

1.1 リウマチ性疾患について

リウマチ性および筋骨格系疾患では免疫抑制剤や生物学的製剤およびステロイドを使用していることが多く、COVID-19 の病態に影響を与える可能性があります。リウマチ性疾患では COVID-19 にかかりやすいのか（あるいは抵抗性があるのか）、重症化因子は何なのかということや、COVID-19 に罹患した時にこれらの薬剤を継続するか中止するかの判断基準はありません。

イタリアロンバルディ郡では COVID-19 患者の発生がイタリア国内で最も多い地域でした。Brescia Rheumatology COVID-19 Study Group の報告¹⁾では、この地域のリウマチ性、筋骨格系疾患患者における COVID-19 患者の経過について分析した。この研究は単施設による観察研究で、2020 年 2 月 24 日から 5 月 1 日における ASST Spedali Civili of Brescia の外来患者 1,525 名を対象にし、後ろ向き観察研究と、年齢、性別、入院月（少なくとも 2 つ）を調整した症例対象研究を行った。その結果、117 名（8%）が COVID-19 と診断され（swab 検査の確定例は 65 名）、リウマチ性患者と非リウマチ性患者で年齢の中央値は、（68 歳 vs 57 歳； $p=0.0010$ ）、高血圧の有無（33 vs 14；OR 2.8； $p=0.031$ ）、肥満の頻度（11 vs 1；OR 11.0； $p=0.0059$ ）だった。また、PCR 確定例の 65 名中、47 名（72%）が入院を要する肺炎を発症した。117 名中 12 名（10%）が死亡し、COVID-19 確定例の死亡例は生存例より年齢が高く（中央値で 78.8 歳 vs 65.5 歳； $p=0.0002$ ）、性別、合併症、治療内容に差はなかった。また、26 名のリウマチ性患者と 62 名の対象患者との対象症例研究では、罹病期間（入院前と入院中）に差はなく、胸部 X 線のスコアにも差はなかった。重篤な呼吸器症状に対してステロイドが 17 名（65%）、tocilizumab が 6 名（23%）に使用されており、血栓塞栓症が 4 名（15%）に生じた。また、経過観察中に 4 名（15%）が死亡し、対照群では 6 名（10%）だった。これらの結果から、リウマチ性疾患における COVID-19 の予後不良因子は年齢や合併症が関与しており、疾患そのものやその治療内容とは関連が低いと考えられた。

2020 年 3 月 20 日から 3 月 30 日までの、中国武漢における 6,228 名を対象にした観察研究では²⁾、COVID-19 患者におけるリウマチ性疾患の頻度は 0.43%（27/6,228）だった。そこで、2019 年 12 月 20 日から 2020 年 3 月 30 日ま

での間で COVID-19 と診断されたリウマチ性疾患患者ないしは同じ住所に住む 42 家族を対象とした結果、リウマチ性疾患では 43 名中 27 名 (63%) であったのに対し、非リウマチ性疾患では 83 名中 28 名 (34%) だった (調整 OR 2.68, $p=0.023$)。リウマチ性疾患でヒドロキシクロロキンを内服していた患者は他の抗リウマチ薬を内服していた患者に比べ COVID-19 感染リスクが低く (OR 0.09, $p=0.044$)、COVID-19 罹患のリスクは年齢とともに増加した (調整 OR 1.04, $p=0.0081$)。以上の結果から、リウマチ性患者は COVID-19 により罹患しやすい可能性があるが、症例数の少なさから、疾患自体の影響なのか、対象者の年齢なのか、さらには免疫抑制剤の影響などの検討が必要である。

文献

- 1) Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-center observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* June 18, 2020.
doi: 10.1016/s2665-9913(20)30169-7
- 2) Zhong J, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province China: a multicenter retrospective observational study. *Lancet Rheumatol.* July 3, 2020. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30227-2

1 2 肺移植について

COVID-19 の治療が長期化し、核酸検査で陰性が確認されているにもかかわらず、あらゆる内科的治療（薬剤、回復期血漿療法、人工呼吸器、ECMO など）で改善の兆候がない場合、末期の急性呼吸促迫症候群(ARDS)関連肺線維症の最後の治療手段として肺移植があります。これまでに、肺炎による ARDS や ARDS に起因する肺線維症で長期の人工呼吸管理が必要だった場合¹⁾や、H1N1 インフルエンザ肺炎による肺線維症により 45 日以上の ECMO 治療が行われた症例²⁾に対し肺移植が施行されています。また、すでに世界で 9 例（中国 6 例、オーストラリア 1 例、米国 1 例、韓国 1 例、7 月 7 日現在）の末期 COVID-19 患者に肺移植手術が行われています。ここでは、論文として発表されている中国の 5 例（中国江蘇省にある南京医科大学の 3 例³⁾と鎮江大学の 2 例⁴⁾）について紹介します。

南京医科大学の Chen らは³⁾、2020 年 2 月 10 日から 3 月 10 日までの間に 3 例の男性 COVID-19 患者（年齢は 58 歳から 73 歳）に対し、倫理的なレビューと家族の同意を得て肺移植手術を行った（表 1）。患者は全て 1 ヶ月以上の病悩期間があり、併存疾患があった。SOFA スコア、D-dimer 値などはいずれも高値であった。全例で術前回復期血漿療法がおこなわれた。凝固異常は重篤例ではよく見られ、患者 1 と 2 では肺内出血が通常の治療ではコントロール不能であった。このため、人工呼吸と ECMO 装着の間に肺移植の緊急アセスメントをおこなった。また、核酸検査を喀痰、BAL、血液、便などで繰り返し行い、陰性を確認した。臓器輸送距離は 128km, 790km, 1,470km であった。全例で両肺移植が行われ、患者 1 では右心不全があり、心肺同時移植が検討された。手術室は標準陰圧室で、手術チームは全員がレベル 3 防御をおこなった。導入時は人工呼吸と ECMO を継続し、気管内挿管を左側ダブルルーメンに交換した。肺高血圧症と心不全傾向のため、3 例とも VA-ECMO を導入した（右房から上行大動脈へ毎分 3-4L）。右肺移植が最初に行われ、患者 2,3 では左肺も同様に行われた。患者 1 では右肺移植は順調であったが、左肺移植時に心室細動を生じ、心停止となった。そのため心臓マッサージと上大静脈と下行大動脈の間で心臓肺バイパスをおこなった。緊急心臓移植を行い、心拍が再開されたが胸腔内と吻合部からの出血がコントロールできずに 5 時間が経過し、その後再度の心停

止をきたし患者は死亡した。患者2では左胸腔が狭く、左上葉移植が行われた。患者3では左肺移植後に心房細動を生じ、血行動態が不安定になったが集中治療により手術を無事終了した。2例とも術後はVA-ECMOからVV-ECMOに切り替え、少量の強心剤で維持され、陰圧ICUに移送された。2例とも術後は持続的人工透析(CRRT)を行い、VV-ECMOの離脱はそれぞれ37時間後、40時間後であった。移植肺の拡張は良好であった。サイクロスポリンAを1日100mg投与し、漸減していった。Ganciclovir (200mg/d)、抗菌薬、抗真菌薬をプロトコルにしたがって投与した。術後リハビリテーションプログラム（嚥下、四肢を動かす、筋力増強）を早期に開始した。また、人工呼吸の離脱を開始した（22日目と12日目）。気管支鏡検査を行ったが異常所見なく喀痰の吸引のみ行った。胸腔ドレーンは2例とも術後5日目に抜去した。核酸検査は鼻咽頭、BAL、血清、糞便すべて陰性であった。これが30日間継続すれば、一般病棟に移動する予定である。

