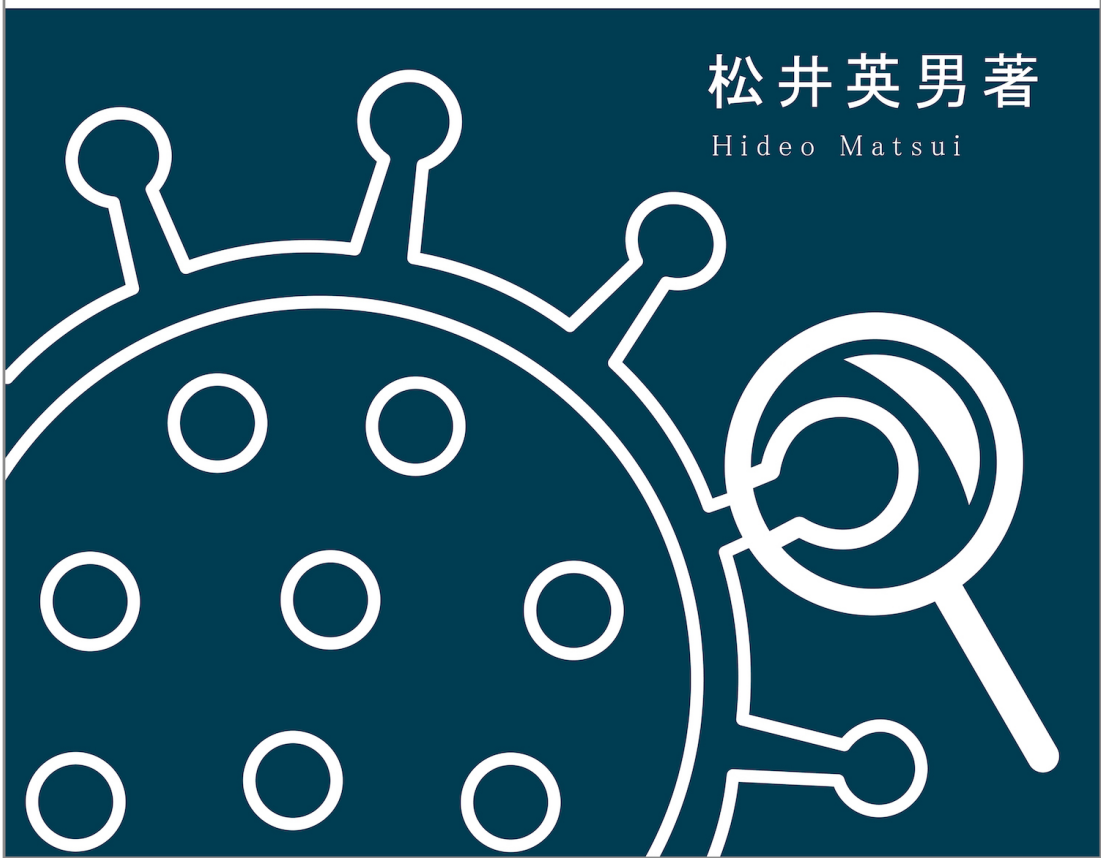
新型コロナウィルス感染症

30の研究

松井英男著
Hideo Matsui



はじめに

日本では、緊急事態宣言が解除されて経済活動や人の移動が開始されましたが、その後 7 月にはいって、再び感染者の増加がはじまりました。夏場は気温や湿度があがるので、ウイルス活動が減弱するのではないか、といった淡い期待は見事に打ち砕かれ、新宿の「夜の街」を中心とした感染拡大は次第に近隣におよび、7 月下旬の連休中の人の移動とあいまって全国に広まっていきました。今、ようやくその感染拡大も収束しつつありますが、来る冬場の本格的な流行シーズンを前に、われわれは何をしたらよいか途方に暮れているのが現状ではないかと思います。世界的に見ても、南半球はもちろんのこと、北米、ヨーロッパなどでも経済活動の再開とともに感染者の増加はいまだ収束の傾向にはありません。

前回の著書「新型コロナウイルス感染症 30 の疑問」を上梓してからはや 3 ヶ月が過ぎました。6 月 21 日より、その後の最新情報を伝えるために、当院ホームページ上で新しい企画、「COVID-19 Up-to-date」が開始され、世界中から発信される新しい情報や文献のうち、とくに重要と思われるものを厳選して紹介して参りました。この新企画も 3 ヶ月のうちに 30 話に達したので、それらをまとめるべく、この度「新型コロナウイルス感染症 30 の研究」として出版することになりました。今回は、次第に明らかになってきた COVID-19 の最新事情に関する文献を中心に解説をすることにしました。また、発表された内容は、時系列でそのまま掲載しています。しかし、3 ヶ月が経過するとすでに内容的に古くなったり、改定を加えなければならない点も出てきます。それは、「追加」という形で各項目に内容を加えましました。内容的に少し専門的であったり、偏ったものになっているかもしれませんが、少しでもみなさまのお役に立てればと思っています。

表紙デザイン　mijelab

目次

はじめに 2

１）患者数の現状とこれからの予想 5
２）最新の治療薬について 11
３）ワクチンの開発状況について 13
４）後遺症について 16
５）新型コロナウイルス肺炎は誤嚥性肺炎だった 19
６）ウイルスの変異と病態について 21
７）東京都の感染者の増加について 23
８）慢性疾患におけるオンライン診療について 25
９）無症候性患者の免疫応答について 27
１０）がん治療について 29
１１）リウマチ性疾患について 32
１２）肺移植について 34
１３）武漢市で COVID-19 はどのように広がっていったのか？ 40
１４）大規模データベース（1,700 万人）による死亡因子の検討 42
１５）SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞免疫 44
１６）SARS-CoV-2 の発症間隔は非薬剤性の介入により短縮する 47
１７）診断時の SARS-CoV-2 ウイルス量と臨床症状・予後との関連 49
１８）重症 COVID-19 患者では免疫が功を奏さない 51
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 53
２０）世界の感染者の動向について 55
２１）川崎市の第 2 波に関する検討 59
２２）心臓の後遺症について 66
２３）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 68
２４）特殊な病態 1 甲状腺炎・甲状腺中毒症 70
２５）特殊な病態 2 皮膚 PCR 検査から診断された症例 72

２６）小児とコロナウイルスの感染について　74
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　80
２８）避難便における SARS-CoV-2 の無症候性感染　85
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　88
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 再感染　95

おわりに　101

1　感染者数の現状とこれからの予想

世界的に見ると COVID-19 の感染者数はいまだ増加の一途をたどり、WHO の発表によれば 6 月 18 日現在、1 日の感染者数が 15 万人を突破し記録を更新しました。とくに、ブラジル、南アフリカ、メキシコなどの南半球諸国と、北米、サウジアラビアなどでの感染者が増加しています。

東京都では、いわゆる「東京アラート」が解除され、外出自粛や休業要請が撤廃されたことにより、接客営業や他府県をまたぐ移動も可能になりました。しかしながら、連日発表される感染確定者数は一進一退の感があり、少なくとも収束傾向にはありません。新宿の特殊なエリアでの集団検査のためとか、散発する院内感染のためなどいろいろな情報が錯綜するばかりで、感染の実態がいまひとつはっきりしないのです。また、東京都がモニタリングしている自粛要請基準の 3 項目をみると（6/20 日現在)、1）新規陽性者数（1 週間平均）36.1 名、2）新規陽性者数における接触歴等不明率 41.1%、3）週単位の陽性者増加比 1.98 と、1)、3）に関しては規制緩和基準（それぞれ、20 名未満、1 未満）を超え、再要請に近い値になっています[1)]。加えて空港の検疫でも海外からの渡航者の陽性例が目立ってきています。それなのになぜ、さまざまな規制が緩和されていくのでしょうか。

これまでの社会活動の制限により、日本経済はかなりのダメージを受けています。経済活動を今まで以上の水準に戻さなければ、われわれの生活そのものが破綻してしまいます。これからの感染症との取り組みは、経済活動とのバランスをとった上で行うという新しい局面にはいったといえるでしょう。

われわれの検討からも、東京都の実行再生産数 Rt の減少は、3 月下旬には始まっており、4 月上旬の緊急事態宣言や 5 月の連休開けに出された延長宣言がどのような根拠で出されたのかが不明であるということを前著、「新型コロナウイルス感染症 30 の疑問」で述べました[2)]。これは、大阪大学核物理研究センター中野貴志教授による K 値の検討[3)]からも明らかで、日本の感染者の増加は、第 1 波が中国武漢からの渡航者から、第 2 波が欧米の渡航者からもたらされたものの 3 月の渡航入国制限により減少がみられているのです。さらに、国立感

染症研究所の遺伝子解析[4]からもこの傾向がよみとれます。すなわち、海外から新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）が入ってこない限り感染は広まらず、外出自粛自体はあまり効果がなかったことになります。

そこで、東京都の現状を把握するために、１）特別区ごとの感染者数（人口10万あたり）の推移（4月20日、5月10日、6月10日の累計)、２）実行再生産数(Rt)の推移、３）K値の推移を検討しました。
人口10万あたりの感染者数の多い上位10区の推移を見てみると、6月10日現在で新宿区が港区を抜いて一番多い区になりました（図1)。これは、報道でもあるように特殊な接客業の従業員を集団検査した結果が反映されていると思われます。また、この他では台東区が前月に比べて上昇しています。これは中野区や墨田区と同様、院内感染が反映されている可能性があります。

