

# 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）臨床マニュアル Ver 3.3

姫路赤十字病院総合内科

## 目次

<b>I SARS-CoV-2の臨床ウイルス学</b>	<b>4</b>
1. コロナウイルスとは	4
2. COVID-19の潜伏期間	4
3. SARS-CoV-2のRT-PCR検査	4
4. SARS-CoV-2の抗体検査	4
5. 鼻腔、咽頭、唾液、および糞便中のSARS-CoV-2ウイルス量	6
6. SARS-CoV-2の排泄期間	6
7. RT-PCR陰性化後の再陽性化	7
8. SARSCoV-2の変異	7
9. 下水処理施設におけるウイルスサーベイランス	7
10. 環境に拡散したSARS-CoV-2の感染性	7
<b>II パンデミック期の疫学データ</b>	<b>8</b>
1. 流行期におけるCOVID-19の有病率	8
2. 日本の患者の年齢分布	8
3. 重症度分類	8
5. 死亡率	8
6. パンデミック期のニューヨークの症例の特徴	10
7. 感染性、基本再生産数と実効再生算数	10
8. 未診断感染例の影響	10
<b>III 症状</b>	<b>10</b>
1. 概略	10
2. 症状経過	10
3. 最も多い症状	11
4. 次に多い症状	11
5. あまり多くない症状	11
6. 呼吸状態の悪化を表す可能性がある症状	12
7. COVID-19を想起しにくい症状	12
8. 皮膚症状	12
9. 治療による症状経過	14
10. 無症状の感染患者	14
<b>IV 症例スクリーニング</b>	<b>15</b>
1) 臨床的特徴	15
2) Sick contacts	15
3) 都市部の発熱外来におけるスクリーニング	15
4) 医療従事者におけるCOVID-19スクリーニング	15
<b>V 理学所見</b>	<b>16</b>
<b>VI 検査</b>	<b>16</b>
1. 全入院患者で施行すべき検査	16
2. 重症化の可能性がある患者	16
3. 必要時に施行する病原体検査	16
4. 喀痰培養	17
5. 血液培養の適応	17
6. COVID-19肺炎の検査結果の解釈	17
7. 病理組織所見	17
<b>VII 画像診断</b>	<b>18</b>
1. 胸部X線	18
2. COVID-19のCT画像の特徴	18
3. CT所見のCOVID-19らしさ	20
4. 重症例と非重症例のCT画像	25
5. COVID-19におけるCTの診断感度	26
<b>VIII 鑑別診断</b>	<b>27</b>

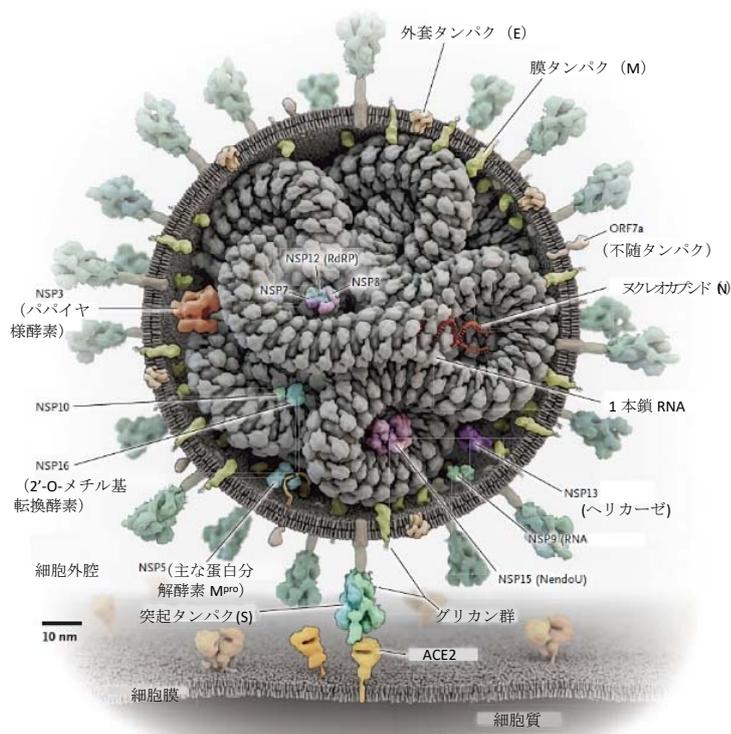
1. 非定型肺炎と非感染性肺疾患 .....	27
2. COVID-19 が疑われた症例における真の原因病原体 .....	27
3. 代表的なウイルス性肺炎の画像 .....	28
4. 救急外来のインフルエンザ様症状患者の COVID-19 の割合 .....	29
5. COVID-19 肺炎とインフルエンザ肺炎の鑑別 .....	29
<b>IX 感染管理 .....</b>	<b>30</b>
1. 在宅管理中の指導 .....	30
2. 入院中の指導 .....	30
3. 飛沫, エアロソルの拡散 .....	30
4. マスクの有効性 .....	31
6. 院内感染と医療従事者の感染 .....	33
<b>X 治療 .....</b>	<b>34</b>
1. トリアージ .....	34
2. 在宅管理 .....	34
3. 入院患者の初期治療 .....	34
1) 酸素投与 .....	34
2) ショック徴候がなければ抑制的な輸液 .....	34
3) 臨床所見の悪化を注意深く監視 .....	34
4) COVID-19 における重複感染 .....	34
5) 抗菌薬の経験的投与 .....	35
6) 患者や家族と早期にコミュニケーション .....	35
4. COVID-19 に対する抗ウイルス療法 .....	36
1) ファビピラビル (アビガン) .....	37
2) シクレソニド (オルベスコ) .....	37
3) レムデシビル .....	37
4) リン酸クロロキシン .....	37
5) その他 .....	37
5. COVID-19 に対するグルコルチコイドの全身投与 .....	38
6. ワクチン .....	38
7. COVID-19 肺炎による ARDS のクリティカルケア .....	38
1) ウイルス性肺炎による ARDS のクリティカルケアの原則 .....	38
2) 中等度に重症な低酸素血症 .....	39
3) 酸素療法 .....	39
4) 気管内挿管 .....	39
5) 低酸素血症が改善しない場合 .....	40
6) 重症 COVID-19 における凝固障害の治療 .....	40
7) 施設の計画 .....	41
9. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with COVID-19 .....	41
(i) 感染コントロール .....	41
SARS CoV-2 の感染リスク .....	41
(ii) SARS CoV-2 の ICU 患者の検体検査と検査標本 .....	42
(iii) 支持療法 .....	42
A) 血行動態のサポート .....	42
輸液療法 .....	42
血管作動薬 .....	43
B) 換気サポート .....	43
呼吸不全の危険因子 .....	43
侵襲的な人工呼吸 .....	44
実臨床上の注意事項 .....	44
(iv) COVID-19 の治療 .....	45
サイトカインストーム症候群 .....	45
<b>XI 重症COVID-19の特徴 .....</b>	<b>46</b>
1. COVID-19 重症患者の概要 .....	46
2. COVID-19 患者の重症化・死亡の危険因子 .....	46
3. ICU 入院 COVID-19 患者の特徴 .....	47
4. COVID-19 の死亡患者の特徴 .....	47

5. サイトカインストーム .....	48
6. ウイルス性敗血症とショック .....	50
<b>XII 基礎疾患がCOVID-19に与える影響</b> .....	<b>51</b>
1. 基礎疾患のある COVID-19 患者は死亡率が高い .....	51
2. 年齢（高齢） .....	51
3. 喫煙 .....	51
4. COPD と気管支喘息 .....	51
5. 心血管系疾患 .....	51
6. 2 型糖尿病 .....	52
7. 肥満 .....	53
8. 肝疾患 .....	54
9. 慢性腎不全 .....	55
10. 血液疾患 .....	55
11. 免疫不全 .....	55
12. がん .....	55
<b>XIII COVID-19による合併症</b> .....	<b>56</b>
1. COVID-19 の合併症 .....	56
2. ARDS .....	56
1) 通常の ARDS の管理 .....	56
2) COVID-19 性 ARDS の病態生理 .....	56
3) COVID-19 の初期 ARDS .....	56
4) COVID-19 の進行期 ARDS .....	57
5) COVID-19 性 ARDS の予防と治療 .....	57
3. 肺線維症 .....	59
4. 循環器系合併症 .....	60
5. 血管内皮障害, 凝固障害, 血栓症, DIC .....	61
1) 血管内皮障害 .....	61
2) 凝固系の活性化 .....	61
3) COVID-19 の凝固障害の本態は軽度の DIC と肺限局の血栓性微小血管症（TMA） .....	62
4) 微小循環障害や血栓塞栓症 .....	62
5) 抗リン脂質抗体症候群 .....	62
6. びまん性肺血管内凝固障害 .....	63
7. 肝障害 .....	65
8. 消化器障害 .....	66
9. 腎障害 .....	67
10. 神経系の症状 .....	69
1) COVID-19 性神経症状の 3 カテゴリー .....	69
2) 臭覚異常と COVID-19 .....	70
3) COVID-19 と脳血管障害 .....	70
<b>XIII 小児例と妊婦例</b> .....	<b>71</b>
1. 小児例 .....	71
2. 妊娠中の感染 .....	72
<b>参考文献</b> .....	<b>72</b>

## I SARS-CoV-2 の臨床ウイルス学

### 1. コロナウイルスとは

コロナウイルスは世界中の人間と動物に広く分布している、約 31 Kb の大きなゲノムを持つ、1 本鎖 RNA ウイルスである。4 種類のヒトコロナウイルス (HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1,) は感冒ウイルスであるが、SARS-CoV-1 (2002–2003 年) と MERS-CoV (2012 年-) は重症肺炎を引き起こし、死亡率は SARS-CoV-1 10%, MERS-CoV 36% であった。SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1 の遺伝子配列の相同性は 90% 以上であるが、SARS-CoV-2 の突起 (S) は、宿主細胞の受容体であるアンギオテンシン変換酵素 2 (ACE2) に対する親和性が SARS-CoV-1 より約 10-20 倍高い<sup>4)</sup>。SARS-CoV-2 は主に会話、咳嗽、くしゃみによる飛沫と接触で感染するが、エアロゾル感染も考えられる。糞口感染は主経路とは考えられない。



### 2. COVID-19 の潜伏期間

潜伏期間は平均 5.1 日、通常 3~7 日、最大 14 日である<sup>2,3)</sup>。

### 3. SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査

1) 鼻腔や咽頭スワブや、唾液を含む上気道検体を使用する。エンベロープ (env)、ヌクレオカプシド (N)、スパイク (S)、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp)、ORF1 の遺伝子をターゲットとするプライマーが複数使用される<sup>4)</sup>。

2) SARS-CoV-2 に対する RT-PCR の偽陽性率や偽陰性率に関して正式なデータは公表されていない。プライマーは SARS-CoV-2 のゲノム配列に特異的であるため、正しく検査すれば特異性はほぼ 100% と考えられ、感度は 1–5 copies/μL と報告されている<sup>5)</sup>。COVID-19 が確認された患者を対象とした研究で、RT-PCR 陽性率は気管支肺胞洗浄液 93%、喀痰 72%、鼻腔スワブ 63%、咽頭スワブ 32% の順であった (n=205) <sup>6)</sup>。

3) 初回の検査が陰性でも COVID-19 の疑いが残る場合、検査を繰り返し、また下気道など複数の部位から検体を採取することで陽性率は向上する。COVID-19 を示唆する CT 所見があるにもかかわらず咽頭スワブの RT-PCR が陰性の患者の一部は、最終的に RT-PCR 陽性になる。

4) PCR の検出率はさまざまな生物学的理由により低下する可能性がある。検体採取の手順が不適切な場合、疾患のステージや宿主免疫により検体中のウイルス量が低い場合は、ウイルス感染を検出できないことがよくある。実際のウイルス粒子が存在する場合と、非感染性のウイルス RNA 断片を認める場合と、共に PCR 陽性で区別できない可能性がある。

### 4. SARS-CoV-2 の抗体検査

1) SARS-CoV-2 の ELISA 法による特異的 IgM・IgA・IgG 抗体の測定系が開発されている<sup>7,8,9)</sup>。IgM・IgG 抗体は発症から約 4 日後に増加し始め、3 週間以内にほとんどの患者で陽性化する (図 1) <sup>10,11)</sup>。IgM・IgA 抗体の検出期間の中央値は 5 日 (IQR, 3-6)、IgG は 14 日 (IQR, 10-18) である<sup>12)</sup>。従ってペア血清で検査すれば、診断精度をさらに高めることができる。IgM 抗体は 7 週目までに消失するが、IgG 抗体は 7 週以上持続する。

ある ELISA 法の COVID-19 患者における感度/特異度は IgM 抗体 77.3%/100%、IgG 抗体 83.3%/95.0% である<sup>13)</sup>。発症から 5.5 日目までは PCR 検査の方が IgM 検査よりも陽性率が高かったが、5.5 日以降は IgM 抗体の

検出率の方が高くなる。従ってこの時期以降の検査では、PCR と IgM 抗体を組み合わせた方が陽性適中率は大幅に向上する（図 2）。

現在の測定系の大部分は、ウイルスの最も豊富なタンパクであるヌクレオカプシド（NC）に対する抗体を検出しており、SARS-CoV-1 とは交差反応性を示すが、他のコロナウイルスとは交差反応を示さない。S タンパクの受容体結合ドメイン（RBD-S）は宿主細胞に結合するタンパク質であり、RBD-S に対する抗体はより特異的で感染中和活性を有すると予想される。両方の抗原を使用すると、高感度になる。

自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群）の患者の、SARS-CoV-2 出現前の保存血清で、SARS-CoV-2 IgM、IgG 抗体の検査が行われ、全て陰性であった。自己免疫疾患の患者に存在する自己抗体と SARS-CoV-2 抗体の間に交差反応性がないことが示された。