表1 緊急肺移植レシピエントの臨床的特徴（文献3）

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex	M	M	M
Age (y)	66	58	73
BMI (kg/m ²)	26.8	24	21
Location	Shenzhen	Wuxi	Wuxi
Date of Illness	Jan 3	Jan 23	Jan 26
Date of Confirmation of COVID-19	Jan 11	Jan 27	Feb 2
Comorbidities	Hypertension	HBV infection	DM, CKD, CHD, AF, and COPD
Date of MV (days pre-LT)	Jan 19 (27)	Feb 7 (22)	Feb 20 (20)
Date of ECMO (days pre-LT)	Feb 1 (15)	Feb 22 (7)	Feb 21(19)
Convalescent plasma	Yes	Yes	Yes
Steroids (mg/d)	MP 80	MP 60	MP 40
Oxygen index pre-LT (mmHg)	60	104	114
Mean PAP (mmHg)	52	48	40

ECMO mode pre-LT (flow rate, L/min)	VAV (5)+ Intraoperative VA (4)	VV (3.5)+ Intraoperative VA (3)	VV (4)+ Intraoperative VA (4)
Virus-negative samples	NP, BALF, and sputum	NP, BALF, sputum, and serum	NP, BALF, sputum, and serum
Lymphocytes (×10⁹/L)	pre-LT 0.41	0.7	0.58
D-dimer (µg/mL)	12.75	>20	13.34
SOFA score pre-LT	16	14	18
Date of LT (date of illness onset)	Feb 15 (42)	Feb 29 (37)	Mar 10 (40)
Graft location (km)	Guangzhou city (128)	Kaifeng city (790)	Guangzhou city (1470)
Incision and LT type	Clamshell, RSLT+HT	Clamshell, Bilateral LT	Clamshell, Bilateral LT
Intraoperative cardiac event	VF	No	AF
Cold ischemic time (R/L, min)	360/550	480/575	400/480
Total surgery duration (min)	450*	300	295
Post-LT survival	Death on POD 1	Survival	Survival
PaO₂/FiO₂ (mmHg) POD 1	-	350	420
ECMO weaning (post-LT, h)	-	37	40
Explanted lung virology	Mildly positive	Mildly positive	-
Follow-up reach to POD	-	POD 22	POD 12

この移植手術では、移植チームによる共同作業、周術期における物資の運搬などが要約され改善されていった。摘出肺の病理所見は、重症臨床症状に合致するもの（肉眼的にはうっ血と出血および壊死をともない、肺実質は広範な間質の線維化と肺胞内出血、ヒアリン崩壊、血管内腔は微小血栓で閉塞し血管炎を

ともなう)であり⁵⁾、COVID-19に対するよりよい理解のための知見を与えた。政府による健康政策、ウイルス検知方法、現代的コミュニケーション技術などが患者の生存とリハビリテーションに重要であった。

ウイルス感染症による肺移植の適応では、以下の3点が重要である。

1) 最大限の内科的治療にもかかわらず不可逆的な肺線維症をきたし呼吸状態が悪化していること、2) ウイルス検査で陰性が確認されていること(喀痰やBAL、血液、糞便)、3) 他の臓器の機能が保たれていること。

このような状況では、肺移植は急を要するサルベージ治療と言える。患者の多くは、肺動脈圧の上昇からもわかるように心機能の低下をきたしており、患者1のように心肺同時移植が必要な場合もある。これには、COVID-19が心臓に感染することも一因としてあるので、心臓エコー所見やB-type natriuretic peptide (BNP)の値が重要になる。また、手術時間の延長は凝固能に影響し、患者1のように術死につながると考えられた。

医療チームの安全も重要である。防御はレベル3が必要であるが、それらは、1) 陽圧ヘッドカバー(PAPR)は外科医、看護師、麻酔科医、心臓肺専門医すべてに必要である。2) ヘッドカバーの装着により視界は良好であるが、音が聞こえないので会話やアラーム音を聞くのに支障をきたす。3) 外科医の生理的な欲求や(排泄や食事?)フル装備した他の外科医に交代するといったローテーションも最大限の効率を保証するのに必要である。これを解決するために、ビデオおよびボイスメッセージを使用したり、十分な予行演習と機械の受け渡しの際のジェスチャーなどをあらかじめ決めておくと良い。臓器の輸送も迅速でなければならない。これには多くの人々が関与したが、医療チームの感染はゼロであった。

中国における臓器提供は年間6,000件であるが、肺移植はそのうち5%でしかない。今回の3例全例で「国家割り当てシステム」が利用された。このように、中国では、臓器提供体制と「緑チャンネル」が中心的な役割を担っている。今回の一連の治療で、患者のみならず医療従事者も長期の隔離生活を余儀なくされる。そのために、精神的な援助やソーシャルメディアの活用、意思疎通の手段が医療従事者と患者間の信頼に寄与するところ大である。現在のところ、生存例のウイルス核酸テストは陰性であり、IgG抗体は2名とも陽性であった。患者2の術前糞便からは微陽性の核酸が検出されたが、これも陰性化した。糞便中の核酸は、単なる断片か、残存ウイルスの一部で感染力がない可能性があ

るものの、さらなる検討を要する。将来的には治療による患者の免疫状態が検討される必要がある。ICUに收容された COVID-19 患者のサイトカインプロファイルは著明な変化を伴う。このため、移植や免疫抑制剤の使用がこのような重篤な病態にどのように影響を与えるかの研究が必要である。

江蘇省鎮江大学の Liang ら³⁾は2名の末期 COVID-19 患者に肺移植を行った。

患者1は66歳の女性で、咳嗽（入院-11日）や発熱（入院-1日）を主訴とし2020年1月31日に近医に入院となり COVID-19 肺炎と診断された。Lopinavit/Ritonavir, Arbidol、回復期血漿、メチルプレドニゾロンなどの治療に抵抗性で状態が悪化、2月16日に ECMO が装着され（発症から27日）、2月23日（発症から34日）には喀痰、BAL、血液、糞便のウイルス核酸は陰性となった。それにもかかわらず呼吸状態は悪化し、2月16日の評価では、X線の所見は”White lung”を呈し、酸素化係数は60mmHgで右心肥大を認め、肺動脈圧は80mmHgで左室駆出率は60%と低下していた。このように最大限の治療にもかかわらず状態は悪化し、倫理委員会の承認を得て臓器移植システム（COTRS）に登録した。

3月1日（発症から41日）に両肺移植が施行された。手術所見では右心肥大があり、心臓は時計方向に回転していた。肺移植は無事成功したが、40時間後に酸素化が急激に低下し、移植肺の透過性が低下した。急性期の拒絶反応と診断し、メチルプレドニゾロンによる治療の結果、急激な改善を見せ X線像も改善し、術後5日目に ECMO を離脱した。

