆New Yorkのコロンビア大学病院等に入院した215人の妊婦のスクリーニング検査で、入院時に症状のあった４人（1.9％）、無症状の29人（13.5％）がSARS-CoV0-2陽性だった（すなわち、SARS-CoV0-2陽性者の87.9％（29/33）は無症状）[[52]](#footnote-52)。

［SARS-CoV0-2は分娩に関して問題は報告されていない[[53]](#footnote-53)（下記24も参照）。

高い無症状陽性率は、流行地域であることを反映していると考えられるが、偽陰性が在ることを考慮すると、実際の流行地域の無症状感染率は非常に高いと考えられる。］

☆広州市の94人のCOVID-19患者の検討では、他人への感染性は発症の２～３日前から始まり、発症前0.7日目にピークとなると考えられた。他人への感染の約44％は、無症状の期間に起こっていると計算された[[54]](#footnote-54)。

◎シアトルのサーベイランス研究では、１月１日から３月9日の間にオンライン参加の後、検体を送付した3524人の参加者のうち、2353人が必要手続を終了した。SARS-CoV-2は、２人の子供を含む25人（1.1％）に検出された。この25人のうち、医療サービスを求めていたのは７人（28%）だけだった[[55]](#footnote-55)。

◎介護施設での施設内感染の報告では、感染者の半数以上が検査時無症状で、これら無症状感染者が施設内感染を広めたと考えられた[[56]](#footnote-56)。

◎文献症例から、一時的感染者（infecters）と二次的感染者（infectees）の発症日が正確に確認できる18例を抽出して、発症時期の間隔（serial interval）を解析した研究では、serial intervalは4.0日（95%CI：3.1-4.9）、最も信頼できるデータに限定すれば、4.6日（95%CI：3.5-5.9）と計算された[[57]](#footnote-57)。

［潜伏期間に近く、かなりの割合の二次的感染が一時的感染者の発症前に起こっていると考えられる。］

☆４月３日・４日に、サンタ・クララ・カウンティの3330人の住民（住所、性別、人種で調整してFacebookで募集）の抗体を検査したスタンフォード大学の研究では、抗体の非補正保有率は1.5％（95％CI: 1.11-1.97）で、人口で補正した保有率は2.81% (95CI 2.24-3.37)だった。検査の性能を、製造者のデータとスタンフォードでの37の陽性及び30の陰性コントロールの検査結果で補正したところ、保有率は2.49% (95CI 1.80-3.17)から4.16% (2.58-5.70)と見積もられた。こえらは、４月上旬のサンタ・クララ・カウンティで 48,000 ～81,000人が感染していたことを示し、報告例の5085倍だった[[58]](#footnote-58)。

［本論文は査読前のpreprint。］

☆エール大学で、米国でのSARS-CoV-2流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期のCOVID-19からの９つのウイルスのゲノムをシークエンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシークエンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、３月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内でのSARS-CoV-2の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している[[59]](#footnote-59)。

☆広東州の研究では、SARS-CoV-2の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シークエンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東州のSARS-CoV-2に感染した個人から53のゲノを作製した。疫学的解析と系統解析により広東州への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が増加しているため、COVID-19の広東州におけるサーベイランスは、なお必要である[[60]](#footnote-60)。

☆☆米英の研究者は、SARS-CoV-2の変異をリアルタイムに追跡する分析法を開発し、現在までにSARS-CoV-2 Spike(S)タンパクの14種の変異を同定している。変異は系統発生的に、地理的に、経時的に捕らえられており、選択によって感染性や介入への抵抗で優位なウイルス変異を解明し、早期に警告を発することが出来る。どの変異も正の選択の根拠が評価され、変異の意義が構造的モデルを通じて探索される。緊急で問題なのは、SpikeのD614G変異である。この変異は２月初めに欧州で拡大し始め、新地域に導入されると、直ぐに優性な型となっている。また、複数の系統の感染を示唆する、局所的に流通している系統の組み替えの根拠も存在する[[61]](#footnote-61)。

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

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

☆1人の感染者からの感染の拡大状況を調査するため、接触例の面接追跡調査を重ねた上、感染のリンクを全ゲノム解析によって確認していったドイツの研究では、1人の中国からの業務上の旅行者から、４代の感染によって16人が感染し（多くは無症状か軽症）、２代目の基本にウイルスゲノムに変異が生じ、また、４代目の１例でも変異が認められた。潜伏期の中央値は4.0日（IQR：2.3-4.3）で、発症時期の間隔（serial interval）の中央値は4.0日（3.0-5.0）だった。感染は１例（恐らく５例以上）で発症前に起こっていて、発症日に４例（恐らく５例以上）で起こっていた。残りは発症後か不明だった。２次感染率は75.0%（3/4，95%CI：19.0-99.0）で一般的な隔離が行われていた家庭内感染だった。隔離までだけ一緒だった家庭内接触では10.0%（2/20，1.2-32.0）だった。非家庭内の濃厚接触では5.1%（11/217，2.6-8.9）だった[[62]](#footnote-62)。

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

☆４月10日・11日（一部の自宅採血では13日・14日）にロサンゼルス地区で、年齢，人口，人種等で割り当てて無作為に検体を集めて行った抗体検査（感受性82.7%［95%CI:76.0-88.4］，特異性99.5%［99.2-99.7］）によるスクリーニングでは、1952人の招待者のうち、1702人（87.2%）が同意し、865人（50.9%）が検査を実施した（２例はキットの不備で除外）。研究対象となった863成人の60％が女性，55％が35-54歳，58%が白人，43％が年間世帯収入＄100,000超だった。13％が熱と咳があり、９％が熱と息切れがあり、６％が嗅覚・味覚消失の症状があった。35人，4.06%（２項分布CI：2.84-5.60）が陽性だった。陽性率は人種，性，収入でバラつきがあった。人口統計や世帯収入により加重補正した陽性率は4.31%（bootstrap CI:2.59-6.24）だった。検査の感受性と特異性で補正した、非加重及び加重陽性率は、それぞれ、4.34％（2.76-6.07），4.65%（2.52-7.07）だった[[63]](#footnote-63)。

**Ⅳ．免疫**

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

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

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

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

　さらに、高NLR高IgGの患者と高NLR低IgGの重症患者は、低NLR低IgGの重症患者に比較してIL-2，IL-6，IL-10等の炎症性サイトカインのレベルが高く、CD4+細胞数が減少していた（p<0.05）。死亡例は、高NLR高IgGと高NLR低IgGの患者だけだった[[64]](#footnote-64)。

［本論文は査読前のpreprintである。抗体がウイルスの侵入を促進するADE（Antibody-dependent enhancement）を示唆している。］

☆上海の研究者らは、COVID-19から回復した軽症者175人の退院時血清を用い、SARS-CoV0-2の中和抗体とSタンパクに対する抗体の抗体価を調べた。SARS-CoV0-2に特異的な中和抗体は発症後10～15日で検出され（６人の患者の経時的調査）、以後残存した。中和抗体の抗体価は、Sタンパクに対する抗体（S1, RBD, S2領域を標的とする抗体）の抗体価と相関した。中和抗体の抗体価は個人差が大きく、高齢・中年の患者では、若年の患者と比較して、中和抗体もSタンパクに対する抗体も、抗体価が有意に高かった。特記すべきは、約30％の患者（特に40歳未満）で中和抗体の抗体価が低く、10人の患者では検出限界以下であった。退院後２週間を経た時点でも、各患者の抗体価は余り変わらなかった（47人の経過観察時調査）。中和抗体の抗体価は、入院時のCRP値と相関したが、リンパ球値とは逆相関していた[[65]](#footnote-65)。

［本論文は査読前のpreprint。］

☆☆中国における１月26日から２月５日までに入院した67人のCOVID-19患者を対象とした前向きコホート研究では、鼻腔咽頭拭い液，喀痰，便のウイルスRNAの検出期間（中央値）は、それぞれ、12日（3-38），19日（5-37），18日（7-26）で、20.9％（14）の患者で、何れかの検体に30日を超えて検出された。鼻腔咽頭拭い液からの検出が陰性になった46人の患者のうち、60.9％（28）の患者が喀痰に、30.4％（14）が便に検出された。喀痰中の平均検出期間（22.0日［SD 6.7］）は鼻腔咽頭拭い液での検出期間（16.2日［SD 7.2日］）よりも長く、重症例（29人）では、非重症例（38人）より有意に長かった（23日対20日，p=0.023）。血液と尿の検体では、それぞれ18.8％（12/67），14.3％（9/67）の患者の検体からウイルスRNAが検出された。抗ウイルスRNA殻タンパク抗体は、IgMの陽性率は28日目に57.1%（20/35）でピークとなり、その後減少して42日後には約33.3％（5/15）だった。IgGはの陽性率は28日目で74.3%（26/35），42日目で86.7%（13/15）で、その後も維持された。患者を強応答者（ピーク抗体価＞カットオフの２倍）、弱応答者（ピーク抗体価がカットオフの１～２倍）、無応答者（ピーク抗体価がカットオフ以下）に分けると、IgMとIgGの無応答者は、それぞれ51.7%（30/58）と16.7%（9/54）、弱応答者は17.2%（10/58）と61.1％（33/54）、強応答者は31.1%（18/58）と22.2％（12/54）だった。強応答者の重症者における割合は、非重症者における割合より有意に高く、弱応答者の重症者における割合は、非重症者における割合よりも有意に低かった（IgMについてp=0.017，IgGについてp=0.032）。同様に、重症者のIgMとIgGの抗体価は、非重症者よりも持続的に高かった（IgMについてp=0.08，IgGについてp=0.09）。抗体出現後７日目のウイルス消失率は非重症者の方が重症者よりも有意に高かった（IgMについて81.8%対7.7%, p=0.001；IgGについて60.0%対26.3%, p=0.048）。IgGの弱応答者は、強応答者に比べ、ウイルス消失率が有意に高かった（56.6%対9.1%，p=0.011）[[66]](#footnote-66)。

［本論文は査読前のpreprint。］

☆中国のSARS-CoV-2陽性患者173人を対象とした研究では、抗体陽転率は、全抗体，IgM，IgGの各々について、93.1%，82.7%，64.7%だった。抗体陰性の12人は、発症後十分な期間を経た検体が無いからと考えられた。全抗体，IgM，IgGの各々の抗体陽性までの期間は、11日，12日，14日だった。最初の１週間の抗体出現率は40%以下だったが、急速に上昇し、15日目には全抗体100％，IgM 94.3%，IgG 79.8%だった。これに対し、RNA検出率は、７日目より前の検体では66.7%（58/87）だったが、15-39日目の検体では、45.5%（25/55）だった。RNAと抗体検出の両方を用いると、発症後１週間以内（p=0.007）を含め、診断率が向上した（p<0.001）。全抗体の高い抗体価は、単独で重篤な臨床経過と相関した（p=0.006）[[67]](#footnote-67)。

