

# 新型コロナウイルス 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、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えます。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。

## 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<sup>1)</sup>。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  $R_t$  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 月の連休明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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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

感染症研究所の遺伝子解析<sup>4)</sup>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となります。

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。

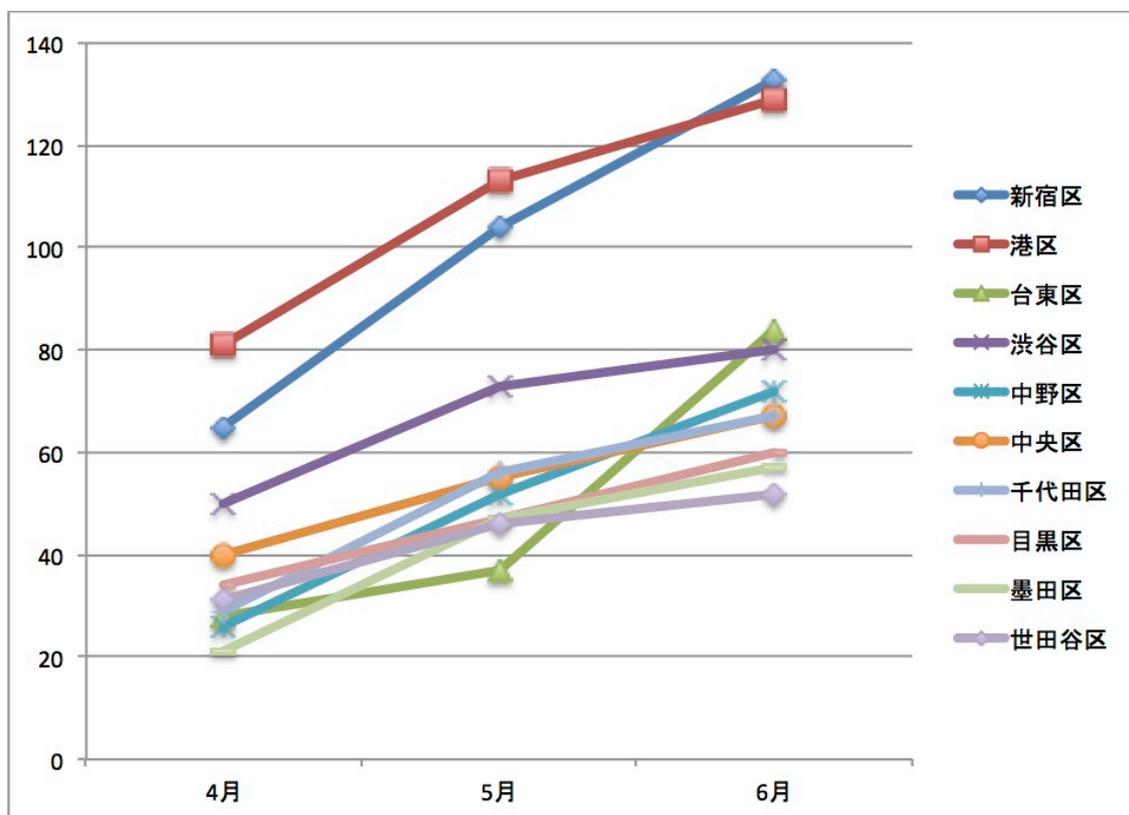


図1 特別区ごとの感染者数の推移（人口10万あたり）

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。

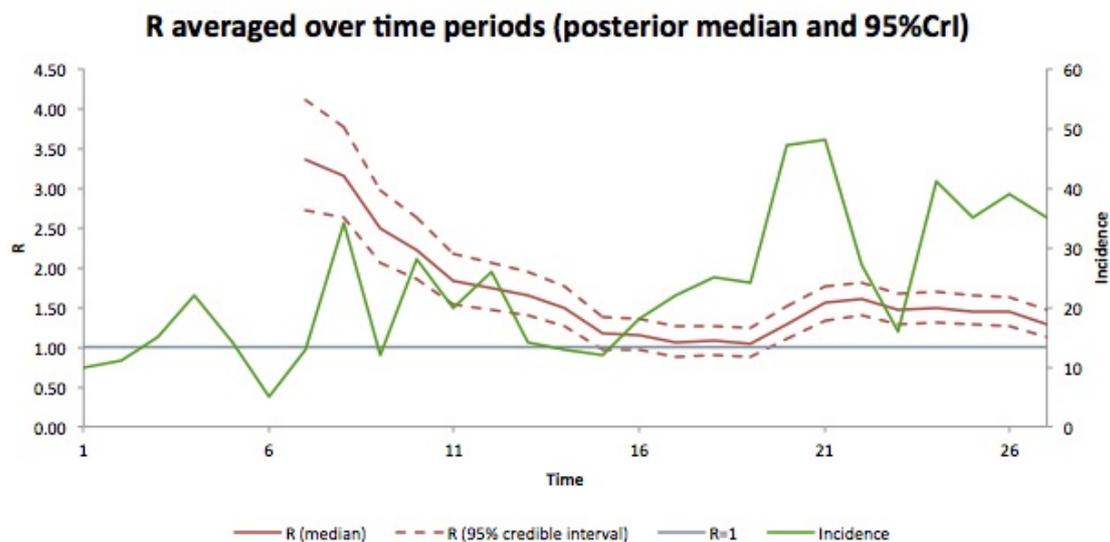


図2 実行再生産数 Rt の推移

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月にはいつ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。

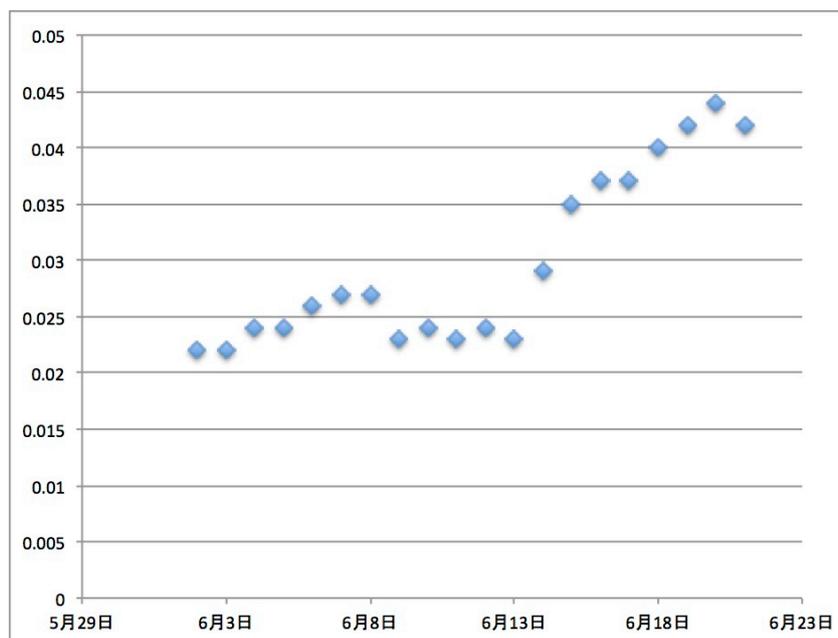


図3 K 値の推移

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ると、決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](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月にはいつ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、この疾患が「繁華街の疾患」であることが推測されます。