患者2は70歳の男性で、発熱を主訴として2月2日に COVID-19 と診断された。既往歴として、高血圧症、糖尿病、乾癬などがあつた。一週間後に鎮江大学第一関連病院に転院となったが、症状悪化のため2月9日に挿管となり、2月26日に ECMO 治療（診断後24日）が開始された。2月16日には核酸試験は陰性となり、3月5日（診断後32日）に全身状態が評価され、人工呼吸器および ECMO 下でも両肺野は全体的に透過性が低下しており、COTRSに登録された。

3月8日（診断後35日）に両肺移植が施行された。HLA のミスマッチがあつたため、高容量のメチルプレドニゾロン(500mg/d for 3days)が投与され、急性期拒絶は回避された。術後経過は良好で、2日目に ECMO を離脱した。

術中に摘出肺5箇所からとられたサンプルでウイルス核酸検査はすべて陰性で

あり、術後も喀痰、BAL、糞便からのウイルスは陰性だった。重要なことは、P3 施設で Vero 細胞を用いた、摘出肺からのウイルス培養検査においてもウイルスは検出されなかった。

肺移植の条件として、喀痰や BAL の核酸検査が 24 時間の間隔で最低限 2 回の陰性を確認する必要がある。さらに、肺病変が本当に不可逆性の変化なのかを術前に評価することは困難で、このためにも学際的なチーム（ICU、呼吸器、感染症、放射線科医）が重要である。本例では 2 例とも人工呼吸器や ECMO なしでは生存が難しく、肺移植が唯一の救命処置だった。

文献

- 1) Chang Y, Lee SO, Shim TS, et al. Lung transplantation as a therapeutic option in acute respiratory distress syndrome. *Transplantation*. 102(5):829-837, 2018. doi:10.1097/TP.0000000000002004.
- 2) Wang Q, Pan S, Zhang S, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis secondary to influenza A pneumonia. *Ann Thorac Surg*. 108(4):e233-e235, 2019. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.02.035.
- 3) Feng L, Kun Q, Bo W, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chinese Medical Journal*. 133(12):1390-1396, 2020. doi:10.1097/CM9.0000000000000839.
- 4) Han W, Zhu M, Chen J, et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 pneumonia. *Ann Surg* 272(1):e33-34, 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003955.
- 5) Luo WR, Yu H, Gou JZ, et al. Clinical pathology of critical patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints 2020*, 2020020407

1.3 武漢市で COVID-19 はどのように広がっていったのか？

これまでの感染者のデータをもとに、地域における感染の広がり方をモデルにより再構築することは今後の感染対策にとっても有用です。

中国上海市の同済医科大学の Wang らのグループ¹⁾は、2020 年の 1 月 1 日から 3 月 8 日までの期間を 5 つに分け（①春節前、②春節中、③防疫線期、④隔離と検疫期、⑤地域のスクリーニング期）、武漢市における 32,583 名の COVID-19 診断確定例をもとに感染者数の推移を検討した。その際、COVID-19 には発症前から感染力がある点や、無症候や症状が軽いため診断が不確かになる点を考慮し、従来の SEIR (susceptible-exposed-infectious-recovered) モデルを改変した SAPHIRE (A:unascertained, P:presymptomatic, H:isolated を追加)モデルを用いた解析をおこなった。発症前の感染性、時期ごとの不確かな数の比率、伝播率、人々の移動などを考慮した結果、COVID-19 の爆発的増加の特徴として、感染者が隠れていること、感染力が強いことが明らかになりました。3 月 8 日以前では推定 87%の感染者が、無症候や症状が軽い“診断が不確か”な例と考えられ、初期の基本再生産数 R_0 は $3.54(95\% [CrI]:3.40-3.67)$ であり、これは SARS や MERS と比べてかなり高い数値だった。

多方面からの介入は爆発的増加を抑えるのに効果的であり、再生産数を 0.28 にまで低下させた（①3.54, ②3.32, ③1.18, ④0.51, ⑤0.28）。さらに、予測では 3 月 8 日までに感染者数を 96.0%減少させた。また、感染者がいなくなって 14 日後にあらゆる介入をなくした時の予想を、不確かな感染者の割合を 87%と 53%、再生産数をそれぞれ 0.32, 0.06 として行った。前者の場合、再増加の確率は 0.97 と高く、34 日後（95%CrI:27-47）に起こると考えられ、後者の場合は 0.32, 42 日後（95%CrI:33-55）だった。この際にも、介入方法を変える際に不確かな感染者が再燃のリスクとなる。COVID-19 の将来的な爆発的増加にそなえて検査による疫学的調査や介入を継続することは重要と考えられた。

診断が確定されない不顕性感染や症状が軽い感染例が 8 割以上あるという驚くべき報告です。感染者が隠れてしまっていることと、感染力が高いため何らかの疫学的介入を行われなければ実行再生産数(**Re**)は上昇し、爆発的増加につながります。これを防ぐには、不確かな感染者をブロックする必要があり、マスクをしたり社会的距離をとったり濃厚接触者を検疫する必要があります。また、抗体検査によりこのモデルが正しいかどうかを検証する必要もあるでしょう。

文献

- 1) Hao X, Cheng S, Wu D, et al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature. July 2020.
doi: 10.1038/s41586-020-2554-8

1 4 大規模データベース(1,700 万人)による死亡因子の検討

これまでに COVID-19 の死亡原因として挙げられていたものには年齢と性別があり、高齢な男性は死亡リスクが高くなる¹⁾。その他には、併存疾患として心血管疾患、高血圧、糖尿病、呼吸器疾患、がんなどが死亡因子としてあげられているが、この研究では年齢による調整は行われていない²⁾。年齢と性別で調整した研究では、心臓・肺・腎臓疾患、悪性疾患、認知症、肥満が死亡因子として報告されている³⁾。肥満は重症化の要因との報告があるが⁴⁾、喫煙そのものがリスクかどうかははっきりしない⁵⁾。また、黒人やマイノリティーエスニック(BME)では予後不良といわれているが、原因は不明である⁶⁾。

Oxford 大学の Goldacre らのグループ⁷⁾は、OpenSAFELY というプラットフォームを使用し、医療情報ソフトウェアプロバイダー (The Phoenix Partnership) が管理する 17,278,392 名の患者の電子健康記録(EHR)をイギリス国家統計局の 10,926 名の COVID-19 関連死亡記録に結びつけて死亡因子を解析した。

その結果、年齢は最も大きな因子であり、80 歳以上は 50 歳代と比べて 20 倍のリスクだった (完全調整 HR 20.61; 95%CI 18.72-22.70)。男性は女性に比べ死亡リスクは高く (HR 1.59, 1.53-1.65)、人種では、非白人、すなわち黒人、南アジア、混合のリスクが高かった (年齢・性別調整 HR 1.62-1.88 だが、全調整 HR 1.43-1.48 に減弱)。したがって、これらの人種の医学的問題 (心血管疾患や糖尿病)、あるいは貧困はあまり寄与していないと思われた。