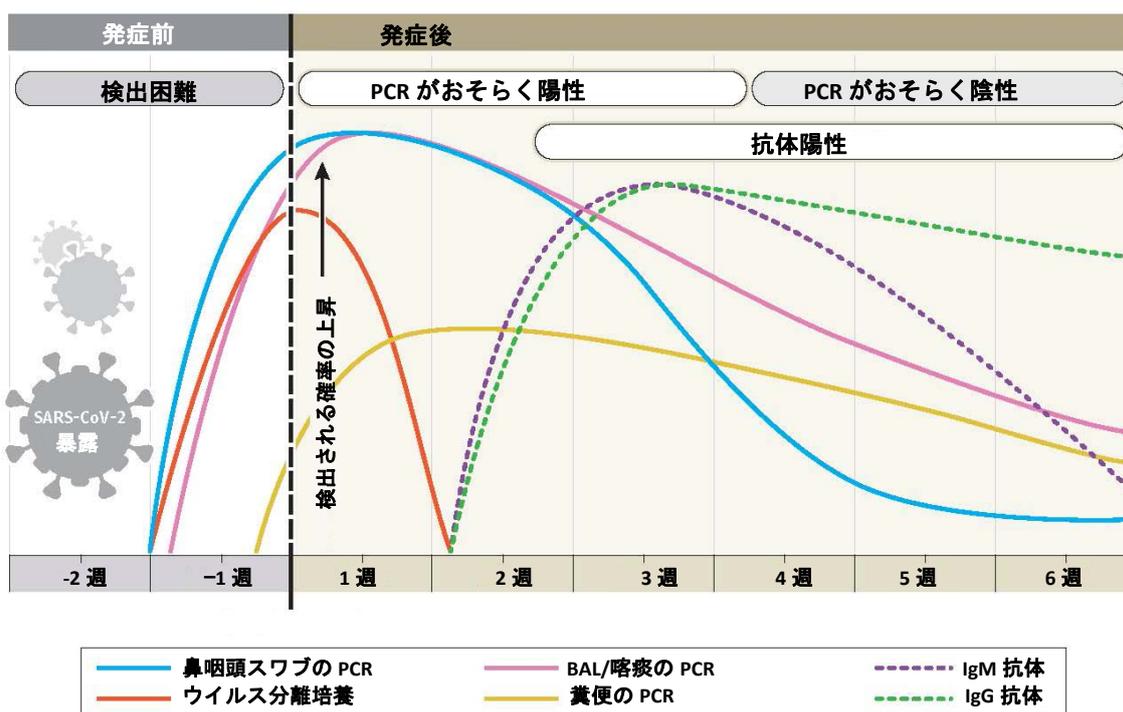


図 1 COVID-19 臨床診断マーカーのタイムライン

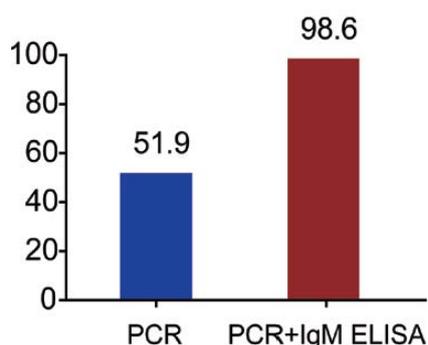


図 2 発症 5 日目以降の COVID-19 診断検査の陽性適中率  
PCR 検査単独の場合の陽性適中率は 51.9%であるが、PCR 検査と IgM 抗体検査を組み合わせると、98.6%に上昇する。

2) 迅速抗体検出キットによるポイント・オブ・ケア検査

これらは定性的な検査であり、SARS-CoV-2 抗体の有無のみを検出する。多くのメーカーが使用する抗原を明らかにしていない。

3) 抗体と感染免疫

従来型の4つのヒトコロナウイルスのうち、少なくとも3つ(229E, NL63, OC43)は再感染する可能性がある。防御免疫の持続期間が短い、異なるウイルス株の感染か、両方の可能性がある。現在のCOVID-19 ELISA アッセイをもとに、個人が再感染に対して免疫があるかを判断するのは時期尚早である<sup>14)</sup>。

動物実験では、SARS-CoV-2 感染後、少なくとも一時的には再感染に対する免疫を持つと示唆されている(アカゲザルを SARS-CoV-2 に感染させ、28 日後に SARS-CoV-2 を再接種しても再感染しなかった)。今日まで、SARS-CoV-2 が同じヒトに再感染した例も確認されていない。SARS-CoV-1 感染後、IgG 抗体は約 4-5 か月間高値を維持した後、次の 2-3 年でゆっくりと低下した。同様に MERS-CoV の回復患者では抗体は最大 34 か月持続した。しかし COVID-19 患者の一部は回復後も抗体が陽性化しないし、抗体陽性・高抗体価が必ずしも COVID-19 の臨床的改善と一致しない。IgM および IgG 抗体が陽性化すると SARS-CoV-2 ウイルス量は減少に向かうが、軽症の COVID-19 患者は抗体の出現前に治癒する。更に SARS-CoV-2 の有病率が低い集団における検査は、真の陽性より偽陽性が多くなる可能性がある。つまり、COVID-19 に対する免疫応答はまだ完全には理解されていないことを認識する必要がある。

## 5. 鼻腔, 咽頭, 唾液, および糞便中の SARS-CoV-2 ウイルス量

発症 1 日目から鼻腔・咽頭のスワブと喀痰からウイルスが検出される(図 3)<sup>10,15)</sup>。鼻腔のほうが咽頭よりもウイルス量が多い<sup>16)</sup>。ウイルス量が発症直後に最大となるのはインフルエンザと同じで、SARS と MERS が 7-10 日後に最大となるのとはかなり異なる。無症状患者も、発症者と同等のウイルス量を有し、潜伏期間中にも感染する。ウイルス量は通常、発症最初の週に最も多く、3 週目までに減少し始め、その後は検出できなくなる<sup>17)</sup>。結膜上皮も SARS-CoV-2 の侵入部位であり、涙液からもウイルスが検出される<sup>18)</sup>。

上気道の検体の SARS-CoV-2 RNA が陽性の患者において、糞便の RNA 検査は 55%で陽性であった<sup>19)</sup>。

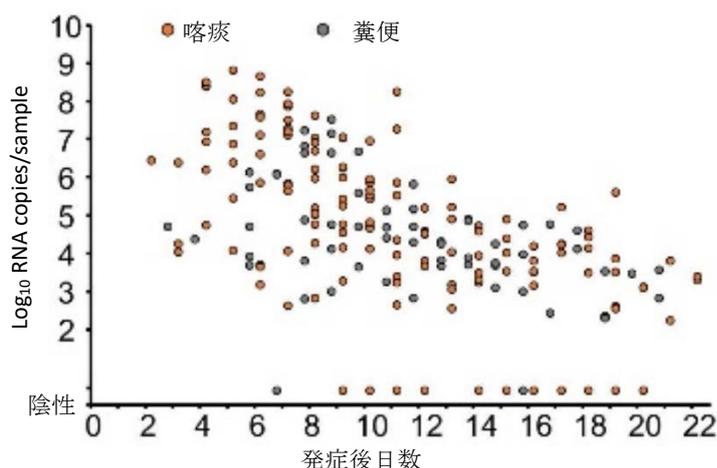


図 3 咳痰と糞便サンプル中ウイルス RNA 量

## 6. SARS-CoV-2 の排泄期間

ウイルスの排泄期間(RT-PCR 検査が陽性の期間)は 8~37 日間、中央値は生存者で 20 日であった<sup>20)</sup>。数例では、最初の陽性確認から 6 週以降もウイルス RNA が検出されている。これがテストエラー、再感染、再活性化のいずれなのかは不明。ただし、ウイルス RNA 陽性が必ずしも感染性ウイルスの存在を意味するものではない。9 人の患者を対象とした研究では、発症 8 日目以降はウイルスの分離培養に成功しなかった。これは、最初の週以降の感染力の低下を示している。

上気道検体は症状発現後平均 16 日陽性であったが、糞便は平均 27.9 日間陽性が続いた<sup>19)</sup>。別の研究では、便の PCR は鼻咽頭スワブの PCR より、平均 4-11 日長く陽性であった<sup>14)</sup>。痰のウイルス量はゆっくりと低下し、鼻咽頭スワブが陰性化後も陽性の可能性がある<sup>14)</sup>。気道からウイルスが消失した後も、患者の体内でウイルス増殖が続いている可能性はある<sup>21)</sup>。最近、患者の便から SARS-CoV-2 の分離培養に成功している。

重症の COVID-19 患者はウイルス量が多く、ウイルス排出期間も長い傾向がある。死亡例では死亡するまで排泄が続く<sup>22)</sup>。ウイルス量は疾患の重症度と予後の有用なマーカーである可能性が示唆される<sup>23)</sup>。

## 7. RT-PCR 陰性化後の再陽性化

退院／検疫終了の基準を満たした COVID-19 患者（臨床症状の消退、2 回連続して RT-PCR 陰性）において、5～13 日後に再び RT-PCR が陽性化する事例が報告されている<sup>24)</sup>。RT-PCR の偽陰性は考えにくく、回復患者の一部は一定期間ウイルスキャリア状態にある可能性が示唆される。

## 8. SARSCoV-2 の変異

1) パンデミック期の中国から、SARSCoV-2 に遺伝子配列の異なる 2 つのグループが報告された。L タイプは武漢の症例の 96% を占め、S タイプは武漢以外の症例の 38% で見つかった<sup>25)</sup>。S タイプは重症度が低く、負の選択圧が低いと、より迅速に広がったと考えられる。

### 2) ヨーロッパに侵入した SARS-CoV-2

中国人観光客と欧州人から得られた SARS-CoV-2 の全ゲノム配列を比較すると、遺伝子系統樹で複数のグループに分れた<sup>26)</sup>。ヨーロッパに複数株の SARS-CoV-2 が侵入したか、ウイルスが流行中に変異した、と考えられた。アミノ酸配列が変化したかどうかは、さらに調査が必要である。

## 9. 下水処理施設におけるウイルスサーベイランス

下水を分析すると、尿や糞便中に排泄された SARS-CoV-2 を追跡できる<sup>27)</sup>。SARS-CoV-2 は感染から 3 日以内に糞便中に検出される可能性がある。同じ方法で、ノロウイルス、抗生物質耐性細菌、ポリオウイルス、麻疹が検出されている。この方法は隠れた COVID-19 患者も発見できる。実際、オランダで最初の COVID-19 患者が確認されたわずか 4 日後には、スキポール空港の下水に SARS-CoV-2 が検出されている。これは、感染、発症から、診断確定までの時間（最長 2 週間）よりずっと早い。

## 10. 環境に拡散した SARS-CoV-2 の感染性

エアロゾル中や物体の表面に付着した SARS-CoV-2 に感染性がある。実験で SARS-CoV-2 はエアロゾル中で数時間、物質表面上で数日間、生存可能で感染性が保たれることが示された（図 4）<sup>28)</sup>。SARS-CoV-2 はエアロゾル中で 3 時間生存可能であり、感染力価は僅かな減少に留まり、半減期の中央値は約 1.1-1.2 時間であった。物体表面に付着したウイルスは、プラスチックやステンレスの方が銅や段ボールより安定しており、半減期の中央値はステンレス約 5.6 時間、プラスチック 6.8 時間であり、72 時間まで生存ウイルスが検出された。銅では 4 時間以降、段ボールでは 24 時間以降は、生存ウイルスは検出されなかった。

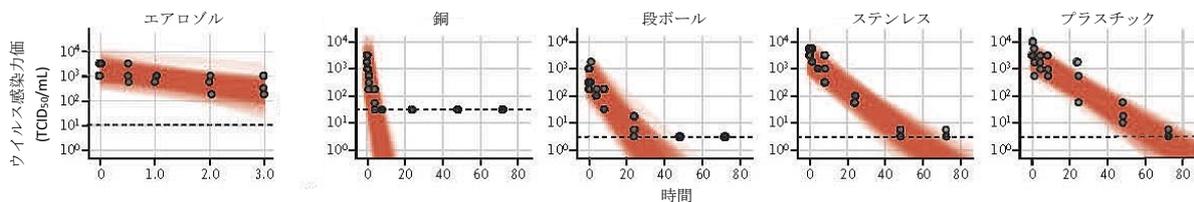


図 4 エアロゾル，さまざまな物体表面の SARS-CoV-2 の生存率（対数表示）

## II パンデミック期の疫学データ

### 1. 流行期における COVID-19 の有病率

流行の最盛期に武漢から避難した無症状の人における COVID-19 罹患率はわずか 1~3%であった<sup>29,30</sup>。未診断の感染者は COVID-19 の感染を拡大させるが、この集団からの感染リスクは発症患者からの感染リスクより低いと考えられている。

#### 【抗体検査の開始】

COVID-19 の診断はこれまで PCR 検査に基づいていたが、抗体検査では軽症例や無症候例も検出できる。RT-PCR では過去の感染は検出できないが、抗体検査は集団の感染率、死亡率をより正確に推定できる<sup>31</sup>。

これらを用いてドイツで人口 12,000 の町の約 500 名が検査され、町全体の感染率は 15%と推定された (2020 年 4 月 9 日)。カリフォルニア州サンタクララ郡における抗体検査では、統計人口で調整した有病率は 2.8%であった<sup>32</sup>。こうした高い感染率は一方で、COVID-19 の死亡率が現在の推定値よりも低いことも示唆している。Diamond Princess クルーズ船の調査では感染死亡率は 0.5%と推定されたが、サンタクララの調査では 0.1-0.2%であった。

抗体検査の有用性は高いが<sup>33,34</sup>、検査の感度と特異度、他のウイルスとの交差反応による偽陽性の確認が必要である。サンタクララの調査の検証では感度 68%、特異度 100%、また別の調査では感度 93.3%、特異度 100%であった。なお、この新しいウイルスに対する免疫がどのくらい持続するのか、調査する必要がある。

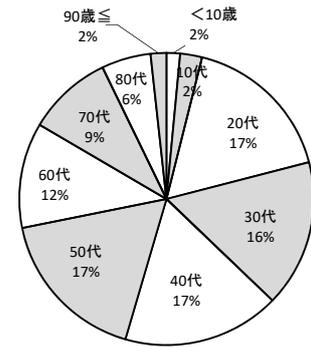


図 1 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 (n=6993, 2020 年 4 月 13 日)

### 2. 日本の患者の年齢分布

日本の患者の年齢分布は図 1<sup>35</sup>。 ※中国の患者の年齢中央値は 47~59 歳, 20 歳未満は 2%<sup>36</sup>。

### 3. 重症度分類

1) **無症候性 asymptomatic (presymptomatic)** : SARS-CoV-2 検査は陽性だが、無症状ないし発症前。現在のところ、無症候性感染の何パーセントが有症状化するかは不詳<sup>37,38</sup>。

2) **軽症 mild** : 軽度の症状 (発熱, 咳, 咽頭痛, 倦怠感, 頭痛, 筋肉痛) のみ。息切れ, 呼吸困難, X 線異常はない。軽症患者のほとんどは、外来または遠隔医療で管理できるが、一部の患者で臨床経過が急速に進行することがある。