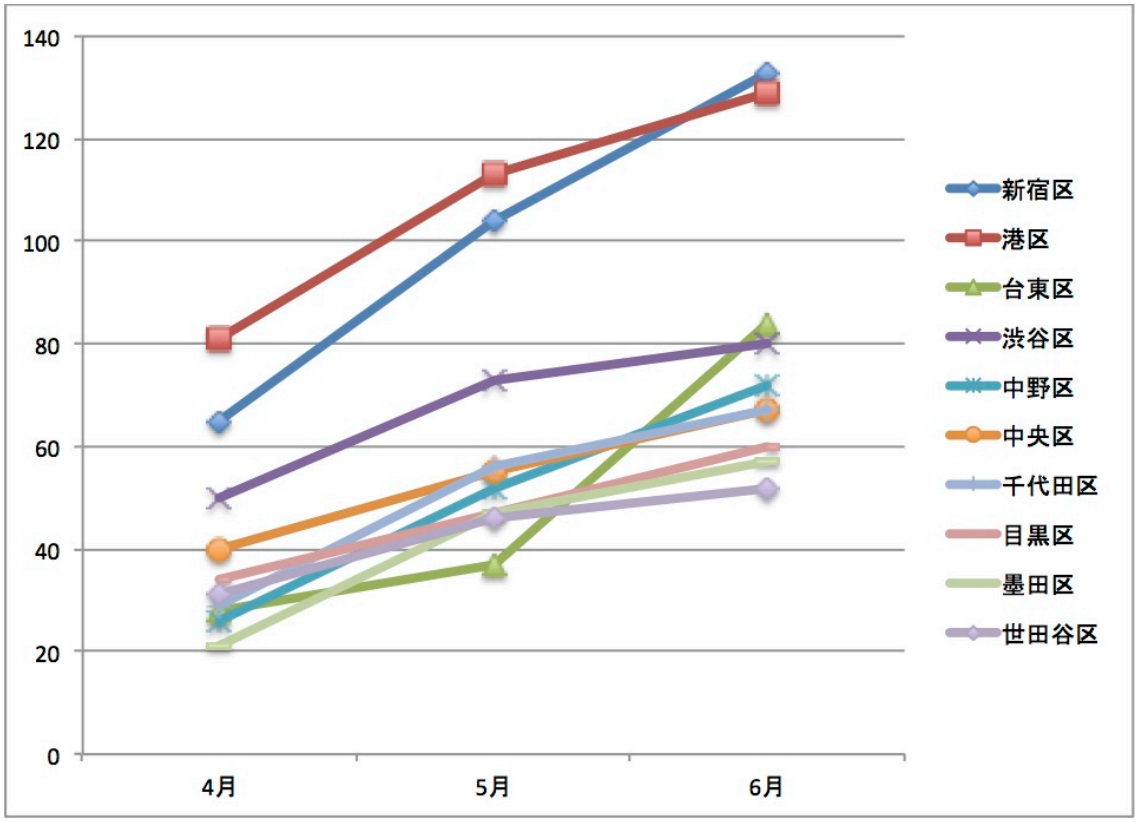


図１　特別区ごとの感染者数の推移（人口10万あたり）

次に、実行再生産数(Rt)の推移を見ると、1より大きい、すなわち収束ではな

く増加の方向で推移していることがわかり、6 月 21 日現在で 1.29 となっています。

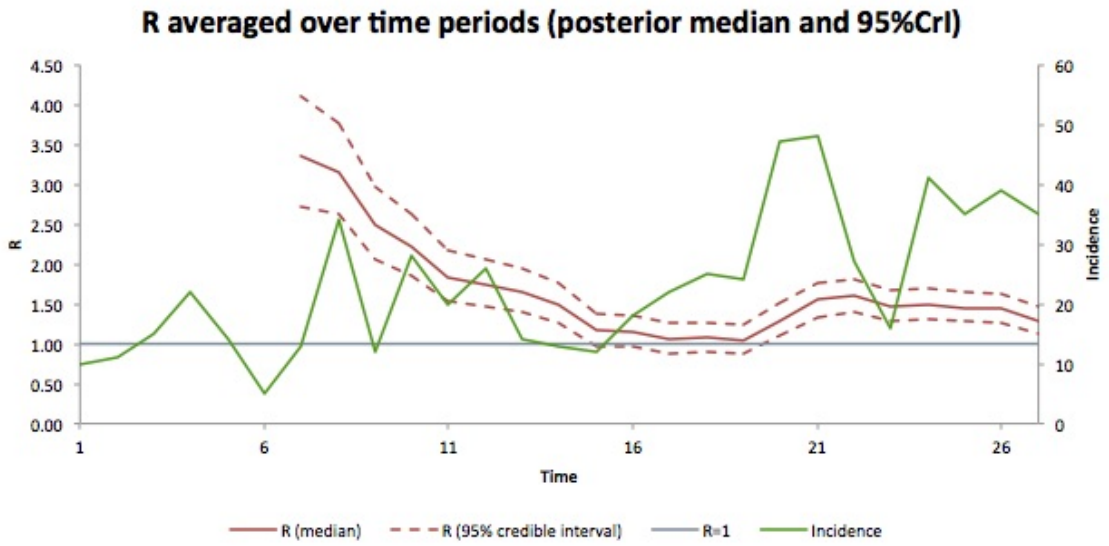


図 2　実行再生産数 Rt の推移

次に、K 値の推移を検討すると、途中プラトーなところがありますが、6 月にはいってから次第に増加傾向で、6 月 21 日現在で 0.042 でした。この値が 0.05 を超えると規制の水準になるとされます。

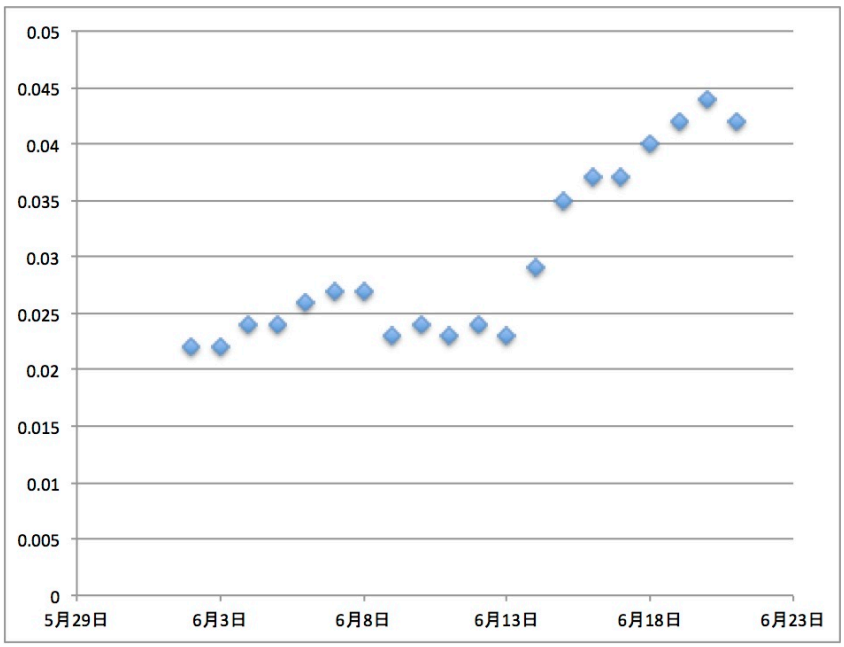


図 3　K 値の推移

このように、東京都の感染者数の推移をさまざまな指標で見てみると、けっして予断を許さない状況であり、小規模クラスターの発生が持続している可能性があります。ただし、海外渡航や入国制限は継続するとして、感染対策をとった上での外出や営業規制の解除は可能かと思われます。

文献

1) https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp/?tab=reference

2) 松井英男　新型コロナウイルス感染症 30 の疑問　pp55-56

3) Nakano T, Ikeda Y Novel indicator of change in COVID-19 spread status medRxiv https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20080200

4) https://www.niid.go.jp/niid/images/research_nfo/genome-2020_SARS-Cov-MolecularEpidemiology.pdf

1 追加　東京都での第 2 波の推移

その後、東京を中心とした第 2 波が日本を襲い、7 月に入ってから感染者の増加を認めました。これは、これまで潜んでいた「東京株」ウイルスが、はじめは新宿区のいわゆる夜の街関連の感染拡大という形をとって次第に近隣地域にも拡散し、さらに全国へと広がっていったと考えられます。とくに、7 月下旬の連休にともなう「 Go To キャンペーン」後にみられた 8 月にはいってからの感染増加では、年齢層の高い人への感染も増した結果、重症者も増え、医療体制の逼迫が懸念されました。

まず、東京都特別区（23 区）ごとの感染者数（累計）の推移を人口 10 万ごとでみると、8 月(8 月 26 日現在)に急増していることがわかり、都内で増加といっても新宿区、港区、渋谷区で 30%をしめることからも、この疾患が「繁華街の疾患」であることが推測されます。

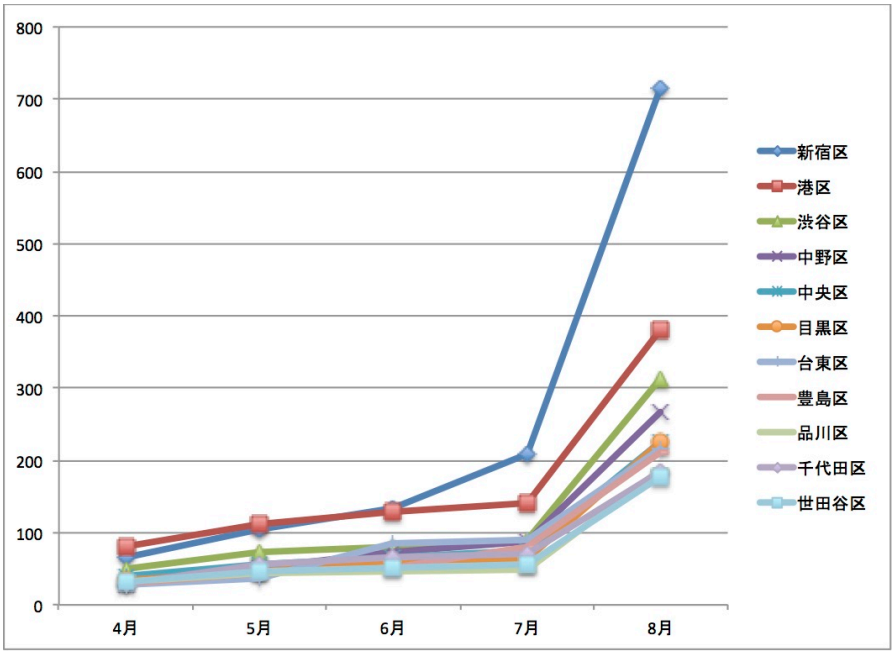


図 1 特別区人口 10 万あたり感染者数の推移

東京都の実効再生産数(Rt)の推移をみると、7 月 31 日をピークに以後＜1 となって減少傾向に転じており、8 月 29 日現在 0.87 となっています。

K 値の推移をみると、7 月 23 日と 8 月 4 日にピークをもった二峰性の経過を示しています。

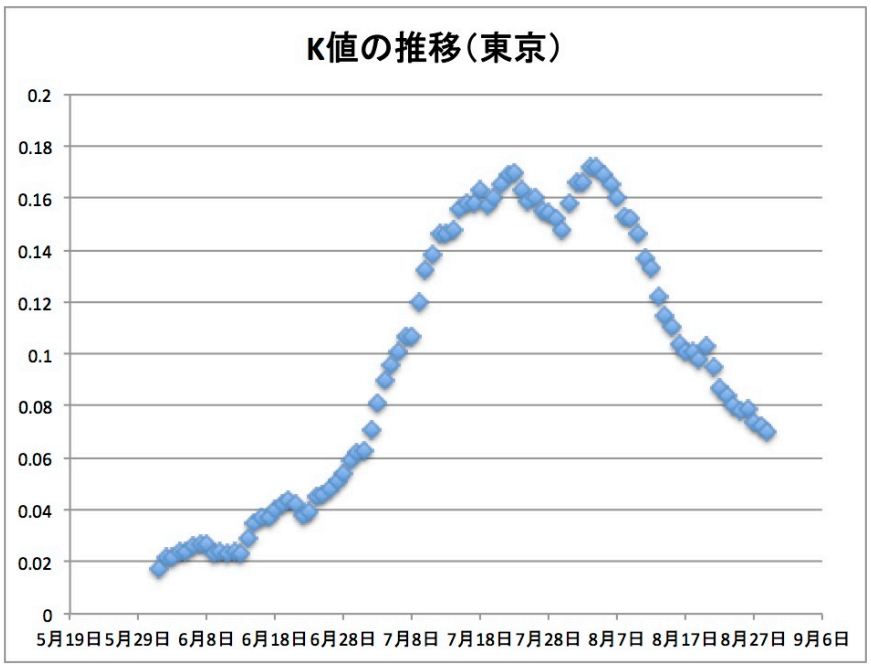


図２　K 値の推移

さらに、人口 10 万あたりの一週間の新規感染者数で見ると、8 月 3 日～8 月 10 日頃に一週間のピークを示し、以後減少しているのがわかります。

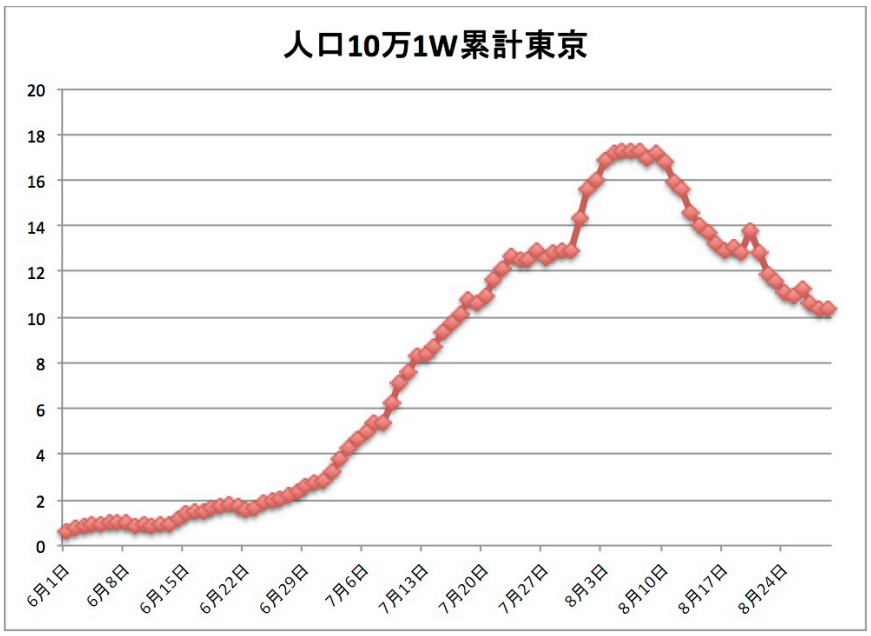


図３　一週間の新規感染者数（人口 10 万あたり）の推移

２　最新の治療薬について

現在、抗ウイルス薬として候補に挙がっているのは、他のウイルス疾患などに用いられた既存薬が主になります。抗体治療薬も患者血清や特定の分子を標的としたものが臨床試験ないしは開発中です（詳細は、拙著「新型コロナウイルス感染症 30 の疑問」の第 3 章(14, 15)を参照してください)。ここでは、その後の知見について述べたいと思います（3,4 は新規薬剤です)。