◎SARS-CoV-2にPCR検査陽性の24名の患者についての研究では、IgM抗体が陽性化したのは、症状発現から平均12日目（最短７日，中央値12日）で、IgG抗体が陽性化したのは、平均11.6日（最短７日，中央値12日）だった。最終的には全例で、陽性が確認された[[68]](#footnote-68)。

☆COVID-19の23人の咽頭拭い液等の唾液検体の解析では、患者検体のウイルス濃度は、患者が症状を自覚し出してから短期間でピークとなり、１週間後から減少していた。高齢者では有意に高いウイルス量であった。発症後14日以降の16人の血清調査では、ウイルス内部核タンパクに対するIgG抗体が94%（15）、IgM抗体が88％（14）に認められ、ウイルス表面Sタンパク受容体結合領域に対するIgG抗体が100％（16）、IgM抗体が94%（15）で認められた。両IgG抗体、IgM抗体ともウイルス中和活性と相関したが、IgGの方が高い相関が認められた[[69]](#footnote-69)。

◎ウイルスが消失し退院した14人の患者（新規退院患者８名、退院２週後の退院６名）の血液検体を用いた研究では、８人の新規退院患者にSARS-CoV-2に特異的な液性・細胞性免疫が認められ、また、６人の退院後２週間の患者にIgG抗体の高い抗体価を認めた。14人のうち、13人の血清に、擬似ウイルス侵入検査における中和活性を認めた。特に、中和抗体の抗体価とウイルス特異的T細胞数の間には、強い相関が認められた[[70]](#footnote-70)。

◎285人のCOVID-19患者の検討では、発症後19日目までに100%の患者で抗ウイルスIgG抗体が認められた。陽性化過程を観察できた26例では、陽性化時期の中央値はIgGもIgMも発症後13日で、IgGとIgMが同時に陽性化する場合（9/26）、IgMが先行する場合（7/26）、IgGが先行する場合（10/26）に分かれた。IgGもIgMとも抗体価は陽性化後６日以内にプラトーとなった。臨床症状と画像でCOVID-19を強く疑われながらPCR検査では２回連続で陰性だった52人の患者で抗体を調べると、４人が陽性だった。164人の濃厚接触者のクラスターのスクリーニングでは、16人がPCR検査で陽性で、残りの148人はPCR検査で陰性で無症状だった。30日後までに行われた抗体検査では、16人のPCR陽性者の全員と148人のPCR陰性者のうち７人が抗体陽性で、PCR検査だけでは4.3%（7/164）の濃厚接触者の感染が見過ごされていた。抗体陽性者のうち10人は無症状だった[[71]](#footnote-71)。

◯軽症～中等症のCOVID-19で入院した47歳の武漢からの女性では、抗体産生細胞、各種の細胞性免疫担当Tリンパ球、SARS-CoV0-2に結合するIgG抗体とIgM抗体の増加が症状回復前に認められ、症状消失後少なくとも７日間持続した[[72]](#footnote-72)。

（２）細胞性免疫

☆☆452人のCOVID-2患者を解析した武漢の研究では、重症例（286）は、非重症例（166）と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球／リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった（全てp<0.001）。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー（プロカルシトニン，フェリチン、CRP等）と炎症性サイトカイン（TNF, IL-6, IL-8, IL-10等）の顕著に上昇していた（全てp<0.001）。リンパ球分画を解析した44例では、T細胞（CD3+CD19-）とNK細胞（CD3-/CD16+CD56+）数が低下していて、重症例（27）では、非重症例（17）に比較して低下が著しかった。ヘルパーT（Th）細胞（CD3+CD4+）数と抑制性T（Ts）細胞（CD3+CD8+）数の両方が減少していて、特にヘルパーT細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた（p<0.027）。Th/TS比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーヴ・ヘルパーT細胞（CD3+CD4+CD45RA+）の割合が有意に上昇しており（p<0.035）、記憶ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD45RO+）の割合が有意に減少していた（p<0.035）。また、COVID-19の患者では、調節性T細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数が低下しており、重症例では非重症例に比較し有意に低下していた（p<0.04）[[73]](#footnote-73)。

◎中国のCOVID-19患者56名を対象とした研究では、重症例では、抑制性T細胞（CD3+CD8+）を含むリンパ球、B細部、NK細胞の低下が認められた。調節性T細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数は軽症例ではやや上昇していた。IL-2，IL-6，IL-10は重症例で顕著に上昇しており、IL-2とIL-6のレベルを在院期間の経過で見ると、15日-20日を境に上昇から下降に転じていて、治療効果を反映していると考えられた[[74]](#footnote-74)。

［本論文は査読前のpreprint。］

◯25例のCOVIOD-19患者を対象に、ウイルスを排除出来た患者（PCR検査陰性，14人）と、出来なかった患者（PCR検査陽性，11人）を比較した研究では、COVID-19患者では入院時にリンパ球が減少していたが、排除患者は入院時に比較し、CD3+, CD4+, CD8+のT細胞とB細胞数が有意に増加していたが（p<0.05）、非排除患者では有意な変化は認められなかった[[75]](#footnote-75)。

［本論文は査読前のpreprint。］

◯SARS-CoV-2感染症の患者では、NK細胞と細胞障害性（CD8+）T細胞の数が顕著に減少し、NK細胞とCD8+T細胞の機能も低下が認められた。治療後の回復期では、NK細胞とCD8+細胞の数は回復し、機能も回復した[[76]](#footnote-76)。

◎単一細胞RNAシークエンスによる、健常人と様々な重症度のCOVID-19患者の気管支肺胞洗浄液中（BALFs）の免疫細胞の研究では、重症患者のBALFsでは、中等症患者に比べて、マクロファージと好中球の割合が多く、骨髄性樹状細胞，血漿樹状細胞，T細胞の割合が低かった。重症患者のBALBsには、前炎症性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者のBALBsではCD8+T細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加したCD8+T細胞を認めた。BALBs中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1とCXCR2を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3とCXCR6を介してT細胞を引きつけるケモカインを産生していると考えられた[[77]](#footnote-77)。

☆☆HLAクラスⅠとクラスⅡの抗原決定基のプールを用いた研究で、SARS-CoV-2に特異的なCD8+とCD4+T細胞が、回復期の患者で、それぞれ70％、100％同定された。多くのワクチン開発の主要な標的であるSpikeタンパクに対するCD4+T細胞の応答は強く、抗SARS-coV-2 IgG及びIgA抗体の抗体価の程度と相関していた。CD4+T細胞は、11-27％で、Mタンパク，Spike，Nタンパクにも応答しており、また、その他ではnsp3，nsp4，ORF3a，ORF8などに応答していた。CD8+T細胞の場合、SpikeとM 、また、少なくとも８つのSARS-CoV-2のORFsは認識されていた。重要なのは、SARS-CoV-2に反応するCD4+T細胞は、ウイルス未感染の健常人の40-60％に認められ、市中の風邪コロナウイルスとSARS-CoV-2の間で交差反応するＴ細胞の認識が示された[[78]](#footnote-78)。

（３）サイトカイン

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

☆☆発症後8～12日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症の50人の患者を対象にして、免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫分析を行ったところ、重症・危篤の患者では、タイプⅠインターフェロンの機能が大きく損なわれており、その特徴は、インターフェロンの低い産生と活性、続くインターフェロン刺激遺伝子の低下調節（downregulation）だった。このことは、持続的な血中ウイルスの量と、部分的には転写因子であるNFκBによる炎症性反応の悪化と関連していた。また、TNF-αとIL-6の産生とシグナリングの増加、内因性免疫ケモカインの増加の特徴も認められた[[79]](#footnote-79)。

［本論文は査読前のpreprint。］

☆☆８人のCOVID-19患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シークエンス解析を行ったところ、COVID-19患者では、市中感染症の肺炎患者や健常な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。インターフェロンの不十分な反応を引き起こすSARS-CoVに比べ、SARS-CoV-2は無数のインターフェロン刺激遺伝子（ISGs）の発現を強く引き起こした。これらのISGsは免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞分画の推定で、活性化された樹状細胞と好中球の増加が認められた[[80]](#footnote-80)。

**Ⅴ．病態**

（１）臨床像：中国

☆2019年12月～2020年１月29日までに中国の552病院に入院した1099人の患者の解析では、平均年齢47歳（IQR：35～58歳）、41.9％が女性。患者の5.0％がICUに入り、2.3％が人工呼吸を受け、1.4％が死亡した。最も多い症状は発熱（入院時で43.8％、入院中には88.7％）と咳（67.8％）で、下痢（3.8％）は多くは無かった。平均挿管期間は４日だった。入院時の最も多いCT上の所見はスリガラス状陰影で（56.4％）、中等症までの患者の17.9％（157/877）、重症患者の2.9%（5/173）にCT上の所見が無かった。リンパ球減少が患者の83.2％に認められた[[81]](#footnote-81)。

☆中国疾患管理予防センターのCOVID-19の72314例の集計では、62％（44672）が確定例（核酸検査に基づく診断）、22％（16186）が疑診例（症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断）、15％（10567）が診断例（症状やウイルス暴露歴、画像におけるCOVID-19肺炎像に基づく診断）、１％（889）が無症状例（核酸検査陽性だが無症状）だった。患者の87％（38680）は30〜79歳、９歳以下（416）は１％、10〜19歳（549）も１％、80％以上（1408）が３％だった。81％（36160）が軽症（肺炎が無いか軽症）だったが、14％（6168）が重症だった。確定例での死亡率は2.3%（1023/44672）で、９歳以下に死亡は無く、70〜79歳では8.0%（312/3918）、80歳以上で14.8％（312/3918）だった。危篤例での死亡率は49％（1023/2087）だった。死亡率は基礎疾患の在る患者で高く、心血管系疾患で10.5%、糖尿病で7.3%、慢性呼吸器疾患で6.3%、高血圧で6.0%、がんで5.6％だった[[82]](#footnote-82)。

◎武漢大学病院の入院患者138人の後向きケースシリーズ研究では、年齢の中央値56歳（22-92、IQR42-68）で、54％（75）が男性だった。98.6％（136）に発熱、69.6％（96）に疲労感、59.4％（82）に乾性咳を認めた。70.3%（97）にリンパ球減少（中央値800/μl、IQR600-1100）、58％にPT延長（中央値13.0秒、IQR12.3-13.7）、39.3％（55）にLDH上昇（中央値261U/L、IQR182-403）を認め、全症例に胸部CT上で両肺の斑状陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9％（124）がタミフル（オセルタミヴィル）、44.9％（62）がステロイドの投与を受けていた。26.1％（36）が、ARDS（22）、不整脈（16）、ショック（11）のためICUに入った。初発症状から呼吸困難までの期間（中央値）は中央値で5.0日、入院まで7.0日、ARDSまで8.0日だった。ICU症例（36）は非ICU症例（102）と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU症例36例の中で、４例が高流量酸素投与、15例が非侵襲的換気療法、17例が人工呼吸器装着（４例がECMOに移行）だった。生存して退院した患者47人では、入院期間の中央値は10日（IQR7.0-14.0）だった[[83]](#footnote-83)。