社会的な貧困はリスクファクターであったが (最も貧困層のレベル 5 vs レベル 1 HR 1.8)、健康的な問題以外に未知の社会的な要因が考えられた。肥満は段階的(I-III)にリスクが増大した (BMI>40 完全調整 HR 1.92, 95%CI 1.72-2.13)。多くの併存疾患はリスクファクターであった (糖尿病、重症喘息、慢性呼吸器疾患、慢性心臓病、肝臓疾患、脳梗塞、他の神経疾患、慢性腎臓病、自己免疫疾患、免疫抑制状態、がん)。とくに、血液がんの中で 5 年以内のものは 2.5 倍以上のリスクがあった。ほかのがんについてはリスクの増加は軽微であり、一年未満のものが高かった (完全調整 HR 1.72 95%CI 1.50-1.97)。

完全調整した喫煙のリスクは低く (HR 0.89 CI 0.82-0.97)、慢性呼吸器疾患の関与が考えられた (調整後 HR 0.98 0.90-1.06)。また、年齢、性別、貧困、人種を調整すると有意リスクではなくなった (HR1.07, 0.98-1.18)。したがって喫

煙自体のリスクは少ないと考えられた。同様に血圧に関して調整を行うと、糖尿病と肥満の因子が大きいことがわかった（年齢、性別、糖尿病、肥満の調整後 HR 0.97, 0.92-1.01）。特に年齢は死亡因子の大きな要因なので、階級別に検討したところ、70 歳まではリスクファクターであったが 80 歳以上では低下していた（1.32, 1.17-1.50, 60-<70, $p<0.001$; 0.94, 0.86-1.02, 70-<80; 0.73, 0.69-0.78, ≥ 80 ）。80 歳以上で血圧がリスク低下になる原因は不明であり、今後の検討を要する。このように、COVID-19 の死亡因子を詳細に検討することで、より防御すべき対象が明らかとなり、保健政策に反映させることができる。人種や喫煙、血圧などの問題は、さらなる原因究明が必要である。また、あらたな死亡リスクが出現する場合も想定され、リアルタイムに評価ができる Open SAFELY は有用な手段になるだろう。

文献

1) NHS England. COVID-19 Daily Death.

<https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/>

2) Deng, G., Yin, M. Chen, X. & Zeng, F. Clinical determinants dor fatality of 44,672 patients with COVID-19. Crit, Care 24, (2020).

3) Docherty, AB, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. MedSRxiv (2020).

doi: 10.1101/2020.04.23.20076042.

4) Simonnet, A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS Cov-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (2020) doi:10.1002/oby.22831.

5) Guan, WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Diseases 2019 in China. N. Engl. J. Med. (2020). doi:10.1056/NEJMoa2002032.

6) Khunti K., Singh, AK, Pareek, M. & Hanif, W. Is ethnicity linked to incidence or outcome of covid-19? BMJ 369, m1548 (2020).

7) Williamson EJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature. (2020). doi:10.1038/s41586-020-2521-4

1 5 SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞免疫

ウイルス感染症では、抗体反応だけでなく、ウイルスから作られる種々のタンパクに対する T 細胞反応が重要であることが指摘されている。とくにウイルス感染を起こした細胞に対するキラーT 細胞が防御には重要であり、ウイルスに特異的なキラーT 細胞が誘導できるワクチンの開発も進んでいる¹⁾。ウイルス由来のペプチドが組織適合性抗原(MHC)と一緒に細胞表面に提示されなければ T 細胞は反応できないが、この MHC の組み合わせは個人個人で異なっているために、ペプチドを認識できるかどうかはどのような MHC を持っているかによって大きく異なる^{2),3)}。米国ラ・ホヤ研究所の Sette らの報告⁴⁾でも、このような T 細胞免疫 (S, M, N, NSP タンパクに対するもの) が SARS-CoV-2 に感染した人のみならず、未感染の人の T 細胞にも見られることがわかっている。

デューク・シンガポール国立大学医学部の Bertoletti らは⁵⁾、COVID-19 患者のみならず SARS 患者あるいは非感染者においても T 細胞免疫が成立することを証明した。この研究では、コロナウイルス間でペプチド配列が似ている 4 種類のウイルスタンパク (2 つはヌクレオカプシドタンパクである NP-1, NP-2、非構造タンパクとして ORF1 の NSP7, NSP13 で、後者はベータコロナウイルス間での配列に相同性がある) に絞って T 細胞の反応を調べた。これらのタンパクから、T 細胞が認識できると予想できる 15-mer のペプチドを 216 種類作製し、40 種類ずつ 5 つのプールを作り刺激実験に用いた。用いた T 細胞は、被検者 (COVID-19 患者 36 例、SARS 回復者 23 例、いずれの感染もない者 37 例 ; 年齢の中央値はそれぞれ 42 歳、49 歳、39 歳 ; 全員シンガポール在住で中国系、南アジアが半数以上をしめる) の末梢血中に存在する T 細胞で、反応はペプチド刺激によるインターフェロン分泌 (INF- γ ELISpot assay)、および刺激されたインターフェロン分泌 T 細胞の数をサイトカイン染色後フローサイトメーターで測定する方法である。結果として、以下の点が明らかになった。

- 1) 新型コロナウイルスに感染した 36 例全例で、ウイルス構造タンパク NP1 および NP2 由来ペプチドに対する T 細胞免疫が認められ、インターフェロンアッセイでは CD8, CD8 両方の反応が認められた。一方、NSP7, NSP13 に対してある程度の反応が認められたのは 30%(12/36)であった。

- 2) SARS の既往がある者 23 例の検討では、低いレベルではあるが、新型コロナウイルスの NP1, NP2 に対する反応が認められた。そして反応する T 細胞を試験管内で刺激すると、100 倍近い反応が認められた。すなわち、刺激に反応して増殖し、さらに強い反応を示すクローンが SARS 感染の 17 年後でも維持されていた。
- 3) いずれの感染歴もない者 37 例で検討すると、半数以上(19/37)でウイルスペプチドに反応が認められた。この反応も、SARS 例と同様試験管内の刺激により増殖することができた。非感染者はベータコロナウイルス間で保存されたペプチドにだけ反応していた。すなわち、ベータコロナウイルスの NSP7 や NSP13 に対する T 細胞免疫が新型コロナウイルス感染でも動員される可能性が示唆された。
- 4) 非感染者で反応が見られるペプチドを同定し、その由来をみると、ヒトコロナウイルスではなく動物由来のベータコロナウイルスである可能性が高かった。

以上の結果から、新型コロナウイルスにたいする T 細胞免疫は、ベータコロナウイルス間で共通の領域に対する交差免疫が存在していることが推察され、これらに暴露されているかによって地域的、個人的な差異が生じていることが日本人を含めた東アジア人の死亡率が少ない原因のひとつとして考えられた。

文献

- 1) Wang J, Li P, Yu Y, et al. Pulmonary surfactant-biometric nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity. *Science*. 367, Issue 6480, eea0810. doi:10.1126/science.aau0810.
- 2) Esposito I, Cicconi P, D'Alise AM, et al. MHC class II invariant chain-adjuvanted viral vectored vaccines enhances T cell responses in humans. *Science Translational Medicine*. 12, Issue 548, eea7715. doi:10.1126/scitranslmed.aaz7715.
- 3) Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leucocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J. Virol.* 2020 doi:10.1128/JVI.00510-20.
- 4) Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T-cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*.