1) レムデシビル(Remdesivir)

RNA ポリメラーゼ阻害薬であるレムデシビル（販売名：ベクルリー、米国ギリヤド・サイエンシズ社）が日本でも特例承認を受け、主として重症患者への適応が認められています。最近の話題としては、5 日間投与と 10 日間投与とでは効果に差がなかったので 5 日間投与で行うことになりました[1)]。副作用としては、急性腎障害、肝機能障害、アレルギー反応などがあります。5 日間投与での治療費は、25 万円程度になる見込みです。
また、現在のレムデシビルは注射薬ですが、吸入薬の開発も進んでおり、軽症患者への外来や自宅での投与が可能になります。

2) ファビピラビル(Favipiravir)

同じく RNA ポリメラーゼ阻害剤であるファビピラビル（販売名：アビガン、富士フィルム富山化学）は、COVID-19 患者（重篤でない肺炎を発症した患者）100 人を対象とした P3 試験が進行中です。また、藤田医科大学による観察研究の中間報告[2)]（407 医療機関から 2,158 人が登録）によれば、「軽症患者に投与された場合にはほとんどが回復している一方で、重症患者では治療経過が思わしくないことも多いことが読み取れる」とのことですが、軽症例では自然治癒することも多く「慎重に結果を解釈することが必要だ」としています。

3) デキサメタゾン(Dexamethasone)

これまではどちらかというと禁忌とされてきたステロイド系抗炎症薬ですが、イギリスからのオープンラベル法による無作為試験(RICOVERY trial)での有効性が報告されました[3)]。この研究では、デキサメタゾン（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム）を 1 日 6mg 最大で 10 日間投与し、入院 28 日間での

死亡率が検討されています。結果ですが、この治療は人工呼吸器使用の重症患者の死亡率を 1/3 減少させ（40.7%から 29.0%, RR 0.65, p<0.001）、酸素投与を受けている患者の死亡率を 1/5 減少させ（25.0%から 21.5%, RR 0.80, p=0.002）ました。しかしながら、呼吸器サポートをうけていない患者の死亡率には影響を与えませんでした。デキサメタゾンは安価な薬剤であり、1 日 6.6mg 製剤（販売名：デカドロン、アスペンジャパン社）を 10 日間使用しても 3,000 円程度で済みます。

4) EIDD-2801[4)]

RNA ウイルスは細胞内で複製をして増殖していきますが、これを阻害するリボヌクレオシドアナログとしてインフルエンザ、エボラ、コロナウイルス、ベネズエラウマ脳症ウイルスなどで開発されていたβ-D-N4-hydroxycytidine (NHC)を経口投与できるように改良した薬です。間違った部品を取り込みウイルス遺伝子に致命的な変異を起こすことで抗ウイルス効果を狙う薬と言えるでしょう。SARS, MERS などへの幅広い適応があり、レムデシビル耐性ウイルスにも効果があり、動物実験で肺機能や体重減少の改善、肺内ウイルス量の減少などが確認されています[4)]。米国メルク社とリッジバック・バイオセラピューティクス社により第 2 相試験が行われています。

文献

1) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. NEJM May 27, 2020 doi:1056/NEJMMoa2015301
2) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局　ファビピラビル観察研究中間報告 2020 年 5 月 15 日 http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0526.pdf
3) RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 -Preliminary report. medRxiv doi:10.1101/2020.06.22/20137273
4) Sheahan TP, Sims AC, Zhou S et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-Cov-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci transl med 12 eabb5883 (2020) 29 April 2020 doi:10.1126/scitranlmed. abb5883

3　ワクチンの開発状況について

ワクチンがなぜ必要かというと、ウイルスの一部（あるいは全部）をあらかじめヒトに投与することによって獲得免疫を持つことが目的です。多くは、抗体産生（液性免疫）が指標になりますが、免疫は必ずしもそればかりではなく、細胞性免疫を獲得することも重要になってきます[1)]。例えば、結核には BCG を接種しますが、この効果はツベルクリン反応という細胞性免疫を検査する方法で確認ができます。

さて、世界中で COVID-19 のワクチン開発が急ピッチで進んでいます。WHO のサイトでこの状況を公開していますが、6 月 29 日現在で 17 のワクチンが臨床試験に進んでおり、これ以外に前臨床試験の候補として 132 種類が登録されています[2)]。　ワクチンと一言に言ってもいろいろな種類（もとの物質や投与形態）があります。17 種類のワクチンの内訳では RNA が最も多く、ついで不活化(Inactivated)、増殖しないウイルスベクター(NRVV)、蛋白のサブユニット(PS)、DNA となっています（図１）。不活化ワクチンはインフルエンザなどで一般的に用いられているウイルスを無害化し丸ごと使用するものです。DNA ワクチンは核内に到達する必要がありますが、安定でひとたび複製が起これば効率は良いとされています。RNA は最近注目されている方法ですが、細胞内で増殖できる replicase と RNA をともに投与する必要があります。

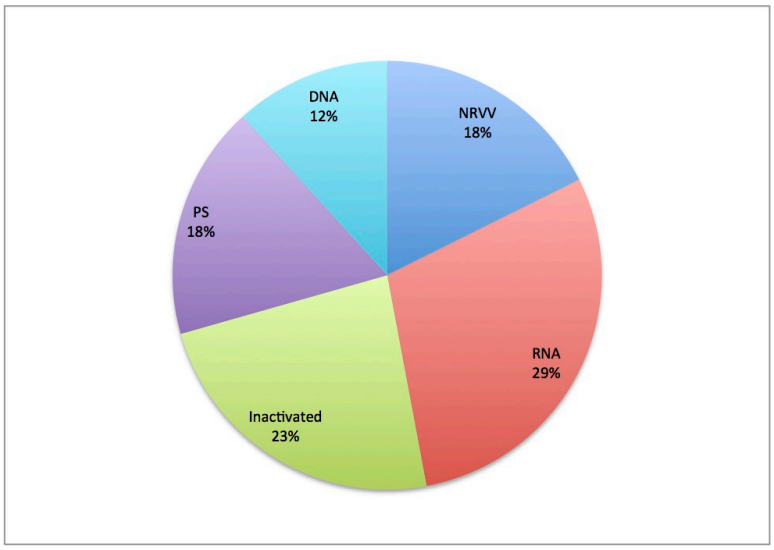


図１　臨床試験中のワクチンの種類

現在第 3 相試験（P3）に入っているワクチンは 2020 年 6 月 30 日現在でイギリスオックスフォード大とアストラゼネカが開発した ChAdOx1-S/AZD1222（ウイルスベクター）と中国のシノファーム（北京生物製品研究所・武漢生物製品研究所）が開発している不活化ワクチンがあります。中国国内でも患者が少なくなってきたので UAE にて臨床試験が始まっています。そのほか中国からは、中国カンシノ・バイオロジクス・北京バイオテクノロジー研究所が開発しているウイルスベクターワクチンの第 2 相試験(P2)がカナダで行われており、中国シノバック・バイオテックの不活化ワクチンもブラジルで臨床試験が始まっています。米国モデルナ社の mRNA ワクチン（mRNA-1237）は世界で初めてヒトに投与されましたが、現在 P2 が米国で行われています。このように、P2 以上の臨床試験 5 種類のうち、実に 3 種類は中国が占めています。

米国では、トランプ大統領が Operation Warp Speed (OWS)という産官パートナーシップによる巨大プロジェクトを立ち上げ、とにかく超スピードでワクチンを開発するために 1 兆ドル規模の予算をつけました。この中で選ばれた 5 つのワクチンは、1）モデルナ社 mRNA1222 2）アストラゼネカ・オックスフォード大学の AZD1222 3）ジョンソン・アンド・ジョンソン社 4）メルク社 5）ファイザー・BioNTech の BNT162 となっています。

日本で先陣を切っている DNA ワクチン（DNA プラスミドワクチン）は大阪大学、AnGes 社、タカラバイオが共同で行っていますが、動物実験で抗体の産生が確認されたとの情報のみで（データの開示なし）ヒトを対象とした P1 に入るとのことです。いずれにせよ今後のワクチン開発は、ますますしのぎを削る展開となりそうです。

文献

1） 松井英男 新型コロナウイルス感染症 30 の疑問 pp31-32, 2020

2） https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

3 追加　ワクチン開発の現状（2020 年 8 月 28 日現在）

現在開発中のワクチンで、臨床試験をおこなっているのは 33 社あり、そのうち Phase3 を行っているのは 8 社 10 種類のワクチンになります（表）。このうち、中国が半数を占めています。

表　フェーズ 3 臨床試験中の 8 社 10 種類のワクチン

DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines –
28 August 2020

33 candidate vaccines in clinical evaluation

COVID-19 Vaccine developer/manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Clinical Stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM		PACTR202006922165132 2020-001072-15 Interim Report	2020-001228-32	ISRCTN89951424 NCT04516746
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM	ChiCTR2000030906 Study Report		ChiCTR2000031781 Study Report	NCT04526990
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21 days	IM	NCT04436471 NCT04437875			NCT04530396
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM		NCT04383574 NCT04352608		NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,14 or 0,21 days	IM		ChiCTR2000031809 Interim Report		ChiCTR2000034780
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,14 or 0,21 days	IM		ChiCTR2000032459		ChiCTR2000034780
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04283461 Interim Report		NCT04405076	NCT04470427
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM		2020-001038-36 ChiCTR2000034825 Study Report		NCT04368728

フェーズ 3 では 1,000~10,000 人規模の臨床試験が行われます。こののちに Review が行われて認可となり、さらに市販後調査が行われます。
ロシアは独自に開発したワクチンの国内での使用を認可したようです。
11 月 3 日の米国大統領選にむけて、トランプ大統領がコロナ対策として FDA の EUA（緊急使用許可）を強制的に認めさせて（回復期血漿の使用を、エビデンスなしに特効薬として許可したように)、いずれかのワクチンに許可を出す恐れ（オペレーションワープスピード）もあると言われています。

４　後遺症について

COVID-19 の患者の 80%は無症状から軽症であり、2 週間ほどで治癒すると考えられています[1)]。ところが、最近の研究で、軽症であっても数ヶ月間にわたり後遺症がのこることがわかってきました[2)]。