◎中国国内の24例の死亡例と、世界37ヵ国165人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は17.8日（95%CI:16.9-19.2）、退院までの平均期間は24.7日（22.9-28.1）だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例70,117例の検討では、生データの死亡率（観察打ち切りの補正後）は3.67％（95%CI：3.56-3.80）と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は1.38%（1.23-1.53）で、60歳以上が60歳未満より高く（0.32％対6.4%）、80歳以上では13.4%（11.2-15.9）だった。年齢補正した国外例1334例の死亡率は国内例と同様だった（60歳未満1.4%，60歳以上4.5％）。中国全体での感染者の推定死亡率は0.66%（0.39-1.33）で、年齢ともに高くなった。入院例の推定割合も年齢とともに上がり、80歳以上で18.4%（11.0-37.6）だった[[84]](#footnote-84)。

◎武漢のCOVID-19の致命リスク（case fatality risk，発症後に死亡する確率）は1.4％（95％CI：0.9-2.1%）と計算され、2020年２月29日における生の致命リスク2.9％（死亡者数2196／症例数48557）や近似値11％（死亡数2196／死亡数2196＋回復者数17572）よりも実質的に低かった。30-59歳の患者は、30歳未満や59歳超の患者と比較して、発症後、0.6倍（95％CI：0.3-1.1）及び5.1倍（95％CI：4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60歳では、４％／歳）[[85]](#footnote-85)。

（２）臨床像：米国・欧州

☆ニューヨークでの18歳以上のPCR検査でCOVID-19が確定した最初の393例の患者のケースシリーズ（３月５日から３月27日）では、平均年齢62.6歳、男性60.6％で、35.8％が肥満だった。多い症状は、咳（79.4％）、発熱（77.1％）、呼吸困難（56.5％）、筋肉痛（23.8％）、下痢（23.7％）、悪心・嘔吐（19.1％）でった。90.0％にリンパ球減少、27％に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130人（33.1%）が挿管され、そのうち、43人（33.1％）しか抜管されていない。40人（10.2%）が死亡し、260人（66.2％）が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇（フェリチン、Ｄダイマー、CRP、プロカルシトニン）がより多く認められ、また、循環器作動薬投与（94.5%対1.5％）、心房性不整脈（17.7％対1.9％）を含む合併症、新たな腎置換療法（13.3％対0.4％）が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が10倍高かった[[86]](#footnote-86)。

☆ニューヨークで、３月１日から４月４日までに入院したSARS-CoV-2陽性の5700人のケースシリーズ（年齢の中央値63歳（0-107，IQR：52-7、女性37.9%）では、最も多い併存症は高血圧56.6%（3026）、肥満41.7%（1737）、糖尿病33.8%（1808）だった。トリアージの時点で、30.7%に発熱、17.3%に頻呼吸（≧24/分）を認め、27.8%が酸素吸入を受けた。呼吸器系のウイルス感染の合併が2.1%に認められた。観察期間終了までに退院、または死亡した2634人の検討では、14.2%（373）（年齢の中央値68歳、IQR：56-78、女性33.5%）がICUで治療を受け、12.2%（320）が人工呼吸を受け、3.2％（81）が腎機能代替療法を受け、21%（553）が死亡した。人工呼吸を要した患者の死亡率は88.1%だった。退院後の経過観察期間の中央値は4.4日（IQR：2.2-9.3）だった。2.2%（45）が観察期間中に再入院した。再入院までの期間の中央値は３日（IQR：1.0-4.5）だった[[87]](#footnote-87)。

☆☆☆コロンビア大学に関連するニューヨークの２つの病院での、３月２日～４月１日までに入院した、重篤な状態（critically ill）にあるCOVID-19確定患者を対象とする前向きコホート研究では、同期間に入院したCOVID-19確定患者1150人（年齢の中央値62歳［IQR：51-72］，171［67％］が男性）のうち、257例（22％）が重篤な状態だった。82％（212/257）が少なくも１つの慢性基礎疾患があり、最も多いのが高血圧63％（162/257）と糖尿病36％（92/257）だった。46％（119/257）は肥満だった。４月28日までに、39％（101/257）が死亡し、37％（94/257）が在院していた。79％（203/257）が中央値18日（IQR：9-28）の人工呼吸器管理を受け、66％（170/257）が昇圧剤の投与を受け、31％（79/257）が腎代替療法を受けた。在院中に悪化するまでの期間の中央値は３日（IQR：1-6）/10年増）だった。多変量解析では、高齢（補正ハザード比1.31［95％CI：1.09-1.57］），慢性心疾患（1.76［1.08-2.86］），慢性肺疾患（2.94［1.48-5.84］）．IL-6高値（1.11［1.02-1.20］/１分位数増），Dダイマー高値（1.10［1.01-1.19］/１分位数増）が独立に在院死と相関した[[88]](#footnote-88)。

［重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理，または15 L/min以上の酸素投与を受けた患者。］

☆１月20日から３月16日までにロンバルディア地域（イタリア）のICUに入院した1591人の患者では、平均年齢63歳（IQR：56～70歳）、82％（1304人）が男性だった。68％（709/1043）が少なくとも１つの合併症を持ち、49％（509）に高血圧があった。99%（1287/1300）が呼吸補助を受け、88％（1150）に人工呼吸器が装着された。３月25日の時点で58％（920/1591）が未だICUに入っており、16％（256）がICUから退室し、26％（405）が死亡した。64歳以上（786）の患者の死亡率（36%）は、63以下（795）の患者の死亡率（21％）より有意に高かった[[89]](#footnote-89)。

☆英国のプライマリ・データを用いた研究では、１月28日～４月４日までにSARS-CoV-2検査を受けた3802例中、587例で陽性だった。多変量解析では、性，年齢，人種，居住地域，社会経済状況，肥満，慢性腎疾患（他の基礎疾患は有意な相関無し）に、SARS-CoV-2陽性率との間で有意な相関を認めた。特に、喫煙者では、非喫煙者と比較し、陽性率が有意に低かった[[90]](#footnote-90)。

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

（３）循環器障害

☆ニューヨークにおけるCOVID-19の患者18人（年齢の中央値63歳、男性83%）にST上昇が認められ（初診時10人（56％）、入院中８人）、６人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的なST上昇の14人（78％）のうち、５人（36％）は正常な左室駆出率で、そのうちの１人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた８人（57%）のうち、５人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1人は心エコー未検査）。びまん性のST上昇が認められた４人（全体の22%）のうち、３人（75％）は正常な左室駆出率と壁運動であったが、１人は駆出率10％で、全体的な壁運動の低下が認められた。９人（50%）が冠動脈造影を行い、６人（67%）に閉塞性疾患が認められ、５人（56％）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された８人（44％）は、他の10人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンとDダイマーの値の中央値が高かった。13人（72％）が在院死した（４人の心筋梗塞患者と９人の冠動脈性心障害の無い患者[[91]](#footnote-91)）。

［ST上昇を認めるCOVID-19の患者では、非閉塞性の心疾患の割合が高く、その予後は悪い。閉塞性疾患の患者も多い。特に、18人全員にDダイマーの上昇が認められた。（一般的には、ST上昇を伴う心筋梗塞の患者では、64%がDダイマー正常だったと報告されている。）その他にも、COVID-19患者の心筋梗塞が報告されている[[92]](#footnote-92)。］

☆武漢のCOVID-19の416人の患者のうち、82人（19.7％）が心臓に障害があった。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 心臓障害がある患者 | 心臓障害が無い患者 |  |
| 年齢（中央値）[範囲] | 74［34-95］ | 60［21-90］ | ｐ<0.01 |
| 併存疾患（高血圧）  （中央値）［IQR］ | 59.8%（49/82） | 23.4%（78/334） | ｐ<0.01 |
| 白血球（中央値μL）［IQR］ | 9400［6900-13800］ | 5500［4200-7400］ | ｐ<0.01 |
| CRP（中央値mg/dL）［IQR］ | 10.2［6.4-17.0］ | 3.7[1.0-7.3] | ｐ<0.01 |
| プロカルシトニン（中央値ng/dL［IQR］ | 0.27［0.10-1.22］ | 0.06[0.03-0.10]） | ｐ<0.01 |
| CPKの心筋分画（中央値ng/dL［IQR］） | 3.2［1.8-6.2］ | 0.9[0.6-1.3] | ｐ<0.01 |
| 心筋ヘモグロビン（中央値μg/dL［IQR］） | 128［68-305］ | 39[27-65] | ｐ<0.01 |
| 高感度トロポニンⅠ（中央値μg/dL［IQR］） | 0.19［0.08-1.12］ | <0.006[<0.006-0.009] | ｐ<0.01 |
| NT-proBNP（中央値pg/dL［IQR］） | 1689［698-3327］ | 139[51-335] | ｐ<0.01 |
| AST（中央値U/L［IQR］） | 40［27-60］ | 29[21-40] | ｐ<0.01 |
| クレアチニン（中央値mg/dL［IQR］） | 1.15［0.72-1.92］ | 0.64[0.54-0.78] | ｐ<0.01 |
| 画像上の多発性斑状陰影とスリガラス状陰性 | 64.6%（53/82） | 4.5%（15/334） | ｐ<0.01 |
| 非侵襲的換気療法 | 46.3%（38/82） | 3.9%（13/334） | ｐ<0.01 |
| 人工呼吸器装着率 | 22.0%（18/82） | 4.2%（14/334） | ｐ<0.01 |
| ARDS | 58.5%（48/82） | 14.7% （49/334） | ｐ<0.01 |
| 急性腎障害 | 8.5%（7/82） | 0.3%（1/334） | ｐ<0.01 |
| 電解質異常 | 15.9%（13/82） | 5.1％（17/334） | ｐ=0.03 |
| 低タンパク血症 | 13.4%（11/82） | 4.8%（16/334） | ｐ=0.01 |
| 血液凝固障害 | 7.3（6/82） | 1.8%（6/334） | ｐ=0.02 |

心臓障害のある患者の、無い患者と比較した発症からの死亡リスクは4.26倍［95%CI 1.92-9.49］）で、入院からの死亡リスクは3.41倍［95%CI 1.62-7.16］）だった[[93]](#footnote-93)。