181:1489-1501, 2020.

doi:10.1016/j.cell.2020.05.015

- 5) Bert NL, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. July 2020. doi:10.1038/s41586-020-2550-z(2020).

1 6 SARS-CoV-2 の発症間隔は非薬剤性の介入により短縮する

いくつかの人口統計学的特性（年齢、性別など）や社会的な要因が COVID-19 の伝播に影響することがわかっている。それらのうち、年齢、性別などは感染リスクを増大させ、減少させるものとしては、集中的な非薬剤性の介入 (non-pharmaceutical interventions, NPIs) として隔離や社会的距離、あるいは突然の社会混合の変化、すなわち都市封鎖や行動制限などである。発症間隔 (serial interval)とは、感染させる人の発症時期から被感染者が発症するまでの時間を指し、他の重要な感染症の要因（再生産数、生成時間、罹患率など）を推測する基準値となり、今後の感染症の予測や健康政策上の需要に役立つものである。これまで、COVID-19 の発症間隔は、SARS や MERS と同様、平均で 8 日より長いと考えられていた。COVID-19 に関する各地のデータが集まるにしたがって、この数値は平均で 3.1 から 7.5 日程度であると報告されたが、これらの研究での発症間隔は、異なる段階においても安定した広がりを持つことが前提だった。実際のところ、発症間隔は、潜伏期間や感染してからの感染性、その人口の接触構造によって影響を受けると考えられる。潜伏期間 (incubation period) は、疾患の生物学的な過程によるものであり、場所、社会、文化などによる影響を受けにくく一定の傾向を示す。しかし、感染性の時間的な変化は、行動様式に左右され、接触様式の変容や公衆衛生学的な措置により感染のタイミングを減らすことができる。このために、感染確定者の隔離や社会的距離の維持、国内外への移動制限などの措置が中国各地で行われている。

香港大学の Cowling ら¹⁾は、中国本土 1,407 の COVID-19 感染ペアのうち一次・二次感染者の発症時期と関係（同一家庭内の家族、同一家庭内ではない家族、同僚、同じクラス、友人、その他の対面関係）がはっきりしているもの 677 組を対象として、2020 年 1 月 9 日から 22 日（ピーク前, Pre）、1 月 23 日から 29 日（ピーク期, P）、1 月 30 日から 2 月 13 日（ピーク後, Post）にわけて発症間隔を検討した。なお、武漢のデータは信頼が置けないので除外した。

その結果、全期間を通じての発症間隔は、平均で 5.1(95%CrI:4.7,5.5)で、標準偏差は 5.3(95%CrI:5.0,5.6)であり、他の報告と同様であった。しかしながら、重なりのない 3 つの時期による検討をすると、発症間隔は Pre、P、Post になるに従い短くなった [Pre 7.8(7.0,8.6), 5.2(4.7,5.9); P 5.1(4.6,5.7), 5.0(4.6,5.4); Post 2.6(1.9,3.2), 4.6(4.2,5.1)]。

次に、固定期間 (10, 14, 18 日) をもちいた Markov Chain Monte Carlo(MCMC) モデルによる検討をした結果、同様に発症間隔は減少していった。

次に、年齢、性別、家庭内、隔離の遅れなどの因子による調整を行って検討したが、いずれのモデルにおいても発症間隔の減少がみられ、この変化する発症間隔を“実効発症間隔”と名付けた。またこれは、隔離の遅れと正の相関関係があった。すなわち、隔離が早く行われれば発症間隔は減少し、平均 7.8 日の生成時間をもちいたモデルでは、隔離の時期を 10 日から 0 日 (すぐに隔離) に減らすことで、発症間隔は 8 から 1.2 日に減少した。また、実効再生産数(Rt)も固定値を用いるものくらべ、変化が認められ、とくに Rt が 1 近傍でその差は開いた。

今回の検討で、中国本土での COVID-19 感染における発症間隔が経時的に 3 倍近い減少を示したことが明らかになった。すなわち、隔離を 1 日早めると 0.7 日減少し、感染者をすぐに隔離すれば、発症間隔は 3 日以上短くできる。これは、発症からすぐに隔離と検疫を施行すれば COVID-19 感染を 60%減少できるとの報告を支持する。年齢や性別の影響は明らかではなかったが、NPIs が家庭内におけるよりも地域における発症間隔に影響を与えた。COVID-19 の感染性は、症状発現時に最も高いと考えられているが、ウイルス排泄が遅延することを考えると感染者の隔離は、さらなる感染拡大に対して効果があると思われる。発症間隔の変化は、感染伝播の減少政策の効果を見るための良い指標になりうるが、発症間隔や Rt を他の地域に当てはめる時には注意を要する。このように感染伝播のモデルを扱う時には、感染の進行に従い経時的な変化を考慮して実効発症間隔などのリアルタイムの指標を使うことが健康政策にも重要である。

文献

- 1) Ali ST, Wang L, Lau EHY, et al. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. Science 21 July 2020. doi:10.1126/science.abc9004(2020)

1 7 診断時の SARS-CoV-2 ウイルス量と臨床症状・予後との関連

ニューヨーク大学の Jour らのグループは、ニューヨーク市における COVID-19 感染者のウイルス量(Viral Load, VL)と臨床症状・予後との関連を検討した¹⁾。

SARS-CoV-2 は、2002 年から 2003 年にかけて流行した SARS-CoV に関連したコロナウイルスであるが、その制圧に難渋しているのが現状である。ヒトへの侵入には同じ分子(ACE2)を利用するものの、改変したスパイクタンパクの親和性が高く感染性も増している可能性がある。また、伝播する状況もことなり、SARS-CoV の VL のピークは症状発現後平均して 10 日ほどであるのに対し、広州市第 8 人民病院の検討によれば、VL は症状発現の 0.7 日前にピークを示しており、この感染症が初期より伝播することが考えられる^{2),3)}。この報告では症状の軽い場合と重篤な場合の VL に差はなかった。また、イタリアロンバルディ郡の 5,000 人規模の検討では⁴⁾、無症候患者と症状のある患者の間で VL に差がなかった。一方で、中国南昌市の 76 名の患者の検討では⁵⁾、軽症患者に比べて重篤で入院した患者の VL は多い傾向で、ウイルス排出期間も長かった。これまで、米国における VL と臨床所見や予後を検討した報告はない。そこで、ニューヨーク大学マンハッタン救命センターを 2020 年 3 月 12 日から 18 日の間に受診した COVID-19 患者 205 名 (年齢>18 歳) の鼻咽頭スワブ検体を用いて定量的 RT-PCR と標準化 log₁₀ 変換により VL を求め、症状の程度、患者の性質 (入院か即退院か)、入院期間、ICU 入室、酸素投与期間、併存疾患、生命予後などを指標として単変量および多変量解析を行った。

その結果、VL は、入院患者の方がそうでない患者に比べ有意に低値であった (年齢、性別、人種、BMI、併存疾患を調整後 log₁₀VL=3.3 vs 4.0; $P=0.18$, Fig 1)。VL 高値は症状の短い患者と入院患者、および短期間の入院と関連していた (係数で-2.02, -2.61, および-2.18; $P<0.001$, $P=0.002$, および $P=0.013$)。VL、ICU 入室、酸素投与期間と生命予後の間に相関はなかった。これらの結果から、症状の軽い患者のウイルス排泄リスクが示唆され、ウイルス封じ込め戦略にとってとくに考慮すべきことと考えられた。さらに、今回の検討で VL とがんの既往歴との関連が示唆されたがこれにはさらなる検討を要する。

文献

- 1) Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, et, al. Association of initial viral load in severe acute respiratory syndrome coronaviruss 2 (SARS-CoV-2) patients with outcome and symptoms. *Am J Pathol.* 2020.
doi:10.1016/j.ajpath.2020.07.001.
- 2) Zou L, et, al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 382:1177-1179, 2020.
- 3) He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 26:672-675, 2020.
- 4) Cereda DTM, et, al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *arXiv* 2020. 2003.09320.
- 5) Liu Y, et, al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20:656-657, 2020.