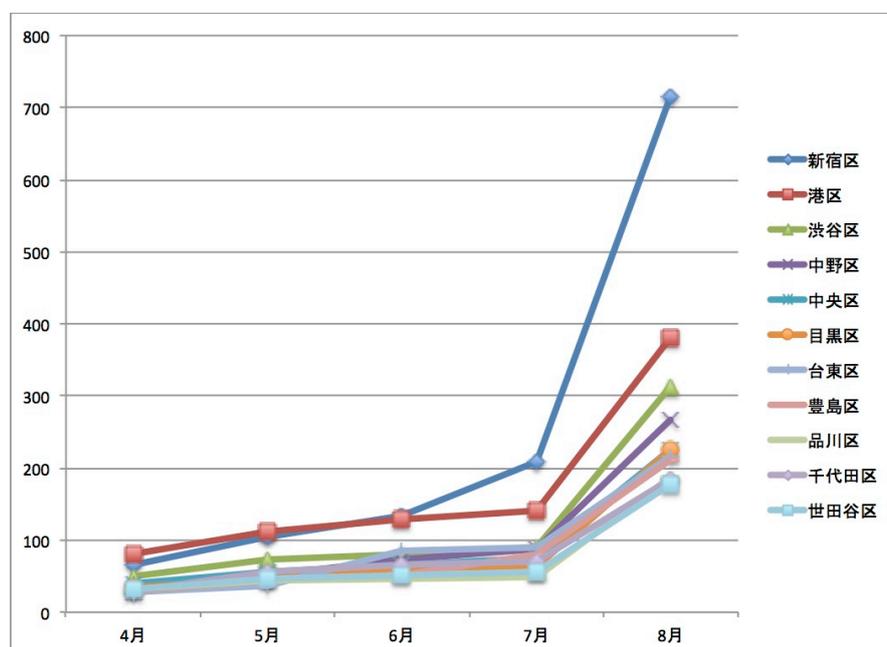


図1 特別区人口10万あたり感染者数の推移

東京都の実効再生産数( $R_t$ )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。

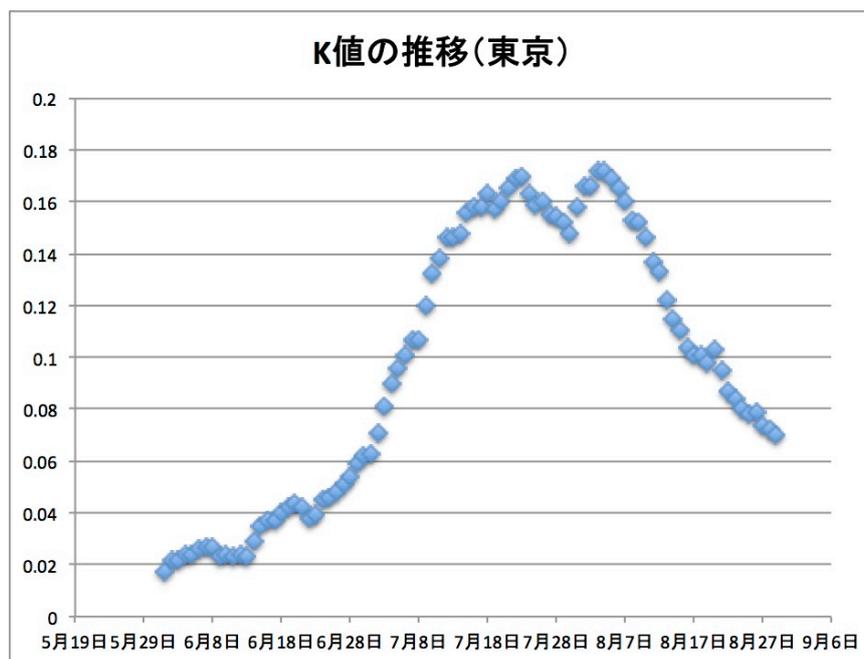


図2 K 値の推移

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。

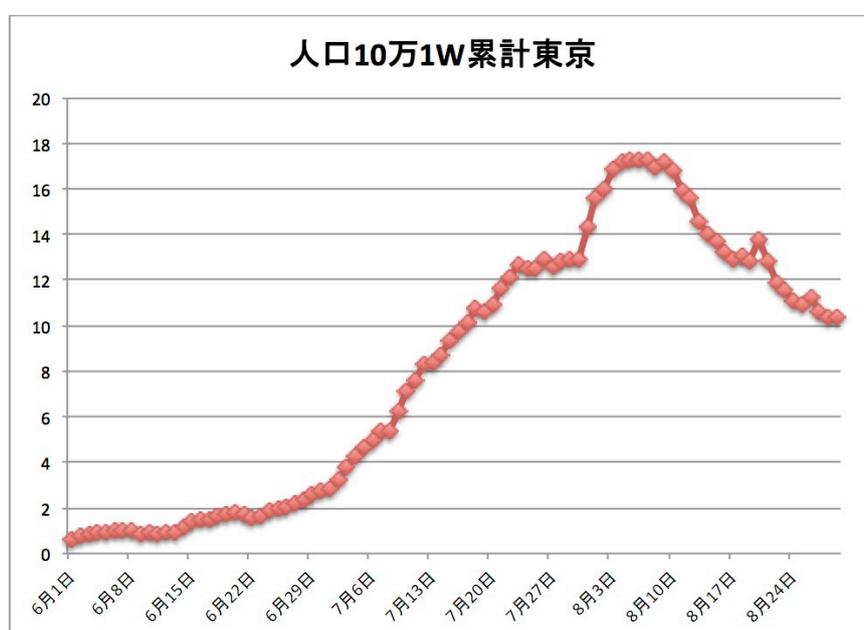


図3 一週間の新規感染者数（人口 10 万あたり）の推移

## 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が 5 日間投与で行うことになりました<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>（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<sup>3)</sup>。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) しました。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<sup>4)</sup>

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  $\beta$ -D-N<sup>4</sup>-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<sup>4)</sup>。米国メルク社とリッジバック・バイオセラピューテイクス社により第 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:10.56/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](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/scitranslmed.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点、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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。

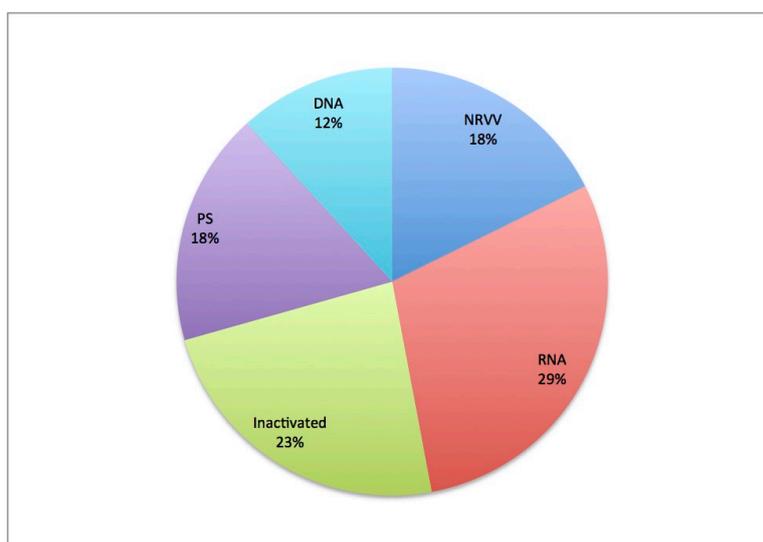


図 1 臨床試験中のワクチンの種類