☆武漢のCOVID-19の患者187人の35.7%（66）の患者に心血管系疾患（CVD）（高血圧，冠動脈疾患，心筋症など）があり、27.8%（52）にトロポニンＴ値（TnT）の上昇で示される心筋障害があった。

在院死亡率

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| CVD無し、正常TnT | CVD有り、正常TnT | CVD無し、TnT上昇 | CVD有り、TnT上昇 |
| 7.62%（8/105） | 13.33%（4/30） | 37.50%（6/16） | 69.44%（25/36） |

CVDの有る患者では、無い患者に比較し、TnT値上昇の割合が多かった（54.5%（36/66）対13.2%（16/121））。TnT値は、高感度CRP値（β=0.530，P<0.01）及びＮT- proBNP値（β=0.613，P<0.01）と有意な高い正相関を認めた。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 入院時 | 入院中 | 死亡前  ／退院前 |  |
| 死亡者 | TnT（中央値ng/ml［IQR］） | 0.0355［0.15-0.120］ | 0.307［0.094-0.600］ | 0.141［0.058-0.860］ | P=0.001 |
| NT-proBNP（pg/ml［IQR］） | 796.90［401.93-1742.25］ | 1902.00［728.35-8100.00］ | 5375［1179.50-25695.25］ | P<0.001 |
| 生存者 | TnT（中央値ng/ml［IQR］） | 0.011［0.007-0.016］ | 0.010［0.007-0.019］ | 0.013［0.007-0.022］ | P=0.96 |
|  | NT-proBNP（pg/ml［IQR］） | 145.40［63.4-526.50］ | 352.20［174.70-636.70］ | 433.80［155.80-1272.60］ | P=0.16 |

入院中に、TnT値が上昇していた患者では、TnT値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度（71.2％（37/52）対51.1%（69/135））、人工呼吸器装着率（59.6％（31/52）対10.4%（14/135））が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8％（7/19）対25.6％（43/168）だった[[94]](#footnote-94)。

○原因としてCOVID-19感染が疑われる心筋炎の報告もある[[95]](#footnote-95)。

［論文では、心筋梗塞類似の症状があり、ECG上のびまん性の陰性Ｔ波等の大きな変化がある場合、心筋炎の可能性を念頭に、トロポニンを測定すべきだと指摘している。］

◎SARS-CoV-2の血管内皮細胞への感染と内皮細胞に対する炎症所見も確認されている[[96]](#footnote-96)。

［論文は、COVID-19患者における諸臓器における血管内皮炎と、それに基づく微小循環系障害の可能性を指摘している。］

◎イタリア北部の15病院の後ろ向き研究では、COVID-19患者が最初に認められた２月20日から３月31日までに急性冠血管症候群（ACS）で入院した患者数を、対照期間とした2019年２月20日～３月31日、及び2020年１月１日～２月19日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は13.3入院／日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ18.0／日（発生率比0.74［95%CI：0.66-0.82］p<0.001），18.9／日（発生率比0.70［95%CI：0.63-0.78］p<0.001）で、顕著に減っていた[[97]](#footnote-97)。

〇ロンバルディア州の２月20日から３月31日までの院外心停止を、対照期間とした前年2019年２月20日～４月１日（閏年の関係）と比較した研究では、研究期間では362例の院外心停止が認められたのに対し、対照期間では229例で、58％増加していた。症例の性別・年齢は同様であった。研究期間では対照期間と比較して、医療上の理由による院外心停止は6.5%増え、自宅での院外心停止は7.3%増え、孤独死は11.3％増えた。救急医療外来に到着するまでの期間は中央値で３分延び、近傍の人から心肺蘇生を受ける割合は15.6%減った。救急医療サービスによって心肺蘇生を受けた患者の中での院外心停止の割合は、14.9%増えた。研究期間における院外心停止の累積数は、COVID-19患者の累積数と強く相関した（p<0.001）[[98]](#footnote-98)。

◎カリフォルニア北部の43,017,810人の患者のデータを用いた研究では、１月1日～３月３日に心筋梗塞により入院したのは1,051人（4.1/10万/週）だったが、４月８日～４月14日では61人（2.1/10万/週）で、52％（95%CI:0.40-0.68，p<0.001）に減っていた。減少は、ST上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）でも（0.51[95%CI：0.38-0.68]）、ST上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）でも（0.60［0.33-1.08］）同様だった。COVID-19流行中の発生率を流行前と比較した場合のの減少は、2020年のCOVID-19流行期を2019年の同時期と比較した場合にも同様に認められた。COVID-19がカリフォルニア北部で初めて報告された３月４日から４月15日までに急性心筋梗塞で入院した患者では、冠動脈疾患，急性心筋梗塞，経皮的冠動脈治療の既往のある割合が、COVID-19の流行前と比較して低下していた。しかし、COVID-19流行期に入院した患者の人口構成，入院時のバイタル・サイン，受診時やピークのトロポニンⅠの値，合併症の状況は、2020年のCOVID-19流行前や2019年の１月１日～４月15日までに入院した患者と、同様であった[[99]](#footnote-99)。

〇イギリスの或る地域の救急隊が、2018年１月10日～2020年４月19日までにST上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と脳血管障害のために出動した週毎の回数を調査したところ、都市閉鎖に関し、平均出動回数の前年同時期と比較した変化は、STEMIで-9.1（95％CI：-21.8-3.6，p=0.17）、脳血管障害で-21.7（-47.6-4.2，p-0.11）で、都市閉鎖による出動の中断が起こったという根拠は僅かだった[[100]](#footnote-100)。

☆216例のSARS-CoV-2陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)にaPTTの延長を認めた。その中の35例（年齢の中央値57歳，24人が男性）では、１例で肺梗塞が確認され、１例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかた。第VIII因子と第IX因子の低下している症例はなく、５例で第XI因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第XII因子は、16例で50 IU/dL以下だった。ループス・アンチコアグラント検査では、34例中31（91%）で陽性で、全陽性検体は、50:50（検体を50%の患者血清と50％の正常血清で作成）でaPTTの延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった（p<0.001）[[101]](#footnote-101)。

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

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

☆３月23日から４月４日までにICUに入院したCOVID-19確定例患者の中で、５人の患者に著しい循環動態の不安定が認められ、そのうち４人に急性右室不全に基づく心停止が認められた。１例は喘息の既往のあるBMI34の42歳男性で、低酸素血症を伴う呼吸不全で人工呼吸のためにICUに入院した。臨床検査で注目すべきなのは、Bタイプのナトリウム利尿ペプチド，トロポニン，Dダイマーが正常レベルだったことだった。血液凝固亢進の既往・家族歴もなく、静脈血栓予防にエノキサパリンの投与を受けていた。以前の外来での心エコーでは、両心室の大きさと機能は正常であった。ICU入院後８日目に、この患者は急に低血圧となり急速に無脈性電気活動を伴う心停止へと至った。心肺蘇生、エピネフリンと血栓溶解剤の静注を受け、自発的な循環は回復した。心エコーでは、急性の右室拡張と収縮期の機能障害が認められ、続くCTで左肺動脈を閉塞する血栓塞栓が認められた。５人の患者は、急性の心性肺を起こしたため、著しい循環動態の不安定性が認められた。４人の患者で、無脈性電気活動を伴う心停止が起こり、５月１日までに３人が死亡した。１例では、心停止のない急性肺性心が起こったが、この患者の状態は、血栓溶解療法によって改善した。著しい循環動態の不安定性が認められた時点で、1人の患者は、非クエン酸系の抗凝固療法プロトコルにより、ヘパリンの静注による治療的な抗凝固療法を受けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた[[102]](#footnote-102)。

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

☆COVID-19患者の４人に、急性四肢虚血が認められた。そのうち、２人は併存疾患があった（鎖骨下動脈のステントと心房細動）が、他の２人は若くて活動的で、特に併存疾患は無かった。両患者とも、入院時にDダイマーが9000 ng/mL以上で、予防的な低分子ヘパリンの投与を受けていた。一方は、人工呼吸を受けている53歳の男性で、急性大動脈血栓症のために両下肢の虚血を起こしていた。大腿部より緊急の血栓摘出術が行われ、足首のパルスは回復した。動脈の精査では、肉眼的な動脈硬化は認められなかったが、血栓摘出術の２時間後に血栓が再発し、術後２日目に死亡した。もう1人は37歳の男性で、鼻カヌラの酸素投与を受けていたが、左上肢の急性虚血を起こした。超音波検査で上腕動脈の分岐部に血栓を認め、２日間の未分画ヘパリンの投与後、急性阻血は解消した[[103]](#footnote-103)。

［若くて健康そうに見える患者でも、COVID-19では血管系の合併症を起こす。］

☆☆12例のCOVID-19確定例（年齢の中央値73歳{52-87]，男性９例，院内死10例）における剖検・死後CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50％），喘息または慢性閉塞性肺疾患（25％）が最も多い併存症だった。剖検で、58％（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が４人の患者死亡の直接原因だった。死後CTでは、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、８人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺にSARS-CoV-2 RNAが高濃度で認められた。ウイルス血症は10人の患者のうち６人に認められ、12人の患者のうち５人に肝臓，腎臓，心臓の高いウイルスRNA力価を認めた[[104]](#footnote-104)。

（４）アルデステロン－レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係

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

☆ニューヨーク大学でCOVID-19の検査を受けた12594例の患者のうち、5894（46.8%）が陽性で、その内、1002（17.0%））が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は4357名（34.6％）で、そのうちの59.1％（2573/4357）がPCR陽性で、その24.6%（634/2573）が重症だった。どのような降圧剤（ACE阻害剤，RAAS阻害剤，βブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤）を服用しているかで、PCR陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった[[105]](#footnote-105)。

☆ロンバルディア州の6272人のCOVID-19による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者30,659人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では［両群とも、平均年齢68歳（SD13），37%が女性］、ACE阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用とCOVID-19患者の関係に相関は認められず、ARBsとACEの使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった（ARBsについて補正オッズ比0.95［95%CI：0.86-1.05］，ACEについて0.96[95%CI：0.87-1.07]）。また、重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった（ARBsについて0.83［95%CI：0.63-1.10］，ACEについて0.91[95%CI：0.69-1.21]）[[106]](#footnote-106)。

［βブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤，血糖降下薬，高脂血症剤，ニトロ化合物，非ステロイド系消炎剤等についても、相関が認められていない。］

