

2 1 川崎市の第2波に関する検討

東京をはじめとして愛知、大阪、福岡さらには沖縄での第2波^{*1}がはじまっており、全国的な感染者数の増加を認めています。今回の感染者数の増加は第1波とは異なるということが言われていますが、その詳細は明らかではなく、経済を優先するのがあるいは感染者数の増大の阻止、ひいてはリスクのある人の重症化を防ぐことを優先とするのか、その判断が問われています。しかし、その判断材料となる数値目標がはっきりせず、感染状況の分類は提案されているようですが科学的な指標を欠くものと言わざるをえません¹⁾。

ここでまず重要なのは、自分のいる地域での感染状況がどうなのかを把握することです。そこで、当院のある川崎市、さらには高津区の現状がどうなのかを分析してみました。データは川崎市が報道発表している7月1日から8月5日まで（診断確定日は6月30日から8月4日）の371名（男性229名、女性141名）の患者プロフィールデータ²⁾を用いました。

まず、川崎市でも3月から4月の第1波が終息傾向になりましたが、7月に入って再度感染者数の増加を認め、第2波と考えられます（図1）。

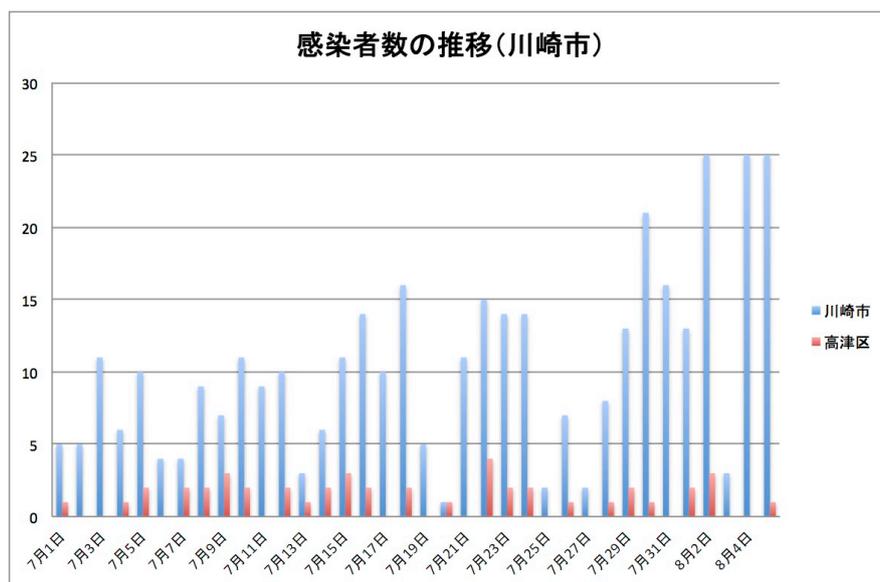


図1 感染者数の推移（日付は診断確定日+1）

感染者の年齢分布を見ると、今回は明らかに20歳代が最も多く、20歳代と30歳代で全体の62%をしめます。また、60歳代以上は少数であり、陽性者と

の接触（家庭内含む）がほとんどです。

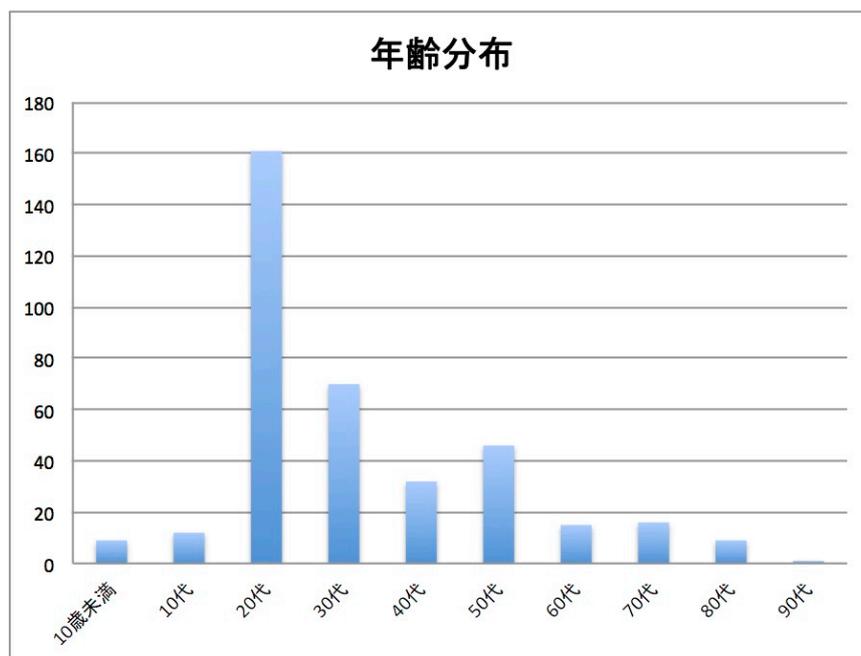


図2 年齢分布

これを、行政区ごと人口10万人あたりで比較すると、前回³⁾（中原区）とはことなり川崎区が最も多く、高津区は4番目でした（19.7人）。

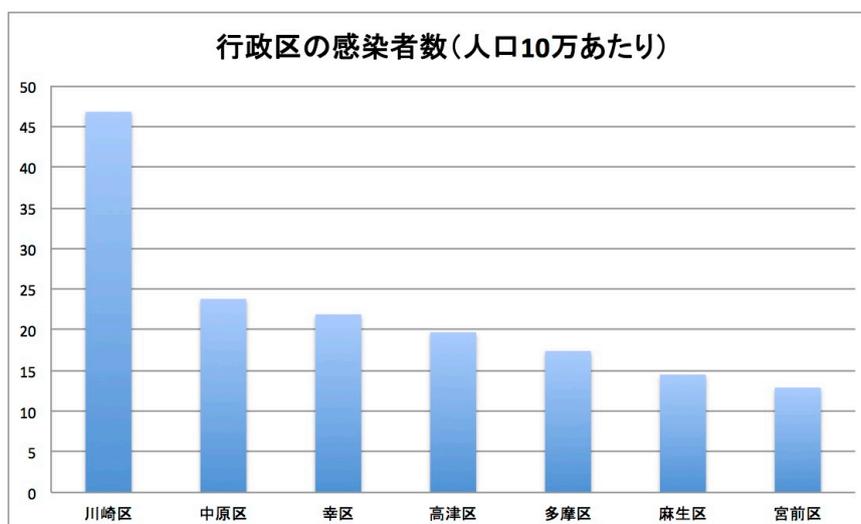


図3 行政区ごとの感染者数（人口10万人あたりに換算）

川崎市では神奈川県にならって感染者に関するモニタリングを行っています。それは、以下の6つの項目です（数値は8月2日までの1週間の値）。

- 1) 直近1週間の新規陽性者数 99人
- 2) 直近1週間の人口10万人あたりの累積新規陽性者数 6.41 (<2.5*2)
- 3) 週あたりの陽性者増加比率 1.52 (<1)
- 4) 直近1週間の感染経路不明者の割合 66%(50%未満)
- 5) 市内医療機関の入院中の患者数 49人
- 6) 直近1週間のPCR陽性率（健康安全研究所+民間検査機関）5.34%

とくに、神奈川県では、2)の基準により7月17日に「神奈川警戒アラート」が発出されました。しかし、その内容は個人への感染対策のお願いと、飲食店の感染防止対策を促すもの（ステッカーを貼るなど）にとどまっています⁴⁾。

そこでこのアラートの効果を見るために2)を指標に検討してみます。まず、川崎市全体の数値の動向ですが、7月30日以降急速に増加しており、8月5日現在8.37です。これは7月23日からの連休期間中の行動変化が一因とも考えられます（「Go To キャンペーン」など）。



図4 新規累積感染者数の推移（川崎市）

一方、高津区ではどうでしょうか。こちらは川崎市全体とは異なり、漸減傾向で8月5日現在3.25です。



図5 新規累積感染者数の推移（高津区）

このように、地域によって感染者数の動向が異なることが示唆され、人の移動に関するビッグデータなどの活用により、より詳細なデータ解析が可能になると思われます。参考までに、8月5日時点での川崎市の感染者数のK値は0.19(神奈川県では0.34, 0.05以上で対策が必要)で、実行再生産数Rtは1.66と若干増加傾向です。経済活動と医療崩壊の両方を考慮したRtは0.75程度と考えられており（ドイツのデータ）、人の移動を伴う「Go To キャンペーン」などを行うにはまだ早すぎたと思われます。いずれにせよ、政策決定には地域ごとに数値目標を設けて客観的な判断をすることが求められます。

さらに、発症から診断確定までの日数を最近の95例で検討すると、中央値で3日と比較的早期に診断されていました（濃厚接触者の場合を含む）。しかし、COVID-19は発症前から感染リスクがあることを考えると無症候性患者（発症前+無症状）をどうやってみつけて隔離するかということが感染拡大防止には重要です。

注釈

- * 1 川崎市の感染者数のエピグラフを見ると他の自治体と同様に4月のピークのあと一旦終息し、7月から再度上昇を認めています。国立感染症研究所から発表された最近の遺伝子データ⁵⁾によれば、1-2月に武漢型ウイルスの流行があり、4月にはヨーロッパ・北米型が旅行により国内に入り、6-7月では国内型（変異6個で中間型がなく、3ヶ月間潜伏していたと考えられている）が流行しているようです。全体の流行ということでいうと第3波となりますが、ここではエピグラフのピークということで第2波とします。
- * 2 4月5日に緊急事態宣言が発出されたときの東京都の数値は5.0（基準は3.5）でした。2.5という数値の根拠は不明ですが、当院では高津区における指標として5.0を設定し、独自の体制をとるようにしています（8月5日現在3.25）。

文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症対策分科会第4回資料(7月31日)
- 2) <http://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000115886.html>
- 3) 松井英男 新型コロナウイルス感染症 30 の疑問 p47-8, 2020
- 4) <http://kt-clinic.jp/global-data/2020071809523617.pdf?20200718095238>
- 5) Sekizuka T, et al. A genome epidemiological study of SARS-Cov-2 introduction into Japan. MedRxiv (pre-print). doi:10.1101/2020.07.01.20143958.