オランダのマーストリヒト大学などの研究によれば、1,662 人の軽症患者（91%が入院を必要としない軽症患者で、平均年齢は 53 歳）が、治癒後もさまざまな症状を訴えていることがわかりました。それらは、過度な疲労感(88%)、息切れ(75%)、胸部圧迫感(45%)、頭痛・筋肉痛(40%)、断続的な発熱、咳嗽、物事に集中できない、動悸、脈拍上昇、めまいなどでした。さらに、これらの患者の 85%は感染前には健康と思っていたにもかかわらず、感染１ヶ月後には 6%しかそう思っていないこともわかりました。これらの原因については不明ですが、ウイルスの再燃（持続感染)、免疫系の過剰反応などの可能性が指摘されています。また、これらの症状が長期化（6 ヶ月）すれば筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）との関連も考えられます。
CDC によれば[3)]、ME/CFS の症状は以下のとおりです。

中核症状

１）　病気の前には普通にできた活動性が著名に低下し、疲労感をともなって６ヶ月以上続いている
２）　身体的や精神的な活動後に症状が悪化（以前にはないにもかかわらず)、労作後疲労（post-exertional malaise）がある
３）　睡眠障害

副症状

１）　考えたり、記憶したり、注意を払うことに問題が生じる（“頭に霧が立ち込める”、“霧の中で立ち往生する”）
２）　立位やまっすぐ座っていると症状が悪化する、立位不耐症(orthostatic intolerance)

他の症状

１）　疼痛（筋肉痛、腫脹をともなわない関節痛、頭痛）

２）　その他（リンパ節痛、咽頭痛、過敏性腸症候群、悪寒、寝汗、アレルギー症状、筋力低下、息切れ、不整脈）

なお、慢性疲労(CFS)は SARS でも指摘されており [4]、重症患者の 40%で認められ 3 年に及ぶということも報告されています。

その他の後遺症として、集中治療を受けていた患者では、いわゆる ICU 症候群としてせん妄（一過性の見当識障害や幻視・幻覚、錯乱状態など）が挙げられます。また、高齢者ですと退院後も、短期記憶障害などの認知症の症状が悪化することがあります。

呼吸器症状として、慢性の息切れをきたすことがあります。CT でみられる肺炎による間質性変化や呼吸機能の低下は、SARS では 2 年以内に治癒するとされています [5]。

嗅覚や味覚障害は多くの患者で認められますが、10 日ほどで治癒するとされ [6]、回復後にも続くことはまれなようです。

凝固異常は重篤な患者の 25%に認められ、肺梗塞のみならず、心筋梗塞、脳梗塞などの原因となります [7]。このため、D-dimer の値が高い場合には予防的に抗凝固療法を行うことになります。

重篤な患者の 30%に心筋炎や心筋症が認められ、不整脈をきたすこともあります [8]。これはウイルスの直接感染なのか炎症反応に伴うものなのかははっきりしません。また、長期予後についてもはっきりわかっていません。

糖尿病は重篤化の危険因子と考えられていますが、感染そのものによって高血糖をきたすことがあります [9]。SARS-Cov-2 は ACE2 を介して細胞に侵入するので膵臓における ACE2 の働きの変化が糖尿病につながる可能性があります。また、ウイルス感染症（コクサッキーB 群、風疹、ムンプス、ロタ、A 型肝炎

ウイルスなど）と１型糖尿病の発症については、以前からその関連性が指摘されています。

文献

1)　WHO coronavirus disease (COVID-19) pandemic
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2) Joshua Cohen 軽症の新型コロナ患者　長期的には深刻な影響も？
https://forbesjapan.com/articles　2020/6/30
3) https://www.cdc.gov/me-cfs/symptoms-diagnosis/symptoms.html
4) Lam MH-B, Wing Y-K, Yu W-M, et al. Mental morbitities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. Long-term follow-up Arch Intern Med 169(22)2142-47, 2009 doi:10.100/archinternmed.2009.384
5) Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Res 8, 8(2020)
doi:10.1038/s41413-020-0084-5
6) Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. Otolaryngol Head Neck Surg April 2020/07/05
doi: 10.1177/0194599820922992
7) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Trombosis Res 191, 145-7, 2020
8) Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 323(16):1612-14, 2020
doi:10.1001/jama.2020.4326
9) Zimmer P, Alberti G, Bornstein S, et al. New-onset diabetes in COVID-19. NEJM June 12, 2020 doi: 10.1056/NEJMc2018688

５　新型コロナウイルス肺炎は誤嚥性肺炎だった？

新型コロナウイルスによる感染では、まず感染源（ヒト）が、2 番目として感染経路が、3 番目として感染の成立する条件が重要で、ヒトへの感染、すなわちウイルスの侵入は、眼、鼻、口腔（とくに舌）などの粘膜から始まります[1)]。とくに鼻粘膜は ACE2 の発現も多く、感染の初期は鼻かぜや喉（咽頭）かぜの状態であるわけです。それでは、肺炎はどのようにして起こるのでしょうか。これには、二つの考えがあり、一つはウイルスを含んだ小さなエアロゾル（5μ以下）が拡散により肺胞まで到達する[2)]というものですが、これには相当量のウイルスを吸い込まなければなりません。もうひとつの考えは、まず咽頭で増殖したウイルス[3)]が、鼻咽頭からの分泌液や胃食道逆流液を誤嚥することで肺胞まで到達する[4)]という考えです。たしかに、COVID-19 患者の胸部 CT 像は、淡いすりガラス様の場合もありますが、斑状で両下肺背側という誤嚥性肺炎に類似した像を呈することも多く[5)]、重症化するリスクの高い高齢者、糖尿病患者、高度肥満患者は同時に誤嚥性肺炎のリスクも高いと考えられます[6)]。もちろん、感染の成立にはこのような物理的な要因以外にも自然免疫の状態も重要です。

米国ノースカロライナ大学の Baric らのグループ[7)]は COVID-19 の肺炎発症機序を探るために、SARS-CoV-2 の USA 株（WA1）の塩基配列から逆遺伝学(reverse genetics)の手法により、感染性のある cDNA クローンと、細胞や組織での発現がわかるようにリポーター遺伝子（GFP と Luciferase）をつけたものを作製し、回復患者血清（COVID-19, SARS)、鼻腔、気管、気管支、肺胞の組織および培養細胞を用いて実験を行い、以下の結果を得た。

１）　SARS-CoV-2 と SARS-CoV 患者血清の中和実験では、交差反応は限定的であった
２）　ACE2 の発現および SARS-CoV-2 の感染性は、鼻腔＞気管＞気管支＞肺胞の順で上部ほど高かった
３）　気道では腺毛上皮が、肺胞では AT-2（２型肺胞細胞）がおもな感染細胞であった

これらの結果から、ウイルスの感染は鼻腔から始まり、ある程度ウイルス量が

増えた段階で下気道への感染が広がる、すなわちウイルスを含んだ鼻咽頭分泌物の誤嚥が肺炎発症には重要なのではではないかと考察している。また、新たな発見として、肺胞に蓄積しているのは MUC5B という粘液であり、これは突発性肺線維症(IPF)で増加することがわかっているので、COVID-19 の終末像である粘液貯留と肺線維症との関連が示唆された。

文献

1) 松井英男　新型コロナウイルス感染症 30 の疑問　ビジョナリー・ヘルスケア出版　p11, 2020
2) Wilson NM, Norton A, Young FP et al, Anesthesia. 2020　doi: 10.1111/anae.15093
3) Woelfel R, Corman VM, Guggemos W. et al, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
4) Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ. et al, The microbiome and respiratory tract. Ann Rev Physiol 78:481-504, 2016
5) Xu X, Yu C, Qu J. et al, Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronaviruss SARS-CoV-2. Eur J Nuc Med Mol Imaging. 47: 1275-80, 2020
6) Pan X, Chen D, Xia Y. et al, Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infec Dis. 20:410-11, 2020
7) Hou YJ, Okuda K, Edwards C. et al, SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell 182:1-18, 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042

6　ウイルスの変異と病態について

ウイルスの変異にともなって病態の変化（より重症になりやすいなど）はあるのでしょうか。まず、Nextstrain[1)]のサイトで遺伝子変異の現状を見てみると、6 月 10 日までに登録された 3,322 の遺伝子の変異率は 24.98 塩基/年でした(7 月 8 日現在)。これは、2 週間に 1 個程度変化していることになり、前回の検討[2)]とあまり差はありません。すなわち、新型コロナウイルスの遺伝子の変異率は一定であることがわかります。これは、SARS-CoV-2 が RNA 修復酵素を持っていることが一因かもしれません。

上海復旦大学の Lu らのグループは[3)]、上海で同定された 326 人の患者から得られた遺伝子サンプルと臨床所見とを比較し、遺伝子型には武漢海鮮市場と関連のある Clade I と、関連のない Clade II に分けられることを明らかにした。112 例で塩基配列を同定した結果、66 が synonymous（同義）変異で 103 が non-synonymous であり、アミノ酸の変化があった。9 つの蛋白コード部位では、ORF1ab, S, ORF3a, E, M それに ORF7a が同程度の変異率を示した一方で、ORF8 と N ではより高率に変異を認めた。したがって、これらのウイルスは安定した進化をしており、毒性や臨床所見には差が見られなかった。

臨床所見では、リンパ球減少、とくに CD3+,CD4+および CD8+T 細胞の減少が臨床経過に関係しており、IL-6 や IL-8 が高値である患者ほど重症ないしは重篤な病態を呈し、これはリンパ球数と逆相関がみられた。このような結果から、病態を決めるのは年齢やリンパ球減少（それにともなうサイトカインストーム）といった宿主側の要因であり、遺伝子変異は病態に影響をあまり与えないと結論している。リンパ球減少の機序については諸説あるが、まずマクロファージが肺炎の初期にウイルス感染細胞を貪食し、サイトカインストームを惹起したのちにそれに応答したリンパ球が遊走して局所に侵入するためと考えられる。

米国ロスアラモスの Korber らのグループ[4)]は、早くからスパイク蛋白(S)の変異である D614G に注目し、現在世界中で猛威を振るっているとしています。彼らによれば、この変異はより感染力があるものの、病原性には変化がないとしています。また、治療には S 蛋白を標的にすることが多いので、変異のモニタリングが必要としています。今回の、Lu らの報告でも D614G は外国由来の変

異株として Clade I に分類されています。

文献

1) https://nextstrain.org/ncov/global
2) 松井英男　新型コロナウイルス感染症 30 の疑問　pp.8-9, 2020
3) Zhang X, Tan Y, Ling Y. et al, Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
4) Korber B, Fisher WM, Gnanakaran S. et al, Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectiveity of the COVID-19 virus. Cell (2020) doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043

7　東京都の感染者数の増加について

東京都での感染者数の増加が顕著になってきました。これまでも述べたように、東京都での感染者数が増加すると近隣の都府県や地方に波及しますが、その傾向も出てきています。ちなみに、7/10 日現在の K 値（7 日間の感染者数/累計患者数）は 0.13 と上昇しており、なんらかの規制が必要な状況です（少なくとも前回の緊急事態宣言解除時の 0.02 より多いことは確かです)。また、実効再生産数(Rt)は 1.85 であり、増加傾向と言えます。6 月 25 日以降の感染者数を対数表示すると、指数関数的に患者数が増加していることがわかります（図１)。ちなみに、倍加時間は 6.8 日で、これは一週間で感染者数が倍になる計算です。