1 8 重症 COVID-19 患者では免疫が功を奏さない

イエール大学免疫学・ハワードヒューズ研究所の岩崎明子教授ら¹⁾による IMPACT 研究では、COVID-19 入院患者(重症 33 例、中等度 80 例)および対照群として健常者 108 例(ヘルスケア従事者)を対象として、鼻咽頭スワブによる定量的 RT-PCR、末梢血リンパ球分画、サイトカイン・ケモカインの血中濃度などを入院後 3-51 日にわたって追跡した。

その結果、これまでも報告されているように、重症患者では T 細胞が減少し、単核球や好中球の増加が見られた。また、奇妙なことに好酸球の増加もみられた。血中サイトカインの検討では、IL-18, IL-1b, IL-6 などが増加し、インフラマソームの活性化が示唆された。ヒトの体内では、それぞれの CD4T 細胞が作られ外敵と戦う。例えば、Th1 は INF- γ , TNF- α を出してウイルスや細胞内の細菌を、Th2 は IL-4,5,13 により寄生虫を、Th17 は IL-17, 22 を出して真菌や細胞外の細菌を攻撃する。重症 COVID-19 患者では、すべてのタイプのサイトカインの上昇が全経過にわたってみられ、好酸球や IgE などウイルス感染とは関係ないものまで上昇していた。このような免疫系の暴走の原因の一つとして、鼻咽頭のウイルス量が重症例では減少しないことがわかった。しかし、重症患者でのインターフェロン産生はむしろ増加しており、これらのインターフェロンやサイトカイン(TNF- α , TRAIL)は SARS-CoV-2 ウイルスをコントロールできないことを示している。さらに、最初の 12 日の IFN- α 2 や IL-1RA の値は死亡率や長期入院と相関していた。これらの結果は他の研究者からも示されているように²⁾後期 IFN は有害であることを示している。

次に、教師なしのクラスタリングを用いて最初の 12 日以内のサイトカインレベルをもとにグループ分けをした。そして、4 つの免疫指標により 3 つのクラスターに別れることがわかった。次に、すべての患者のすべてのポイントでクラスタリングを行った結果、同じような分類が可能であった。これら 3 つのクラスターにより病状の経過に差が見られた。すなわち、クラスター 1 (組織修復の成長因子に富む) はほぼ全例が回復したのに対し、クラスター 2 や 3 (ケモカインやサイトカインの混合) では臨床スコアの上昇があり、3 では凝固異常を認め、2,3 の死亡率が高かった。これらの結果をどのように臨床に還元すれば良いか?一つには、死亡に至るバイオマーカーが明らかになったことである。たとえば予後良好なものとして、CD4TCR-activated(% of live) (Incidence rate ratio, IRR 0.1 95%CI 0.0,0.3), PDGF-AB/BB (0.1,0.0,2.9), CXCL5 (0.4,0.1,1.5)

があり、予後不良因子としては、Total neutrophil (% of live) (3.0,0.7,13.9), IL-10(3.5,1.6,7.6), IFN-α(4.5,2.1,10.0), IL-18(7.0,1.7,29.1)である。また、われわれの経過解析によれば、予後不良マーカーを早い段階で標的にする方が後期出現のサイトカインを標的にするより効果的である。

文献

- 1) Lucas C, et, al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y(2020).
- 2) Broggi A, et,al. TypeIII interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. Science. 2020. doi:10.1126/science.abc3545.

19 パパイン様タンパク分解酵素は SARS-CoV-2 ウイルスの伝播と自然免疫を制御する

SARS-CoV-2 が感染した細胞内でまず作るものとして非構造タンパクとしての主タンパク分解酵素（メインプロテナーゼ, Mpro/3CLpro, nsp5）とパパイン様タンパク分解酵素(nsp3)などがあり、ウイルス複製のレプリカーゼ複合体を作る。この他の働きには自然免疫を回避するものがあり、例えば核内輸送に重要なインポルティン(Imp α , β 1)の阻害によって、インターフェロン(INF)の転写が抑えられる。また、ウイルス RNA をメチル化(m6a)する酵素も見つかっており、これによって宿主の自然免疫を回避する。今回、ドイツゲーテ大学、マックスプランク生物物理研究所の Dikic ら¹⁾は、INF に関連してウイルス防御に重要な ISG15 を SARS-CoV-2 が阻害し、自然免疫から逃れることを示した。

パパイン様タンパク分解酵素(PLpro)はコロナウイルスにとって重要な酵素であり、ウイルスのポリタンパクを処理することによって機能的なレプリカーゼ複合体（複製に必要な酵素）を作り、ウイルスの伝播を担う。また、この酵素は、宿主の翻訳後タンパク修飾を開裂することにより、ウイルスに対する免疫を回避する。筆者らは、この SARS-CoV-2 PLpro(SCoV2-PLpro)の生化学的、構造的、機能的な特徴を示し、INF-NF- κ B 経路を操作する SARS-CoV PLpro(SCoV-PLpro)との違いを明らかにした。SCoV2-PLpro と SCoV-PLpro とは遺伝子配列では 83%の相同性があるが、宿主の基質に対する傾向が異なる。とくに、SCoV2-PLpro はユビキチン様タンパクである ISG15 を開裂するのに対し、SCoV-PLpro は主としてユビキチン鎖を標的とした。SCoV2-PLpro と ISG15 複合体の結晶構造の解析では、ISG15 の N 末端のユビキチン様タンパクとの相互関係が明らかになり、この部位との高親和性と特異性が明らかになった。さらに、感染に際して SCoV2-PLpro は、インターフェロン反応因子 3(IRF3)からの ISG15 の開裂に関わっており、type1 インターフェロン反応を減弱させた。重要なこととして、GRL-0617 による SCoV2-PLpro の抑制は、ウイルスによる細胞変性効果（感染により細胞が融合すること）を阻害し、抗ウイルスインターフェロン経路を擁護し、ウイルスの複製を減弱させた。これらの結果は、SCoV2-PLpro を標的にすることがウイルスの感染を抑制し、抗ウイルス免疫を促進するという二重治療効果を浮き彫りにした。

ISG15 はユビキチンと同様に、タンパクを修飾する分子です。実験ではまず PLpro を精製して SCoV2-PLpro のほうが SCoV-PLpro より ISG15 を切り離す活性が強いことを示しています。一方で、SCoV-PLpro のほうはユビキチンを切り離す活性が強く、相同性の高いウイルス同士でも基質に差があることがわかりました。したがって、自然免疫の抑制では SCoV は INF-NF- κ B 経路を SCoV2 では IRF 経路を阻害することになります。

また、SCoV にたいして開発されていた GRL-0617 という化合物が SCoV2 にも有効であることがわかり、ウイルス感染と自然免疫の阻害という両方にたいして効果が期待できることがわかりました。

文献

- 1) Shin D, M, et al. Papain-like protease refulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Nature. doi:10.1038/s41586-020-2601-5.