21 追加 川崎市の感染状況について

その後、川崎市においても第2波が到来し、感染者数としては8月10日くらいにピークを迎え、以後遷延しながら現在は減少傾向になっています。



図1 川崎市の感染者数の推移（人口10万あたり1週間の累計値）

また、高津区では、川崎市とくらべて減少傾向でしたがやはり増加に転じ、二峰生のピーク後によりやく減少傾向になりました。人口10万人あたり1週間の累計値が4.65(8月29日現在)なので、この状態が続けば警戒アラートは解除できるかと思えます。



図2 高津区の感染者数の推移（人口10万あたり1週間の累計値）

2.2 心臓の後遺症について

COVID-19 の心臓への影響について JAMA Cardiology に掲載されたドイツからの報告 2 編を紹介します。

ハンブルグ大学心臓血管センターの Westermann ら¹⁾は SARS-CoV-2 の心臓への影響を 2020 年 4 月 8 日から 18 日の間に行われた 39 例の剖検例から検討した。検討項目としては、心臓組織における SARS-Cov-2 の RT-PCR、ならびに *in situ* hybridization (ISH)、心筋細胞中の CD3+, CD45+, CD68+ 細胞陽性率、さらに TNF α , IFN γ , chemokine ligand 5, IL-6, -8, さらに -18 の遺伝子発現を調べた。その結果、年齢の中央値は 85 歳 (78-89) で、23 例 (59.0%) は女性であった。SARS-CoV-2 は 39 例中 24 例 (61.5%) で同定され、1 μ g あたりの RNA で 1,000 コピー以上のウイルス量が 39 例中 19 例 (41.0%) で確認された。6 つの炎症促進遺伝子からなるサイトカインパネルの増強が特に強い感染例 16 例で認められた (非感染例では 15 例)。これらの組織での炎症性細胞の浸潤はみられず、白血球の浸潤にも差が見られなかった。SARS-CoV-2 は ISH にて間質細胞で確認されたが、これらは炎症性細胞の浸潤とは関連がなかった。急性期の剖検例の検討からは組織学的な心筋炎は認められず、さらに長期的な心臓への影響を調べる必要があると思われた。

フランクフルト大学の Nagel ら²⁾は、2020 年 4 月から 6 月までの間に COVID-19 から回復した 100 例の患者の観察研究をおこなった。患者の臨床所見、血中の心臓マーカー、心臓血管 MRI を施行し、年齢、性別を補正したコントロール群 (50 例) とリスク因子を補正したコントロール群 (57 例) との間で比較を行った。100 例中男性は 53 例で、年齢の中央値は 49 歳 (45-53) であった。MRI の撮像時期の中央値 (IQR) は診断から 71 日 (64-92) であった。67 例は家で回復し、33 例は入院を要した。MRI の時期には高感度トロポニン T (hsTnT) は 71 例で検出され (3 pg/mL 以上)、5 例で有意に高値であった (13.9 pg/mL 以上)。コントロール群と比較して、COVID-19 回復群では左室駆出率は有意に低下し、左室容積、左室重量、心筋の非造影 T1 と T2 も上昇していた。78 例で何らかの MRI 異常所見が見られ、それらは、1) 非造影心筋 T1 の上昇 (73 例)、2) 同 T2 の上昇 (60 例)、3) 心筋の後期 Gd 造影効果 (32 例)、心外膜の増

強 (22 例) であった。自宅療養と入院患者では有意差が見られたのが非造影 T1 マッピング (中央値[IQR], 1122[1113-1132] ms vs 1143[1131-1156] ms; $P=0.02$) であったが、T2 および hsTnT 値ではみられなかった。これらの値の COVID-19 の診断時期からの時間とは相関がなかった。hsTnT 値は非造影 T1 マッピング ($r=0.35$; $P<0.001$) および非造影 T2 マッピング ($r=0.22$; $P<0.03$) と有意に相関した。重症患者の心内膜生検では活動性のリンパ球による炎症が認められた。このように非造影 T1, T2 は COVID-19 関連の心臓病理の判別に有用と思われた。さらに、心臓の所見は 60 例で継続しており、これは既往症や重症度さらには急性期の経過や診断からの経過時間とは関連がなかった。これらの結果から、より長期の経過観察が必要と考えられた。

文献

- 1) Lindner D, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confined COVID-19 autopsy cases. JAMA Cardiol. July 27, 2020.
doi: 10.100/jamacardiol.2020.3551
- 2) Puntmann VO, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. July 27, 2020.
doi: 10.100/jamacardiol.2020.3557.

2.3 重症 COVID-19 患者では I 型インターフェロン活性が損なわれ炎症反応が過剰になる

パリ大学内科・心臓血管研究所の Terrier らのグループによる COVID-19 の重症患者における過剰免疫状態の原因を臨床例で解析した論文です (UTD-18,19 を参照)。

COVID-19 では比較的若年であっても合併症 (高血圧、糖尿病、肥満など) を有することで病態が重篤化する。この病態には 2 段階の進展が見られ、軽症から中等症の患者が発症後 9 から 12 日で急激に悪化するという経過をたどる。その際、胸部 CT 所見はすりガラス陰影を呈し、リンパ球減少、プロトロンビン時間の延長、D-dimer の上昇などが認められる。血中の急性期反応物質の劇的な上昇から、炎症反応の制御ができなくなり炎症促進ならびに抑制メディエーターの不均衡が生じ、最終的には組織に白血球が蓄積し ARDS に至る。この過程における免疫学的な特徴や分子機構についてはほとんど分かっていない。

そこで、診断が確定し、抗炎症治療を受けていない COVID-19 患者 50 例を軽症、重症、重篤例に分け、発症後 8 から 12 日の血液検体を用いて免疫細胞の形質の詳細な検討、質量サイトメトリーを用いた単一血液細胞のトランスクリプトミック解析、サイトカイン測定を行った。

その結果、以下の点が明らかになった。

- 1) これまでも報告されているように、リンパ球減少が重症・重篤例で顕著に見られ、これは T 細胞のアポトーシスによるものであった。
- 2) 重篤者では NK 細胞が減少し、B 細胞、単核球が増加していた。
- 3) すべての白血球を集めて遺伝子発現を調べ、自然炎症に関わる遺伝子発現と INF (type-I, -II) に関する遺伝子発現について主成分分析を行うと、発症 10 日目で軽症～中等症患者を重症、重篤例から分けられた。
- 4) この解析から、I 型インターフェロン (type-I INF) に対する反応が高い患者は軽症になり、低い患者は重篤化することがわかった。また、type-I INF シグナルが低下しているグループでは血中ウイルス量が減少しない。ところが試験管内で刺激を行うと重症患者の細胞も反応することから、type-I INF 刺激自体が低下していると考えられた。

- 5) 血中の type-I INF が重篤者では強く抑制されている一方、NFκB 経路により炎症反応は過剰になっており、IL6 や TNF-α のような炎症性サイトカインは上昇している。これには、自然免疫がウイルス RNA に刺激されている場合 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) と、細胞障害に伴う場合 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) がある。興味深いことに、LDH の増加も病状の進行と相関しており、細胞死と関連するキナーゼである (RIPK)-3 との相関が見られた。
- 6) サイトカインストームは自然免疫細胞すなわち好中球や単核球の流入から始まるので各種ケモカインとその受容体の解析をしたところ、好中球ケモカイン CXCL2 の発現は重症度と相関がなかったが、その受容体である CXCR2 は重症、重篤患者で増加していた。
- 7) 重症例では血中好中球の増多や単核球遊走因子である CCL2 およびその受容体 CCR2 の増加が見られ、血中の単核球は減少していた。

これらの結果から、血中の type-I INF の減少は、PAMPs と DAMPs とあいまって COVID-19 が重篤化する兆候であり、ハイリスク集団を特定することができる。また、重篤患者の治療として INF の投与や IL-6, TNF-α を標的としたものが考えられる。

文献

- 1) Hadjadj J, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science* 369:718-724, 2020.
doi: 10.1126/science.abc6027.

2 4 特殊な病態 1 甲状腺炎・甲状腺中毒症

甲状腺は、喉仏の下の喉の根本にある蝶形の臓器で、体内では甲状腺ホルモンを通じて重要な働きをしている。それは、代謝の維持、妊孕（にんよう）性、消化などで、この臓器に障害をきたすと体重増加、集中力の低下、不妊、心臓疾患などの原因になる。

イタリアの Muller ら¹⁾は、2020年の3月から4月における HICU で集中治療を受けた 85名の Covid-19 患者の甲状腺ホルモンのデータを前年の 78名と比較し、前者は 13例（15%）の患者で甲状腺中毒を認めたのに対し、対照群は 1例で有意差を認めた（ $p=0.002$ ）。このように、SARS-CoV-2 による Covid-19 の病態には非定型的な甲状腺炎があると考えられ、甲状腺の炎症により甲状腺中毒が起こると考えられる。ウイルス性の甲状腺炎は亜急性甲状腺炎をきたすが、どのウイルスが原因かは不明であり、SARS-CoV-2 もこの限りではない。しかし、Covid-19 による甲状腺炎では、サイロキシン(T4)は高値であるがトリヨードサイロニン(T3)は低値であり、通常のウイルス性のものと異なる。また、臨床症状としての頸部痛がなかった。甲状腺には ACE-2 受容体があるが、重症例で甲状腺炎がおこるものの軽症例では稀である（41例中 1例）。

イタリア Mazziotti らの研究²⁾では、300例のうち全身性の炎症をきたした重症例の 20%で甲状腺中毒を認めた。TSH の値は年齢($r=-0.27;p<0.001$)と IL-6 値($r=-0.41;p<0.001$)と逆相関を認めた。多変量解析では甲状腺中毒と関連する因子として IL-6 高値が上げられた (OR 3.25, 95%CI 1.97-5.36, $p<0.001$)。これらの甲状腺炎は一過性のものであるが、ウイルス性の甲状腺炎の 5%~20%は慢性化し、甲状腺ホルモン薬を生涯にわたって内服する必要がある。

Muller らの検討では、ほとんどの患者は回復したが、甲状腺機能低下の患者（2例）では超音波上低エコーやモザイクパターンがあり、これは自己免疫性甲状腺炎とも考えられるので長期のフォローが必要であろう。Covid-19 から回復した患者ではときに心悸亢進、脱毛などの症状を認めることがあり、甲状腺ホルモンとの関連を調べる必要があるだろう。

一方、中国 Chen らの報告³⁾では病状が重いほど甲状腺ホルモンの異常（TSH と TT3 の低下）は認められたが、古典的な甲状腺炎の所見はなかったとしている。しかし、これらの患者は入院時の甲状腺ホルモンの採血をしておらず、すでにステロイドを内服していた。

Covid-19 と甲状腺炎との関連に対して否定的な意見もあり、肺の造影 CT 検査の際にヨードを注射する影響や、亜急性甲状腺炎は感染後 2～6 週後に発生することとも矛盾するとしている。Muller らはこれに対して反論しており、胸部 CT 検査では造影剤は通常用いないことや、Covid-19 の甲状腺炎自体も“非定型的”と言うべきであるとしている。甲状腺自体の問題ではなく、身体がホルモンに反応できない状況も考えられる。SARS で死亡した患者の剖検所見でも甲状腺炎の所見が報告されている⁴⁾ので、Covid-19 関しても甲状腺ホルモンの検査をする意義はあると思われる。とりわけ、患者が心悸亢進などの症状を訴えた時にはタイムリーな検査が必要であろう。