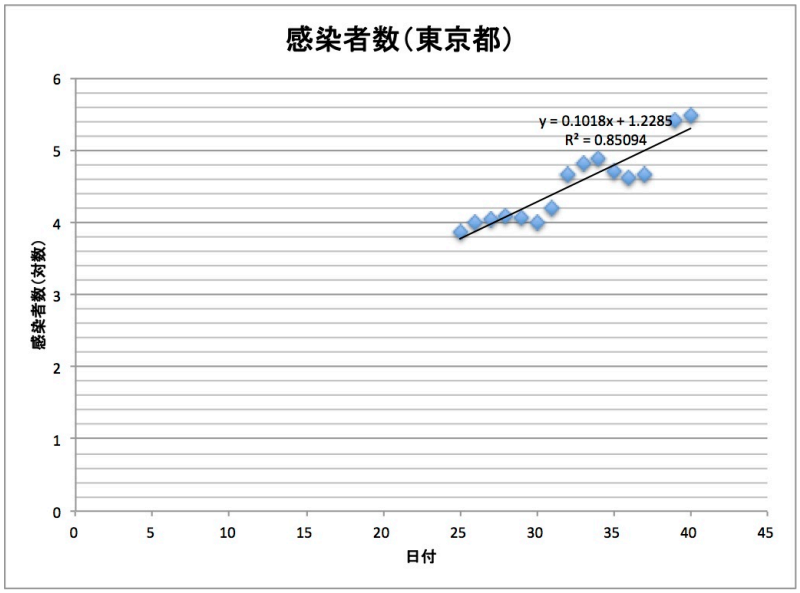


図 1 東京都の新規感染者数の推移（対数表示）

そこで今後の予想をしてみると、7 月 15 日の一日の感染者数は 333 人となり、今月末の 7 月 31 日には 1,700 人になることがわかりました（図２)。このペースで感染者が増えると今月末には累計で 23,000 人を超えることになり、現在は特殊な環境にある若年者が多いのですが、前回と同様にこれが高齢者に波及するのは時間の問題です。また、死亡者数も致死率 4.7%と仮定して今月末には一日 80 人が亡くなることになります。医療環境もいまでこそ余裕があるかもしれませんが、指数関数的に患者が増えると病床数 2,000 として 1-2 週間で医療崩

壊が起きます。

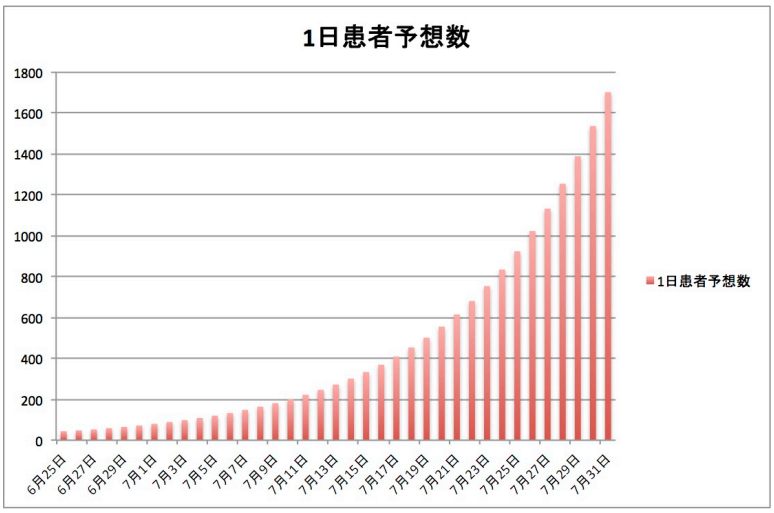


図２　１日あたり患者数の予想

コメント(8/30 追記)

いくらある時期に指数関数的に増加している様に見えても、感染者数が際限なく増えるものではないということが、第２波の解析からも明らかになりました。これには、「非薬剤性の介入効果」や「個人の感受性（免疫を持つ人がある程度いる)」、「人の移動」などの因子が関わってくるからと考えられますが、東京の疫学的なモデルも是非検討していただきたいものです。

８　慢性疾患管理におけるオンライン診療について

COVID-19 の世界的な蔓延のために、通常の入院診療のみならず外来診療も影響を受けています。これを解決するために COVID-19 の初期診療だけではなく、一般外来診療にもオンライン診療が取り入れられ、日本でも 4 月から初診を含めたオンライン診療が解禁になりました。当院では、とくに慢性疾患の管理においてオンライン診療は有用と考えており、これまでにも数々の臨床研究に取り組んできました[1),2)]。ここで問題になるのは、慢性疾患の患者は高齢者が多く、“デジタルバリアー”ともいうべき、オンライン診療をおこなう機器やアクセス方法に限界があり、実際の導入に至らないケースが多いことです。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)一般内科では、COVID-19 禍において、外来診療をオンライン診療に切り替える作業を行った結果、大半の診療を、ビデオ通話システムと電話診療の組み合わせで行っている[3)]。UCSF 一般内科のプライマリーケアでは、141 の医療従事者が、地域の 27,000 人の患者を診療しており、このうち 65 歳以上の高齢者は 31%をしめる。
ビデオ通話システムは、電話に比べ患者を理解することや双方の満足度も高いと考えられている[4)]。オンライン診療に必要な機器不足やアクセスがうまくいかない結果、医療提供に格差を生じてしまう集団として、郊外の患者、人種・民族でのマイノリティー、高齢者、低所得者、健康管理をしていない人、英語を話さない人などがあり、これを解決する方法としては、１）オンライン診療にアクセスする際の潜在的な格差を解明する、２）ビデオ通話システム導入の障壁を緩和するための方法を探る、３）病院側のヘルスシステムに関連する障壁を取り除く、４）公平なオンライン診療をうけられる政策やインフラを提供することなどをあげている[3)]。以下、それぞれの解説をすると、

１）　UCSF ではオンライン診療が、3 月 23 日から 4 月 3 日の 2 週間で 3%（週の平均 1,000 件のうち）から 80%（週の平均 500 件のうち）に増加したものの、65 歳以上の高齢者、英語以外の言語使用者、メディケアおよびメディケイドの患者では受診が減少した。また、人種では、ヒスパニック以外の白人では増加したものの、黒人、ラテン、アジア系では減少した。このようなグループは、オンライン診療にアクセスする際の潜在的な格差につながると考えられた。

２）　スマートフォンは持っていても、オンライン診療にアクセスするアプリが自由に使えるとは限らない。これは、アプリがそれぞれの利用者にあった構成になっていないことも理由の一つである。また、操作方法の説明や訓練を受けているわけではなく、これが障害になっている可能性がある。そこで、とくに 65 歳以上の高齢者には、現場出張サービスなどのアウトリーチプログラムを開始した。そのために、教育ビデオの作成、さらにはそれを提供する図書館などの公共施設や地域コミュニティー組織の協力を得た。また、使用機器や格安インターネットプロバイダーの紹介を行い、ブロードバンドへのアクセスを良くした。

３）　サービス提供側の障害を除くために、効率的なワークフローを設ける必要がある。たとえば、プロバイダーにアクセスするステップにも、家族や友人の助けが必要であったり、インターネット環境が共用であったり、安定した接続が可能かどうかなどの点を、実際病院とつなぐ前に確認しなければならない。

４）　すべての医療従事者が地域、州、連邦レベルで以下の変革を訴えることが強く推奨される。それは、安価あるいは無料のインターネット接続を広げる、州で認められた地域の病院でのインターネット普及のための予算をつける、ビデオや電話診療の保険支払いを確約する（とくにメディケイド）などである。

文献

1) 松井英男, 岡本祐一, 嗣江建栄　遠隔在宅診療の有用性に関する臨床試験
日本遠隔医療学会雑誌.　8(2):230-232, 2012

2) 松井英男, 小林隆司, 嗣江建栄　　遠隔画像共有技術を用いたオンライン診療の臨床研究
川崎高津診療所紀要.　1(1):6-13, 2020

3) Nouri S, Khoong EC, Lyres CR. et al, Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the Covid-19 pandemic. NEJM Catalyst. May 2020.
doi: 10.1056/CAT.20.0123

4) Lion KC, Brown JC, Ebel BE. Effect of telephone vs video interpretation on parent comprehension, communicateon, and utilizeation in the pediatric emergency department. JAMA Pediatr. 169(6):1117-25, 2015

９　無症候性患者の免疫応答について

遺伝子検査(RT-PCR)で SARS-CoV-2 が陽性であっても、観察期間を通じて症状が全く出ない患者が存在するが、その特徴については明らかになっていない。中国の AL Huang らのグループは[1]、重慶市万州区における 37 名（年齢の中央値 41 歳、女性 22 名）の無症候性患者についての免疫学的検討を行った。まず、無症候性患者は陽性者全体の 20.8%だった。これらの患者は所定の病院に隔離され、１）CT による画像診断、２）PCR によるウイルス排泄状態、３）血液抗体検査(磁気ビーズ化学発光酵素免疫測定法による S タンパクに対する IgM, IgG 定量および pseudovirus の中和活性)、４）血液中の 48 種類のサイトカイン・ケモカインの濃度測定を行った結果、

１）　無症候性患者であっても限局性のすりガラス陰影を 11 例（11/37,29.7%)、線状陰影ないしはびまん性浸潤影を 10 例（10/37, 27.0%）に認め、それ以外の患者 16 例(16/37, 43.2%)には所見がなかった。片肺の所見は 14 例（66.7%）であったが、7 例(33.3%)は両肺に所見があった。このように、無症状であっても半数以上で CT 上の肺炎所見を認めた。

２）　症状のある患者とない患者の PCR の Ct 値は差がなかったことから、排泄されるウイルス量は同じ程度と考えられた。ウイルス排泄期間の中央値を比較すると無症候性患者は 19 日で、有症状患者の 14 日より有意に延長していた(HR 1.69, Log rank *P*=0.028)。このように、無症候性患者ではウイルス排泄が遷延することが明らかとなったが、PCR でとらえられたウイルスが感染性を有するかは別の問題である。

３）　ウイルス S タンパクに特異的な IgG（急性期）は無症候性患者では（S/CO 中央値 3.4）有症状患者(S/CO 中央値 20.5)に比較して有意に低値であった(*P*=0.005)。IgG と中和抗体の値は、回復期(8 週後)において無症候患者ではそれぞれ 93.3%, 81.1%で減少を認め、有症状患者では、それぞれ 96.8%, 62.2%であった。無症候患者の 40%、有症状患者の 12.9%で回復期の IgG が陰性となった。

４）　IL-6, 8, INF-γをはじめ 18 種類のサイトカイン・ケモカインの値は無症候性患者で低値であった。

これらの結果より、無症候性患者の免疫反応は減弱していると考えられ、早

期の回復期における IgG 抗体や中和抗体の減少は SARS や MERS より短期間で起こり、集団内での“遮蔽免疫[2)]”や“免疫パスポート”といったことが考えにくい状況であると思われる。したがって、社会的距離、手指衛生、高リスク者の隔離、検査対象の拡大などの公衆衛生学的な介入を延長する必要がある。無症候性患者をみつけ真の感染率を解明するために、よりタイムリーな血清学的な調査が必要である[1)]。

無症候性患者は、有症状患者と同様にウイルスを排出し、その期間も長期に渡る可能性があり、ひそかに感染を蔓延させるリスクを伴います。そのため、感染リスクのある集団、たとえば多くの人と接する機会のある業種に対して重点的に抗体スクリーニングを行う必要があります。抗体検査は、簡易法がいくつかありますが、この研究のような定量的な方法でカットオフ値を決める必要があるでしょう。日本では、東京大学先端科学技術研究センター児玉龍彦名誉教授らのグループが精力的にこの問題に取り組んでおり、東京都の 1,000 人を対象とした検査で陽性率 0.7%という数値を出しています[3)]。これを東京都の人口 1,400 万人に当てはめると、すでに 9.8 万人に感染歴が有ることになり、東京都が発表している感染者数(7,900 人、7/12 現在)の 12.4 倍ということになります。

文献

1) Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat.Med. 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

2) Weitz JS, et al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epicemic spread. Nat.Med. 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0895-3

3) https://www.m3.com/open/iryoIshin/article/793969/

１０　がん治療について

これまで、COVID-19 によりがん患者が重症化しやすいことや、死亡率が高いことが中国やイタリアから報告されていますが[1)-3)]、がんのどのような特徴や治療法が影響を与えているかということに関しては不明な点が多く、SARS-CoV-2 への曝露を少なくし、がん治療を継続する上でもこの情報は重要です。