20 世界の感染者の動向について

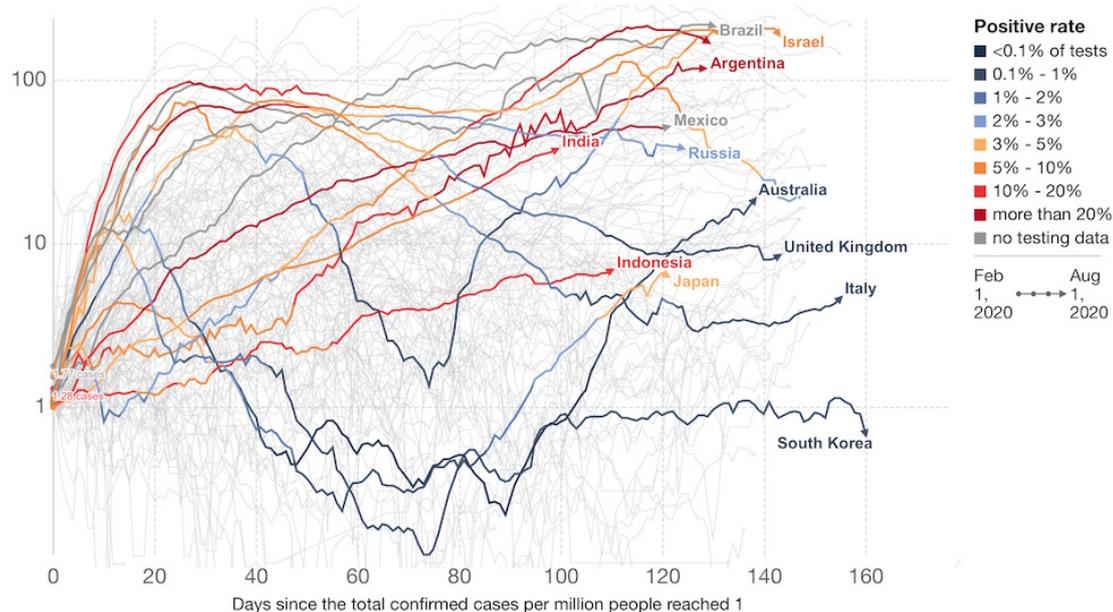
世界での感染者数の増加に歯止めがかからず、WHO は緊急事態宣言を延長しました。8月2日16時現在の世界での感染者数の累計は1,780万人を超え、死亡者数も68万人を超えています¹⁾。感染者の最も多い国は米国で、以下ブラジル、インド、ロシア、南アフリカ、メキシコなどが続いています。日本国内でも感染者の増加が見られ、1日の感染者数は1,500人を超え、首都圏が44%をしめています全国的に拡散しています。今回、世界の感染動向をオックスフォード大学の「Our World in Data」²⁾をもとに解析します。

1) 世界の新規感染者数の動向

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.

Our World
in Data



Source: European CDC - Situation Update Worldwide - Last updated 1 August, 10:02 (London time), Official data collated by Our World in Data CC BY

図1 人口100万人あたり、1週間の平均の新規感染者数

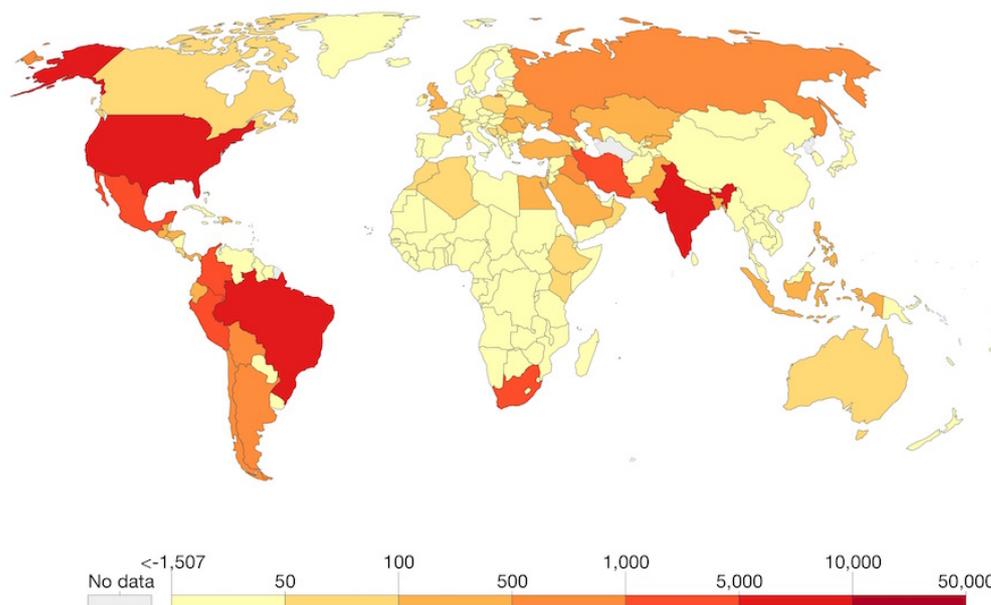
新規感染者数を見ると米国および南米諸国（ブラジル、アルゼンチン、メキシコ）、インド、イスラエル、オーストラリアなどの増加が顕著である一方、ヨーロッパ諸国はプラトーであり陽性率も低くなっています。日本は、陽性率も5%近くあり増加傾向です（図1）。中央アジア、米国（南部）、南半球に多い傾

向であることから、COVID-19 もある程度の季節性の変動を示すと考えられます。

2) 世界の死亡者数の動向

Weekly confirmed COVID-19 deaths, Aug 1, 2020

Weekly confirmed deaths refer to the cumulative number of confirmed deaths over the previous week.



Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 1 August, 10:02 (London time) OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

図2 一週間の平均死亡者数（8月1日現在）

COVID-19 は一部の患者が重症化し死亡することがわかっています。そこで、世界の死亡者数を1週間の平均で見ると、米国、ブラジル、インドが多くその他南アフリカ、メキシコなどが多い傾向で、日本を含む東南アジア諸国は低い傾向でした（図2）。

3) 米国の感染者・死亡者の動向

米国では、一度は感染者数が減少しましたが、5月から6月の経済活動の再開により増加傾向となり、それにともない死亡者数も増加し1日で1,400人（1分に1人が死亡）という状況になっています（図3）。死者が多い（5,000人以上）のは、主としてテキサス、フロリダ、カリフォルニア、イリノイ、ミシガン、ペンシルバニア、ニューヨーク、ニュージャージーなどです（図4）³⁾。

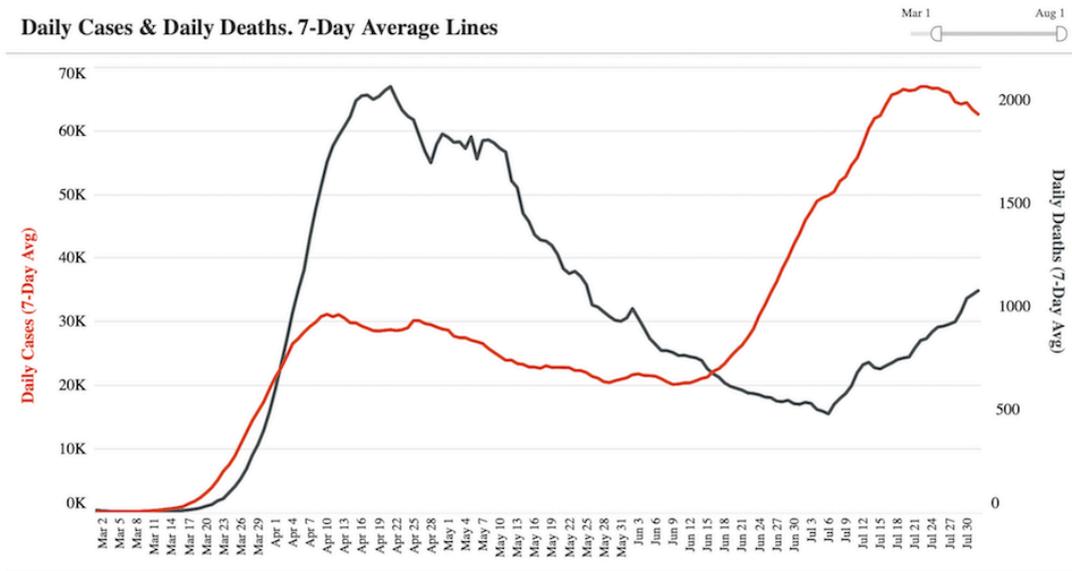


図3 米国における感染者数と死亡者数の推移(一週間の平均、8月1日現在、by courtesy of Eric Topol)

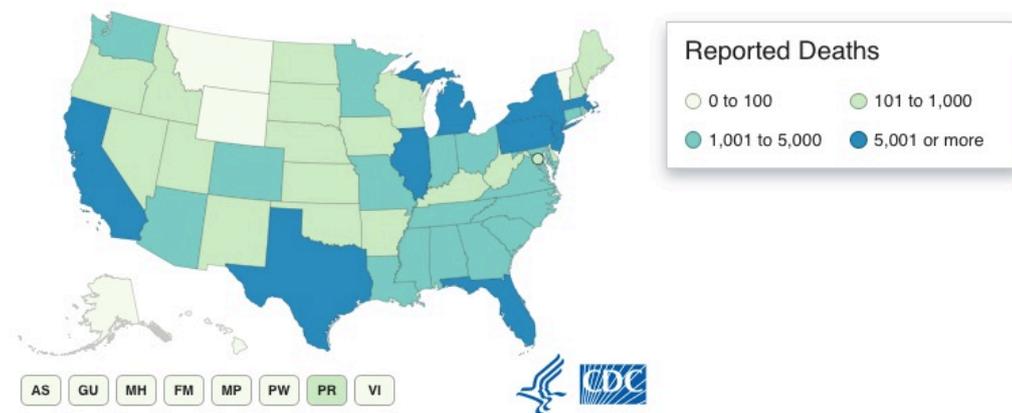


図4 米国各州の死亡者数

4) 検査件数と感染者数の関係

日本はこれまで症状がある人を中心に検査をおこなっていましたが、最近では濃厚接触者を中心に無症状の人への検査件数も増えた結果、感染者数としては増加傾向ですが、陽性率で見ると5%程度になっています(図1)。これを他の国と比較すると、米国やイスラエルでは検査件数も多いが感染者数も多いという状況です。メキシコ、ブラジル、アルゼンチンは検査件数が少ないにもかかわらず

わらず感染者が多く、日本はヨーロッパ諸国と同程度の感染者数ですが検査件数はまだ少ないままです。一方、韓国、台湾、ニュージーランドなどはよくコントロールされていると考えられます（図5）。

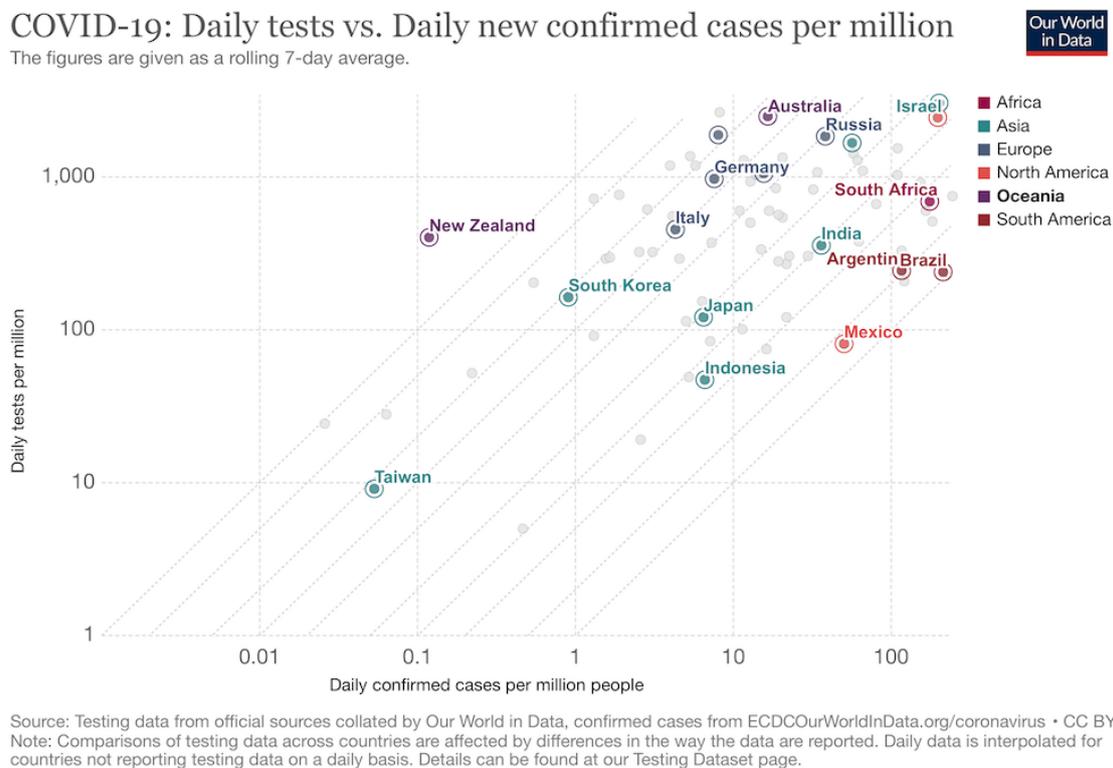


図5 検査件数と陽性患者数の関係

文献

1) ジョンス・ホプキンス大学 COVID-19 データ(CSSE).

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

2) オックスフォード大学 Our World in Data. <https://ourworldindata.org>

3) Cases in the USA. CDC.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>