文献

- 1) Muller I, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 8(9):739-741, 2020. doi:10.1016/S2213-8587(20)30266-7
- 2) Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with Covid-19: The THYRCOV study. Eur J Endocrinol. 2020 EJE-20-0335.R2. doi:10.1530/EJE-20-0335.
- 3) Chen M, Zhou W, Xu Weiwei. Thyroid function analysis in 50 patients with Covid-19: a retrospective study. THYROID doi: 10.1089/thy.2020.0363
- 4) Wei L, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Human Path. 38(1):95-102, 2007. doi:10.1016/j.humpath.2006.06.011

2 5 特殊な病態 2 皮膚 PCR 検査から診断された症例

COVID-19 は全身臓器の疾患と考えられており、主として肺、腎臓、心臓に影響を及ぼす。この数ヶ月で異なった皮膚症状、例えばしもやけ様、血管炎様、蕁麻疹様といったものが COVID-19 患者で報告されている。Colmenero ら¹⁾は、7 例の小児（いずれも鼻咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陰性）のしもやけ病変の血管内皮細胞から SARS-CoV-2 を免疫組織化学的に同定した。今回、スイスバーゼル大学の Roider ら²⁾は、39°C の発熱と、全身性の一部血管炎様の所見を有し、手掌や足底につよい斑状湿疹をともなった 81 歳女性の症例を報告した。SARS-CoV-2 感染が疑われたので血液検査を行ったところ、CRP は上昇(248 mg/L)し、リンパ球は減少(7.7%)し、血清梅毒反応は陰性であった。鼻咽頭ぬぐい液での SARS-CoV-2 の PCR 検査(Roche 社)は陰性であった。2 日後に皮膚病変の 4mm 全層パンチ生検を左側腹部から行ったが、組織学的所見として基底角化層の苔癬化皮膚炎をともない、リンパ組織球の真皮上層血管周囲への浸潤は稀であった。リンパ球性の血管炎や微小血栓は認められなかった。さらに 2 週間後になると患者の皮膚症状は次第に軽快した。6 週間後の血清抗体検査 (Roche 社)は陰性であったが、皮膚 PCR 検査で少ないコピー数ではあるが SARS-CoV-2 が検出された (37 per 1x10⁶ human RPPH1 copies)。この症例は、現在の SARS-CoV-2 診断検査の欠点を指摘するという点で重要である。現在の PCR や抗体検査の感度、特異度は高いが、適切に採取されなかった鼻咽頭ぬぐい液の検体の多くは偽陰性を呈するとされる。われわれの今回の検討の様な血清抗体値の上昇が見られないのは、一部の COVID-19 患者では液性免疫が確立されないことを意味する。これは、ほかのコロナウイルス感染でも見られることである。今回の様な皮膚病変に対する SARS-CoV-2 PCR の追加検査は感染者数の実数を把握する上でも役立つ。また、患者はどの時期に免疫を得るのかに関してさらなる検討が必要であり、これはワクチン開発や集団免疫獲得といった概念からも重要である。

足趾のしもやけ様皮膚所見は、“COVID toe”ともよばれ、以前より COVID-19 患者で指摘されていましたが、SARS-CoV-2 との関連は否定的で偶然の一致という報告がつづきましたが、Colmenero らの小児例の報告¹⁾で免疫組織化学的、電顕的にウイルスの存在が確認され、この報告もそれを支持するものです。

文献

- 1) Colmenero I, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilbrains: histopathological, immunestochemical and ultrastructual study of seven pediatric cases. *Br J Dermatol.* June 20 2020
doi:10.1111/bjd.19327.
- 2) Muehleisen B, Mueller S, Navarini AA, Tzankov A, Roider E. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. *Lancet.* August 13, 2020 doi:10.1016/S0140-6736(20)31754-2.

2.6 小児とコロナウイルスの感染について

最近発表された米国の非営利団体である KFF(Kaiser Family Foundation)からの報告¹⁾を紹介します。

要 旨

米国では、学校が再開するまで数週間となったが、連邦政府は生徒が登校することを推奨している。しかし、COVID-19 が小児に及ぼす影響や小児が感染（他の人にうつす）に果たす役割については多くの疑問が残されている。実際、米国でみられる程度に地域での流行がある他の国では、十分な検査や接触者追跡には限界があることもあって学校再開には至っていない。

これまでの最新のデータをまとめた結果、小児の COVID-19 感染では症状がないことが多く、重症ケースも少ないことが（一部は重篤化するが）わかっているが、一方で他の小児や成人に病気をうつすことも知られている。

まだ不明な点は、小児が成人より感染しにくいのかということ、またもし感染した場合、どのくらいの頻度やどのくらいの範囲で他の人に感染させるかということである。また、感染性には年齢による勾配があり、若い子供ほど他の人にうつすことは少なく、より大きな子供は成人と同じくらい他の人を感染させる。

学校を再開した他の国では、概して学校レベルでの爆発的な感染の増加はみられていない。再開したほぼすべての学校で米国より少ないレベルの地域での感染流行があり、検査や接触者追跡の能力にも余裕がある。さらに、学校や小児に関連する疾患のクラスターも報告されている。

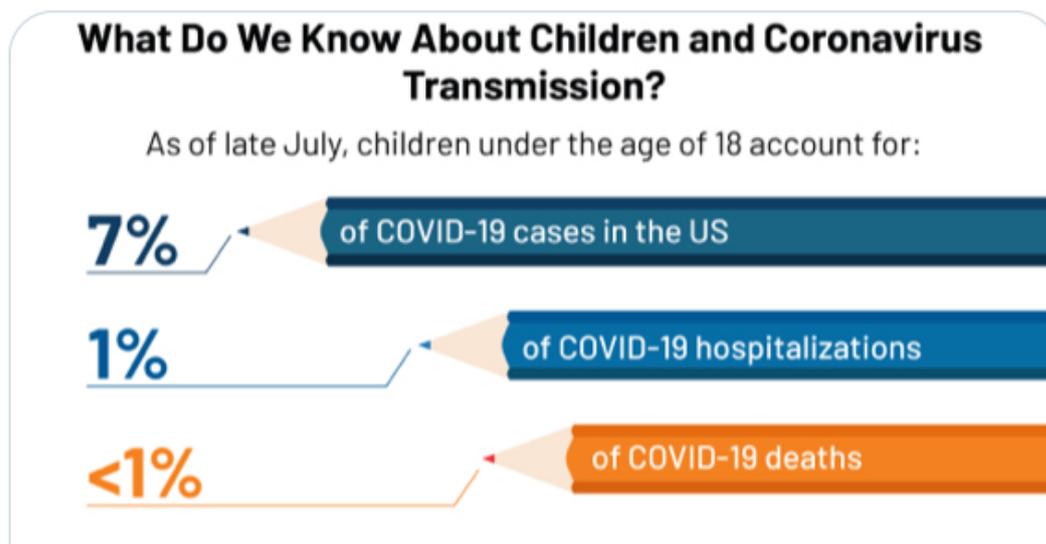
これらの事実から、米国の多くの州のように、すでに広範囲の地域での流行があるところでは、学校再開にともなうさらなる感染流行のリスクがあるのは明らかであり、登校による授業のメリットと学校再開にともなう感染リスクを十分に考慮する必要がある。

はじめに

米国の政策当局は、学校やデイケアを再開させるべきか、再開させるとしてもどのように行うかを決定するのに奮闘している。同時に、子供の親や介護者は感染リスクと登校させることの利点をはかりにかけようとしている。KFFが行った全米のアンケート調査では、多くの親、学校の先生やスタッフは学校再開によりコロナウイルスに感染することを恐れており、再開は待ったほうが良いのではと考えている。

学校再開まで数週間しか残されていないが、ホワイトハウスではここ何ヶ月間か学校再開と登校が必要であることを強調しているが、最近ではより柔軟な対応も支持している。米国疾患予防管理センター(CDC)は最近学校長、親、介護者向けの登校判断のためのガイダンスを更新しているが、同時にこの秋に再開する学校に子供を登校させることは非常に重要だとも述べている。CDCによれば、「決定的な研究結果はないが、事実から考えられることは、登校は学生にとってもっとも関心の高いことであり、それは重要な職場と同様、適切な緩和策の範囲内であれば、である。」

しかし、多くの広範囲の学校区、とくに感染が広まっているところでは、ウイルスが生徒や先生、職員や家族に影響を及ぼすことから、登校よりはオンライン授業を望むむきもある。われわれの最近の分析では、健康状態や年齢という観点から 150 万人の教師が COVID-19 の重症化のリスクを負うことになる。加えて、就学児童と同居している何百万人もの高齢者も同様である。登校や児童のケアを決定する奮闘は、現在蔓延している COVID-19 のもつ複雑な側面、すなわち、ウイルスが子供に及ぼす影響や、子供がいかに感染に関与しているかを理解することを反映している。これに関しては多くの研究者がこの問題にとり組んでいるわけであるが、理解はまだ不十分である。ここでは、発表された論文や有識者の見解から、小児とコロナウイルスの何がわかっていてどのような情報が不足しているかを要約する (図 1)。



Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)は342例で6例の死亡がある(CDC)
 図1 米国における COVID-19 の小児例のデータ: 米国での18歳以下の感染者は7% 入院する割合は1% COVID-19による死亡は1%より小さい (courtesy of Eric Topol)

COVID-19 と小児に関するこれまでわかっている事実

1) 疾患の重症度は小児では明らかに軽症である一方、一部は重篤化する。

どの年齢層の小児も感染することがあるが、現時点で明らかなのは、小児の感染例では成人より症状が軽いということである。とくに小さな子供では COVID-19 による死亡や重症化は成人と比較して少ない傾向にあるが、10歳より高い年齢では地域によっては成人と変わらないとする報告もある。最近のレビューによれば、10歳より下の小児は成人と比較して感染性が有意に低いものの10歳以上の場合はそうではないと述べている。生物学的な説明として、小児ではウイルス侵入の鍵となる受容体(ACE-2)の発現が上気道で少ないことや、風邪による交差免疫の可能性もある。しかしながら、この現象を完全に理解するためにはさらなる研究が必要である。

2) 小児は他の人に感染させることができるが、その頻度や伝播の範囲に関する証拠が必要である。

この件に関しての証拠は弱く、ときに矛盾した結果が出ている。例えば、小児の鼻咽頭のウイルス量は成人と同様であり、このことから感染性は成人と

同様である可能性がある。明らかに、小児から小児へ、小児から成人への感染がおこる。しかし、小さな小児が家族内や他の環境で感染源になる可能性は成人と比べて低い。多くの報告で、小児と成人の間の感染は、成人から小児に移るものであって、その反対ではない。韓国からの詳細な検討では、感染伝播のリスクには年齢の勾配があり、成人や、10歳以上の小児と比べて10歳未満の小児は感染を起こしにくいという。研究をおこなうことや必要な情報を得るのが難しい原因としては以下が挙げられる。

- 小児が検査を受ける機会が成人に比べて少なく、その検査も有症状（それも重症）の人に集中しがちであり、小児は症状が少なくあっても軽い。
- 小児は症状がないことが多く、接触者追跡の対象になりにくい。そのため、感染が気づかれない。
- 小児の社会との接点は成人のそれと異なり、他人との密接な接触は均一ではない。このことで、小児と成人との間の伝播の比較が複雑になる。一方で、小児は成人よりも学校やデイケアが休みのときには成人と比較して接触の機会が少ない。一方で、学校やデイケアではより密接な接触をすることもある。