☆マドリッドの７つの病院に入院した1139人の18歳以上のCOVID-19確定患者と、対照として、2018年のプライマリー・ケア・データベースから、各COVID-19患者と年齢，性，地域，入院日を一致させて抽出した11390人（１症例について10人の対照者）を比較した研究では（両群とも併存症と処方のデータを使用）、COVID-19患者の444人（39.0％）が男性、平均年齢69.1歳（SD：5.4）で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と（オッズ比1.98［95％CI：1.62-2.41］）、リスクファクターが（1.46［1.23-1.73］）、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS阻害剤の使用者が、COVID-19患者として入院するリスクの補正オッズ比は0.94（95％CI：0.77-1.15）だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても（補正オッズ比0.80［95%CI：0.64-1.00］）、アンギオテンシン受容体阻害剤についても（1.10［0.88-1.37］）、リスクの増加は認められなかった。性，年齢，背景の心血管系リスクは、RAAS阻害剤使用者がCOVID-19で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS阻害剤を使用している糖尿病患者では、がCOVID-19で入院するリスクの補正オッズは低下した（補正オッズ比0.53［95％CI：0.34-0.80］）。補正オッズ比は、全てのCOVID-19の重症度で同様だった[[107]](#footnote-107)。

☆武漢の病院の1178人のCOVID-19の患者（年齢の中央値55.5歳（IQR 38-67）、男性46.3% (545)）の全体の院内死亡率は、11.0%であった。高血圧の患者は30.7％（362）（年齢の中央値66.0歳（IQR 59-73）、男性52.2% (189)）で、31.8%（115）がACE阻害剤またはアンギオシン受容体阻害薬（ARBs）を服用しており、院内死亡率は21.3%だった。ACE阻害剤やARBsを服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で(32.9%対30.7%; P=.645)、死亡者と生還者の間で（27.3%対33.0%; P=.34）、差は認められなかった。ACE阻害剤と及びARBsを服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった[[108]](#footnote-108)。

☆118人のACEI/ARB使用者 （年齢の中央値 64 歳［IQR 55-68；男性53.2%)と940人の不使用者（年齢の中央値 64歳 ［IQR 57-69］； 男性53.5%）を含む高血圧と診断された1128人のCOVID-19患者を対象とした湖北州の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率はACEI/ARB使用群が非使用群より有意に低かった（3.7％対9.8％，p=0.01）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した総原因死亡率は、ACEI/ARB使用群で有意に低かった（補正後ハザード比0.42［95％信頼区間 0.19-0.92］；p=0.03）。サブグループ解析では、他の降圧剤に比較して、ACEI/ARBは低い死亡率と有意に相関していた（補正後ハザード比0.30［95％信頼区間 0.12-0.70］；p=0.01）[[109]](#footnote-109)。

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

在院死の死亡リスクの増加と単独で相関した因子

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

ACE阻害剤（2.1%対6.1%，オッズ比0.33［95%CI：0.20-0.54］）とARBs（6.8%対5.7%，オッズ比1.23［95%CI：0.87-1.74］）について、在院死のリスクの上昇との相関は認められなかった[[110]](#footnote-110)。

［スタチンについても、在院死のリスクの上昇との相関は認められていない。］

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

○心代謝疾患やRAAS阻害剤のヒト肺でのACE2発現への影響を調べるため、既存の研究データベースからACE2とTMPRSS2とADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）とAGTR1（アンギオテンシンⅠをコード）の発現を解析した。ACE阻害剤の使用は、有意に低いACE2（P-0.021）とTMPRESS2（p=0.031）に相関したが、ADAM17には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）とARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE，TMPRESS2，ADAM17の何れとも相関しなかった[[112]](#footnote-112)。

［RAAS阻害剤の使用は、SARS-CoV-2の受容体や補助因子の増加に関係しない。本研究では、喫煙者でACE2，TMPRESS2，ADAM17，ACEの増加を認めており、COVID-19の重症化を示唆している。］

（５）神経学的症候

◎SARS-CoV-2のPCR検査陽性のARDS患者58人の中で、69％（40）に興奮が認められ（神経筋弛緩薬が中断した時）、そのうちの65％（26）に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が67％（39）に認められた。観察終了時に退院していた45人の患者の中で、33％（15）に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRIを行った13人の患者では、８人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した11人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。２人の無症状患者が急性脳梗塞像を、１人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った８人の患者には非特異的な変化しか無かった。７人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、２人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、１人の患者でタンパクとIgGの上昇が認められた。７人全員で、脳脊髄液のPCR検査は陰性だった[[113]](#footnote-113)。

☆武漢の研究では、214例のCOVID-19患者のうち、呼吸状態によると126人（58.9%）は非重症例で、88例（41.1％）は重症例だった。全体で78例（36.4%）に神経学的症候があった。非重症例に比して、重症例は、より高齢で、併存基礎疾患がより多く（特に高血圧）、熱や咳などCOVID-19に特徴的な症状が少なかった。重症例では、急性脳血管障害（５［5.7%］）対１［0.8%］）、意識障害（13［14.8%］対３［2.4%］））、骨格筋障害（17［19.3%］対６［4.8%］）がより多かった[[114]](#footnote-114)。

☆ニューヨークの病院で、３月23日から４月７日にかけての２週間で、50歳未満（33-49）のSARS-CoV-2陽性の大血管の脳梗塞患者５人が入院した。この病院で、過去12か月の２週間の50歳未満の大血管の脳梗塞患者は、平均0.73人だった[[115]](#footnote-115)。

◎イタリア北部の３つの病院での、１月28日から３月21日までに診療したSARS-CoV-2陽性のギラン・バレ症候群患者５例（１例はPCR検査で陰性だったが、抗体検査で陽性）の研究では、４例のギラン・バレ症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、１は顔面の麻痺と、それに続く運動障害と知覚障害だった。弛緩性の四肢の不全麻痺・四肢麻痺が発症後36時間から４日の間に進み、３例で人工呼吸が行われた。COVID-19の症状が最初に出てからギラン・バレ症候群の症状が最初に出るまでの期間は5-10日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは２例で正常で、全例で白血球は5/ml以下だった。抗ガングリオシド抗体は検査した３例全例で陰性だった。全例でPCR検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いが、確認出来た。２例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、３例で最初は細動電位が認められたが、１例では最初は認められず、12日目に認められた。所見は、３例ではギラン・バレの軸索変異型に、２例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRIでは、２例で尾神経の神経根の増強、１例で顔面神経の増強を認め、２例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法（IVIG）を行い、２例では２回目のIVIGを行い、１例では血漿交換療法を行った。治療後４週間で、２例はICUで人工呼吸を受けており、２例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、１例は退院して単独歩行が可能になった[[116]](#footnote-116)。

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

○2019年７月１日〜2020年４月27日に、米国の856の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した23,157人の患者データを解析した研究では、2020年３月26日〜４月８日のCOVID-19前期流行期14日間におけるデータベースの使用頻度は、2020年２月１日〜２月29日の流行前の29日と比較し、39％減少した（1.18対0.72 患者/日/病院）。この減少は全ての年齢，性，脳虚血の重症度にわたって生じていて、COVID-19のリスクの低いと考えられる非高齢層の脳虚血の評価数も減っていた。また、ほとんどの州で、病院規模にかかわらず生じていて、COVID-19の地域的罹患数が主たる原因とは考えられなかった[[117]](#footnote-117)。

（６）腎障害

☆27例のCOVID-19患者の剖検では、SARS-CoV-2は、肺，咽頭，心臓，肝臓，脳，腎臓を含む多臓器で認められた。22人の患者の検体を用いたSARS-CoV-2ウイルス量の定量的解析では、19人（77％）が２つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認められた。１細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓，肝臓，心臓，で、脳，血液では低かった。SARS-CoV-2の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞RNAシークエンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2，TMPRESS2，cathepsin LなどのSARS-CoV-2の感染を促進する遺伝子が豊富だった。６人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、３人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルスRNAとタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞，内皮細胞、尿細管細胞にSARS-CoV-2タンパクが認められた[[118]](#footnote-118)。

○多くの併存疾患のある68歳男性のCOVID-19患者が腎不全に陥り、腎代替療法を実施して救命した症例も報告されている[[119]](#footnote-119)。

［COVID-19の患者では、血液凝固傾向が強く、循環が低流量となっている場合、静脈―静脈血液濾過による腎代替療法は、フィル―ター内に血栓が生じることによって困難となる。COID-19患者では腎不全が多く、腎代替療法の数は、人工呼吸器の数と同様に、COVID-19医療の限界に関する因子である。］

◎中国の１施設の後ろ向き研究では、COVID-19患者の75.4%（251/333）に尿試験紙法の異常か急性腎傷害（AKI）を認めた。腎障害の認められた198人の患者の持続期間の中央値は12日で、59.6%（118）は、この期間に肺炎が寛解し、68.5%（111/162）でタンパク尿が寛解した。AKIを発症した35人のうち、16人（45.7%）は腎機能が完全回復した。大部分のAKIは内在的なAKIだと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった（11.2％（28/251）対1.2%（1/82））多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKIのからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった[[120]](#footnote-120)。

（７）妊婦

☆武漢でのCOVD-19と診断された118人の妊婦（年齢の中央値31歳（IQR28-34）、52％（55/106）が未経産婦、84％（75/118）が妊娠第３期の感染）では、75％（84/112）に発熱、73％に咳（82/112）、79％（88/111）に胸部CT上両肺の浸潤影が認められた。92％（109/118）が軽症で、９例が重症で、その中の１人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例９例のうち６例は分娩後に重症となった。観察期間中に94%（109/116）が退院し、死亡は無かった。３例の流産、２例の子宮外妊娠、４例の人工中絶（COVID-19を理由とする患者の希望）があった。観察期間中に分娩した68例（２例の双子）のうち、93%（63/68）は帝王切開で、61％（38/62）はCOVID-19の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21％（14）は未熟児で、８例は人工的だった（７例はCOVID-19への懸念に基づく）。胎児仮死は無かった。８例の新生児の喉の検体と３人の母親の母乳検体は、いずれもSARS-CoV-2陰性だった[[121]](#footnote-121)。

◎COVID-19と診断された武漢の９人の妊婦の研究では、全て帝王切開が行われていた。７人に発熱があり、その他咳（４人）、筋肉痛（３人）、喉の痛み（２例）、違和感（２名）等の症状があった。２人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。５人にリンパ球減少（<1000/μl）、３人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。９人の新生児はに胎児仮死は無く、１分後のアプガースコアは8-9、５分後は9-10だった。６人で羊水，臍帯血，新生児の喉頭拭い液、母乳の検体が採取され、SARS-CoV-2のPCR検査は全て陰性だった[[122]](#footnote-122)。

◎武漢における33人のCOVID-19陽性の妊婦の研究では、３人の新生児の喉や肛門からの検体でSARS-CoV-2が陽性だった。３人はCT上肺炎の所見があり、白血球増多・リンパ球減少、発熱や咳などの症状が認められたが、全例回復している[[123]](#footnote-123)。