米国，カナダ，スペインの 18 歳以上の COVID-19 確定例のがん患者で、データベースに登録された 928 人（年齢の中央値 66 歳，279 人（30%）が 75 歳以上, 468 人 (50%) が男性) を対象とした解析では[4)]、最も多いのは乳がん (191 人［21%］)，前立腺がん（152［16%］）で、366 人（39%）が現在治療中だった。解析日（2020 年 5 月 7 日）の時点で、121 人（13%）が死亡していた。部分補正したロジスティック回帰分析では、30 日以内の死亡率の増加と相関する因子は、年齢の増加（部分補正 OR 1.84/10 年)，男性（1.63)，喫煙（1.60)，併存疾患数（2 vs 0）(4.50)，PS（3.89)，活動性のがん（進行対寛解）(5.20)，アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの投与（両剤非投与と比較）(2.93) だった。米国北西部の患者と比較して、カナダ（0.24）と米国中西部（0.50）の患者は、低い 30 日以内の全死亡率と相関していた。人種・民族，肥満度，がん種，がん治療の種類，最近の手術は、死亡率と相関しなかった。
このように、がん治療を受けている患者の 30 日の全死亡率は高く、一般的なものやがん患者特有の危険因子と関連していた。今回の検討は 30 日以内であるので、より長期のフォローアップにおける検討が必要である。

がん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究[5)]では、412 人（52%）は軽症の COVID-19 だった。そのうち、226 人（28%）が死亡し、死亡のリスクは年齢の増加（OR 9.42，P<0.0001)，男性（OR 1.67，P=0.003)，高血圧（1.95，P<0.00 1 ）や心血管系疾患（2.32, P<0.00 1 ）などの基礎疾患の存在と有意に相関した。281 人（35%）の患者が、診断前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていたが、年齢，性，基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化学療法を受けた患者の死亡率は、最近の化学療法を受けていない患者の死亡率と有意な差はなかった（1.18，P=0.380)。また、4 週間以内に免

疫療法，ホルモン療法，分子標的療法，放射線療法を受けた患者の死亡率にも、影響はなかった。このように、がん患者の死亡に関する因子としては、一般的に言われている年齢、性別、基礎疾患の有無が重要と考えられた。

ニューヨークのメモリアル・スローアン・ケタリングがんセンターの Kamboj らのグループは[6]、COVID-19 と診断されたがん患者 423 名（2,035 名中）の臨床的な特徴を調べた。その結果、40%が入院治療を要し、20%が重篤な症状を呈し（人工呼吸の装着は 9%）、12%が 30 日以内に死亡した。多変量解析の結果、入院の予測因子としては非白人（OR 1.62, *P*=0.029）、血液がん（OR 2.49, *P*=0.003）、慢性リンパ球減少ないしはステロイド(OR 1.85 *P*=0.03)、免疫チェックポイント阻害剤(OR 2.84, *P*=0.013)だった。また、重篤な呼吸器疾患の予測因子としては、年齢（65 歳以上）(HR 1.67, *P*=0.024)、免疫チェックポイント阻害剤（HR 2.74, *P*=0.004）があげられ、１ヶ月以内の全身化学療法、外科手術などはどちらとも関連がなかった。

がん治療では、高齢者を対象にする場合が多いので、COVID-19 の診断がついた場合は、まずは重症化や死亡の危険因子として一般的に言われている年齢や、基礎疾患といったものを十分考慮する必要があります。また、最近の報告では、手術治療や化学療法、放射線治療は独立した危険因子ではない可能性が高いようです。

文献

1) G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4683
2) W. Liang, et al. Cancer patients in SARS-Cov-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 21:335-337, 2020
3) MY Dai, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Lancet 10:783-791, 2020
4) NM Kuderer, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9

5) LYW Lee, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
6) EV Robilotty, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nature Med. 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0979-0

１１　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 observantional 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

１２　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 pre-LT ($\times 10^9$/L)	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 に収容された 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、乾癬などがあった。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 のミスマッチがあったため、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 distresss syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosiss. 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 coronaviruss pneumonia (COVID-19). Preprints 2020, 2020020407

１３　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に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 R0 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、感染力が高いために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-10 in Wuhan. Nature. July 2020.
doi: 10.1038/s41586-020-2554-8

１４　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 Goldacle 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, 0.69-078, ≧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

１５　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. Pumonary surfactant-biometric nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity. Science. 367, Issue 6480, eeau0810. 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, Issue548, eeaz7715. doi:10.1126/scitranslmed.aaz7715.

3) Nguyen A, David JK, Maden SK, et, al. Human leucocyte antige 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).

１６　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とくらべ、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 od SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical intervenetions.
Science 21 July 2020. doi:10.1126/science.abc9004(2020)

１７　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.

１８　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、これまでに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-a2 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-2PLpro(SCoV2-PLpro)の生化学的、構造的、機能的な特徴を示し、INF-NF-κβ 経路を操作する SARS-CoVPLpro (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-κβ 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%をしめていますが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

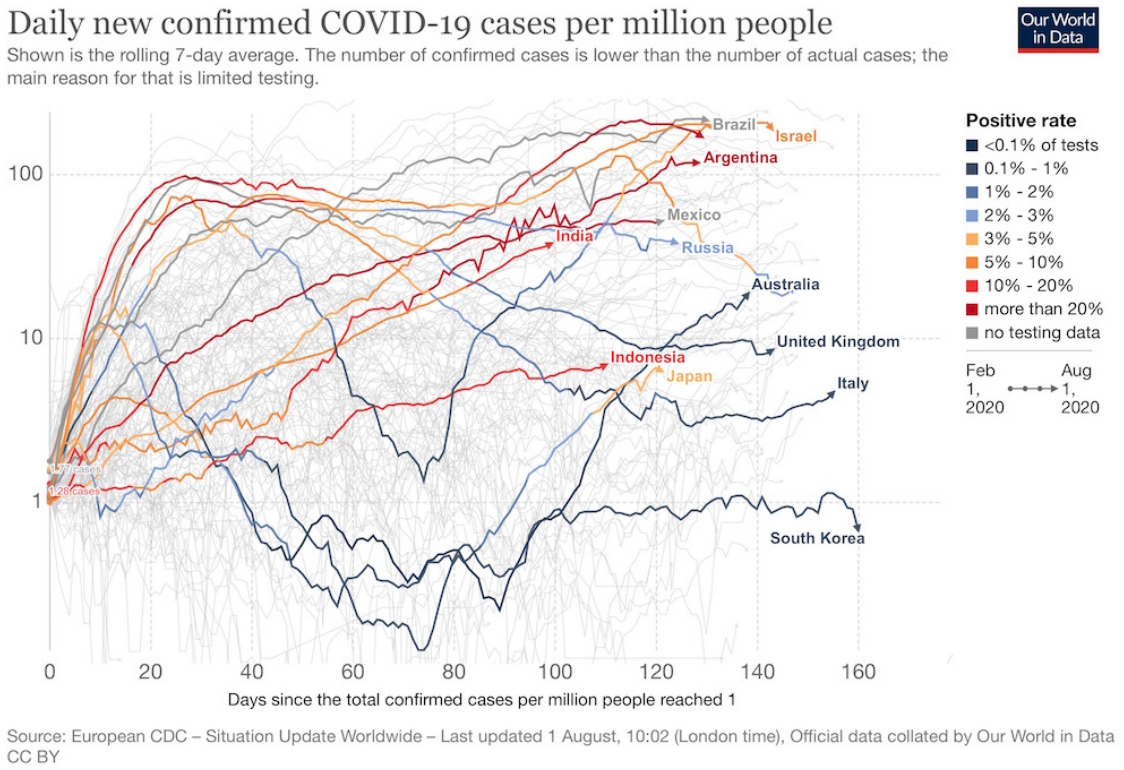


図 1 人口 100 万人あたり、1 週間の平均の新規感染者数

新規感染者数をみ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

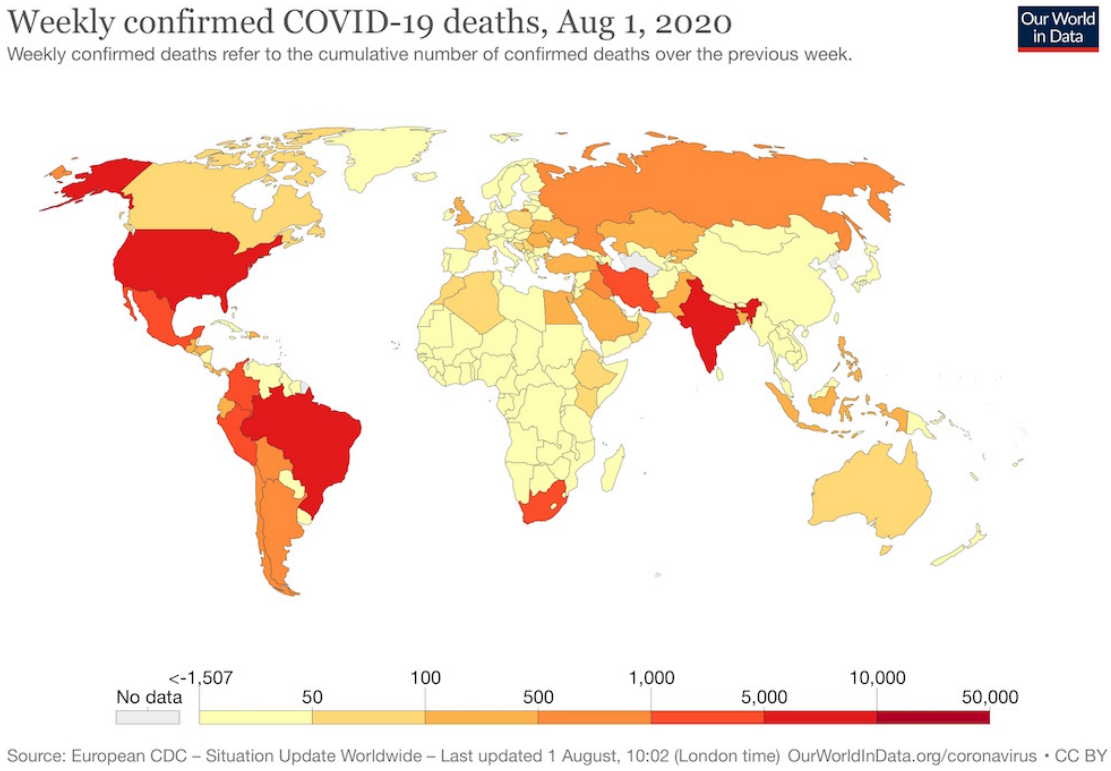


図２一週間の平均死亡者数（8 月 1 日現在）

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 週間の平均でみると、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]。