学校での感染拡大

- 1) 多くの国で学校が再開されているが、爆発的な感染拡大を経験していない。その多くの国の地域での感染拡大は米国より少ないが、検査や追跡能力は高い。

多くの国でロックダウン後に学校やデイケアが再開されたが、ほとんどの国では再開後の感染の拡大は見られず、これは地域での感染拡大が現在の米国に比べて少なく、検査体制や追跡能力が高いためである。表1で米国と学校を再開した他の13ヶ国との比較を、1) 7日間の平均患者数、2) 人口100万あたりの感染者数、3) 検査陽性率をもとにおこなった。学校を再開したどの国においても1)~3)の指標は米国よりも低かった（日本の3)の数値を除く）。例えば、韓国では6月8日に学校を再開したが、7日平均でわずかに44例の感染例があっただけである。これは、人口100万あたり0.9人で、検査も普及しており陽性率は0.3%である。接触者追跡調査も機能しており、学校での感染勃発に素早

く対応した結果である。これに対して、米国では、1日の感染者数は65,000人を超え、陽性率は8%である。フィンランド、アイスランド、ニュージーランドやベトナムは同じように学校を再開しても感染者数が少なく、今のところ学校からの感染拡大は避けられている。

国名	学校再開日	感染者数/日	人口 100 万あたり感染者数	検査陽性率 (%)
	2020 年	7 日間の平均	7 日間の平均	7 日間の平均
米国	---	65,750.4	198.6	8.3
ベルギー	5/18	291.3	25.1	2.1
デンマーク	4/15	205.7	35.3	6.2
フランス	5/11	1,110.9	17.0	1.1
ドイツ	5/4	1,140.3	13.6	2.4
ギリシャ	6/1	5.6	0.5	0.1
イスラエル	5/3	126.7	14.6	1.4
日本	4/24	439	3.5	8.7
韓国	6/8	44.4	0.9	0.3
ニュージーランド	5/14	1.1	0.2	0
ノルウェー	4/20	93.3	17.2	3.8
スイス	5/11	57.1	6.6	1.3
台湾	2/25	1.1	0.0	0.2
ベトナム	5/18	4.6	0.0	0

表1 学校再開 主要データの米国と他国との比較

2) 一方で、学校に起因する感染拡大がいくつかの国でおきている。

学校に起因する感染拡大が抑えられている国ばかりとは限らない。例えば、カナダ、チリ、フランス、イスラエルなどでは感染拡大がおきている。これらは時として甚大な規模であり、再開鎖を余儀なくされている。例えば、イスラエルでは何回かの感染拡大が起き、とくに高校の授業再開時に13.2%の生徒が感染を起し、16.6%の教職員やこれに起因した地域の感染拡大がおきている。他の諸外国は、米国に比べて表1の1)~3)が低い状況で学校全体のシステムを再

開しているが、社会的な距離はほとんどとらず、他の緩和策とともに行っている。スウェーデンでは16歳以下の学校閉鎖は全く行われなかったが教育専門家の報告では、教師の感染リスクは一般より増えることはなく、地域の感染拡大は学校再開と関係なかった。学校での感染拡大や教師の死亡もあったが、検査や接触者追跡が不十分であったこともあり教訓が得られなかった。学校と同様に、デイケアでの感染拡大も米国のカリフォルニア州やテキサス州で報告されている。

結 語

これまでの事実から、小児は成人に比べてCOVID-19による重症例は少ないものの、感染力を有する。どの程度の小児が、とくに若い年齢が感染を起こし、他の人に感染させる力があるのかは明らかではない。米国の各州のように、すでに広範囲の地域での感染が発生しているため、学校再開による感染拡大のリスクは大きく、とくに検査や接触者追跡が限られている地域で明らかである。登校による利点と学校再開によるリスクを比較した慎重な判断が求められる。

文献

- 1) Michaud J, Kates J. What do we know about children and coronavirus transmission? July 29, 2020.
<https://www.kff.org/coronaviruss-covid-19/issue-brief/what-do-we-know-about-children-and-coronavirus-transmission/> (2020/08/20 検索)

* 本文中の引用箇所（検索サイト）は省略しています。

27 高度看護施設における居住者とスタッフの SARS-CoV-2 発症前感染：リアルタイム PCR と血清抗体検査による結果

日本でも高齢者施設における SARS-CoV-2 の集団感染が報告されています。この感染症(COVID-19)は、感染していても症状がない場合や、発症前に感染力を有することから、感染者を発見し隔離するためには、感染が広まっている地域で全体検査を施行する必要があります。今回、高度看護施設における感染状況について、米国ハーバード大学ブリガムアンドウイメンズ病院からの報告¹⁾を紹介します。

背景

高齢者や慢性疾患を有する人々は COVID-19 による死亡の高リスク群である。地域あるいは国の公衆衛生機関は、2020 年 3 月に集合施設に居住する高齢患者を守るために、面会の禁止、スタッフや居住者の健康スクリーニングなどの規制を導入した。これらの導入にもかかわらず、高度看護、長期療養施設における SARS-CoV-2 感染率は高いことが報告されている。長期療養、短期療養の高度看護施設において、無症候と考えられる患者およびスタッフの網羅的な検査の結果を報告する。居住者およびスタッフのうち何人かは同時に SARS-CoV-2 に対する血清抗体検査を施行した。

方法

マサチューセッツ州にある 142 床の高度看護施設には、短期療養、長期療養、および認知症ケアユニットがあるが、それらを州の COVID-19 リハビリテーションセンターとして使用するために現在の利用者を移動させることになった。この決定時には、利用者およびスタッフの中には COVID-19 確定および疑わしい例はなかった。同様の施設での無症候性感染の報告が相次いでいたため、マサチューセッツ州公衆衛生局の指導により、SARS-CoV-2 の全例検査が行われた。2020 年 4 月 1 日に 6 名の医療補助が 97 名全例の鼻咽頭ぬぐい液の採取を行った。4 月 5 日には 6 名の医療補助と 1 名の医師がはじめ SARS-CoV-2 陰性とされた 45 名の再検査を行った。これらの居住者のうち 31 名は血清抗体検査も受けた。4 月 6 日に 6 名の医療補助と 2 名の採血者が 97 名のスタッフの鼻咽頭サンプルと 84 名のスタッフおよび 25 名の居住者の血液サンプルを採取した。

採取時には感染予防ガイドラインに従って、N95 マスク、眼の保護具、手袋、液体の浸透しないガウンの装着を行った。

検査方法

SARS-CoV-2 核酸に対する PCR は、4 月 1 日には米国食品医薬品局 (FDA) の緊急使用許可 (EUA) をうけた研究所で開発されたものを使用した。4 月 5 日と 6 日には、FDA EUA Cobas® SARS-CoV-2 test (Roche)を使用した。いずれの検査法でも技術的な感度は 100% (SARS-CoV-2 ウイルス >5,000 copies/mL)であり、臨床的な感度は、有症状の入院患者の発症 5 日後の鼻咽頭ぬぐい液で >90%であった。

SARS-CoV-2 特異的な IgM, IgG 抗体の検出には市販の LFA (Biomedmics, Jiangsu Medomics, China)を用いた。この検査の感度は、発症 12 日以降で >90%であり、特異度は IgM, IgG それぞれ 99.47%, 99.74%であった。

結果

1) 居住者の検査

初回検査時の居住者の平均年齢は 83 歳 (54-102 歳, IQR 61-98 歳) であり、28%は男性であった。毎日の症状スクリーニングでは初回検査時には全ての居住者は無症状であった。20.6%の居住者は慢性呼吸器疾患を有していた。

4 月 1 日の検査では、97 名の居住者のうち 52 名 (53.6%) が PCR 陽性であった。1 例は Ct 値が高く偽陽性と考えられた。認知症ケアユニットの陽性率 (75.0%)は短期療養(53.3%)、長期療養(34.3%)と比較して有意に(p<0.01)高値であった。

初回陰性とされた 45 名を 4 月 5 日に検査したところ、31 名 (69%) が陽性となった。前回陽性患者 1 名をうっかり再検したところ、やはり陽性であった。これらの結果をまとめると、97 名の居住者のうち 85%が PCR 陽性であった。平均 Ct 値は 4 月 5 日(20.8, 95%CI 10.0-22.6)のものは 4 月 1 日(23.3, 95%CI21.3-25.3)と比較して有意に(p<0.05)低値であった。4 月 1 日の 2 週間前に施設に転入した 3 名はすべて陽性であり、平均 Ct 値はそれぞれ 41.1, 29.1, 20.4 であった。

56 名 (58%) の居住者が血清診断を受けた。45 名 (80%) は IgG, IgM とともに陰性であった。1 名が IgM 陽性で IgG が陰性であったが、この居住者の PCR

は2回とも陰性であった。抗体のプロファイルと PCR の結果との相関はなかった。

最初の検査から2週間後には30名の居住者(30.9%)が死亡した。このなかでPCR陽性者は24名(80%)であった。

2) スタッフの検査

4月6日に97名のスタッフ(総スタッフの66%で平均年齢45歳)の検査が行われた。その結果、36名(37.1%)がSARS-CoV-2陽性であった。

平均 Ct 値は居住者コホートと差がなかった(22.4, 95%CI 20.9-23.9)。84名中80名(95.2%)で抗体検査は両方とも陰性であった。1名がIgG, IgMともに陽性であったが、PCRは陰性であった。

考 察

SARS-CoV-2 では、無症候性や発症前の感染が報告されている。しかしながら、無症候性集団における網羅的な検査は一般的ではない。今回の検討で、症状がない居住者の集団施設におけるSARS-CoV-2が広く存在することが明らかになった。今回の検討では、陽性率は居住者ではじめ53%で再検の結果85%に上昇し、スタッフでも40%が陽性であった。このような看護施設や集団施設における無症候、感染前居住者の高い陽性率はこれまでも米国各地で報告されている。

重要な点は、これらの施設では面会制限や居住者およびスタッフの健康管理を厳重に行っていたことである。加えて、感染予防指針としてマスクの着用、手指衛生を行っていた。居住者が部屋を出るときにもマスクの着用が義務付けられていた。新規入居は厳格に制限されており、検査の2週間前に3名の入居があったのみである。さらに、高頻度の陽性率が明らかになった後でも、陽性患者の追加検査がなされた。

このような高い陽性率の理由には幾つかの可能性がある。社会的距離をとる方針であっても、患者の動きを制限することが難しいこともあって居住者は互いの接触を続けた。とくに、認知症ケアユニットでは距離をとることは困難で、これが高い感染率に寄与しているかもしれない。また、慢性呼吸器疾患の患者が多いので、症状が発見できなかった可能性も残る。