3) **中等症 moderate** : 呼吸器症状か X 線異常がある。SPO<sub>2</sub> >93% (室内気)。軽症と中等症で 81%。細菌性肺炎や敗血症が疑われる場合は、市中肺炎に準じた経験的な抗生物質治療を行い、毎日再評価して、細菌感染が否定された場合は、デ・エスカレーションか中止する。

4) **重症 severe** : 次のいずれかを満たす (14%)。臨床症状が急速に悪化する危険性がある。

- a) 呼吸数 >30 回/分
- b) SPO<sub>2</sub> < 93% (室内気)
- c) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg
- d) 陰影 > 肺野の 50%

5) **重体 critical** : 次のいずれかを満たす (5%)。

- a) 呼吸不全
- b) 敗血症性ショック
- c) 多臓器不全

重体患者は、ARDS、(ウイルス性) 敗血症性ショック、心機能障害、サイトカインストーム、基礎疾患の悪化を併発することがある。COVID-19 は主に肺の疾患であるが、心臓、肝臓、腎臓、中枢神経系の症状が出現することがある。

### 5. 死亡率

死亡率は国や地方、また集計時期によって異なる<sup>39,40</sup>。発症者が把握・報告されるまで 2~3 週間の遅れがあり、またアウトブレイク初期の診断は重症例に偏るので、粗症例死亡率 (死亡数/症例数) は実際より悪くなる。

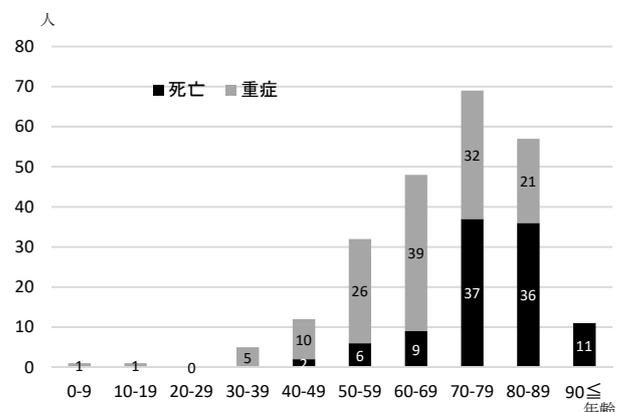


図 2 日本の年代別死亡数・重傷者数 (2020 年 4 月 13 日, n=6993)

- 1) 日本 1.6%<sup>41)</sup>.
- 2) 中国 3.8% (n=55924, WHO と中国の共同報告)<sup>42)</sup>  
中国 2.3% (n=44672, 中国 CDC)<sup>2)</sup>.  
※武漢 5.8%, 湖北省 2.9%, 中国の他の地域 0.7%.

3) 年齢による差 (図 2,4) エラー! ブックマークが定義されていません。<sup>36)</sup>

- 20-54 歳 : <1%
- 55-64 歳 : 1-3%
- 70-79 歳 : 8.0%
- 80 歳以上 : 14.8%
- 重症患者 : 49.0%

4) 基礎疾患による死亡率の悪化

- 心血管疾患 10.5%, 糖尿病 7.3%, 高血圧 6.0%, 高血圧 6.3%, 慢性呼吸器疾患と癌は 5.6%
- 60 歳以上でも, 基礎疾患がない場合, 生存率は約 95%<sup>40)</sup>.

5) 性別による差 : 男性 2.8%, 女性 1.7%

6) Diamond Princess 号集団感染の症例死亡率 0.99%<sup>エラー! ブックマークが定義されていません。)</sup>

7) 日本の人口 10 万人あたりの死者数は G7 諸国の中では群を抜いて低い。しかし東アジア・豪州の中では最も高い (図 5)<sup>39)</sup>。

※高齢者の予後は悪く, 死亡例も多い (図 2,4)<sup>43)</sup>。

※COVID-19 は SARS や MERS より死亡率は低く, 合併症のある高齢者 (70 歳以上) を除くと死亡率は比較的低い (1.0-3.5%)。しかし季節性インフルエンザに比べると, 20~29 歳の人でも, COVID-19 の死亡率は 33 倍高い。

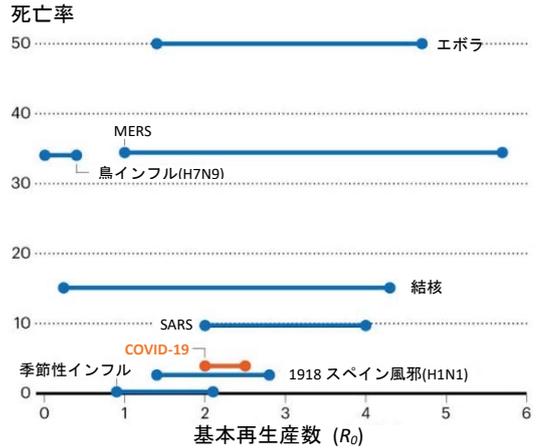


図 3 COVID-19 と他の呼吸器ウイルス感染症

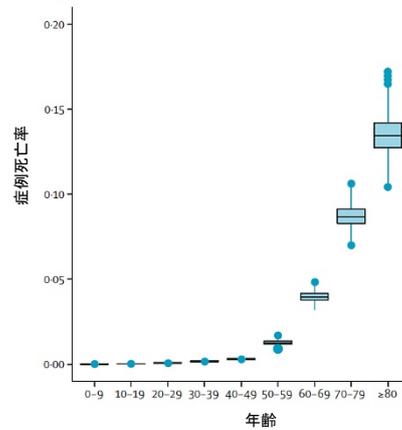


図 4 中国の集計データによる年齢別の症例死亡率の推定調整した症例死亡率の年齢別推定値。ボックスは中央値 (水平線) と四分位 (IQR) を表す。垂直線は 1.5×IQR, 個々の点はこの範囲外の推定値を表す。

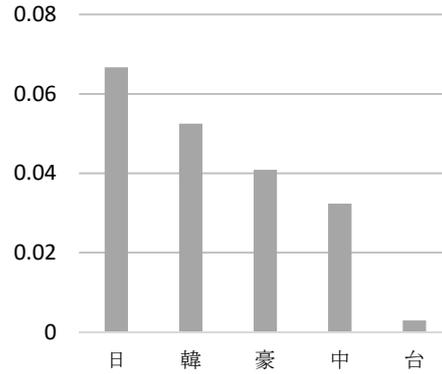
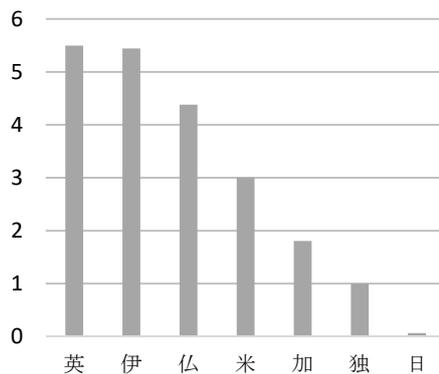


図 5 G7 諸国, 東アジア豪州諸国の人口 10 万人あたりの COVID-19 死者数 (2020 年 5 月 27 日)

## 6. パンデミック期のニューヨークの症例の特徴

2020年3月1日～2020年4月4日にニューヨーク市の病院に入院したCOVID-19患者5700名の集計で、年齢中央値63歳、男性60.3%、基礎疾患は高血圧56.6%、肥満41.7%、糖尿病33.8%であった<sup>44)</sup>。トリアージ時に69.3%は平熱、呼吸数>24/分は17.3%、27.8%は酸素投与を要した。呼吸器ウイルスの重複感染は2.1%。14.2%がICU入院、12.2%が侵襲的人工呼吸、3.2%が透析を受け、21%が死亡した。人工呼吸患者の死亡率は88.1%であった。退院患者の2.2%が再入院し、再入院までの期間の中央値は3日間であった。コロンビア大学の報告も同様の内容であった<sup>45)</sup>。

## 7. 感染性、基本再生産数と実効再生算数

SARS-CoV-2は季節性インフルエンザよりも伝染性が高く、 $R_0$ は1.4から6.49と推定される(図3)<sup>46,47)</sup>。パンデミック早期の武漢におけるCOVID-19患者425名の調査では、 $R_0$ は2.2、倍加時間は7.4日であった<sup>48)</sup>。

COVID-19の二次感染率(接触で感染する確率)は、濃厚接触で0.45%、家族間で10.5%であった<sup>49)</sup>。観察研究とモデル研究によると、発端患者が症状を発現する前に最大12%の二次感染が発生した<sup>50)</sup>。

2020年2月8日の時点で中国の湖北省以外の地域において実効再生算数( $R_t$ )<1になった(流行の閾値を下回った)<sup>51)</sup>。つまり流行が進むにつれて、感染者はより迅速に隔離され、厳格な封じ込め措置、移動制限、密集に対する意識の高まりによって、流行は3週間未満で終息したことが分かった。

※基本再生産数( $R_0$ )は、ある感染症に免疫を持たない集団に感染者が入ったとき、直接感染させる平均人数。実効再生算数( $R_t$ )は、感染症が流行中の集団において、1人の感染者が生み出した二次感染者数の平均人数。

## 8. 未診断感染例の影響

COVID-19の社会への拡散(有病率)とパンデミックを理解する上で、未診断例(感染しているが診断されていない症例)の割合と伝染性が重要になる。中国の感染確定例、交通機関利用データ、携帯電話ネットワークデータ、ベイジアン推論を組み合わせた推定において<sup>52)</sup>、2020年1月23日の移動制限以前は、すべての感染の86%が未診断であり、診断確定例1名あたり0.55名の未診断感染例が生じたと推計された。未診断感染例は数が多く、診断確定例の感染源の79%を占めた。

# III 症状

## 1. 概略

SARS-CoV-2に感染すると、発熱、倦怠感、乾性咳嗽、呼吸困難などの症状が認められる。無症状か症状が少ない患者も一部に存在する。発熱や呼吸困難が出現する1～2日前に、嘔気・下痢を呈する患者がいる<sup>53)</sup>。

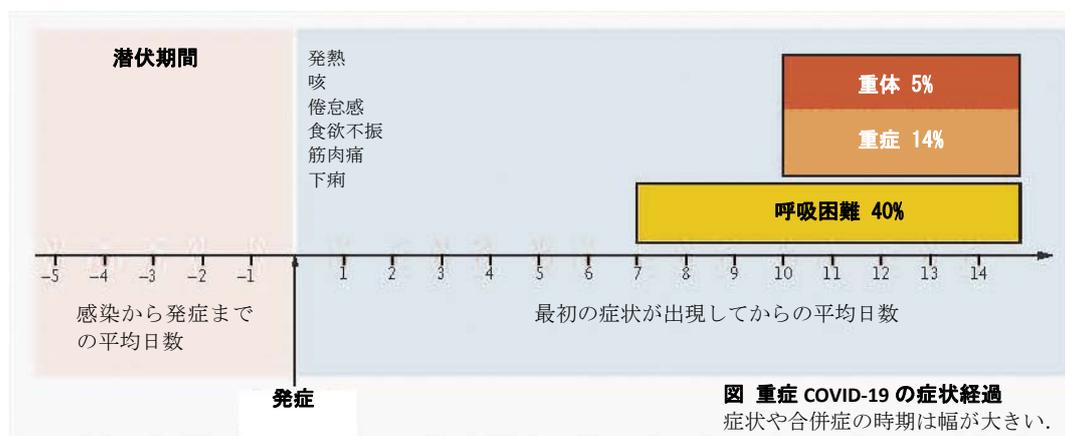
インフルエンザと比較して、鼻閉・鼻汁・その他の上気道症状が目立つ患者は少ない<sup>54)</sup>。合併症のない60歳未満の若年成人における重症度は、季節性インフルエンザによる肺炎よりもCOVID-19の方が高い<sup>55)</sup>。ARDSおよび人工呼吸を必要とする割合はCOVID-19の方が季節性インフルエンザより著しく高く、また人工呼吸の期間もはるかに長かった。

重症患者では呼吸困難、腹痛、食欲不振がより多い<sup>56,57,58)</sup>。重症・重体患者はあまり高熱を示さない場合や、時には発熱が見られない場合があり、注意を要する。感染したウイルス量、感染経路、宿主の免疫状態の差が、症状の個体差につながる可能性がある。

## 2. 症状経過

- ・病勢は比較的ゆっくりと進む。症状の出現から呼吸困難までの時間の中央値は5.0日、入院までは7.0日であった。入院適応は最大15%。
- ・回復期間は軽症例で約2週間、重症以上の症例で3～6週間である。
- ・重体患者も多くは徐々に悪化する例が多く、発症から1週間後に呼吸困難・低酸素血症、8日でARDSに陥った。ICU入院までの期間の中央値は9～10日。

・その一方で、重症・重体群は経過中に急速に悪化して、ARDS、ショック、代謝性アシドーシス、凝固障害、多臓器不全に至ることもある。COVID-19の顕著な特徴は、呼吸困難と低酸素血症の出現直後に、呼吸不全が急速に進行することである<sup>59)</sup>。



### 3. 最も多い症状

- 1) 発熱：83～98%
  - ・子供は発熱しないことがある。
  - ・悪寒／硬直を伴うことがある。
- 2) 咳：59～82%：通常は乾性。
- 3) 呼吸困難：31～55%：発症から呼吸困難が出現するまでの中央値は5～8日である。
- 4) 筋肉痛：11～44%
- 5) 倦怠感：44～69%：気分不良を訴えることもある。

### 4. 次に多い症状

- 1) 食欲不振：40%
- 2) 喀痰：26～28%
- 3) 咽頭痛：5～17%：経過の初期に現れることが多い。

### 5. あまり多くない症状

- 1) 混乱・錯乱：9%
- 2) めまい：9%
- 3) 頭痛：6～8%
- 4) 鼻汁：4%
- 5) 胸痛：2～5%：肺炎の場合がある。
- 6) 血痰：5%

## 7) 胃腸症状

- ・嘔気／嘔吐，下痢が1～10%の患者に報告されているが，別の集計ではもっと多く40%としている。
- ・発熱と呼吸困難の1～2日前に，嘔気や下痢を呈することがある。
- ・最大で10%の患者の初発症状である。呼吸器症状がなく，腹部症状で発症したCOVID-19患者が外科手術を受け，少なくとも10人の医療従事者に感染拡大した例がある。

## 8) 腹痛：2%

## 9) 気管支呼吸音：肺炎の場合がある。

## 6. 呼吸状態の悪化を表す可能性がある症状

### 10) 頻呼吸

### 12) チアノーゼ

### 11) 頻脈

### 13) 聴診上のラ音

※XIII.2.ARDSで後述するように，COVID-19性ARDSの初期は，呼吸コンプライアンス比較的良好に維持されているが酸素化は悪く，血管病変の関与が大きいと考えられる。よって呼吸数の増加に注目する。