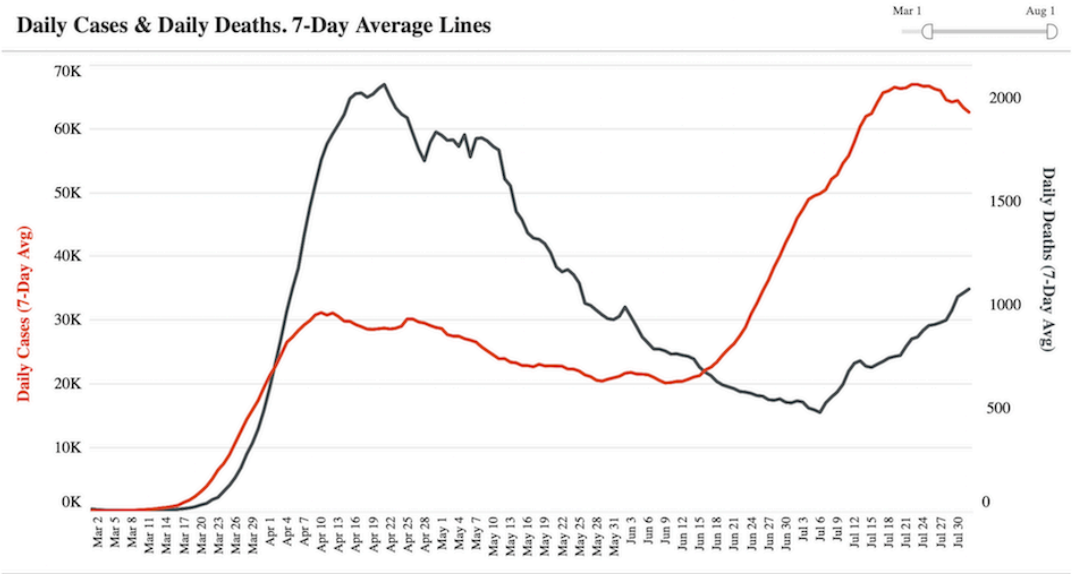


図３　米国における感染者数と死亡者数の推移（一週間の平均、8月１日現在、by courtesy of Eric Topol）

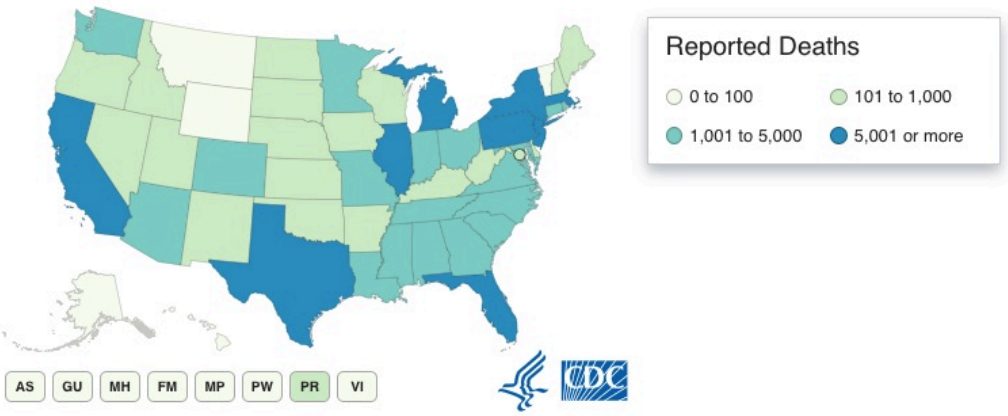


図４　米国各州の死亡者数

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）。

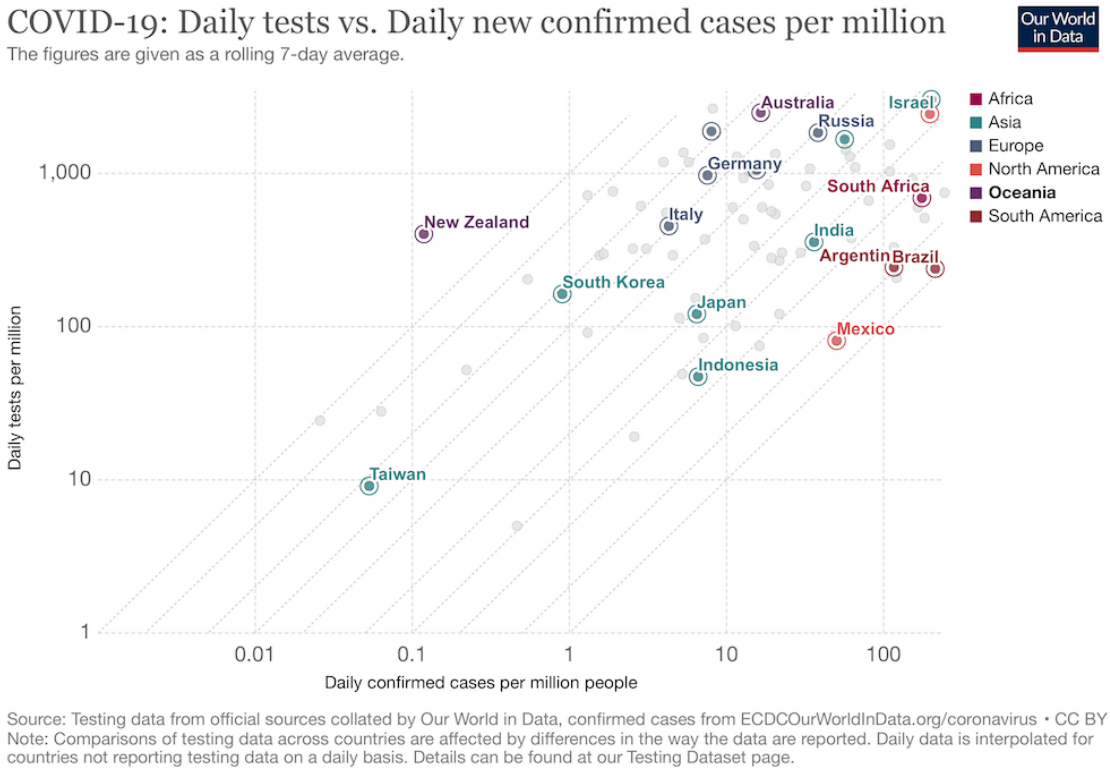


図５　検査件数と陽性患者数の関係

文献

１）ジョンズ・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

２１　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、経済を優先するのか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）。