警戒すべき点は、スタッフの40%が陽性であったことである。1名のスタッ

フで抗体検査が両方陽性で PCR が陰性だったものは、感染の既往があったと考えられる。介護スタッフは感染伝播の原因になることが知られている。このため、スタッフがウイルスを持ち込み広めた可能性がある。スタッフは職を失う恐れから、症状を報告するのをためらったかもしれないし、兼職している場合は施設間の感染拡大を促進する可能性がある。さらに、PPE 着脱の訓練が不十分なことが影響しているかもしれない。PPE の適切な着脱が求められていても、確実に行われているかはわからない。国の CMS 調査によれば、看護施設での手洗いは 36%がガイドラインにそっておらず、25%が適切な PPE の扱いをしていなかった。

比較的多くのウイルス量があったにもかかわらず居住者やスタッフともに抗体産生がほとんどみられなかった。このことから、感染の初期、おそらくは症状の出る前に検査が行われたと考えられる。現在のところ、無症候、発症前患者における抗体検査の臨床的感度は明らかではない。しかしながら、感染拡大の初期段階での抗体検査の使用は限られる。

限 界

今回の単一施設での結果はすべてにあてはまるものではないが、同様の結果が報告されている。さらに、死亡原因のデータは限られたものであった。今回検討した集団は無症状であったがこれを確認することは実際には難しい。多くの居住者の認知機能は低下しており、もともとの呼吸状態もよくない。このため、症状が見逃されていることも否定できない。感染爆発の初期にはなかなか検査を受けられず、任意のスタッフ検査も行われなかった。スタッフの 66%しか検査に参加しなかったため、症状が心配なスタッフが検査に応じたとすれば陽性率は過大評価ということになり、検査当日に都合が悪かったなどの理由があるとすれば過小評価ということになる。

結 論

集合施設で COVID-19 が発生した場合は厳重な警戒が必要である。PPE の使用のような感染防止の重点的な介入が必要になるが不十分になりがちである。感染者の早期発見とスタッフによる感染拡大を阻止するために看護施設の居住者やスタッフなどの広範囲の検査が考慮されなければならない。ワクチンや治療薬ができるまでは、検査件数を増やすことや緻密な感染防止策、高度なケア

プランニングが感染しやすい集団のケアの基本である。症状をスクリーニングするだけではもはや十分ではないのである。

高齢者施設では外部からのウイルスの持ち込みが問題となり、これを媒介するものとして新規入居者（退院患者含む）、面会者、スタッフ（直接の介護者のみならず出入業者すべて）がウイルスを持ち込み感染拡大につながる恐れがあります。現に、川崎市でも退院患者が施設内で感染を広めてしまったケースが報告されています。無症状、発症前の感染者を見つけるには全例検査しか方法がありません。とくに、高齢者は認知症があり、慢性呼吸疾患を有することも多く発見が遅れがちなのは他の疾患でも同じです。また、PCR 陽性の 80%の患者が 2 週間後には死亡していたことから COVID-19 が死因である可能性は高く、もともと重篤化リスクの高い人たちが利用しているだけに、発症後にはアドバンスケアプランニングを含めた対応が必要と考えられました。

文献

1) Goldberg SA, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 amongst residents and staff at a skilled nursing facility: results of real-time PCR and serologic testing. Clin Infect Dis. 2020 July 15;ciaa991
doi:10.1093/cid/ciaa991.

* 本文中の引用箇所は省略していますので、詳細は原著を参照してください

2.8 避難便における SARS-CoV-2 の無症候性感染

無症候性感染に関して、航空機による感染伝播の可能性を示唆した韓国順天郷（スンチュンヤン）大学校 Bae らの報告¹⁾を紹介します。

COVID-19 有症状患者の航空機による感染がおこることは確実であるが、無症候性感染者からの感染が存在するかは結論が出ていない。今回、イタリアミラノから韓国への避難便において確認された 6 名の無症候性感染者のコホート研究について報告する。韓国軍医療部隊レビューボードは研究計画を承認し、倫理委員会は COVID-19 緊急事態のデータ収集の必要性から、文書による同意を断念した。

研究内容

2020 年 3 月 31 日 310 名の乗客がイタリアミラノから韓国仁川（インチョン）空港へ避難便にて帰国した。この措置は、WHO の勧告に準拠した韓国疾病予防管理センター(KCDC)の厳しい基準にもとづいて行われた。乗客はミラノ空港到着時に、KCDC から派遣された医療スタッフによる診察、問診、体温測定などを空港の外で受けた。この時点で症状のある 11 名が除外され、搭乗を許可されなかった。乗客は搭乗前に N95 マスクを配布され、客同士の距離は 2m をたもち、搭乗中も食事とトイレ以外ではマスクを着用した。11 時間の飛行のちに航空機は韓国仁川空港に到着し、残り 299 名の乗客はすべて、韓国政府によって用意された検疫施設で 2 週間別々に隔離された（図 A）。

医療スタッフによる 1 日 2 回の診察では検温と症状の有無を確認した。RT-PCR は隔離 1 日目(4/2)、14 日目(4/15)に行われた。無症候性感染者とは、PCR 検査で陽性が確認されたのにもかかわらず 14 日間症状のないものとした。299 名の年齢の中央値は 30.0 歳であり、44.1%が男性であった。その結果、6 名が 1 日目で陽性となり、病院で経過観察された。結果的に、この 6 名は 14 日間無症状であり、無症候性感染者と判断された（図 B 赤丸）。隔離 14 日目の検査で 28 歳の女性が陽性と診断された（図 B 青丸 E40）。この女性は、基礎疾患はなく 8 日目から咳嗽、鼻汁、筋肉痛があり 14 日目に病院へ移送された（図 C）。この女性は、渡航前の 3 週間は自宅で待機しており、公共交通機関も利用しなかった。また、搭乗中は食事とトイレ以外は N95 マスクを装着していたが、3 列前

(G37)の無症候性感染者とトイレを共用していた(図 B)。他の無症候性感染者とは接触がなかった。残り 292 名は隔離 15 日目に解放された。また、乗務員 10 名と KCDC のスタッフ 8 名も隔離されたが、1,14 日目の検査では陰性であった。この結果をさらに確認するために、205 名が搭乗した 4 月 3 日の避難便についても同様の検討を行った。その結果、2 名が 1 日目の検査で陽性となり、1 名が 14 日目で陽性となり、無症候性感染者は 3 名であった。

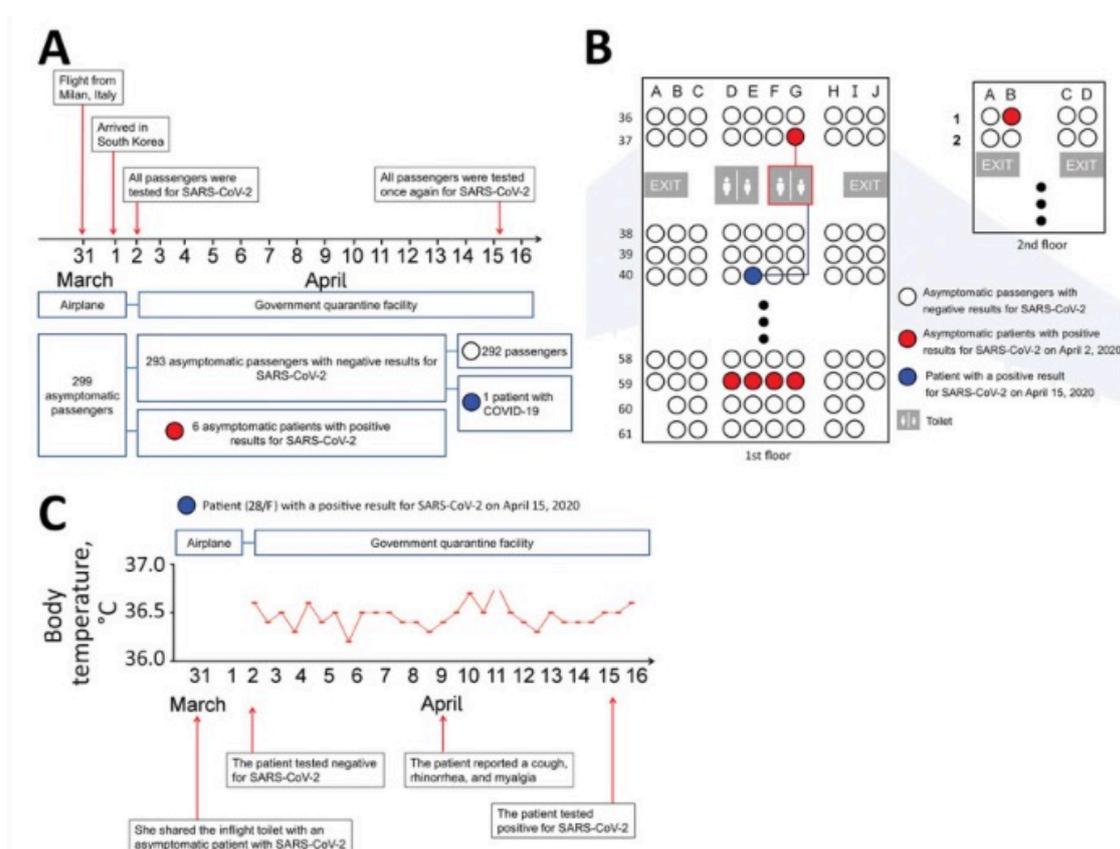


図 A:避難便の搭乗者の経過 B:搭乗者の座席と感染者 C:発症者の経過

結 語

飛行機による感染は、インフルエンザや SARS では感染者の近くに座っていることがリスクファクターであることがわかっている。 空気感染も問題となるが、飛行機の換気システムで採用されているのは高効率粒子除去フィルターであるので、現在では考え難い。 搭乗や下船の際の汚染された物体表面やヒトとの接触感染が最も考えられる。 SARS-CoV-2 では発症前であっても感染を引き起こす可能性があり、発症前や無症候性感染者から伝播が問題となる。今回の、

発症患者では、無症候性感染者と共有したトイレでの感染が最も考えられたが、出発前にすでに感染を起こし、長い潜伏期間を経て発症した可能性も否定できない。われわれの結果から、搭乗に際しては、1) マスクの着用(N95)、2) 接触予防策として手指の衛生、3) 身体的距離(physical distance)を保つことに十分注意する必要がある。

今回の検討により、航空機における無症候性感染者による感染伝播に関してのエビデンスの高い研究結果が得られた。COVID-19 の感染を広げないためにも、航空機を利用する際には厳格な世界規模の規制(stringent global regulation)が必要である。

公共交通機関における感染伝播（とくに無症候性感染）の問題は、これから移動を再開していく上で解明されなければならない問題です。満員電車における飛沫の飛び方などのシミュレーションもよいのですが、移動の再開にあたって安全なのか乗らないほうが良いのかという科学的・疫学的な根拠がぜひとも欲しいところです。

文献

- 1) Bae SH, Shin H, Koo HY, Lee SW, Yang JM, Yon DK. Asymptomatic transmission of SARS-CoV-2 on evacuation flight. *Emerg Infect Dis.* 26(11), 2020.
doi:10.3201/eid2611.203353