## 7. COVID-19を想起しにくい症状

1) 2-40%の患者に胃腸症状が報告され，下痢が最初の兆候のこともある<sup>50)</sup>。COVID-19の患者の約10%は消化器症状のみを示し，呼吸器症状がないことがある<sup>60)</sup>。

2) イタリアでは最大53%の症例で味覚または嗅覚障害が指摘されており，特に他の症状がほとんどない若者の新規の嗅覚低下は，SARS-CoV-2の検査基準に挙げられている。

3) 虚血性・出血性脳卒中，めまい，頭痛，筋骨格障害，精神状態の変化，ギランバレー症候群，急性の壊死性脳症を含む神経学的症状が報告されている。

4) 結膜充血，結膜浮腫，眼脂の増加などの眼症状が最大32%で報告され，SARS-CoV-2 RNAは涙からも検出される。

5) 高齢者の，特に軽症の肺炎では，発熱，転倒，混乱のみ認められ，診断が困難な症例がある。

## 8. 皮膚症状

ウイルスに対する免疫反応の結果，皮疹を認めることがある。イタリアの横断的研究におけるCOVID-19の皮疹の有病率は20.4%である<sup>61)</sup>。紅斑性発疹が多いが，じんま疹や水疱性発疹など，ウイルス性発疹は様々な形態をとる可能性がある。発疹が発熱や他の全身徴候に先行する場合と，感染の後期に出現する場合とある。COVID-19の皮膚症状を以下の5パターンに分類する報告がある<sup>62)</sup>。

- 1) 凍傷様皮疹 (19%)：肢端領域の紅斑で，小水疱または膿疱を伴う。進行期に多い (図A・B)。
- 2) 小水疱性皮疹 (9%)：経過の初期に現れる (図C・F)。
- 3) 蕁麻疹様皮疹 (19%)：(図D)
- 4) 斑状丘疹 (47%)：(図E・G)
- 5) 網状紫斑，壊死 (6%)：(図H)

3)～5)は他の全身症状と同時期に出現する傾向がある。COVID-19が重症化するにつれて，1)の様な末端部病変の所見から，最も重症度の高い5)の所見に移行する。



**図 COVID-19 患者に認められる様々な皮疹**

A と B は肢端領域の紅斑・浮腫性の凍傷様皮疹。A は小水疱または膿疱を伴う。  
 C は播種性小水疱性皮疹。D は蕁麻疹様皮疹。E は斑状丘疹で一部は毛包周囲に見られる。  
 F は肢端の浸潤性丘疹（小水疱性皮疹）。G は肢端の多形紅斑様の浸潤性丘疹。H は網状紫斑。

## 9. 治療による症状経過

WHO は治験の効果判定用に、次のような臨床症状のスコアを提案している<sup>63)</sup>。

臨床症状改善のスコア		
患者の状態	記載	スコア
ウイルス排除	臨床症状とウイルス検査で、感染が終結した状態	0
退院	日常の活動に制限がない	1
	日常の活動に制限がある	2
入院中 軽症	酸素投与不要	3
	マスク or 鼻カニューラで酸素投与	4
入院中 重症	NIV or 高流量酸素	5
	人工呼吸	6
	人工呼吸+昇圧剤/透析/ECMO	7
死亡	死亡	8

### 10. 無症状の感染患者

#### 1) 武漢からチャーター機で帰国した日本人データからの推定<sup>64)</sup>

2020年2月6日までに帰国した565名の乗客全員にSARS-CoV-2のRT-PCR検査が実施された。63名(11.2%)が帰国時に有症状と判定された。有症状者の7名と無症状者の5名がRT-PCR陽性であった。従ってこの集団における無症状感染の割合は41.6%であった。COVID-19感染患者の約半数は無症状と推定され、この比率はインフルエンザよりわずかに小さい。逆に有症状者の感染率は56~80%と推定された。

#### 2) Diamond Princess クルーズ船の事例<sup>65,66)</sup>

Diamond Princess クルーズ船の乗員・乗客約3700名において、有症状/無症状のRT-PCR陽性者はそれぞれ306名/328名と報告されており、真の無症状感染者の割合は17.9%(95%CI: 15.5-20.2%)と推定された。時間経過から、有症状患者は検疫が始まる直前か前後に感染し、無症状感染者は検疫のかなり前に感染した、と考えられた。

日本政府の要請により2月5日に乗客が客室にロックダウンされてから、COVID-19の広がりには大幅に減少した<sup>67)</sup>。2月5日以降の感染は感染者と客室を共有する人に限定された。船の空調や排水システムを介したウイルスの拡散はなかったと分析された。ただし、ロックダウン後も乗員の感染は続き、乗員は客室の乗客と定期的に接触していた。この2番目の乗員感染の波は、医療従事者が予防策を講じる重要性を示唆している。この事例はさらに、どのような場所で感染が拡大するかも示している。つまり、食堂、ジム、映画館などの共有スペースで最初に感染が広まったのだが、このような場面はクルーズ船、介護施設、刑務所などに共通する。特に病気に脆弱な人々が密集する場所をどのように管理するか、今後の課題である。

#### 3) Diamond Princess クルーズ船の無症状感染者の臨床的特徴 (n=24)<sup>68)</sup>

RT-PCR検査が陽性と判明した24例の無症状感染者のうち、5例(20.8%)はその後に症状が出現した(発熱、咳、倦怠感など)。12例(50.0%)は典型的な胸部CT画像(すりガラス陰影)、5例(20.8%)は肺の索状陰影を示した。残り7例(29.2%)の胸部CTは正常で、観察期間中に症状は出現せず、他の症例より若年であった(年齢中央値: 14.0歳; P=0.012)。RT-PCRが初めて陽

性化した日から、継続して陰性化した初日までを感染性期間とすると、その中央値は 9.5 日間（最大で 21 日間）であった。

#### 4) 感染症発生动向調査に届け出られた無症状病原体保有者<sup>69)</sup>

全 516 名のうち、届出時に無症状であったのは 15.5%。そのうち半数に症状が出現し、残り半数は最後まで無症状であった。届出時に無症状であった病原体保有者のうち、7.5%に侵襲的人工呼吸、3.8%に ECMO が後に必要となった。

## IV 症例スクリーニング

以下の臨床的特徴と疫学的リスクのある患者は COVID-19 の疑いがあるため、ウイルス検査を施行する。初動では疑わしい症例の早期認識、即時隔離、感染防護策の実施に焦点を当てる。

### 1) 臨床的特徴

発熱、呼吸器症状（咳、呼吸困難）を新規に呈した患者。免疫不全の患者では症状が非典型的な場合があることに注意する。高血圧、心血管疾患、糖尿病、慢性腎疾患、がん、免疫不全状態などの基礎疾患を持つ患者は、検査が優先される。

### 2) Sick contacts

- ・適切な個人用保護具なしで、感染が確認された人やその体液と直接接触した者は、検査が優先される。

### 3) 都市部の発熱外来におけるスクリーニング

上海の発熱外来において、暴露歴、疲労感、白血球数<4000/ $\mu\text{L}$ 、リンパ球数<800/ $\mu\text{L}$ 、すりガラス陰影、両肺の陰影が、真に COVID-19 である独立した危険因子であり、混雑した大都市での COVID-19 流行期のスクリーニング戦略として有用と報告された（表）<sup>70)</sup>。英国のような多民族で、貧困層居住区が形成されている国では、異なった COVID-19 リスク因子が報告されている<sup>71)</sup>。

表 1. 多変量解析による COVID-19 診断確定の危険因子

徴候・検査所見	オッズ比 (95%CI)	P 値
暴露歴	4.16 (2.74-6.33)	<0.0001
倦怠感	1.56 (1.01-2.41)	0.043
白血球数<4000/ $\mu\text{L}$	2.44 (1.28-4.64)	0.0066
リンパ球数<800/ $\mu\text{L}$	1.82 (1.00-3.31)	0.049
すりガラス影	1.95 (1.32-2.89)	0.0009
両肺の陰影	1.54 (1.04-2.28)	0.032

### 4) 医療従事者における COVID-19 スクリーニング

COVID-19 に関わる医療従事者が軽い体調不良を訴えることは多い。真の SARS-CoV-2 感染の可能性を絞り込む目的で、アンケート調査が試行された<sup>72)</sup>。803 名中 90 名が感染したが、無嗅覚症、筋肉痛、眼痛、全身倦怠感、頭痛、極度の疲労感、発熱などの一般的な非呼吸器症状が感染と関係していた（表 2）。これらの症状に基づく予測モデルは、中程度の識別能があった（感度 91.2%、特異度 55.6%）。このモデルは SARS-CoV-2 検査を行うべきターゲットを絞り込む目的に使用できる。

表2. COVID-19に真に関係する初期症状：オランダの医療従事者における単変量解析

症状	SARS-CoV-2陽性者	SARS-CoV-2陰性者	オッズ比 (95%CI)	P値
<b>呼吸器系以外の一般症状</b>				
無臭覚症	46.8	3.7	23.0 (8.2-64.8)	<0.001
筋肉痛	63.3	20.1	6.9 (4.2-11.3)	<0.001
眼痛	34.4	10.5	4.5 (2.7-7.4)	<0.001
体調不良	63.3	29.2	4.2 (2.6-6.7)	<0.001
頭痛	71.1	41.5	3.5 (2.1-5.7)	<0.001
強い倦怠感	57.0	32.1	2.8 (1.6-4.9)	<0.001
発熱	56.7	32.7	2.7 (1.7-4.2)	<0.001
<b>呼吸器症状</b>				
感冒様症状	55.6	50.9	1.2 (0.8-1.9)	0.406
くしゃみ	40.0	35.5	1.2 (0.8-1.9)	0.401
咳	58.9	59.5	1.0 (0.6-1.5)	0.9
息切れ	22.2	22.2	1.0 (0.6-1.7)	0.965
鼻汁	26.7	32.4	0.8 (0.5-1.2)	0.271
咽頭痛	40.0	56.1	0.5 (0.3-0.8)	0.004
<b>呼吸器症状</b>				
悪心	16.5	8.9	2.0 (0.9-4.4)	0.075
下痢	17.7	10.5	1.8 (0.9-3.9)	0.106

※咽頭痛はSARS-CoV-2陰性者にむしろ多かった

## V 理学所見

- ・軽症患者には異常所見がない場合がある。
- ・肺炎や呼吸困難が見られる患者では、吸気時クラックル（パチパチ音）、ラ音（水泡音）、気管支呼吸音が聴取されることがある。
- ・呼吸困難の患者では、頻脈、頻呼吸、チアノーゼ、低酸素症を認めることがある。

## VI 検査

### 1. 全入院患者で施行すべき検査

- |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CBC</li> <li>・ 電解質、腎機能と尿検査、血糖</li> <li>・ 凝固検査、d-ダイマー</li> <li>・ CRP とプロカルシトニン（PCT）</li> <li>・ 心筋トロポニン</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LDH と肝酵素</li> <li>・ CK</li> <li>・ 胸部単純 X 線</li> <li>・ 呼吸器病原体の迅速抗原検査：インフルエンザ A/B 抗原、マイコプラズマ抗原</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※多くの肺炎患者において、入院時 PCT は正常であった。PCT は ICU 入院を要する患者でより高値になる傾向がある。CRP と PCT の両方が高値の場合は細菌感染の合併を疑う。

※d-ダイマーは重症患者で増加し、凝固障害と末梢血管の微小血栓形成を示唆する。

### 2. 重症化の可能性がある患者

- ・ ABG（高 CO<sub>2</sub> 血症とアシドーシス、高乳酸血症の検出）→乳酸増加で酸化障害のリスクを評価

### 3. 必要時に施行する病原体検査

アデノウイルス抗原、ヒトメタニューモウイルス抗原、肺炎球菌莢膜抗原（尿）、レジオネラ抗原（尿）。マイコプラズマ抗原検査が陰性の場合にはマイコプラズマ LAMP 法。

#### 4. 喀痰培養

下気道感染症を疑う全ての患者に喀痰培養，必要時に結核検査を行う．特に病歴が非典型的な場合は必須．可能な限り，抗菌薬の投与前に採取する．

喀痰グラム染色を行い，菌量と染色・形態，白血球貪食像を確認するが，エアロソル発生に注意する．

#### 5. 血液培養の適応

市中肺炎における適応を参考にして提出する

- |            |                   |
|------------|-------------------|
| 1) ICU 入院  | 5) 重度の慢性肝疾患       |
| 2) 空洞形成    | 6) 無脾症（解剖学的又は機能的） |
| 3) 白血球減少   | 7) 胸水貯留           |
| 4) アルコール多飲 | 8) 肺炎球菌尿中抗原が陽性    |

#### 6. COVID-19 肺炎の検査結果の解釈

##### 1) 最も多い検査異常<sup>3)</sup>

- ・リンパ球減少（83.2%），白血球減少（33.7%），血小板減少（36.2%）.
- ・AST/ALT 上昇：28～37%

※白血球とリンパ球が減少する原因は骨髄抑制，リンパ球の体内分布の変化（sequestration），アポトーシス等の可能性があるが，よく判っていない．

##### 2) その次に多い検査異常

- ・好中球増加，Hb 低下
- ・NLR（好中球・リンパ球比）上昇<sup>73)</sup>
- ・凝固活性の増加
- ・腎障害（UN と Cr 上昇）
- ・アルブミン低下

#### 7. 病理組織所見

1) 肺腺癌の外科切除を受けた後で COVID-19 が判明した患者 2 名の，肺の病理像が検討された<sup>74)</sup>．所見は非特異的であり，浮腫，肺胞上皮細胞の過形成，限局性炎症，多核巨細胞を認めたが，硝子膜は見られなかった．これらの患者は手術時には無症候性であったので，この病理所見は COVID-19 肺炎の初期像と考えられる．

2) 重症 COVID-19 の 50 歳男性死亡例の肺 autopsy の病理像はびまん性肺損傷 DAD であった．リンパ球主体の炎症細胞浸潤が見られ，多核巨細胞と大きな異型肺細胞も見られたが，ウイルス封入体は認めなかった．濃縮した球状分泌物や線維粘液性浸出液が目立つが，分泌物が蓄積すると，肺胞ガス交換が低下する可能性が高く，治療における気道クリアランスと気道管理の重要性が示唆された．肝臓には軽度の炎症所見と微小滴脂肪化が認めたが，COVID-19 に関係ある所見かどうかは不明であった．