☆28歳の初妊娠のSARS-CoV-2 陽性の妊婦が19週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後48時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水，口，胎便，臍帯血の検体はSARS-CoV-2陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検ではSARS-CoV-2陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の２ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2陽性で、24時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis（胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症）も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった[[124]](#footnote-124)。

［SARS-CoV-2が胎盤を超えるか否かは不明］

◎３回目の妊娠の35歳の妊婦が、妊娠22週でCOVID-19の症状の悪化のため、妊娠中絶を選択し、手術が行われた。RT-PCR検査では胎盤と臍帯はSARS-CoV-2陽性で、胎児の心臓と肺の組織は陰性だった。手術後の患者の検体では、口腔と鼻腔の検体は陰性だったが、唾液と尿の検体は陽性だった。患者のSARS-CoV-2に対するIgG（抗体価1:25,600）とIgM抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。胎盤の組織学的検査では、びまん性の絨毛近傍のフィブリン（perivillous fibrin）とマクロファージとTリンパ球の炎症性浸潤を認めた。母親の血管には、脱落膜の血管障害（decidual vasoculopathy）を認めなかった。胎児の臓器は、肉眼的にも顕微的にも特に所見は無かった。SARS-CoV-2 Spikeタンパクの免疫組織化学とSARS-CoV-2 RNAのin situハイリダイゼーションにより、SARS-CoV-2の主たる局在は胎盤の合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast）であると認められた。電顕では、浸漬固定（immersion-fixed）された胎盤組織は胎盤の微細構造は比較的良く保たれていた。臍帯に近接する胎盤の領域では胎盤細胞の細胞質内に、SARS-CoV-2と同サイズのウイルス粒子が確認された[[125]](#footnote-125)。

［本論文は査読前のpreprint。］

（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[[126]](#footnote-126)。

☆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[[127]](#footnote-127)。

◎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[[128]](#footnote-128)。

◎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SaO2＜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、症状のため入院した[[129]](#footnote-129)。

☆☆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）[[130]](#footnote-130)。

☆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[[131]](#footnote-131)。

［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[[132]](#footnote-132)。

［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。］

○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[[133]](#footnote-133)。

○小児と青年のCOVID-19患者に関する1065人（444が10歳未満、553人が10歳以上19歳以下）を対象18の臨床研究（17が中国、１がシンガポール）のレヴューでは、大部分の小児・青年は、発熱，乾性咳，疲労感などの軽度の呼吸器症状や無症状で、画像上の主たる所見は、気管支の肥厚やスリガラス状陰影で、無症状者についても報告されていた。１例だけ、13ヶ月の乳児の重症例があった。10歳未満の死亡例は報告されていなかった[[134]](#footnote-134)。

○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慶應、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[[135]](#footnote-135)。

○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[[136]](#footnote-136)。

◎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[[137]](#footnote-137)。

◎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）。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[[138]](#footnote-138)。

［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log2 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）[[139]](#footnote-139)。

（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（IQR17.0〜24.0）、最長37日であったが、死亡者では死亡まで続いた[[140]](#footnote-140)。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41例）では、ICU症例（13）は、非ICU症例（28）に比較して、白血球上昇、リンパ球減少、PT延長、Dダイマー上昇、アルブミン低下、総ビリルビン上昇、LDH上昇、各種サイトカイン（IL2、IL7、IL10、GCFS、IP10、MCPT１A、TNTα）上昇が、有意に認められた[[141]](#footnote-141)。

◎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[[142]](#footnote-142)。

◎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（>10ｘ109/L，p<0.001），好中球増多（>75ｘ109/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[[143]](#footnote-143)。

◎76人のCOVID19患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約60倍高かった。軽症者21人では早期にウイルスの消失が認めら、90%で発症後10日以内に認められなくなったが、中等症以上の10人では、全例発症後10日を超えてウイルスが認められた。入院時の鼻腔・咽頭拭い液のウイルス濃度が、COVID19の重症度と予後の有用な測定因子となり得る[[144]](#footnote-144)。

［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[[145]](#footnote-145)。］

☆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）[[146]](#footnote-146)。

◎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[[147]](#footnote-147)。

☆☆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[[148]](#footnote-148)。

［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]

（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；I2=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，I2=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；I2=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；I2=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；I2=0%）[[149]](#footnote-149)。

◎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）[[150]](#footnote-150)。

◎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）[[151]](#footnote-151)。

（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％）[[152]](#footnote-152)。

［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%［12.97-13.15］が既にウイルスに感染していると考えられた[[153]](#footnote-153)。

（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[[154]](#footnote-154)。

○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[[155]](#footnote-155)。

◎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[[156]](#footnote-156)。

［患者は発症後11～33日目で、重症例は無かった。］

（13）皮膚症状

◎ロンバルヂ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[[157]](#footnote-157)。

○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董色の斑点で始まり、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[[158]](#footnote-158)。

（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］），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[[159]](#footnote-159)。

（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）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））[[160]](#footnote-160)。

◎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）[[161]](#footnote-161)。

◎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） |
| 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[[162]](#footnote-162)。

○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（dual­energy） 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[[163]](#footnote-163)。

［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-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）[[164]](#footnote-164)。

（16）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人の連続的な腎臟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。[[165]](#footnote-165)

［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：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[[166]](#footnote-166)。

○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[[167]](#footnote-167)。

○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[[168]](#footnote-168)。

◎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[[169]](#footnote-169)。

（17）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[[170]](#footnote-170)。

◎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[[171]](#footnote-171)。

○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[[172]](#footnote-172)。

☆☆アメリカの６つの大学病院のICUに入院した256人の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/m2で、26未満は25％だけで、25％は34.7を超えていた[[173]](#footnote-173)。

○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[[174]](#footnote-174)。

［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[[175]](#footnote-175)。

［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。］

☆イスラエルで、３月１日～４月５日に、COVID-19と同様の咳・呼吸困難・発熱の症状のある患者の鼻腔咽頭検体をPDR検査のSARS-CoV-2陽性率は、1979-1981年生まれのBCG接種を受けた世代と、1983-1985年生まれのBCG接種を受けていない世代の間で、有意な差は無かった［11.7％（361/3,064）対10.4％（299/2,869）；差1.3％［95％CI：-0.3％-2.9％、p=0.09］。また、人口10万人当たりの陽性率でも有意差は無かった（接種有り群で121人，接種無し群で100人;差10万人当たり21人［95％CI：10万人当たり-10-50、p-0.15］）］[[176]](#footnote-176)。両者で１例ずつ重症例があり（人工呼吸or ICU）、死亡例は無かった。

☆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PaO2≧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PaO2≧20％）。３時間以上PPを続けた患者では、PaO2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[[177]](#footnote-177)。

◎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[[178]](#footnote-178)。

［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］

☆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；I2=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，I2=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；I2=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；I2=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；I2=0%）[[179]](#footnote-179)。

○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[[180]](#footnote-180)。

**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[[181]](#footnote-181)。

☆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[[182]](#footnote-182)。

◎１月28日から３月13日までにワシントン州キング・カウンティのSARS-CoV-2陽性が確認された医療従事者48人の調査では、77.1%（37/48）が女性で、77.1％（37/48）が直接の患者ケア、残りは行政補助や、環境サービスや管理の従事者だった。50.0％（24/48）が長期ケア施設で、27.1%（13/48）が外来患者の診療所で、12.6％（6/48）が急性期病院で、３人は１つ以上の関係機関で働いていた。最も多い初発症状は咳（50.0％，24/48）、発熱（41.7%，20/48）、筋肉痛（35.4%，17/48）だった。16.7％（8/48）の医療従事者は発症時、発熱，咳，息切れ，喉の痛みが無かった。これらの中で最も多かったのは悪寒、筋肉痛、鼻炎、不快感だった。１人は、疾病経過中全く熱，咳，息切れ，喉の痛みの症状が無く、症状は鼻炎と不快感だけだった。他の７人では、発病から現在のCOVID-19のスクリーニングのために用いられている症状発現までの期間の中央値は２日（1-7日）だった。仮に筋肉痛と悪寒がスクリーニングのクライテリアに入っていたならば、医療従事者での症例検出率は、83.3%（40/48）から89.6%（43/48）になっていた。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[[183]](#footnote-183)。

☆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[[184]](#footnote-184)。

［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いると考えられた[[185]](#footnote-185)。

☆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[[186]](#footnote-186)。

［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。］

**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[[187]](#footnote-187)。

［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複数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、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[[188]](#footnote-188)。

（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[[189]](#footnote-189)。

☆☆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[[190]](#footnote-190)。

☆深圳の１月14日から２月12日まで391人のCOVID-19患者と1286人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均4.6日（95%CI：4.1-5.0）だった。濃厚接触者の追跡調査は、1.9日（95%CI：1.1-2.7）分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった（オッズ比6.27［95％CI：1.49-26.33］；7.06［1.43-34.91］）。家庭内の２次感染率は11.2％（95%CI：9.1-13.8）で、子供も大人と同様に感染していた（10歳以下の子供：7.4％，全体6.6％）。観察された再生産数は0.4（95CI：0.3-0.5）で、平均の発症間隔（serial interval）は6.3日（95CI：5.2-7.6）だった[[191]](#footnote-191)。

◎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[[192]](#footnote-192)。

☆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[[193]](#footnote-193)。

○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[[194]](#footnote-194)。

◎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[[195]](#footnote-195)。

☆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[[196]](#footnote-196)。

（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[[197]](#footnote-197)。

○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[[198]](#footnote-198)。

☆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[[199]](#footnote-199)。

［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[[200]](#footnote-200)。

☆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，R2=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[[201]](#footnote-201)。

☆☆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[[202]](#footnote-202)。

（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[[203]](#footnote-203)。

☆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[[204]](#footnote-204)。

○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[[205]](#footnote-205)。

（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[[206]](#footnote-206)。

［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[[207]](#footnote-207)。

○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[[208]](#footnote-208)。

［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[[209]](#footnote-209)。

［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[[210]](#footnote-210)。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 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 |
| 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[[211]](#footnote-211)。

［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。］

［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

◯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[[212]](#footnote-212)。

★★★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[[213]](#footnote-213)。

★★★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、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[[214]](#footnote-214)。

［被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離には検体中に106 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－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[[215]](#footnote-215)。

◯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[[216]](#footnote-216)。

［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[[217]](#footnote-217)。

［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[[218]](#footnote-218)。

［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[[219]](#footnote-219)。

◯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[[220]](#footnote-220)。

◯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[[221]](#footnote-221)。

◯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[[222]](#footnote-222)。

**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[[223]](#footnote-223)。

［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[[224]](#footnote-224)。

★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[[225]](#footnote-225)。

★ACE2-B0AT1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[[226]](#footnote-226)。