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・バイオリジクス・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/manufacture	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		<a href="#">ChiCTR200005922165132</a> <a href="#">2020-001072-15</a> Interim Report	<a href="#">2020-001228-32</a>	<a href="#">ISRCTN89951424</a> <a href="#">NCT04516746</a>
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM	<a href="#">ChiCTR2000030906</a> Study Report		<a href="#">ChiCTR2000031781</a> Study Report	<a href="#">NCT04526990</a>
Gamma Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0, 21 days	IM	<a href="#">NCT04336471</a> <a href="#">NCT04437875</a>			<a href="#">NCT04530396</a>
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM		<a href="#">NCT04383574</a> <a href="#">NCT04352608</a>		<a href="#">NCT04456595</a> <a href="#">669/JUN6 KEP/EC/2020</a>
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 or 0, 21 days	IM		<a href="#">ChiCTR2000031809</a> Interim Report		<a href="#">ChiCTR2000034780</a>
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 or 0, 21 days	IM		<a href="#">ChiCTR2000032459</a>		<a href="#">ChiCTR2000034780</a>
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	<a href="#">NCT04283461</a> Interim Report		<a href="#">NCT04405076</a>	<a href="#">NCT04470427</a>
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM		<a href="#">2020-001038-36</a> <a href="#">ChiCTR2000034825</a> Study Report		<a href="#">NCT04368728</a>