別の剖検所見の報告では，肺胞壁のびまん性肥厚と，電子顕微鏡でウイルス粒子が気管支と 2 型肺胞上皮細胞に観察された<sup>75)</sup>．さらに，肺門リンパ節の壊死，脾臓の萎縮，腎臓の限局性出血，炎症細胞浸潤を伴う肝腫大，脳浮腫と一部にニューロンの散在性変性が見られた．重症 COVID-19 患者の多臓器不全の少なくとも一部は，ウイルスの直接の攻撃によって引き起こされると考えられた．

3) COVID-19 の剖検における腎組織像で，重度の急性尿細管壊死，中等度～重度のリンパ球浸潤が観察された．免疫組織化学染色で尿細管上皮にはウイルス抗原が陽性であり，膜攻撃複合体（補体の末端成分）も沈着していた．さらに，尿細管周囲毛細血管と糸球体毛細血管ループが，赤血球によって閉塞していた．これらは最重症患者の剖検所見であるが，ウイルスの直接的な細胞毒性，免疫学的障害，そしておそらく微小血栓症と血栓性微小血管症（TAM）が，COVID-19 の急性腎障害（AKI）に関係していると考えられる<sup>76)</sup>．

4) COVID-19 の剖検 10 例の報告では、様々な段階のびまん性肺泡損傷 (DAD) が主要な所見であった<sup>77)</sup>。DAD は全ての肺葉で見られたが、中葉と下葉に多かった。硝子体膜形成、肺胞内浮腫、肺胞中隔の肥厚と血管周囲のリンパ球・形質細胞浸潤を伴った、滲出性の初期の急性 DAD が一貫して認められた。器質化ステージの DAD が主要な所見であり、顕著な線維芽細胞の増殖、部分的な線維化、肺細胞の過形成による間質の肥厚と肺胞の虚脱、および斑状のリンパ球浸潤が見られた。器質化 DAD の領域では、反応性の骨化生と扁平上皮化生が観察された。線維化が完成した患者では、肺実質はほぼ完全に破壊されていた。一部の患者では、二次感染か誤嚥による軽度の好中球浸潤が見られた。軽度のリンパ球性心筋炎と心外膜炎の兆候が見られたが、心筋炎の基準は満たさなかった。肝臓では、門脈周囲の極軽度のリンパ球・形質細胞の浸潤と、線維症の兆候が見られた。脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は見られなかった。剖検時に全患者の気道サンプルから SARS-CoV-2 が RT-PCR で検出された。胸水も陽性であったが、CSF は全て陰性であった。

## Ⅶ 画像診断

### 1. 胸部 X 線

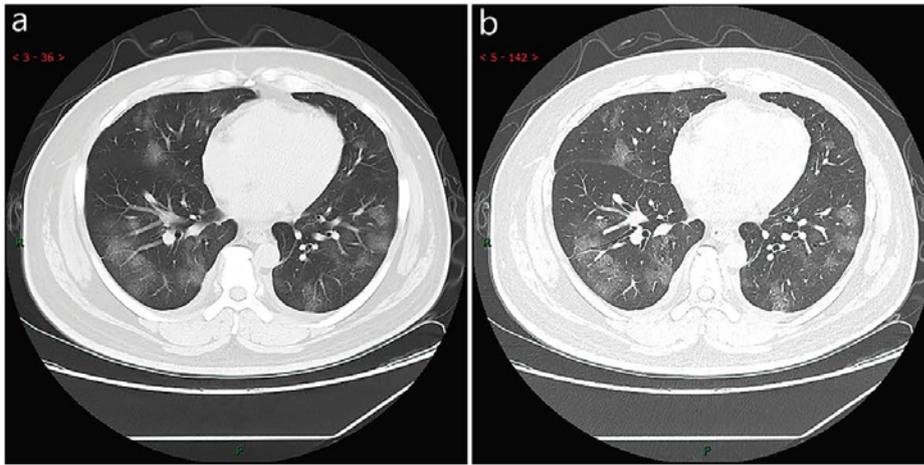
末梢優位、両側 (75%) ないし片側 (25%) のすりガラス陰影。同時に浸潤影や策状影を認めることもある。

### 2. COVID-19 の CT 画像の特徴

末梢優位 (胸膜下) の境界明瞭で円形のすりガラス陰影 (GGO), 結節ないし腫瘍様の GGO を認めることが多い (図 1) <sup>78)</sup>。これらは両側性、多葉性のことが多い。さまざまな時期で、病巣の中や辺縁に血管拡張や肥厚した血管が観察される (図 14) <sup>79)</sup>。大葉性や亜区域性の浸潤影 (図 2) や、淡い陰影のムラ (mottling, 図 9) を認める場合もある。他に、線状、曲線状、索状陰影 (図 4), 小葉周囲の陰影、びまん性の GGO (図 3,15) なども認められる。この様に COVID-19 は器質化肺炎に似た画像を呈し、他の原因による急性肺障害 (他の感染症, 吸入暴露, 薬物性肺障害) に類似する所見を呈することも多い。

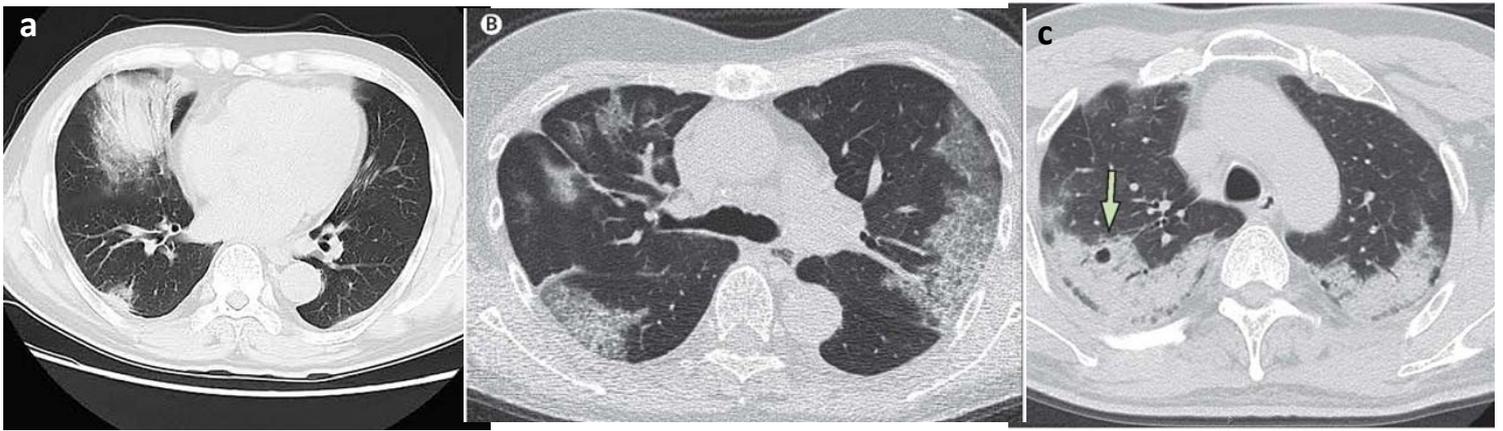
#### 【解説】

- ・ COVID-19 に固有な画像所見はなく、インフルエンザ, SARS, MERS など他の感染症でも同様の所見を認める。特に病期の後半には他の肺炎と区別できない浸潤影が出現する<sup>80)</sup>。季節性インフルエンザの流行中は、インフルエンザの有病率が COVID-19 よりはるかに高いため、CT の特異性はさらに下がる<sup>81)</sup>。
- ・ 病変は主に胸膜下の辺縁、下葉に多い。気管支血管束に沿った分布もある。肺門側優位の分布は報告されていない。
- ・ 肺毛細血管の透過性亢進で間質の浮腫を来し、GGO を生じる。病巣内外の血管拡張は肺血管麻痺によると考えられる (XIII.2. ARDS 参照)。
- ・ GGO は円形ないし **crazy paving pattern** の報告が多いが、形態や分布に特徴のない GGO も多い。
- ・ **crazy paving pattern** : 斑状、亜区域または区域性のすりガラス陰影と、細かい格子状ないし蜂巢状の小葉間隔壁の肥厚により、敷石のような画像を呈する (図 2B,5)。肺胞隔壁にリンパ球が浸潤すると小葉間隔壁が肥厚する。
- ・ 病変の形状は他に斑状、結節状、塊状、蜂巢状または格子状。密度は不均一な場合が多い。
- ・ 肺の慢性炎症の過形成の修復・治癒過程において、線維性成分が徐々に正常な細胞性成分に置き換わり、癒痕を形成する。この線維化は、牽引性の気管支拡張や気管支の走行を歪める<sup>79)</sup>。
- ・ 空洞形成、明瞭な結節影、胸水、リンパ節腫脹が認められる頻度は少ない。
- ・ ただし、重症の COVID-19 患者では大きな縦隔リンパ節腫脹を認める場合がある<sup>82)</sup>。10 mm を超える縦隔リンパ節腫脹や、時に 30 mm 大の鎖骨下リンパ節腫脹が認められる。
- ・ 気管支壁の肥厚、気管支粘液栓、結節性病変 (**tree-in-bud appearance** や小葉中心性, 図 13) などは他の感染症に多いが、COVID-19 で通常は認めない。
- ・ 高齢者や重症者では、両肺に複数の、斑状または大きな浸潤影が、小さな格子状または蜂巢状の小葉間隔壁肥厚を伴って、認められる。中葉と下葉に多い (図 3,15)。



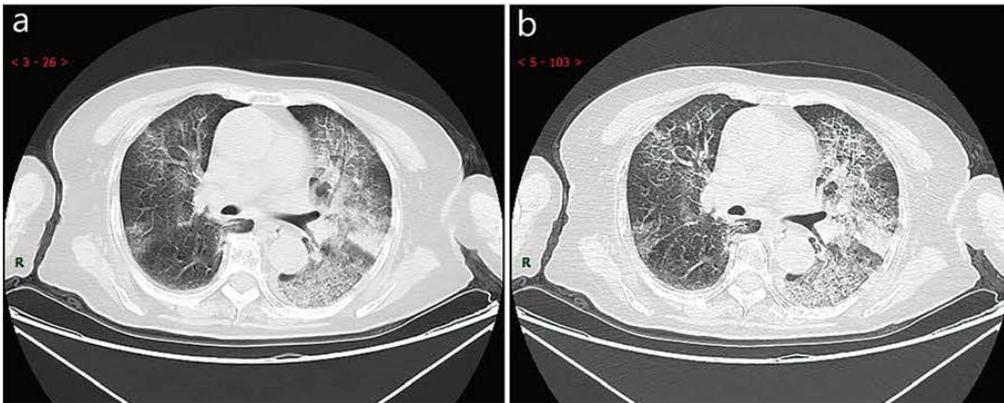
**図 1 初期の CT 画像**

38 歳男性. 発症 3 日目.  
a (薄層 CT) と b (高解像度 CT) では, 両肺に複数の斑状の淡い陰影と小葉間隔壁の格子状の肥厚が見られる.



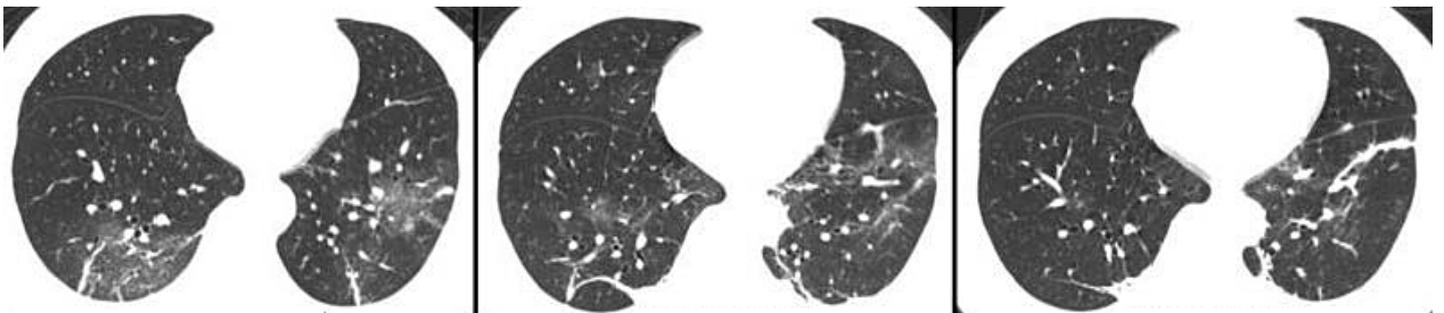
**図 2 典型的な CT 画像**

(a) 65 歳男性. 4 日目. 右中葉の大きな浸潤影, 内部に気管支透亮像が見られる. 右下葉の背部には斑状の浸潤影.  
(B) 発症 10 日目, 74 歳女性. 両側性, 小葉間および小葉内隔壁の平滑な肥厚とすりガラス陰影(crazy paving pattern).  
(C) 発症 20 日目, 61 歳女性. 両側性, 末梢優位の浸潤影. 内部に円形の嚢胞性変化を伴う (矢印).



**図 3 非典型的な CT 画像**

83 歳女性. 4 日間目. 両肺にびまん性の小葉間隔壁の肥厚による格子状の陰影が見られ, 気管支壁が肥厚し, 左肺下肺に浸潤影が認められる.



**図 4 GGO から線状影, 索状影への移行**

46 歳女性. 左から 4 日目, 7 日目, 10 日目. 両側の GGO が次第に吸収されて, 線状影, 索状影に移行した.