［B0AT1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、B0AT1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B0AT1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[[227]](#footnote-227)。

★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[[228]](#footnote-228)。

★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[[229]](#footnote-229)。

★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[[230]](#footnote-230)。

★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[[231]](#footnote-231)。

［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[[232]](#footnote-232)。

［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[[233]](#footnote-233)。

**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[[234]](#footnote-234)。

［RNA依存性RNAポリメラーゼは、コロナウイルスの機械的複製・転写の中心的な要素であり、レムデシビルの主要標的である。］

◎上海の研究者らは、COVID19ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼであるM酵素の結晶構造を同定・解析し、M酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて10000以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等をM酵素阻害剤として検査した。６剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した[[235]](#footnote-235)。

◎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[[236]](#footnote-236)。

◎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[[237]](#footnote-237)。

**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ACE２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[[238]](#footnote-238)。

◯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 S1B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[[239]](#footnote-239)。

［SARS-CoV-2 S1B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に交差活性を持つ47D11は、より保存的なSARS-CoV-2 S1B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-ACE２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[[240]](#footnote-240)。

◎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[[241]](#footnote-241)。

◎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、IC50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３H（CDR3H）の構造と、中和抗体のCDR3Hの類似性に基づいて選択することが出来た[[242]](#footnote-242)。

（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[[243]](#footnote-243)。

［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%以上を標的にすることが出来た[[244]](#footnote-244)。

◎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[[245]](#footnote-245)。

◯RNAアナログであるβ-D-N4-hydroxycytidineは、SARS-CoV-2を含む多種のコロナウイルスに対する抗ウイルス活性を示し、レムデシビルを含む他の核酸アナログへの耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果を持つ。EIDD-2801（β-D-N4-hydroxycytidine-5’-isopropyl ester）の経口投与は、SARS-CoVとMERS-CoVに感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量と体重低下を減少させた。MERS-CoVのin Vitro 及びin vivoにおける減少は、ウイルス側の変異頻度と相関しており、致死的変異の機序が支持された[[246]](#footnote-246)。

［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[[247]](#footnote-247)。

◯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[[248]](#footnote-248)。

［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[[249]](#footnote-249)。

★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（EC90）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[[250]](#footnote-250)。

［本論文は査読前のpreprint。］

（５）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[[251]](#footnote-251)。

［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。］

**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[[252]](#footnote-252)。

★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[[253]](#footnote-253)。

◎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[[254]](#footnote-254)。

［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。］

**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[[255]](#footnote-255)。

★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[[256]](#footnote-256)。

［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。］

◯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[[257]](#footnote-257)。

［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[[258]](#footnote-258)。

★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）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[[259]](#footnote-259)。

［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］

1. N. V. Doremalen, et. al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New Engl J Med, March 17 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-1)
2. A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020. [↑](#footnote-ref-2)
3. Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, April 27 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-3)
4. S. W. X. Ong, et. al. Air, Surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, March 4, 2020. [↑](#footnote-ref-4)
5. P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-5)
6. N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-6)
7. W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-7)
8. D. Li, et. al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, May 7, 2020. [↑](#footnote-ref-8)
9. ２回連続PCR検査陰性を確認後に再度PCR検査陽性を確認したCOVID-19の１例．日本感染症学会ホームページ（2020年３月25日公開） [↑](#footnote-ref-9)
10. 長谷川千尋ほか．SARS-CoV-2のPCR検査が陰性であったが現病歴と胸部CT検査からCOVID-19が疑われ迅速抗体検査で診断に至った２例．日本感染症学会ホームページ（2020年５月12日公開） [↑](#footnote-ref-10)
11. 藤田医科大学岡崎医療センター．岡崎医療センターにおける無症状病原体保有者のPCR陰性化状況．日本感染症学会ホームページ（2020年３月13日公開） [↑](#footnote-ref-11)
12. L. Lan, et. al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA, 323, 15, 1502-1503, April 21, 2020. [↑](#footnote-ref-12)
13. A. L. Wyllie, et. al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835> [↑](#footnote-ref-13)
14. K. K.-W. To, Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis, February 12, 2020. [↑](#footnote-ref-14)
15. L. Azzi, et. al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect, in press. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005> [↑](#footnote-ref-15)
16. B. A. Rabe, et. al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076877> [↑](#footnote-ref-16)
17. N. Ben-Assa, et. al. SARS-CoV-2 on-the-spot virus detection directly from patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072389> [↑](#footnote-ref-17)
18. F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV-２seroconversions in humans. Nature Med, May 11 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-18)
19. J. Joung, et. al. Point-of –care for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20091231> [↑](#footnote-ref-19)
20. P. J. Halfmann, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, May 13 (online), 2020 [↑](#footnote-ref-20)
21. T. H. C. Sit, et. al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-21)
22. B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med, March 18 (online), 2020．

    ［ただ、本研究では、①薬剤投与群の方が回復までの期間がやや早く、②発症後12日以内に薬剤を投与した患者の方が、それ以後に投与した患者より、対照群と比較した場合の死亡率の改善幅が大きく、③薬剤投与群の方が、腎不全や２次感染等のCOVID19の合併症や呼吸補助を要する呼吸不全となった患者数が少なかった。］ [↑](#footnote-ref-22)
23. I. F.-N. Hung, et. al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet, May 8 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-23)
24. Y. Li, et. al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbitol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19. medRxiv preprint doi:

    <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>

    ［７日目において、ロピナビル／リトナビル群で８人（23.5％）、アルビドール群で３人（8.6％）、対照群で２人（11.8％）が重症化した。ロピナビル／リトナビル群で12人（35.3％）、アルビドール群で５人（14.3％）に副作用を認めた。］ [↑](#footnote-ref-24)
25. Y. Wang, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet, April 29, 2020.

    ［本試験では、ロピナビル／リトナビル，インターフェロン，コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。］ [↑](#footnote-ref-25)
26. J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-26)
27. Q. Cai. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering, in press. March 18 (available online), 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631> [↑](#footnote-ref-27)
28. C. Chen, et. al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> [↑](#footnote-ref-28)
29. 石川哲ほか．当院におけるCIVID-19診療11例の経験-ファラピラビル投与を行った肺炎例を中心に-．日本感染症学会ホームページ（４月13日公開） [↑](#footnote-ref-29)
30. 長谷川千尋ほか．COVID-19に対してファビピラビルで治療を行った９例の検討．日本感染症学会ホームページ（４月30日公開，５月７日一部修正） [↑](#footnote-ref-30)
31. 福島茂之ほか．COVID-19症例に対し、ファラピラビルを投与した症例の検討．日本感染症学会ホームページ（５月13日公開） [↑](#footnote-ref-31)
32. J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-32)
33. E. Rosenberg, et. al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA, May 11 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-33)
34. Effect of high vs low doses of Chloroquine Diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. JAMA, April 24 (onlone), 2020. [↑](#footnote-ref-34)
35. P. Gautret et. al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrobial Agents, March 20 (online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [↑](#footnote-ref-35)
36. J. Chen, et. al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ, March 6 (online), 2020.

    doi: <http://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03> [↑](#footnote-ref-36)
37. E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-37)
38. N. I. Mercuro, et. al. Risk of interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-38)
39. F. Bessiere, et. al. Assessment of QT intervals in case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiology, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-39)
40. E. A. Coomes, et. al. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>． [↑](#footnote-ref-40)
41. X. Xu, et. al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1.

    <file:///E:/COVID19%20Evidence%20Box/Others/TCZ-and-COVID-19.pdf>

    羽田敦子訳．重症COVID19患者に対するトシリズマブの効果．日本感染症学会ホームページ（４月20日公開）

    ［重症：呼吸数≧30/分、SaO2≦93％（室内気）、PaO2/FiO2＜300、危篤：人工呼吸器を要する呼吸不全、ショック、他の臓器不全と組み合わせてICUに入院する必要がある場合］［両群ともceftriaxoneとazithromycinを併用している。］ [↑](#footnote-ref-41)
42. 北島平太ほか．重症COVID-19肺炎に対してトシリズマブ（アクテムラ）を使用した９症例の報告．日本感染症学会ホームページ（４月30日公開） [↑](#footnote-ref-42)
43. G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-43)
44. G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-44)
45. 岩渕敬介ほか．COVID-19肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した３例．日本感染症学会のホームページ（３月２日公開，３月９日一部修正） [↑](#footnote-ref-45)
46. 峯岸幸博ほか．COVID-19症例に対し、シクレソニドを投与した症例の検討．日本感染症学会のホームページ（５月13日公開） [↑](#footnote-ref-46)
47. W. Cao, et. al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis, March 21 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-47)
48. C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-48)
49. K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plazma therapy in severe COVID-19 patients: a pirot study. medRxiv preprint doi:

    <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>. [↑](#footnote-ref-49)
50. Q.-L. Zeng, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. J Infec Dis, April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-50)
51. D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, April 14 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-51)
52. D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-52)
53. 米国での新生児の無事も報告されている（S. N. Iqbal, et. al. An uncomplicated delivery in a patient with Covid-19 in the United States. N Engl J Med, April 1 (online), 2020．） [↑](#footnote-ref-53)
54. X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-54)
55. H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-55)
56. M.M Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, April 24 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-56)
57. H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020. [↑](#footnote-ref-57)
58. E. Bendavid, et. al. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463> [↑](#footnote-ref-58)
59. J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 1-7, May 28, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.21> [↑](#footnote-ref-59)
60. J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020,04.023> [↑](#footnote-ref-60)
61. B. Korber, et. al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>

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

    　一方、D614は、SARS-CoV Spikeの免疫的に優性な抗原決定基（S597-603）に埋め込まれている。このペプチドは非常に高い抗体反応性を持ち（64％）、SARS-CoV感染患者からの回復期血清で長期間、B細胞に記憶された。このペプチドに対する抗体は、in vitroでもマカク猿でも、抗原決定基のシークエンスに依存した機序によるantibody-dependent enhancement（AED）を起こしたが、SARS-CoVでADEを起こした最小のコア抗原決定基は（SARS-CoV S597-603）は、中和抗体が標的とするペプチド（S604-625）の直ぐ近位にある。このADEの標的ペプチドは、SARS-CoVでのSARS-CoV-2 D614の該当箇所であるS611-617と同一で、これに対する抗体も受容体結合領域とACE2との相互作用を強めるようなSpikeの構造変化起こすのではないかと懸念される。］ [↑](#footnote-ref-61)
62. M. M. Böhmer, et. al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis May 15 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-62)
63. N. Sood, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angels county, Calfornia, on April 10-11, 2020. JAMA May 18 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-63)
64. B. Zheng, et. al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048> [↑](#footnote-ref-64)
65. F. Wu, et. al. medRxiv preprint doi: Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>． [↑](#footnote-ref-65)
66. W. Tan, et. al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382> [↑](#footnote-ref-66)
67. J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infest Dis, March 28, 2020. [↑](#footnote-ref-67)
68. 高久ら．新型コロナウイルス肺炎患者における抗体検査陽性化時期の検討．日本感染症学会ホームページ（４月28日公開） [↑](#footnote-ref-68)
69. K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, March 23 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-69)
70. L. Ni, et. al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023> [↑](#footnote-ref-70)
71. Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-71)
72. I. Thevarajan, et. al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nature Med, March 16 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-72)
73. C.Qin, et. al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin.Infect Dis, March 12, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> [↑](#footnote-ref-73)
74. Y. Shi, et, al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in