*本文中の引用は省略してあるので、原著を参照してください。

29 2020年2月に日本の横浜で検疫を受けたクルーズ客船における COVID-19 の疫学

横浜港で停留し検疫を受けたクルーズ船、ダイヤモンド・プリンセス号での COVID-19 集団感染は記憶にあたらしいところですが、日本の「専門タスクフォース」(国立感染症研究所)による英語論文¹⁾が最近になって公開されたので紹介します。

2020年1月30日 WHO の局長は、COVID-19 の爆発的感染が、国際的な公衆衛生上の緊急事態であることを宣言した。その3日後、香港の保健当局は日本に対し、1月19日に発症し、横浜まで運行中のクルーズ船から1月19日に香港で下船した1名の患者が、2月1日に COVID-19 であると診断されたと警告した。この船は、1月20日に横浜を出港し、途中香港、ベトナム、台湾を経由して再び横浜へ戻る途中であった。日本の当局は、この船の船長に横浜港で停泊するよう指示し、乗客の下船を許可しなかった。この当時、乗客 2,666 人と乗務員 1,045 名の計 3,711 名が乗船していた。2月3日、保健当局は医務室の健康記録から、症状のある患者を調べ、喀痰サンプルを収集した。2月5日にはこれらのうち1名から RT-PCR により SARS-CoV-2 が検出された*1。2月5日の午前7時に、すべての乗客が14日間船内にとどまることや、この期間中にも乗客が他の確定診断がついた者と濃厚接触をした場合は延長される可能性があることが告げられた。3月8日現在で、計 696 名の COVID-19 患者が報告された*2。本研究の目的は、このクルーズ客船における感染拡大の疫学を明らかにし、COVID-19 の広い理解と世界規模の爆発的感染の対応措置について述べることである。

研究デザインと方法

2020年2月5日から24日にかけて隔離措置を受けて乗船していたすべての人を対象に、疫学的解析を記述的並びに解析的な統計手法を用いて行った。これらの解析は、東京の国立感染症研究所の承認を受けた。

3,711名の乗員は、2月3日に船が横浜に到着した際に、クルーズ船の所有者により登録され乗船した。2月5日に、乗客は同室者とともに隔離された。客室の乗員数は1から4人部屋であった。デッキや区画ごとに、乗客は60分デッキ

に出ることを許可されたが、マスクを着用し、何かに触れることは禁止され、他の人との距離を 1m 取ることを教えられた。この間、乗客の様子はモニターされ、30 分間隔でそれぞれのグループが来る毎に、区域の消毒がなされた。部屋の掃除は中止された。食べ物や新しいリネンは、乗務員により船室のドアまで届けられた。汚れた皿やリネンは、乗務員がドアのところで回収した。クリーンサービスとダーティサービスは別の乗務員によって行われた。

乗務員は、仕事以外は部屋にとどまるよう指示された。仕事内容や身分により、乗務員の部屋は 1 人から 4 人部屋であった。日本の保健当局から、乗員に PPE が配布され、着脱方法が教えられた。

2 月 7 日に当局は乗客に体温計を配布し、定期的に体温測定をするよう指示された。これは乗務員にも同様に行われた。船内には「発熱コールセンター」が設置され、37.5°C 以上の発熱がある場合には連絡するよう告げられた。発熱ないしは呼吸器症状のある乗客から喀痰サンプルが取られた。RT-PCR 陽性者は COVID-19 患者とした。これらの人々はすみやかに下船し、国内の隔離施設に移送された。

COVID-19 確定患者の同室者は濃厚接触者として、接触した日からさらに 2 週間の隔離をおこなった。陽性患者と濃厚接触して検査でも陽性であった乗客は国内の隔離施設に移送された。検査で陰性であった場合は、隔離下に船内にとどまった。感染拡大の初期には検査の件数に制限があったので、濃厚接触した有症状の人だけが検査を受けた。日本の検査体制が拡充してきた頃には、検査対象は、陽性者との接触がある人から（高齢者を優先として）乗客全員検査と変わっていった。乗客のうち、別の原因で重篤な状態になった場合（心筋梗塞など）は、船から病院へと移送され、SARS-CoV-2 の検査を受けた。隔離から解放される条件は、14 日の観察期間中に感染者との濃厚接触がないこと、発熱や呼吸器症状がないこと、14 日間で 1 回以上の検査陰性である（陽性がない）場合とした。

本論文のデータとしては、RT-PCR の結果、乗客名簿からの情報（年齢、性別、出身国、同室者の数、乗客や乗務員の等級）、症状のデータ（症状の有無、発症日、重症化など）である。COVID-19 確定症例とは、症状の有無にかかわらず、乗船期間中に一回でも RT-PCR が陽性であった場合と定義した。また、有症状者とは、喀痰サンプル収集時に COVID-19 に関連した発熱、咳嗽、などの症状がある場合とした。

乗客のパスポートから出身国別の検討をした。2月5日現在 WHO へ報告した数を症例数として用いた（0例、1-5例、5例より大）。

解析には記述的統計を用い、2月5日現在の乗客名簿の数字を分母とした。乗客や乗員の隔離期間が異なるため、多くの解析では、独立した集団として扱った。また、西浦らの報告（未発表）に基づき発症間隔は4日として2番目、3番目の患者に割り付けた。

空間的な解析をするために、確定例につきデッキをまたいだ解析をした。また、割り当てられた客室ごとの乗客及び乗務員のマッピングをおこなった。もしわかれば、発症日を用いたが不明の場合はや無症状の場合は、発症から診断までの平均的な遅れである3日を用いて発症日を推定した。客室占有率から罹患率を計算する際に、乗務員室に滞在した110名は除外した。

この検討は、COVID-19に関するあらたな性質を提供することに重点がおかれた。研究に際して、国立感染症研究所のレビューボードが承認した簡略化されたICが取られた。

結 果

この研究での乗船人数は、2,666名の乗客と1,045名の乗務員であった。乗客の平均年齢は66.1歳で女性が55%を占めた。多くの(84%)乗客の出身国では2月5日までに5名より多くの患者が報告されていた。乗務員の平均年齢は36.6歳で女性は19%であった。多くの(69%)乗務員の出身国では2月5日現在でCOVID-19の発生件数は1-5名であり、19%の乗務員の出身国での発生は0であった。

観察期間の間、544名(20.4%)の乗客がCOVID-19確定症例(感染者)であり、平均年齢は67.9歳(SD±12.0)であった。陽性患者のうち314(57.7%)が無症状であった。33名が致命的ではないが重症な経過をたどり、7名が死亡した。罹患率は4人部屋が最も高く(30.0%; n=18)、以下3人部屋(22.0%; n=27)、2人部屋(20.6%; n=491)、1人部屋(8%; n=6)であった。

乗務員の中では、143名(13.7%)が感染しており、平均年齢は、37.7歳(SD±9.0)であった。それらの中で無症状感染者は64名(44.8%)であった。これらの患者で致命的、重傷者はなかった。図1に発症日時のはっきりしている感染者の発症日ごとの感染者数を示す(127名の乗客と51名の乗務員)。症状のある患者のピークは2月7日であった。乗務員のピークは2月11日と13日であった。

図2に2月13日から16日にかけての空間的なCOVID-19発生状況を示す。乗客の感染者は異なるデッキで見られ、特定のデッキや地区における大規模なクラスターはみられなかった。乗務員のデッキはびまん性のパターンを呈していた。大規模な感染集団はデッキ3のレストラン係りのところで見られた。

表2に症状ごとの乗客および乗務員の症例数を示した。乗客では、各年齢層(20-29歳と80-89歳を除く)で症状のない人のほうが多かった。また、乗務員では40-49歳以外の年齢層で症状のある人が多かった。

同室の26組の乗客では、9組(35%)で発症間隔が5日ないしはそれより長かった。3組は3人ないしは4人部屋で発生した。それらの発症間隔は2日(0-25日, IQR 2-4日)であった。4人部屋の2組ではいろいろな場合があり、1組の発症間隔は1番目、2番目、3番目でそれぞれ1, 3, 0日であった。もう一組では、1番目と2番目が5日で、2番目と3番目が6日であった。乗務員では6組の同室感染が確認され、発症間隔はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5日であった。

考 察

20日にわたり、クルーズ船の乗船者3,711人のうち22%がSARS-CoV-2に感染していた。喀痰サンプルを採取した時点で、半数以上の感染者は無症状であった。乗客の発症日時は乗務員より早く、多くの例では船が横浜に入港する前であった。感染者の分布は多くのデッキにわたっており、空間的なクラスターは発生していなかった。10歳から29歳までの感染率は60歳から99歳までと同様であった。乗客の感染率は乗務員より高かったが、より無症状が多かった。罹患率は同室人数が多いほど高かった。

COVID-19の爆発的感染を操作するには、接触者追跡率が100%に近くても感染者を隔離するだけでは不十分であることがわかっている。したがって、追加的な公衆衛生的な措置が感染を操作し止めるためには必要である。船舶の性格上、乗客や乗務員個人の隔離は困難であり、乗務員は基本的なサービス業務や船舶機能を継続する必要がある。したがって、隔離の措置は感染の流行を完全に止めることはできない。それにもかかわらず、ある感染モデルでは乗船中の感染爆発では、基本再生産数(R0)は中国武漢における感染拡大の4倍であり、もし何らかの介入がなかったら乗客の79%が感染していただろうと予想している。もう一つのモデルでは、爆発的感染拡大の初期のR0では1,514人の感染者を生んだであろうと予測している。50%の減少でそれは758名になるが、これ

は観察された人数より多い。

横浜に来航前に潜在的な感染者がいた可能性がある。香港当局から報告された感染者が最初の感染者であるが、多くの感染者の中から最初に見つかっただけなのかもしれない。乗客の発症日時は1月20日にまでさかのぼれる。船内医務室の発熱記録を見ると航海の最初から患者が増えている傾向がわかる。多くの初期感染は、乗客の中で生じ、乗務員のピークが2月11日と13日ではあるが、乗客から乗務員への感染が平均して7日早く、すなわち2月4日ないしは6日という隔離が始まった時期に起こったと考えるのが理にかなっているであろう。

空間的なクラスター形成は特定のデッキや地区では起きなかった。感染の伝播は隣の船室へ広がっていったわけでもない。これが意味するところは、飛沫や接触感染が主な感染様式ではないことを示している。感染のリスクが高いのは同室者の占有状況であり、同室者の発症間隔で4日以上割合が少ないことから、感染源は共通していると考えられる。しかしながら、それに加え、船室以外での感染源も考慮しなければならず、異なるデッキ間でのエアロゾル媒介ないしは接触感染の可能性もある。ヒトコロナウイルス（SARS-CoV-2ではない）の総説によれば、ウイルスは非生物表面では9日まで残存するが、表面の消毒により1分で不活化されるという。最近のCOVID-19の感染拡大が会議室、ライブハウス、宗教的な集会などでおこっているため船内でも同様の原因が考えられる。隔離が始まる前の船内での催し^{*3}により空間的、時間的な感染拡大を招いたと説明できるであろう。