### 3. CT 所見の COVID-19 らしさ

1) **典型例**：現在の COVID-19 肺炎のパンデミックにおいて、高頻度かつ特異性をもって報告されている画像所見（図 1,2,5-8）<sup>78)</sup>。主な鑑別診断には、他のウイルス性肺炎（特にインフルエンザ）、急性肺障害、特に器質化肺炎（特発性器質化肺炎、薬物や結合組織病などによる二次性器質化肺炎）がある。

2) **可能性例**：COVID-19 肺炎で報告されているが、十分に特異的な所見ではないため、自信を持って診断確定できない画像。例としては、明確な分布の特徴がない GGO が挙げられる（図 9, 11）。こうした所見は COVID-19 肺炎でよく見られるが、急性過敏性肺炎、ニューモシスチス感染、びまん性肺出血など、他の疾患でも認められる。画像だけでは区別が困難である。

3) **非典型例**：COVID-19 肺炎ではまれか、報告されていない所見で、他の疾患が示唆される画像。たとえば、細菌性肺炎のような大葉性、区域性の浸潤影（図 12）、壊死性肺炎のような空洞、市中肺炎や誤嚥性肺炎のような小葉中心性結節を伴う tree-in-bud appearance（図 13）。

COVID-19肺炎のCT所見の3カテゴリー			
現在ほとんどの専門組織とCDCは、COVID-19の診断または除外の目的で日常的にCTを撮影することを推奨していない			
COVID-19肺炎の画像分類	根拠	CT所見	結言
<b>典型例</b>	COVID-19肺炎に高頻度、かつ特異性をもって報告されている画像所見	1) 末梢優位・両側性の「GGO±浸潤影」ないし crazy-paving (GGO+小葉内隔壁肥厚) 2) 多葉性、円形の「GGO±浸潤影」ないし crazy-paving 3) 逆ハローサインまたは他の器質化肺炎の所見（病期の後半）	COVID-19肺炎に典型的な画像所見である。インフルエンザ肺炎、器質化肺炎、薬剤性肺炎、結合組織疾患でも、同様の画像所見が見られる可能性はある。
<b>可能性例</b>	COVID-19肺炎として十分に特異的な画像とは言えない	典型的な所見はないが、次の所見が存在 1) 多葉性、びまん性、肺門側優位、または片側性の「GGO±浸潤影」。非末梢優位で特異的な分布傾向はなく、非円形。 2) 非円形、非末梢優位の、非常に小さなGGO	COVID-19肺炎の可能性のある画像所見であるが、非特異的であり、他の様々な感染性、非感染性疾患の所見である可能性がある
<b>非典型例</b>	COVID-19肺炎として非典型的、あるいは報告されていない画像所見	典型的な所見も不確定所見もないが、次の所見が存在 1) 孤発の大葉性ないし区域性の浸潤影で、GGOがない 2) 多数の小結節（小葉中心性、tree in-bud) 3) 空洞 4) 胸水を伴う滑らかな小葉間隔壁肥厚	COVID-19肺炎として非典型的な画像所見である。別の診断を考える必要がある。
※非肺炎例	肺炎の所見がない	肺炎を示唆するCT所見がない	CTはCOVID-19の初期段階では陰性である可能性がある
<b>注意</b>	1) CTは、臨床的な疑い、地域の有病率、患者の状態を考慮して検討する。 2) COVID-19の診断において、CTはRT-PCRに代わるものではない。		

※COVID-19 の患者の 20%以上に重複感染や誤嚥が合併している可能性がある点に留意する。たとえば COVID-19 患者でも、大葉性の浸潤影など非典型的な所見があった場合は、二次性細菌性肺炎を合併している可能性を考慮する（図 12）。

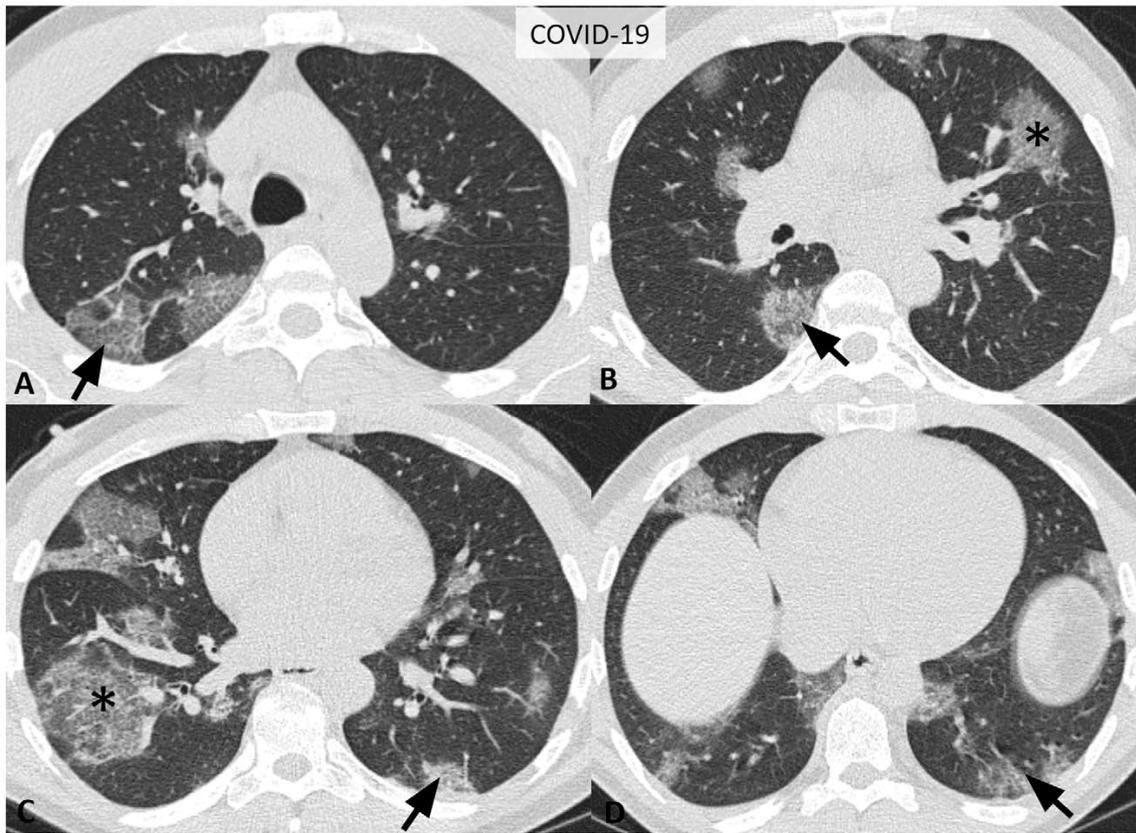


図 5 典型的な COVID-19 の CT 像

52 歳男性の単純 thin-slice CT. 両側性, 多巣性, 円形 (星印), 末梢性 (矢印) の GGO. 小葉間隔壁肥厚と小葉内隔壁が認められる (crazy paving).

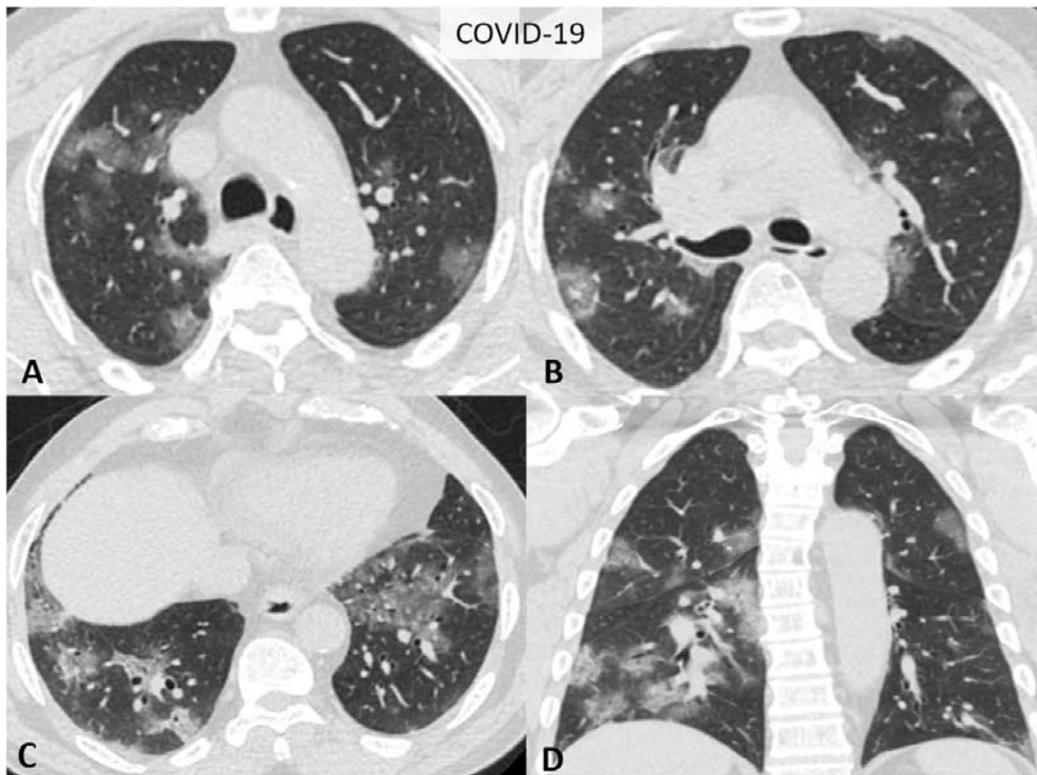
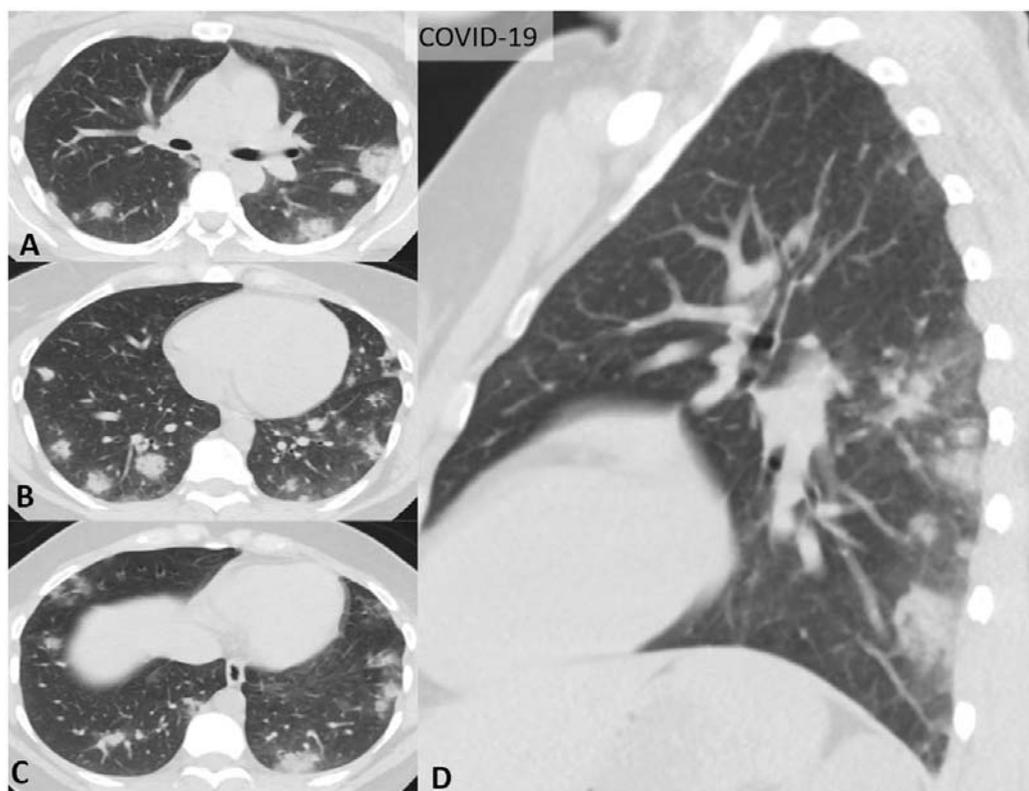


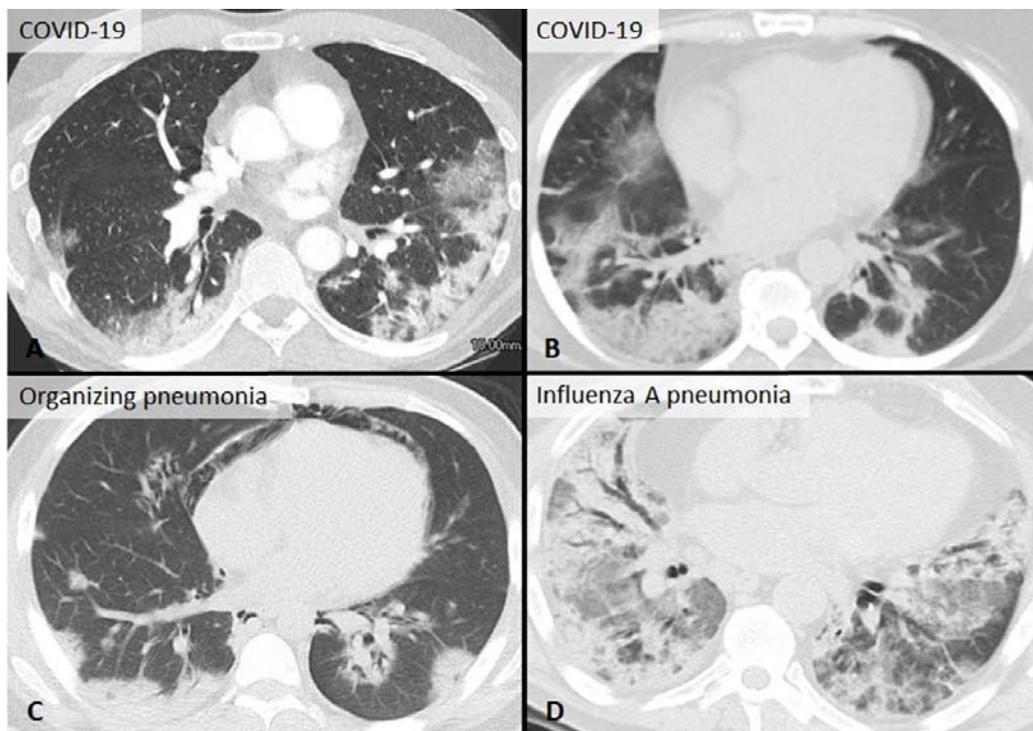
図 6 典型的な COVID-19 の CT 像

77 歳男性の単純 thin-slice CT. 両側性, 多巣性, 円形, 末梢性の GGO.