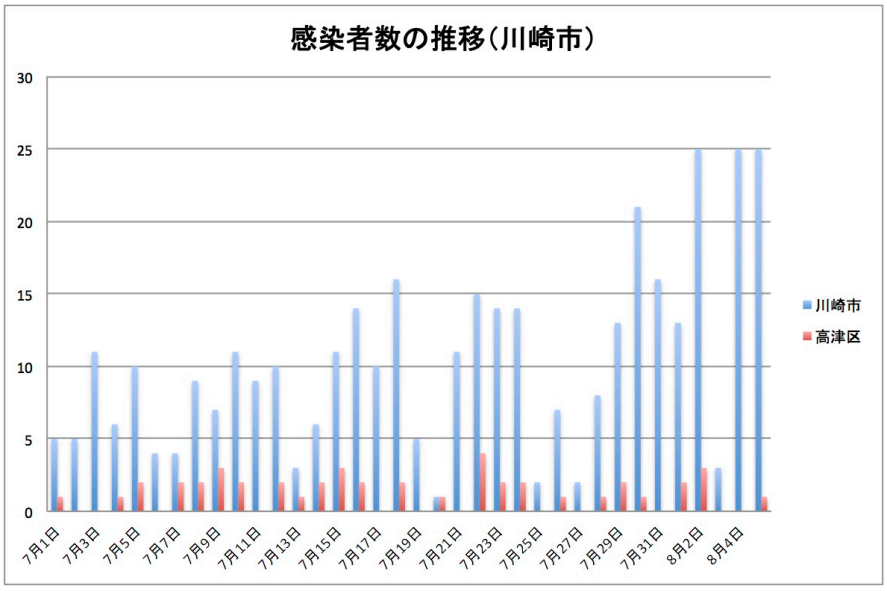


図 1 感染者数の推移（日付は診断確定日+1）

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。

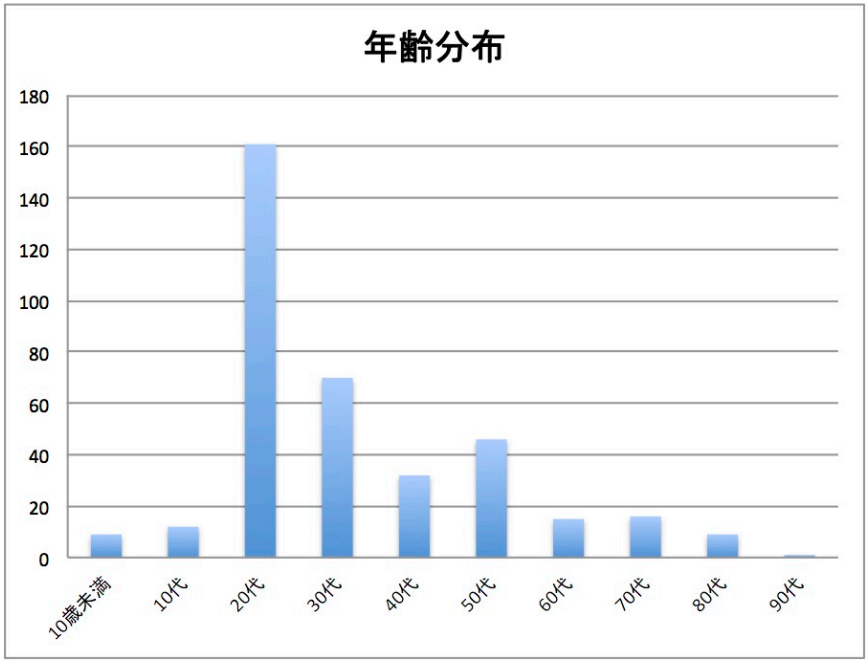


図２　年齢分布

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）。

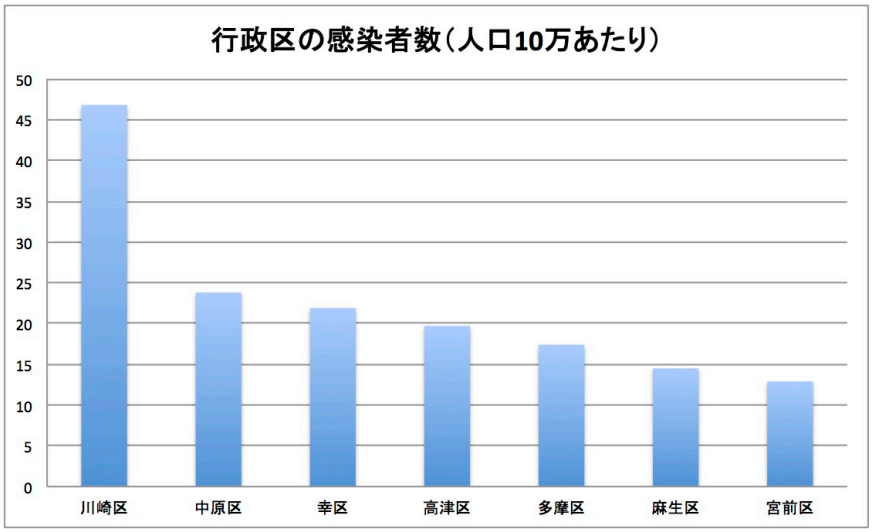


図３　行政区ごとの感染者数（人口 10 万人あたりに換算）

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）。

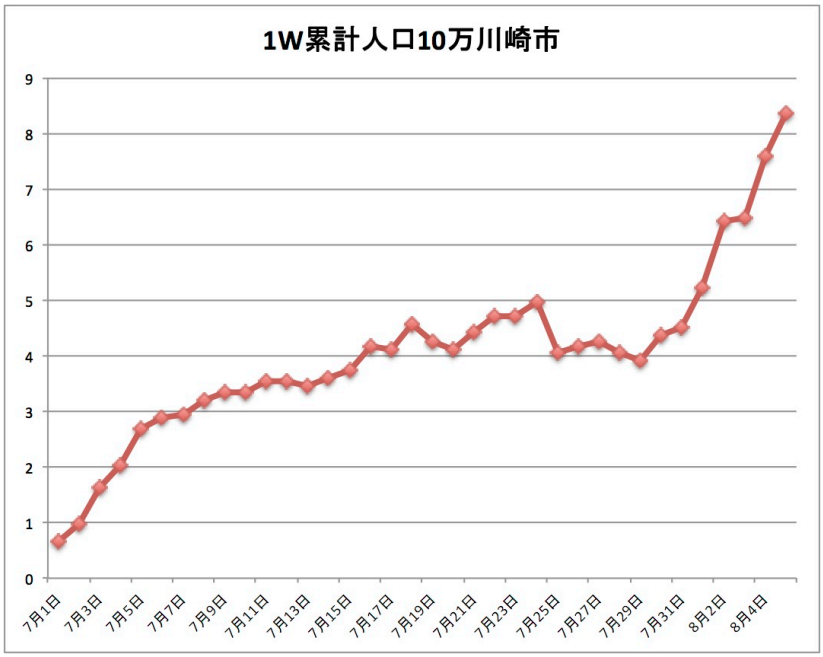


図 4　新規累積感染者数の推移（川崎市）

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。

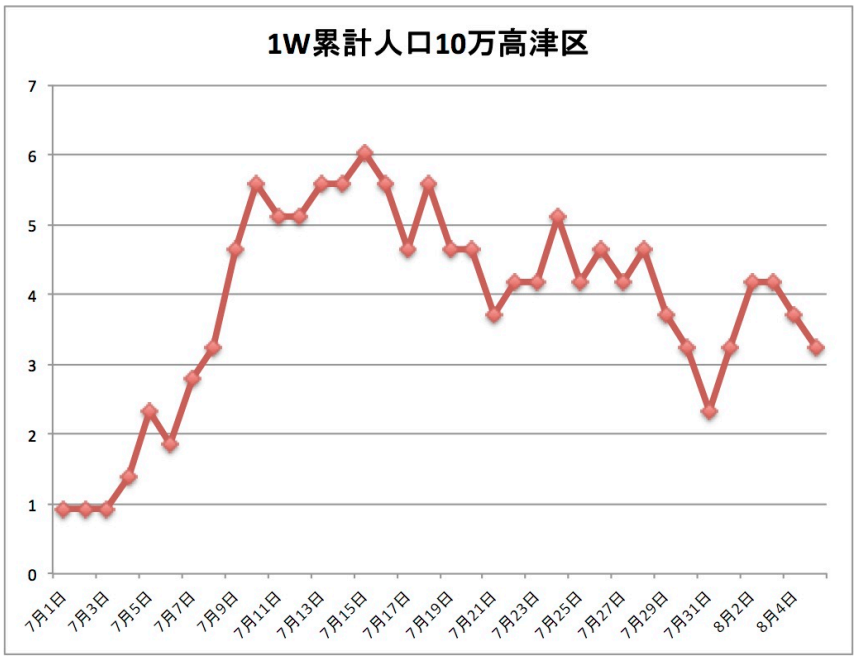


図５　新規累積感染者数の推移（高津区）

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 epidemiclogical 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。

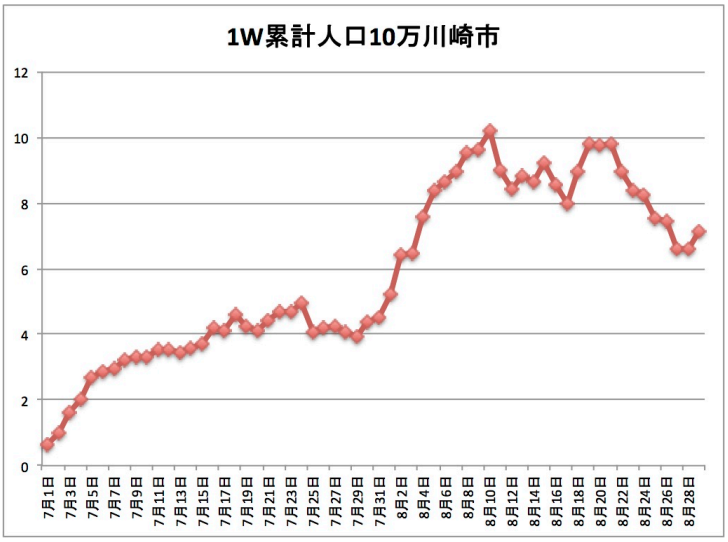


図 1 川崎市の感染者数の推移（人口 10 万あたり 1 週間の累計値）

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う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います。

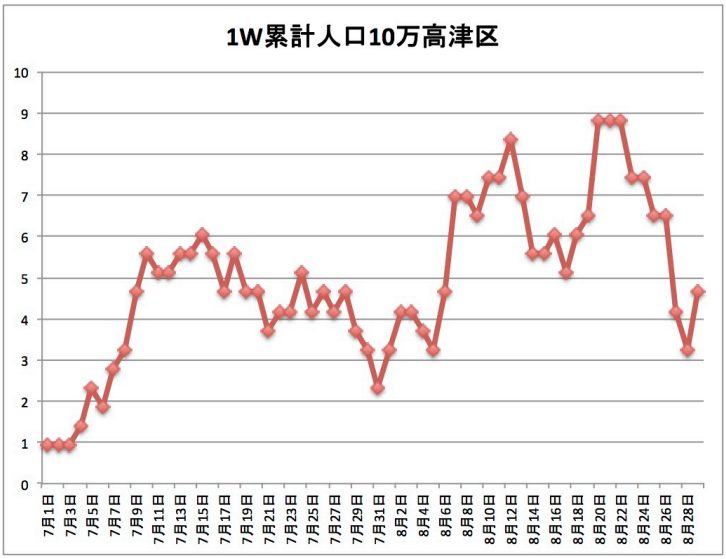


図 2 高津区の感染者数の推移（人口 10 万あたり 1 週間の累計値）

２２　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 TNFα, IFNγ, 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、1μg 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.

２３　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[1)]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しうる。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イ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）　これまでに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.

２４　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 で集中治療をうけた 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、臨床症状としての頚部痛がなかった。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

２５　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℃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 1x10^6 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は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.

２６　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。

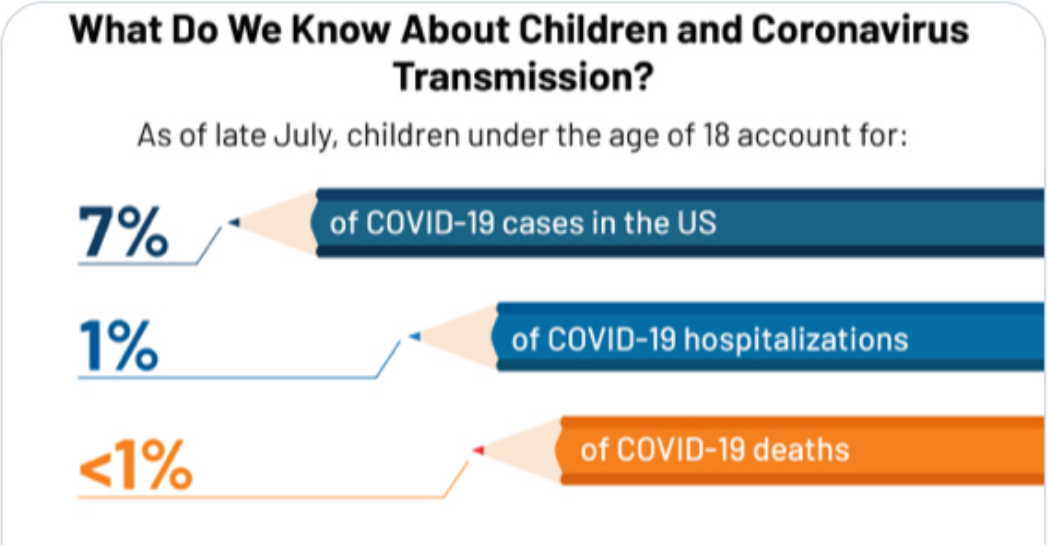
はじめに

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、現時点で明らかな点は、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、このことからも感染性は成人と

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、再閉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%の生徒が感染を起こし、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。スウエーデンでは 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ので、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うけた。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うけた。45 名（80%）は IgG, IgM 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に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が受けられず、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ので、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トケアプラ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

２８　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。

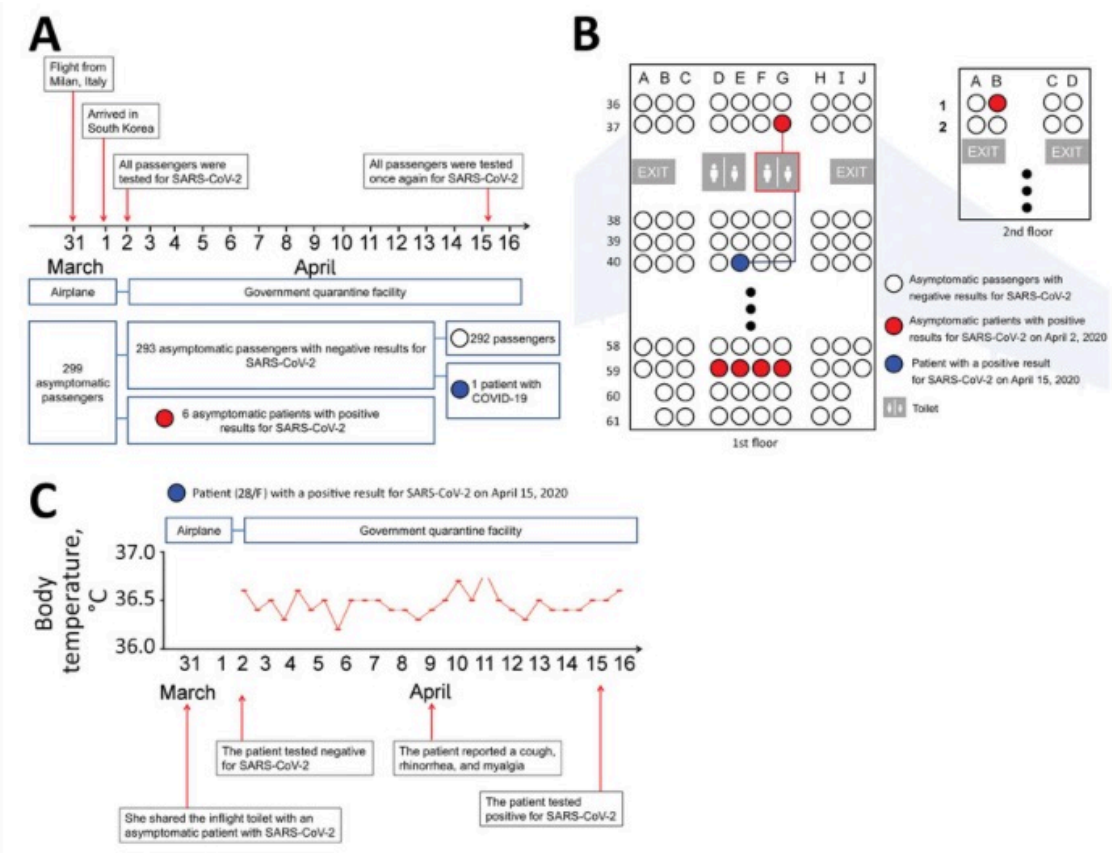


図 A:避難便の搭乗者の経過　B:搭乗者の座席と感染者　C:発症者の経過

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 1 9 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、この期間中にもし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ー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℃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 CPVOD-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みられ、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はない。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 日以上の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ので船内でも同様の原因が考えられる。隔離がはじ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るべきである。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-articles-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)　Expart taskforce for the COVID-19 cruise ship outbreak. Epidemiology of COVID-19 outbreak on cruise ship quadrantined 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

COVID-19 Up-to-date 29 2020/08/27 川崎高津診療所

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℃、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 個の非相同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り続けるのである。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 株でみつかる。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~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：イエ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。

COVID-19 Up-to-date 30 2020/08/28 川崎高津診療所

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、何と言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です。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います。

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
「Laparoscoic 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
2020 年 9 月 12 日　第 1 版 v1.4

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