今回の検討で明らかになったのは、無症状患者の割合が多いことである。他の研究ではこれは示されていない。大規模なCOVID-19の調査では、無症状患者は1%と報告されている。しかしながら、これらの対象者ではすべての人が検査を受けており、COVID-19の真の感染と伝播様式を代表しているのかもしれない。もしそうだとすれば、今回の致命的ないしは重症患者の割合が1.0%であったということは世界中の報告から見ても少ない。注目すべきは乗船者の2/3が60歳以上であるという点である。世界的な致死率や重症率を鑑みると潜在的な感染者が捉えられなかったか、報告されなかった可能性は残る。

これらの症例が本当に無症状か、発症前なのか、発症後であるのかというのを知ることは困難である。そこで、30以上の無症状患者をその後の発症状況から有症状患者と分類し直した。ある報告では、発症前の感染があることが指摘

されている。無症候性患者が多いことは、世界的な爆発的感染を理解し、コントロールする際に非常に問題になる。接触者追跡は、感染の連鎖を見つけるのに難渋するであろうし、感染者はスクリーニングの網を容易にくぐり抜け、みたところ健康な人が感受性のある人に感染を起こす。

今回の検討の限界としては、まず、研究期間を通じて多くの乗船者が永久的に下船してしまったことが挙げられ、それらは、診断確定者、医学的救急患者、家族が医学的救急患者、国の援助による帰国、隔離要件の達成者などである。したがって、真の母数が時間の経過とともに少なくなってしまった。これによって真の感染者数が過大評価された可能性がある。第 2 に、初期のデータ収集が緊急事態のために限られてしまったことがある。初期の症例の多くで、発症日が後ろ向きに得られた。さまざまなこととなった方法はデータ収集において隔離前と隔離後で偏りが生じた可能性がある。第 3 に、初期の検査対象が、症状がある、あるいは濃厚接触があった者に限られていたが、後には乗員全てに拡大された。したがって、初期の無症候性患者が見逃され、検査時にはウイルス量が減少してしまっていた可能性がある。第 4 に、9 名が乗船中は陰性と診断されたが、下船後に陽性と判定されたことである。この点に関しては、検査が擬陰性だったのか、偽陽性だったのか、2 度の検査の間に感染したのか、2 回の検査の間にウイルス量が増えたのか知る由もない。しかしながら、いくつかの感染症例が検知されないまま実数を過小評価してしまった可能性を否定できない。第 5 に、89 名の無症状の乗客が RT-PCR 検査を受ける前にチャーター機で帰国してしまったことが挙げられる。そのうちの何名かは帰国後に陽性と診断されている。しかし、その結果をこの研究に取り入れることはできなかった。したがって、我々の知見は、それほど大きくは異なることはないにせよ、実際の感染者数を少なく見積もっている可能性がある。

さて、われわれは 4 つの重要な手順を示すことにする。まず、公衆衛生当局は、この研究で明らかになった高い比率の無症候性感染者にたいする戦略を採用すべきである。第 2 に、科学者集団は、人から人への飛沫感染以外の、感染ルートを調査すべきである。第 3 に、無症候性感染や有症状感染の伝播における症状前や症状後の段階での血清学的な調査（抗体検査）や感染実験を行うべきである。第 4 に、国際的な海洋集団は、政府との間で大型船の検疫の可能性について話し合うべきである。

2020 年 3 月 8 日現在、すべての乗客と乗員が下船し、船はその後消毒された

*4。今回の公衆衛生措置により、2,000 例以上の COVID-19 患者の発生が阻止されたと考えられている。隔離により、感染者が地域に拡散するのが阻止されたのである。このような複雑な経過をたどった非常事態からの教訓として、集団のうちの一部が SARS-CoV-2 の RT-PCR を受けたのだが、このウイルスは近い距離では非常に感染力があるが、これまで報告されていたより少ない死亡率であることがわかった。

注釈

*1 国立感染症研究所 IASR によれば、2月4日の PCR 陽性例は、31人中10人であった。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2523-related-articles/related-article-s-485/9755-485r02.html> IASR 41:106-8, 2020年7月

*2 同上資料によれば、4月15日現在で、確定症例は712例で死亡例は14例（致死率2.0%）であった。また、検疫官や医師など外部からの感染例は9例であった。

*3 同上資料によれば、隔離前にホールで行われた船上パーティーで感染が広がったと考えられている。

*4 すべての乗客が下船後に環境検査が行われ、共用部分 97 箇所と船室 49 部屋 490 箇所について環境表面スワブによる遺伝子検査（一部ウイルス培養）が行われた。有症状患者の部屋と無症状患者の部屋とで検出率に差がなかった。検出頻度で高かったのは浴室内トイレ床、枕、電話機、机、TV リモコンなどであった。培養ではウイルスは検出されなかった。さらに、空気サンプルからは検出されなかった。以上より、特殊な環境を除き、接触感染が重要な媒介となり、無症状患者でもウイルスの排出が同程度認められた。

ダイヤモンドプリンセス号環境検査に関する報告（要旨）国立感染症研究所 2020/5/20

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9597-covid19-19.html>

文献

- 1) Expert taskforce for the COVID-19 cruise ship outbreak. *Epidemiology of COVID-19 outbreak on cruise ship quarantined at Yokohama, Japan, February 2020.* *Emerg Infect Dis.* 26(11), 2020.
doi:10.3201/eid2611.201165

* 本文中の引用文献は省略してあるので原著を参照してください

30 全遺伝子配列により確認された系統発生的に異なった SARS-CoV-2 による COVID-19 の再感染

COVID-19 発症患者の初回感染から抗体価が低下することがわかっていますが、再感染を起こすかどうかという点ははっきりしませんでした。今回、香港大学の Yuen らのグループは¹⁾全遺伝子配列の検討から、2 度目の感染を起こした患者について報告しています。

はじめに

SARS-CoV-2 は感染性の強さから、空気、飛沫、接触などの経路から飲食店、バー、クルーズ船、職場、介護施設など人の集まる場所で爆発的な感染を引き起こした。厳しい感染制御にもかかわらず、感染は世界中を回りつつある。社会的距離をとる制限を緩和した途端に感染の再拡大を起こしたところも多い。はたして、COVID-19 は再感染を起こすのであろうか？感染後にはすみやかに中和抗体ができるが、抗体価は急性感染の 1-2 ヶ月後には減少し始める。ウイルス排泄が長期に渡るために、検査で陰性で退院しても再び陽性になることもある。これまで、再感染を疑わせる報告はあるものの、遺伝子解析が行われた例はなかった。このため、再感染なのか、持続感染なのかという点が不明であった。今回、初回感染から 4.5 ヶ月後に再度感染を起こした症例を経験した。この症例の遺伝子解析や疫学的、血清学的解析から持続感染と再感染を区別することができた。

方 法

RT-PCR と抗体検査

RT-PCR は LightMix®E-gene-kit を用いた。抗体検査 (IgG) は Abott SARS-CoV-2 IgG assay ないしは microsphere-based antibody を用いた。

ウイルスの全遺伝子配列解析

RNA を抽出後、逆転写酵素にて cDNA とし、tiling PCR をおこなった (Nanopore シーケンス)。生命情報科学的解析は ARTIC-nCoV network workflow を改変した方法を用いた。

系統発生的解析

多重配列は MAFFT を用い、系統樹作成は IQ-TREE2 を用いた。Clade 情報は、GISAID, Nextstrain, Pangolin を参照した。塩基の位置は Wuhan-Hu-1 の配列(GenBank: MN908947.3)をもとにした。

もっとも近い株を同定するために、GISAID データベース (2020 年 8 月 20 日現在) を用いた。相同性検索プログラム(BLAST+)を用いて、GISAID データベースを用い患者から分離した 2 種類の配列と相同な配列を見つけた。このようにして得られた 20 種類の配列に加え、香港で採取された配列と UK、スペイン株の最近の 5 種類、他の 3 種類を含めた。

結 果

患 者

患者は、33 歳の男性で、香港在住である。これまでの健康状態は良好であった。最初の感染時に咳嗽、喀痰、咽頭痛、発熱、頭痛を 3 日間認めた。3 月 26 日に後壁口咽頭からの唾液で RT-PCR を行い、陽性と診断された。3 月 29 日に入院となったが、それまでに症状は軽快した。24 時間空けた 2 回の検査で陰性を確認し、4 月 14 日に退院となった。患者は、その後 UK を経由してスペインから香港空港に 8 月 15 日に帰国し、その際施行した RT-PCR で陽性となったが無症状であった。患者は再度入院となり、経過中も無症状であった。入院時の体温は 36.5°C、脈拍は 86 回、血圧は 133/94mmHg、SaO₂ は 98%であった。身体的所見はとくになく、入院時の PCR の Ct 値は 26.69 であった。血液検査では CRP 値は若干上昇し 8.6mg/L であり、低カリウム以外は正常であった。胸部レントゲン写真は経過中異常がなく、抗ウイルス薬による治療は行わなかった。一連の RT-PCR の Ct 値は入院後増加していったのでウイルス量は減少していったと考えられた。

SARS-CoV-2 IgG

最初の感染の発症 10 日後と、2 回目の入院 1 日目の IgG は陰性であった。2 回目の入院 1,3 日後の抗体検査は陰性であったが、5 日目に陽性になった。

遺伝子解析

全遺伝子解析は 1 回目と 2 回目の入院時の後壁口咽頭からの唾液から得られ

た検体で行われた。5'側の 54bp、3'側の 34bp、そして polyA を除いた全ての配列を決定した。平均のフィルターカバレッジは 1 回目の感染 (hCoV-19/Hong Kong/HKU-200823-001/2020) と 2 回目の感染 (hCoV-19/Hong Kong/HKU-200823-002/2020) でそれぞれ 2579 倍、2647 倍であった。解析の結果、1 回目と 2 回目の遺伝子は異なる系統であることが明らかになった。(下表)

	GISAID	Nextstrain	Pangolin	確率
1 回目	Clade V	Clade 19A	Lin. B.2	0.99
2 回目	Clade C	Clade 20A	Lin. B.1.79	0.70

1 回目のウイルスの配列は、塩基の 64 番目に停止コドンがはいり、結果 58 個のアミノ酸が欠失していた。また、2 つのゲノムは、他の 23 個の塩基の相違があり、13 個の非同義変異によりアミノ酸が変化していた。アミノ酸の変化は、スパイク蛋白 (N 末端、サブドメイン 2、上流のヘリックス)、膜蛋白、核タンパク、非構造タンパク (NSP3,5,6,12) さらに、装飾タンパク (ORF3a, 8, 10) であった。

1 回目のウイルスは、USA ないしは UK 由来(2020 年 3/4 月)に近く、2 回目のウイルスはスイス、UK 由来 (2020 年 7/8 月) に近かった。2 回目のウイルスは nsp 6 の変異(L142F)があり、これは大変珍しかった。