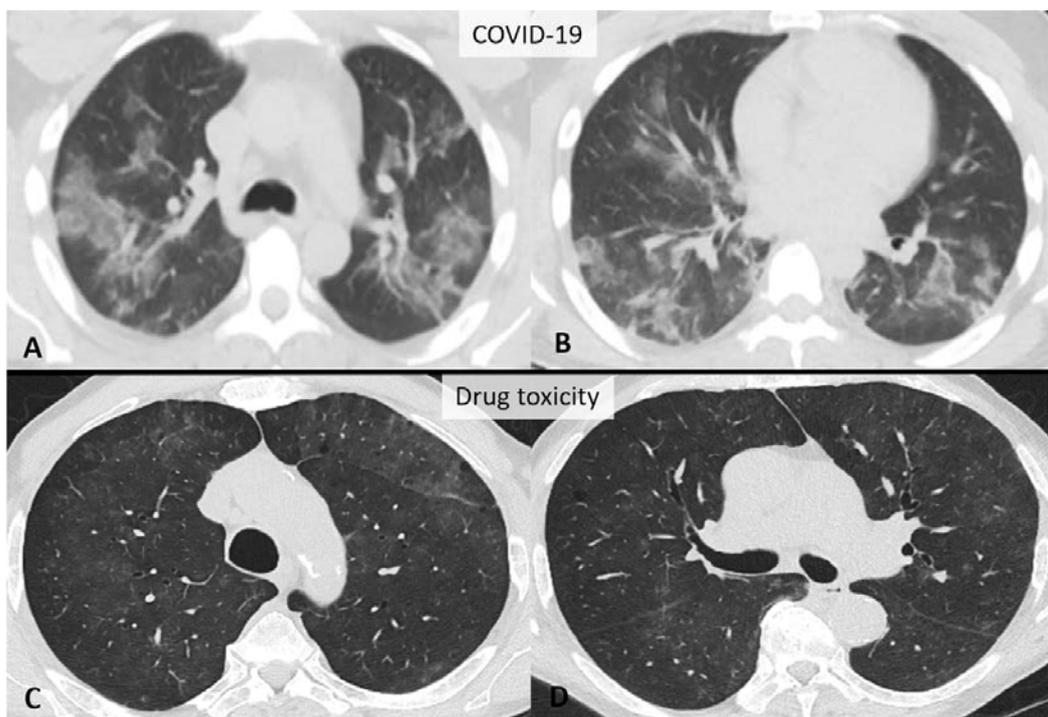
**図7 典型的な COVID-19 の CT 像**

29 歳男性の単純 CT. 両側性, 多発性, 円形の浸潤影の周囲に GGO (reverse halo sign) が認められる.

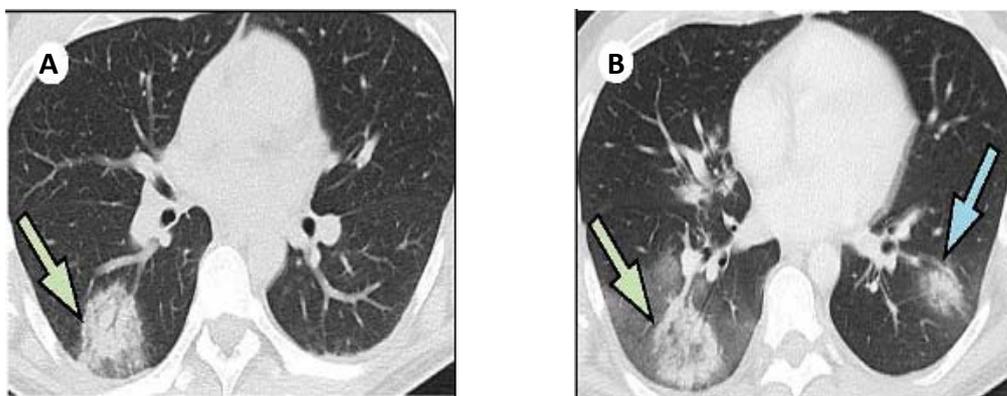


**図8 典型的な COVID-19 の CT 像と, 同様の所見を示す他の疾患の CT 像.**

4 画像とも背側, 末梢性, 円形の GGO と浸潤影が見られる. (A, B) COVID-19, (C) 皮膚筋炎に続発する肺炎, (D) インフルエンザ A 肺炎. COVID-19, 器質化肺炎, インフルエンザ肺炎は, CT では区別できない場合がある.

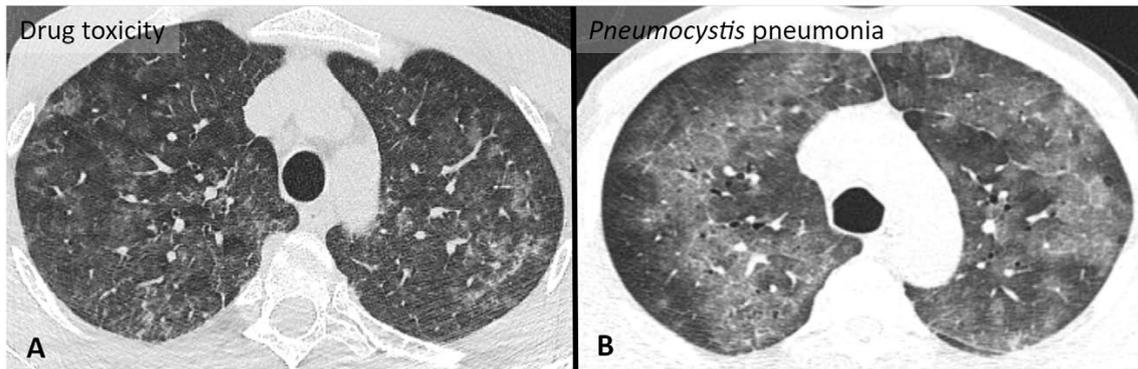


**図 9 COVID-19 の可能性がある CT 像と、同様の所見を示す他疾患の CT 像**  
 非円形、斑状、特定の分布傾向を示さない GGO. (A, B) COVID-19 肺炎, (C, D) 薬剤による急性肺障害.



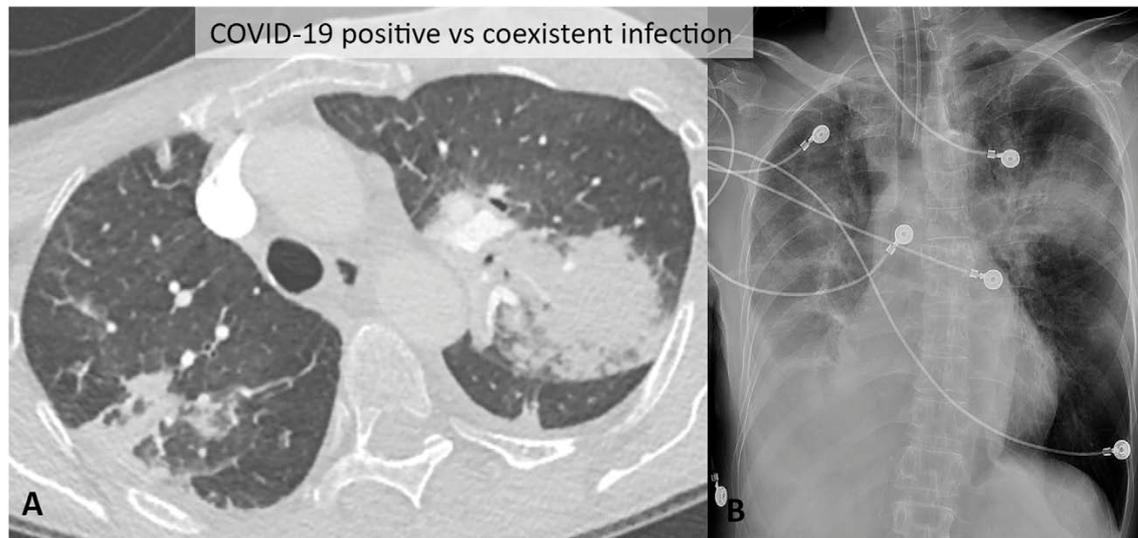
**図 10 COVID-19 肺炎**

(A) 第 2 病日の胸部 CT 像. 右下葉の円形の浸潤影の周囲に halo sign と思われる所見がある (矢印).  
 (B) 同一患者の第 6 病日の胸部 CT 像. 右下葉の円形の浸潤影の周囲に reverse halo sign (緑の矢印) と, 左下葉の新たな円形の浸潤影 (青い矢印) が認められる.



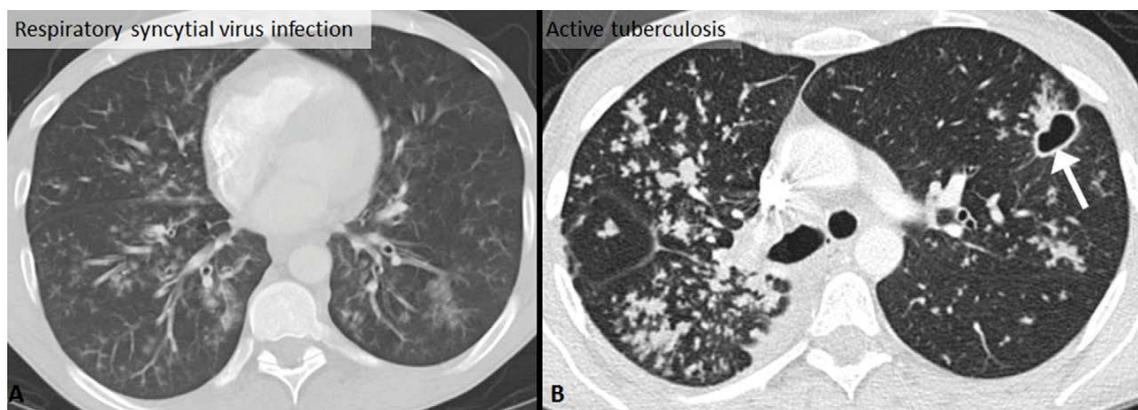
**図 11 COVID-19 の可能性も考えられた、他疾患の CT 像**

非円形で特定の分布傾向を示さない GGO が広範囲に認められる。(A) 薬剤による急性肺障害、(B) ニューモシスチス肺炎。



**図 12 非典型的な COVID-19 の CT 像.**

区域性の浸潤影で GGO は見られない。COVID-19 肺炎だが、画像は典型的ではない。COVID-19 肺炎が、続発性感染によって修飾された可能性がある。



**図 13 他疾患の CT 像**

tree-in-bud と小葉中心性小結節が認められる。(A) RS ウイルス。(B) は活動性結核で、小さな空洞 (矢印) も認められる。

#### 4. 重症例と非重症例の CT 画像

浸潤影，線状影，crazy paving pattern，気管支壁肥厚は，重症・重体患者に有意に高率に認められた<sup>83)</sup>。重症例はより高齢で，びまん性病変を多く認めた（図 3,15）。さらに，重症・重体患者には，肺外病変であるリンパ節腫大，心嚢液，胸水も高率に認められ，CT スコアも有意に高かった。重症・重体患者は，胸痛と呼吸困難が多かったが，胸痛は炎症の胸膜への波及，呼吸困難は重度の肺胞損傷に関連している。浸潤影も重症・重体患者に有意に多く認められ，これは炎症性浸出液が肺胞全体を占拠していることを意味し，ウイルスが呼吸上皮を播種して，壊死性気管支炎とびまん性肺胞損傷に進んだことを示す。

GGO，GGO+浸潤影，病巣内の血管拡張，牽引性気管支拡張（図 14），病変の辺縁分布，両側性，下肺野優位，多巣性などの所見は，非重症と重症の両群に認める。

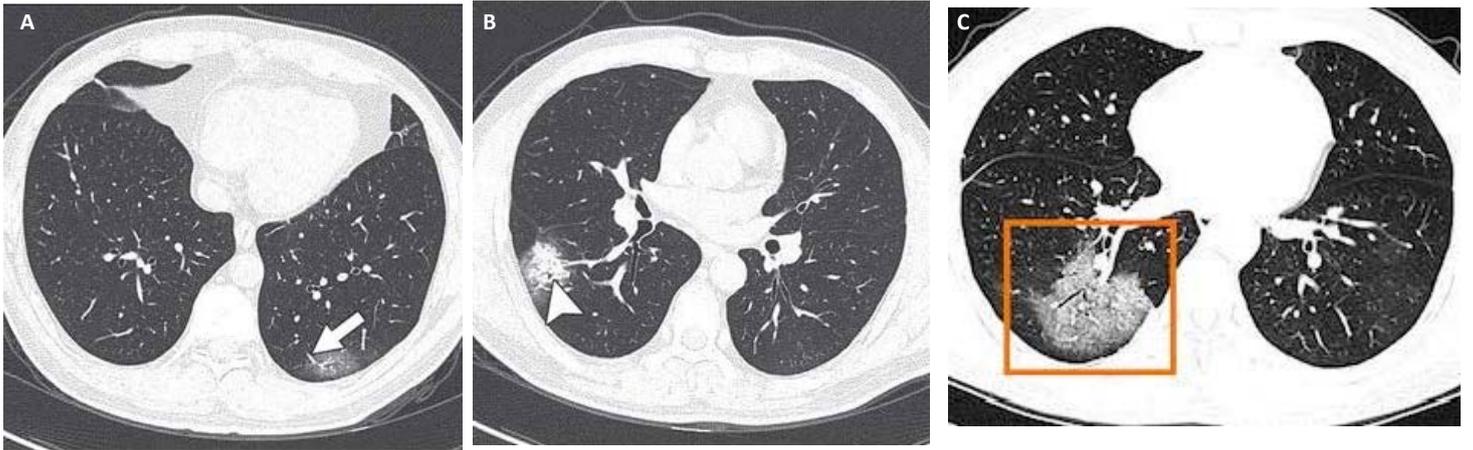


図 14 中等症 COVID-19 の 37 歳男性

(A) GGO と血管拡張 (矢印)，(B) GGO，牽引性気管支拡張と reverse halo sign (矢頭)，(C) GGO と air bronchogram.

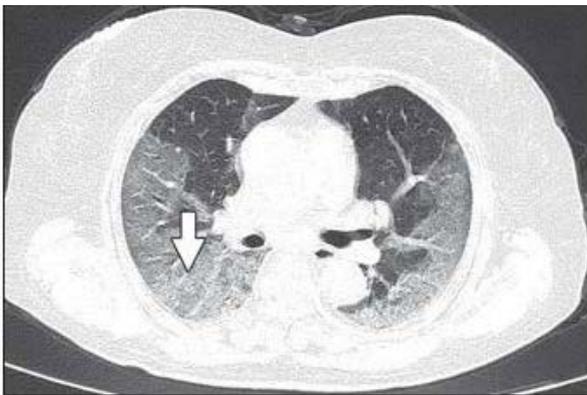


図 15 重症 COVID-19 の 63 歳女性

両側性のびまん性 GGO と網状陰影が認められる (矢印).