    Guangzhou, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736> [↑](#footnote-ref-74)
75. X. Chen, et. al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030437> [↑](#footnote-ref-75)
76. M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020. [↑](#footnote-ref-76)
77. M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, May 11, 2020. [↑](#footnote-ref-77)
78. A. Grifoni, et. al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell, [↑](#footnote-ref-78)
79. J. Hadjadj, et. al. Impaired typeⅠinterferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015> [↑](#footnote-ref-79)
80. Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-80)
81. W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-81)
82. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 323(13), 1239-1242, April 7, 2020. ［重症例は、「呼吸困難、頻呼吸≧30/分、SaO2≦93％（室内気）、PaO2/FiO2＜300、24〜48時間以内の肺浸潤＞50%）で、５％（2087）が危篤（呼吸不全、敗血症、他臓器障害・不全等）」と定義されている。］ [↑](#footnote-ref-82)
83. D. Wang, et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(1), 1061-1069, February 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-83)
84. R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-84)
85. J. T. Wu, et. al. Estimation clinical severity of CPVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Med, 26, 506-510, April 26, 2020. [↑](#footnote-ref-85)
86. P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVOD-19 in New York City. N Engl J

    Med, April 17 (online), 2020.

    ［論文では、中国との人工呼吸器装着率の違いについて、肥満が多いこと、この病院の早期挿管の方針、米国の入院医療が比較的重い症例だけに限られる制度、等を挙げている。］ [↑](#footnote-ref-86)
87. S. Richardson, et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA, April 22 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-87)
88. M. J. Cummings, et. al. Epidemiology, clinical course, and outcome of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet, May 19 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-88)
89. G. Grasselli, et. al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA, April 6 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-89)
90. S. de Lusignan, et. al. Risk factors for SAES-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis, May 15 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-90)
91. S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19―A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-91)
92. R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020. [↑](#footnote-ref-92)
93. S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020. [↑](#footnote-ref-93)
94. T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020. [↑](#footnote-ref-94)
95. D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-95)
96. Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020. [↑](#footnote-ref-96)
97. O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-97)
98. E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-98)
99. M. D. Solomon, et. al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med, May 19 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-99)
100. J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK’s COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-100)
101. L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-101)
102. C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020. [↑](#footnote-ref-102)
103. P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020. [↑](#footnote-ref-103)
104. D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-104)
105. H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-105)
106. G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldesterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-106)
107. F. J de Abajo, et. al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-107)
108. J. Li, et. al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol, April 23 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-108)
109. P. Zhang, et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circulation Res, in press. [↑](#footnote-ref-109)
110. M. R. Mehra, et. al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med, May 1, (online) 2020. [↑](#footnote-ref-110)
111. N. Mehta, et. al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 5 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-111)
112. S. Milne, et. al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. Lancet Respir Med, May 13 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-112)
113. J. Helms. et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-113)
114. L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2002. [↑](#footnote-ref-114)
115. T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med, April 28 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-115)
116. G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-116)
117. A. P. Kansagra, et. al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. N Engl J Med, May 8 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-117)
118. V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, May 13, 2020. [↑](#footnote-ref-118)
119. M. Sise, et. al. Sase 17-2020: A 68-year-old man with COVID-19 and acute kidney injury. N Engl J Med, May 13, 2020. [↑](#footnote-ref-119)
120. G. Pei, et. al.　Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-120)
121. L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 17 (online), 2020.

     ［84人（71％）はPCR検査、34例（29％）は胸部CT上所見に基づく診断］ [↑](#footnote-ref-121)
122. H. Chen, et. al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet, February 12, 2020. [↑](#footnote-ref-122)
123. L. Zeng, et. al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates bone to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics March 26 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-123)
124. D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-124)
125. H. Hosier, et. al. First case of placental infection with SARS-CoV-2. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20083907> [↑](#footnote-ref-125)
126. X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-126)
127. Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702. [↑](#footnote-ref-127)
128. M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020. [↑](#footnote-ref-128)
129. N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, May 1 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-129)
130. 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. [↑](#footnote-ref-130)
131. 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> [↑](#footnote-ref-131)
132. S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020. [↑](#footnote-ref-132)
133. A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-133)
134. R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-134)
135. N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020. [↑](#footnote-ref-135)
136. A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-136)
137. H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-137)
138. F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-138)
139. S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020. [↑](#footnote-ref-139)
140. 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. [↑](#footnote-ref-140)
141. C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020. [↑](#footnote-ref-141)
142. 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. [↑](#footnote-ref-142)
143. 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. [↑](#footnote-ref-143)
144. Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-144)
145. 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． [↑](#footnote-ref-145)
146. 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. [↑](#footnote-ref-146)
147. 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） [↑](#footnote-ref-147)
148. 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> [↑](#footnote-ref-148)
149. 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. [↑](#footnote-ref-149)
150. 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, 115, 766–773, 2020. [↑](#footnote-ref-150)
151. 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. [↑](#footnote-ref-151)
152. G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-152)
153. 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> [↑](#footnote-ref-153)
154. 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. [↑](#footnote-ref-154)
155. L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-155)
156. P. M. Marinho, et. al. Rentinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-156)
157. S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19：a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 2020. [↑](#footnote-ref-157)
158. C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-158)
159. 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. [↑](#footnote-ref-159)
160. 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. [↑](#footnote-ref-160)
161. 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> [↑](#footnote-ref-161)
162. X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19（online）, 2020. [↑](#footnote-ref-162)
163. M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2030. [↑](#footnote-ref-163)
164. 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）． [↑](#footnote-ref-164)
165. E. Akalin, et. al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-165)
166. F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-166)
167. 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. [↑](#footnote-ref-167)
168. G. J Webb, et. al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 24, 2020. [↑](#footnote-ref-168)
169. A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 11 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-169)
170. 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. [↑](#footnote-ref-170)
171. D. Kim, et. al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-171)
172. E. Cuadrrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-172)
173. D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-173)
174. R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-174)
175. 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> [↑](#footnote-ref-175)
176. U. Hamiel, et. al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-176)
177. X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020. [↑](#footnote-ref-177)
178. 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. [↑](#footnote-ref-178)
179. 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. [↑](#footnote-ref-179)
180. 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）． [↑](#footnote-ref-180)
181. M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-181)
182. J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020． [↑](#footnote-ref-182)
183. 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. [↑](#footnote-ref-183)
184. E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020. [↑](#footnote-ref-184)
185. T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet, May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-185)
186. D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-186)
187. S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020. [↑](#footnote-ref-187)
188. R. E. Baker, et. al. Susceptible supply kimits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, May 18, 2020. [↑](#footnote-ref-188)
189. M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020. [↑](#footnote-ref-189)
190. 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. [↑](#footnote-ref-190)
191. 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. [↑](#footnote-ref-191)
192. A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10（online）, 2020. [↑](#footnote-ref-192)
193. J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-193)
194. 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. [↑](#footnote-ref-194)
195. 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. [↑](#footnote-ref-195)
196. H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, May 13 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-196)
197. G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-197)
198. 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. [↑](#footnote-ref-198)
199. A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-199)
200. 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> [↑](#footnote-ref-200)
201. S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020. [↑](#footnote-ref-201)
202. J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-202)
203. D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-203)
204. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020. [↑](#footnote-ref-204)
205. J. Dehning, et. al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. Science, May 15 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-205)
206. R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SDARS-CoV-2). Science, March 16, 2020. [↑](#footnote-ref-206)
207. A. Banejee, et. al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based-cohort study. Lancet, May 12, 2020. [↑](#footnote-ref-207)
208. 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> [↑](#footnote-ref-208)
209. 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。］ [↑](#footnote-ref-209)
210. R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-210)
211. 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. [↑](#footnote-ref-211)
212. 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) [↑](#footnote-ref-212)
213. 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。］ [↑](#footnote-ref-213)
214. R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020. [↑](#footnote-ref-214)
215. D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020. [↑](#footnote-ref-215)
216. T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020. [↑](#footnote-ref-216)
217. K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-217)
218. 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> [↑](#footnote-ref-218)
219. M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-219)
220. 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> [↑](#footnote-ref-220)
221. J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020. [↑](#footnote-ref-221)
222. L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-222)
223. 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。］ [↑](#footnote-ref-223)
224. 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］ [↑](#footnote-ref-224)
225. 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（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。］ [↑](#footnote-ref-225)
226. 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。］ [↑](#footnote-ref-226)
227. 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. [↑](#footnote-ref-227)
228. 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。］ [↑](#footnote-ref-228)
229. 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。］ [↑](#footnote-ref-229)
230. 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。］ [↑](#footnote-ref-230)
231. Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4, 2020. [↑](#footnote-ref-231)
232. 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. [↑](#footnote-ref-232)
233. 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。］ [↑](#footnote-ref-233)
234. Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-234)
235. Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, April 9 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-235)
236. 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. [↑](#footnote-ref-236)
237. W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science, April 22 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-237)
238. 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。］ [↑](#footnote-ref-238)
239. 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。］ [↑](#footnote-ref-239)
240. 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. [↑](#footnote-ref-240)
241. D. Pinto, et. al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, May 18 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-241)
242. 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 (onlone), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.25> [↑](#footnote-ref-242)
243. 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> [↑](#footnote-ref-243)
244. 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> [↑](#footnote-ref-244)
245. 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> [↑](#footnote-ref-245)
246. 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> [↑](#footnote-ref-246)
247. M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res, February 4 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-247)
248. 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。］ [↑](#footnote-ref-248)
249. 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. [↑](#footnote-ref-249)
250. 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> [↑](#footnote-ref-250)
251. Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, May 6 (first release), 2020. [↑](#footnote-ref-251)
252. 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> [↑](#footnote-ref-252)
253. P. Bost, et. al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. Cell, in press. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006> [↑](#footnote-ref-253)
254. X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol, April 7 (online), 2020． [↑](#footnote-ref-254)
255. V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-255)
256. S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-256)
257. 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> [↑](#footnote-ref-257)
258. T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-258)
259. D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV=2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020. [↑](#footnote-ref-259)