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>、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明に低下し、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、腫脹をとみなわない関節痛、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、アレルギー一症状、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。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となります。

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<sup>8)</sup>。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りません。

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<sup>9)</sup>。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 morbidities 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>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ため、**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 ビジヨナリー・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 coronavirus 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う病態の変化（より重症になりやすいなど）はあるのでしょうか。まず、Nextstrain<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>、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（それにとま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<sup>4)</sup>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 infectivity 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。

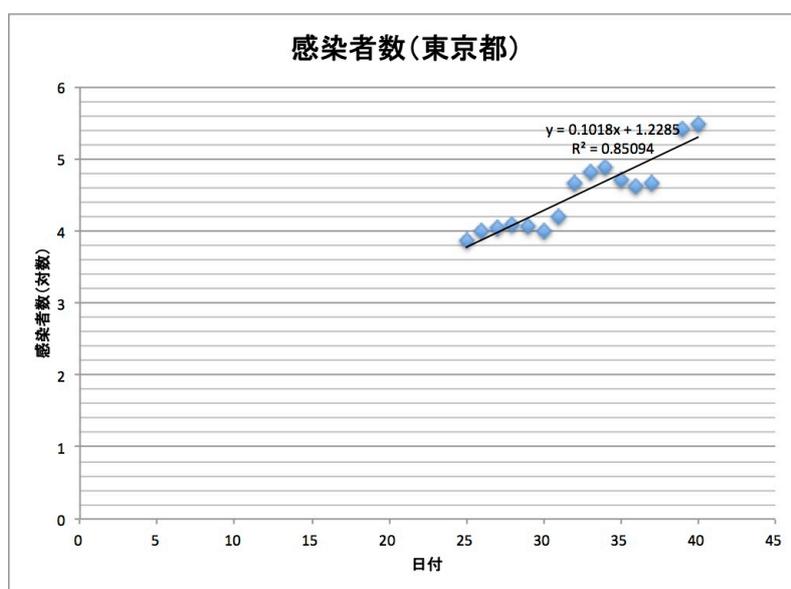


図1 東京都の新規感染者数の推移 (対数表示)

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 人が亡くなることとなります。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。

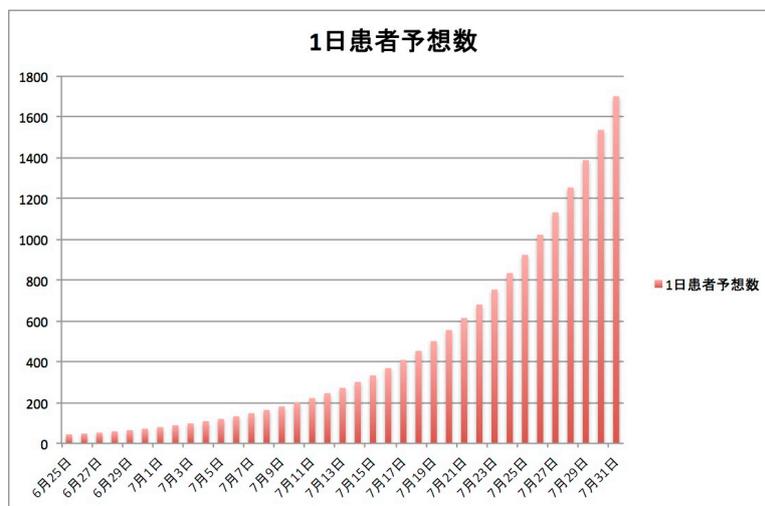


図2 1日あたり患者数の予想

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、これまでも数々の臨床研究に取り組んできました<sup>1),2)</sup>。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”ともいふべき、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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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受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<sup>3)</sup>。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, communication, and utilization 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<sup>1)</sup>、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- $\gamma$ 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<sup>2)</sup>”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<sup>1)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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 epidemic 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<sup>1)3)</sup>、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>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,  $P < 0.001$ ）や心血管系疾患（2.32,  $P < 0.001$ ）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<sup>6)</sup>、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 Robilotto, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nature Med*. 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0979-0