考 察

2 回目の感染が、持続感染ではなく再感染である根拠としては、まず、全遺伝子配列の検討で、第 1 回と 2 回目の SARS-CoV-2 の種類が、24 塩基異なる違う系統であり、両者は全くの別物であることが挙げられる。次に、患者は 2 回目の感染の際に、CRP の上昇があり、ウイルス量が比較的多くそれが漸減してこと、2 回目の感染の際には IgG の出現があったことから、急性期の感染であることは間違いない。第 3 に、初回と 2 度目の感染の間隔は 142 日あった。以前の報告では、多くの患者で症状発現から 1 ヶ月以降にはウイルス RNA は検出されない。もっとも、ウイルスの 1 ヶ月以上の持続排泄が報告されているが稀である。ある報告では、妊娠女性で初回陽性から 104 日ウイルスが検出された例がある。第 4 に、患者は最近ヨーロッパに旅行しており、そこでは 2020 年の 7 月の終わり頃から COVID-19 の再燃が見られていた。今回、2 回目の感染で

得られたウイルスゲノムの情報から、これが 7/8 月にヨーロッパから集められたものと系統発生的に非常に近いことが挙げられる。

再感染が確認されたことには以下の意味がある。まず、この患者のように 2 回目の感染がより軽い可能性があるものの、集団免疫が SARS-CoV-2 を排除することは起こりにくい。COVID-19 は、ほかのコロナウイルスと同様、ヒトの集団の中で地球をめぐる続けるのである。なぜなら、季節性のコロナウイルスである、229E, OC43, NL63 さらに HKU1 の再感染は普通に起こり得る。第 2 に、ワクチンは生涯にわたる COVID-19 に対する防御機能を持たないのかもしれない。さらに、ワクチン研究は、COVID-19 から回復した人も含まなければならない。

CRP の上昇や抗体の出現などの急性期感染の証拠があるものの、患者は 2 度目の感染の際には無症状であった。アカゲザルを用いた再感染の実験でも、2 度目の感染症状は軽かったことが報告されている。これは、患者の獲得免疫が最初の感染の時にプライミング（初回刺激）をうけていることと関連がありそうだ。SARS-CoV-2 感染では、多くの人で中和抗体ができる。われわれの患者では、2 回目の感染の初期では中和抗体は検出されなかったが、残存する力価の低い抗体が一部ウイルスを制御したのかもしれない。中和抗体はスパイク蛋白を標的にするので、それに変異をきたした場合、最初に誘導された中和抗体への感受性が低くなったのかもしれない。スパイク蛋白の受容体結合部位、N 末端の変異は、中和抗体への感受性を低下させることが示されている。われわれの患者では、スパイク蛋白の 4 つのアミノ酸部位が異なっていた。それらは、L18F, A222V, D614G, Q780E である。アミノ酸部位の 222 と 614 は、われわれが以前同定した、B 細胞免疫応答が高まる認識部位の中にある。A222V と D614G はこれらの認識部位の構造に影響を与えるかもしれない。D614G はスパイク蛋白のサブドメイン 2 にあり、ほとんどの SARS-CoV-2 株で見つかる。偽ウイルスを用いた実験で、D614G は SARS-CoV-2 の複製能力を高める。最近の偽ウイルスを用いた検討で、COVID-19 回復患者の 7% 血清は、614G の方が 614D より中和活性が低下する。

T 細胞による免疫も再感染の際の重症度を改善するのに役立っているかもしれない。COVID-19 のパンデミック前のコロナウイルスを用いた研究で、コロナウイルスは長期間継続する T 細胞免疫を誘導した。T 細胞免疫は主としてスパイク蛋白を標的とするが、CD4+あるいは CD8+T 細胞反応は、他の蛋白でも

みつかっている。Grifoni らは、CD4+T と CD8+T 細胞の両方が主として構造蛋白(スパイク、膜、核)を標的とすることを示した。CD4+T 細胞は、nsp3, nsp4, ORF8 を標的とするが、CD8+T 細胞は nsp6, ORF3a, ORF8 を標的とする。T 細胞免疫は、初回感染から数ヶ月後でも COVID-19 から回復した患者で検出される。今回の検討でも、アミノ酸変化の一つはスパイク蛋白の中の 222 にあったが、ここは CD4+T 細胞免疫を発揮する部位でもある。

2 回目の感染では、診断早期の血液からは SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体は検出されなかった。抗体価が低いのは、初回感染が軽症であったことと関連があるかもしれない。われわれは、重症例に対し軽症例では抗体価が低いことを報告している。

COVID-19 後の抗体反応の欠如は、再感染にたいする感受性と重症度を意味する。われわれの患者の再感染時は無症状であったが、再感染はより重症感染につながるかもしれない。われわれの以前の SARS-CoV に関する研究で、スパイク蛋白に対する抗体は、より重篤な急性肺障害と関連していた。しかし、われわれの患者の 2 度目の感染では、入院後 5 日目までには SARS-CoV-2 に対する抗体は検出されなかった。ひとつの説明として、患者は最初の感染時には抗体反応を起こせなかったのかもしれないが、1 度目の感染の血清は 10 日目以降であったために確認ができない。以前の報告では、抗体反応は症状発現から 2-3 週間後でないとは検出されなかった。他の可能性としては、最初の感染で抗体反応が起きたが、抗体価が検出レベル以下に下がってしまった場合である。抗体の減弱の報告は多い。ひとつの報告では、回復患者の 33%が回復期(平均で発症から 39 日)の中和抗体が陰性であった。また、別の報告では、無症状患者の 40%は症状発現から 8 週間以内では抗体陰性であった。再感染にたいする防御がない一方で、抗体価の急速な減弱があることで、抗体検査による感染確認が真の感染を過小評価している可能性がある。

この研究での限界としては、まず、初回感染に関しての血清サンプルが一つしかないことが挙げられる。患者は 10 日以内では抗体反応を起こせなかったが、抗体反応が陰性だったからといって、初回感染の回復期初期に患者が抗体を作ったことを否定するものではない。第 2 に、上気道からのウイルス培養検査は初回、第 2 回ともに進行中であり、そのために中和抗体価を初回と第 2 回とで比較することができない。

今回の症例は、初回感染から 数ヶ月後であっても再感染が起こり得ること

を示している。SARS-CoV-2 は、他の風邪関連コロナウイルスと同様、患者が自然感染やワクチンにより獲得免疫を得たとしてもヒトの間で持続することを示唆する。SARS-CoV-2 から回復したアカゲザルの再感染実験では、初回感染と比較して 2 回目のウイルス量は BAL で $>5\log_{10}$ 少なかったが、鼻腔ではわずかに $\sim 2\log_{10}$ 低かったにすぎない。同様に、ワクチンの研究では、ワクチン接種された動物の上気道では、ウイルス RNA は依然として検出された。より効果的なワクチン開発に必須な、再感染に対するさらなる研究がなされて当然である。まとめとして、COVID-19 有症状の感染後 4.5 ヶ月では再感染は起こり得る。ワクチンは 1 回の感染後の患者にも考慮されるべきである。一度感染を起こした者でも、マスクをつけたり社会的距離を保つといった疫学的な措置には従うべきである。

文献

- 1) Kelvin Kai-Wang To, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1275/5897019

追記：イェール大学岩崎明子教授の Twitter (8月29日)で、ネバダ州の25歳の患者で48日間隔での再感染例が紹介されています。この方は、香港の症例と異なり、初回(4月)は1ヶ月の隔離(軽症?)でウイルスは消失したものの、5月に再発し(入院し酸素を必要とする状態)、陽性が確認されています。胸部レントゲンでは、両側の斑状陰影あり、遺伝子配列は2種類の異なる株による感染と確認されています。

このほか、間隔の開いた2回目の感染で死亡された例など、SNSを検索すると世界中で再感染例があるようです。遺伝子検査をしていないと持続感染(ヘルペスウイルスや肝炎ウイルスのような)の可能性も残されます。さらに、免疫の状態の詳細な検討も必要であり、ワクチン開発もデング熱の時のようにならないことを祈ります。

おわりに

8月28日安倍首相の辞任という突然のニュースが日本中を駆け巡りました。新型コロナウイルス対策では常に後手にまわってしまった日本ですが、新しい指導者のもと、経済活動と感染のコントロールという難しい舵取りが必要となっています。また、何と云っても治療薬やワクチン開発がまだ進んでおらず、実際の治療現場も診療報酬の減収や現場スタッフの疲弊などの困難な問題を抱えつつ日夜診療に取り組んでいるのが現状です。

新型コロナウイルスに、われわれは打ち勝つことができるのでしょうか。

その回答を出すための研究が、現在世界中で行われており、連日のように優れた論文が発表されています。できればすべてを網羅したいところですが、限られた時間をすべてそれに割くわけにも行かず、自分でも勉強しながらこの感染症を理解しようと試行錯誤しているのが正直なところ。また、日本からの論文が少ないのも気がかりな点です。難しい領域のところ、たとえば免疫などは理解が追いつかない面も多々あります。内容的にも専門家の先生から見ればお叱りをうけるようなところもあるかもしれません。この点、専門家の先生の中にはSNSを通じて、文献だけではない活発な討論を展開されている方もいて、大変参考になりました。このような情報ソースを駆使することは、あらたな感染症に立ち向かう一つの武器なのかもしれません。

今後も、新しい情報を追いかけていくつもりですが、それは当院ホームページでの新たな企画、「新型コロナウイルス感染症 最新の研究」で継続していきたいと思えます。

数年後には、皆さんが新型コロナウイルスのことを忘れていることを願って。

2020年8月30日

川崎高津診療所

松井英男

著者紹介

松井英男（まつい ひでお）

医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア理事長、専門は消化器外科学。大学病院勤務を経て2010年より川崎市高津区に川崎高津診療所を開設し、高齢者への訪問診療を開始する。1960年東京都生まれ。1986年慶應義塾大学医学部卒業。1996年米国テネシー大学リウマチ内科、分子生物学、医療工学でアンドリュー・カーン教授に師事。同時にメンフィス在郷軍人医療センター勤務。この間に、遺伝子発現の転写調節機構の研究をおこなう。1998年帰国後に名古屋の藤田保健衛生大学（現藤田医科大学）勤務、宇山一朗講師（現教授）と共に腹腔鏡下胃切除術の開発と普及に努める。また、この間に同総合医科学研究所黒澤良和教授に師事し、人工抗体ライブラリーの研究に取り組む。2006年より東海大学消化器外科准教授。

著書

「腹腔鏡下胃切除術」第2版 医学書院 2010年

「人生をわが家で終える」2011年 日本経済新聞出版社

「Laparoscopic Gastrectomy for Cancer」Springer 2012年

新型コロナウイルス感染症 30の研究

2020年9月1日 初版 v1.0

著者：松井英男

発行者：今井邦彦

発行所：ビジョナリー・ヘルスケア出版

〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 4-1-3-4F

電話 044-829-0103（代）<http://www.kt-clinic.jp>

Published on line in Japan ©Hideo Matsui, 2020 All rights reserved