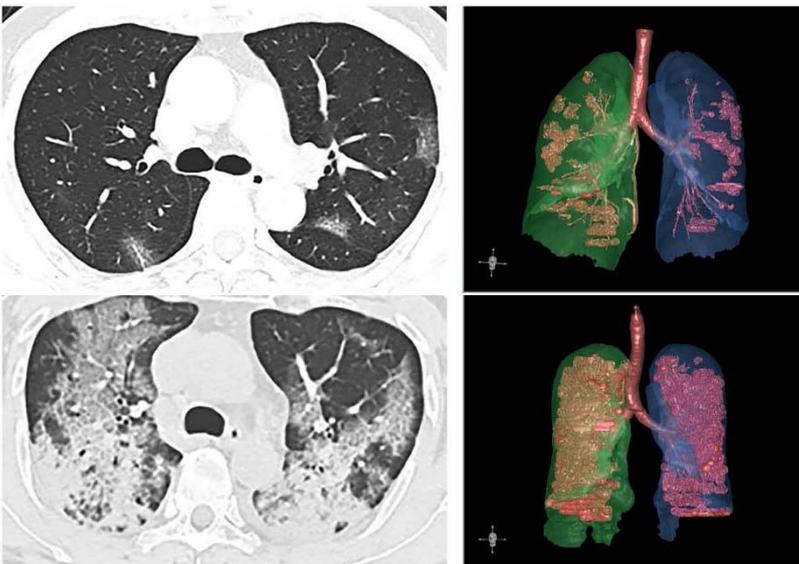


図 16 軽症例と重症例の COVID-19 肺炎の 3D 画像

## 5. COVID-19 における CT の診断感度

### 1) CT の診断能力<sup>81)</sup>

COVID-19 に対する CT の感度と特異度は報告によって大きく異なる (60~98%と 25%~53%)。COVID-19 における CT の陽性および陰性適中率は、疾患の検査前確率が高い集団 (RT-PCR 陽性率 85%など) で、92%と 42%と推定されている。末梢優位の GGO の所見があると、COVID-19 を他のウイルス性肺炎から、63-80% の正確性で鑑別できる。ウイルス性肺炎の様々な画像所見のうち、tree-in-bud appearance, 微少結節影, 気管支壁肥厚, 気管支粘液栓は COVID-19 ではあまり認めない。

2) CT 所見は撮影の時期によって変化する。発症から 2 日間の CT 像は約 50%の患者で正常である<sup>84)</sup>。GGO は通常、発症から 0~4 日で出現し、6~13 日でピークに達する。従って、特に初期には、CT 陰性をもって COVID-19 の可能性を除外するべきでない。後期では、病初には認めなかった浸潤影の頻度が増加し、reverse halo sign (atoll sign, 図 7, 10B) が見られる場合も増える。

※COVID-19 では halo sign の報告もある (図 10A)。病変の輝度が中央でわずかに高く、辺縁でわずかに低くなって、雲のような GGO の halo が病変を囲むように見える。病理学的には肺胞上皮細胞におけるウイルス複製である可能性が考えられる<sup>79)</sup>。

3) 発症から 2 日以内の患者において、RT-PCR 陽性は>90%だが、CT は 56%が正常であった<sup>85)</sup>。一方、一部の患者では、RT-PCR 検査が陽性化する前に、CT で肺炎の所見が確認された<sup>86)</sup>。

以上から、発症から 2 日目以降なら、COVID-19 肺炎は CT で検出できる。一方、発症から 1 週間後の CT が正常な場合は、COVID-19 肺炎は否定的とされる<sup>87)</sup>。

## VIII 鑑別診断

### 1. 非定型肺炎と非感染性肺疾患

- ・他の呼吸器ウイルス感染症（表）<sup>88)</sup>
- ・マイコプラズマ肺炎，クラミドフィラ肺炎，細菌性肺炎.
- ・非感染性疾患：血管炎，皮膚筋炎，器質化肺炎.

	RSウイルス	パラインフルエンザ	インフルエンザ	アデノウイルス	ヒトメタニューモウイルス	従来型コロナウイルス	ライノウイルス	ボカウイルス
季節	冬～春	夏～秋	冬	通年	冬～春	冬	秋～春	秋～冬
上気道感染	鼻炎 咽頭炎	クループ 喉頭炎	咽頭炎 鼻漏	鼻炎 咽頭炎	鼻炎	クループ 喉頭炎	鼻炎	中耳炎
下気道感染	気管支炎 市中肺炎	気管支炎 市中肺炎	気管・気管支 炎 市中肺炎	市中肺炎 (希)	気管・気管支 炎 細気管支炎 市中肺炎	細気管支炎 市中肺炎		気管支炎
頻度 (n=451)	19%	23%	12%	3%	8%	9%	26%	<1%
迅速抗原検査	+	+	+	+	-	-	-	-
培養	+	+	+		(+)	(+)	(+)	(+)
ELISA	+		++	++				-
抗原(蛍光 免疫検査)	++	+	++	++	+	(+)		-
PCR検査	+	+	+	+	+	+	+	+

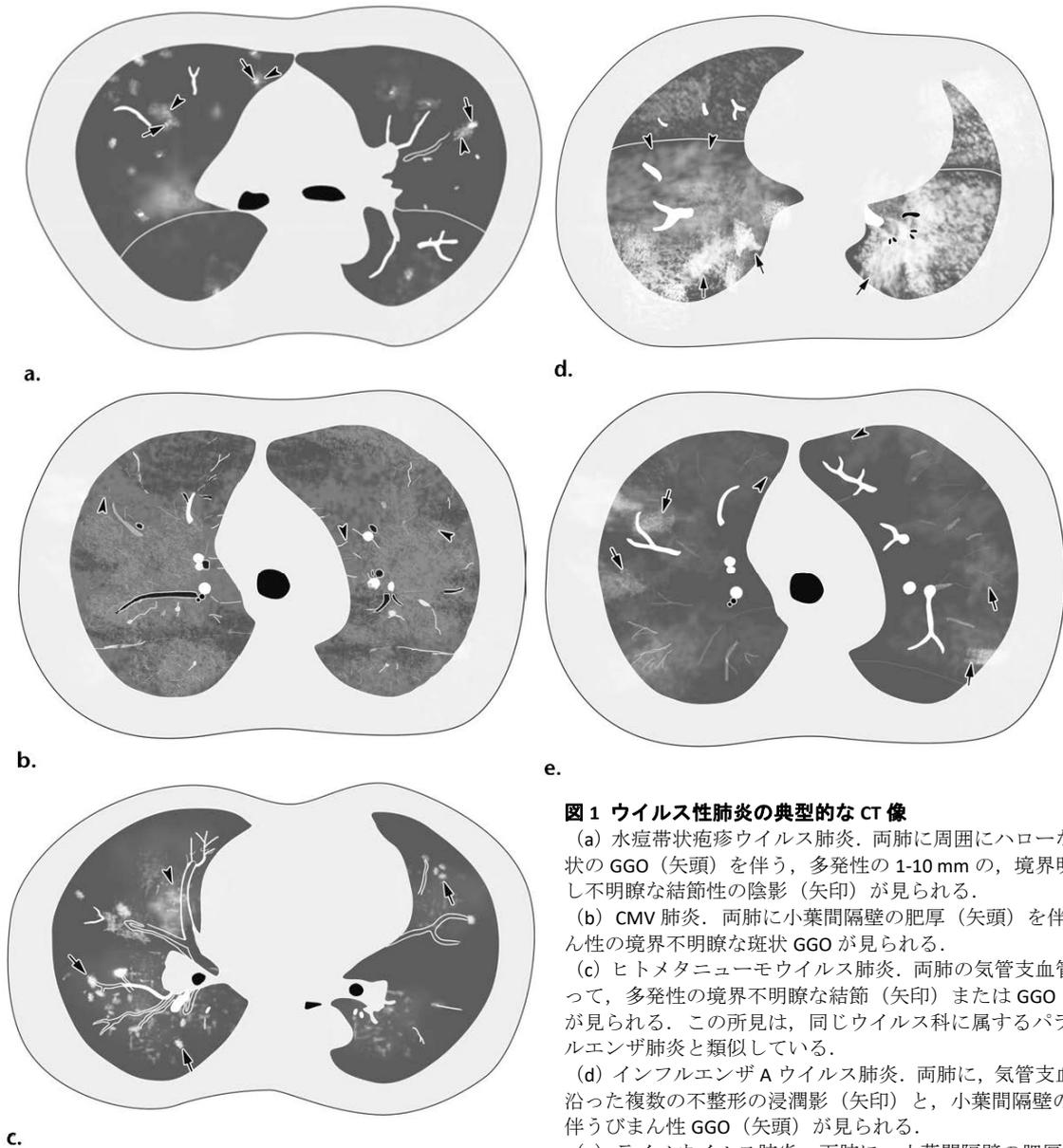
### 2. COVID-19 が疑われた症例における真の原因病原体

- 1) 未判明：44.4%
- 2) インフルエンザ：30.1% (A 20.6%, B 7.9%, 混合感染 1.6% [下記 7,8])
- 3) ライノウイルス：7.1%
- 4) 従来型コロナウイルス：4.8% (HCoV 229E, NL63, OC43, and HKU1)
- 5) SARS-Cov-2：2.4%  
ヒトメタニューモウイルス：2.4%
- 7) RS ウイルス+インフルエンザ A：1.6%
- 8) 肺炎球菌：0.8%  
レジオネラ：0.8%  
従来型コロナウイルス+インフルエンザ B：0.8%  
ライノウイルス+インフルエンザ B：0.8%  
ライノウイルス+RS ウイルス：0.8%  
ヒトメタニューモウイルス+アデノウイルス：0.8%

(n=126, イタリア)<sup>89)</sup>

### 3. 代表的なウイルス性肺炎の画像

ウイルス性肺炎の画像所見は類似しているが、下記のような特徴が鑑別の助けになる<sup>90)</sup>.



**図1 ウイルス性肺炎の典型的なCT像**

(a) 水痘帯状疱疹ウイルス肺炎. 両肺に周囲にハローないし斑状のGGO(矢頭)を伴う, 多発性の1-10mmの, 境界明瞭ないし不明瞭な結節性の陰影(矢印)が見られる.

(b) CMV肺炎. 両肺に小葉間隔壁の肥厚(矢頭)を伴うびまん性の境界不明瞭な斑状GGOが見られる.

(c) ヒトメタニューモウイルス肺炎. 両肺の気管支血管束に沿って, 多発性の境界不明瞭な結節(矢印)またはGGO(矢頭)が見られる. この所見は, 同じウイルス科に属するパラインフルエンザ肺炎と類似している.

(d) インフルエンザAウイルス肺炎. 両肺に, 気管支血管束に沿った複数の不整形の浸潤影(矢印)と, 小葉間隔壁の肥厚を伴うびまん性GGO(矢頭)が見られる.

(e) ライノウイルス肺炎. 両肺に, 小葉間隔壁の肥厚(矢頭)を伴う, 境界不明瞭な多数の斑状GGO(矢印)が見られる.

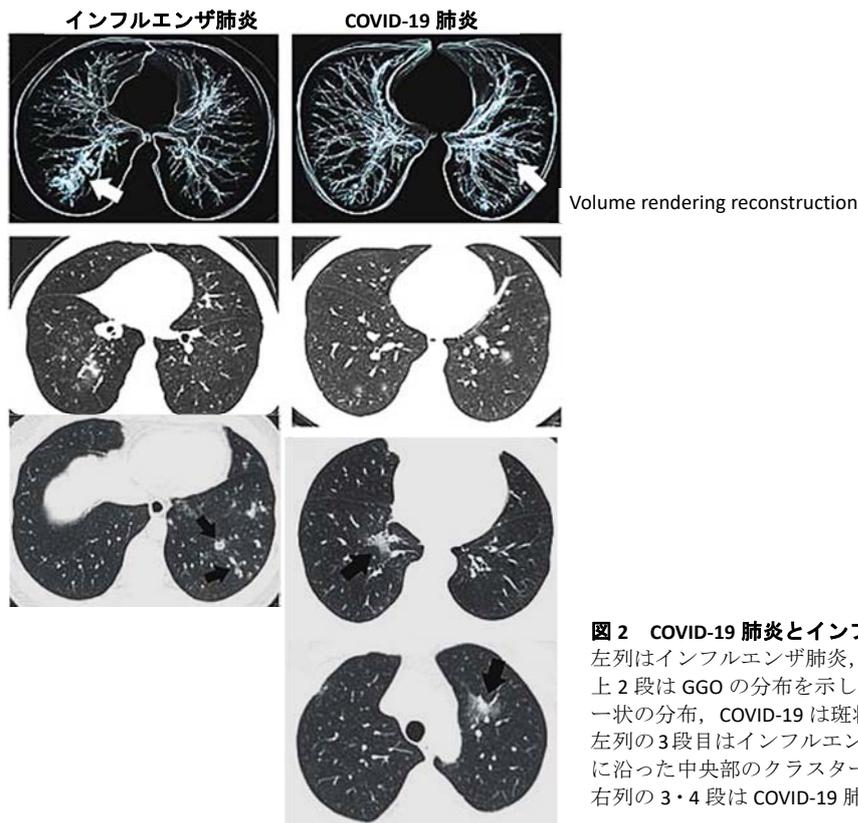
#### 4. 救急外来のインフルエンザ様症状患者の COVID-19 の割合

軽症の COVID-19 が地域社会，特に危険因子の少ない住民の間に広がっている。2020 年 3 月の 1 週間，ロサンゼルス南カリフォルニア大学医療センターにおいて，軽度のインフルエンザ様症状のために救急外来を受診した患者が調査された<sup>91)</sup>。その患者群における COVID-19 の割合は 5%と推定された。これらの患者は，日常生活に問題のない軽症 COVID-19 であり，感染を拡大させる可能性がある。

#### 5. COVID-19 肺炎とインフルエンザ肺炎の鑑別

COVID-19 とインフルエンザ肺炎を区別するのに役立ついくつかの特徴がある<sup>92)</sup>。COVID-19 は斑状陰影または GGO+浸潤影が，末梢優位，上～下葉の全ての肺葉に認められる（図 2）。この特徴は初期段階（発症から数日）の COVID-19 に多い。一方，インフルエンザ肺炎は，気管支に沿って中央部，下葉優位にクラスター状に分布する傾向があり，気管支壁の肥厚も見られる。

インフルエンザ肺炎の病理像は，気管支と周囲肺胞の充血，炎症性浸出物，透明膜の形成であり，画像所見のクラスター化した GGO と気管支壁の肥厚に現れる。COVID-19 の病理学的特徴は SARS-1 に非常に類似していると報告されている。SARS-1 の肺病変は両側性の広範な浸潤像であり，限局性出血と壊死，落屑性肺炎と気管支炎，肺胞上皮細胞の増殖と落屑，肺胞タンパク，単球，リンパ球，形質細胞の浸潤，そして硝子膜形成から構成される。これらが COVID-19 の GGO，GGO+浸潤影，収縮性形態の GGO，浸潤影，末梢分布などの CT 所見に現れると考えられる。

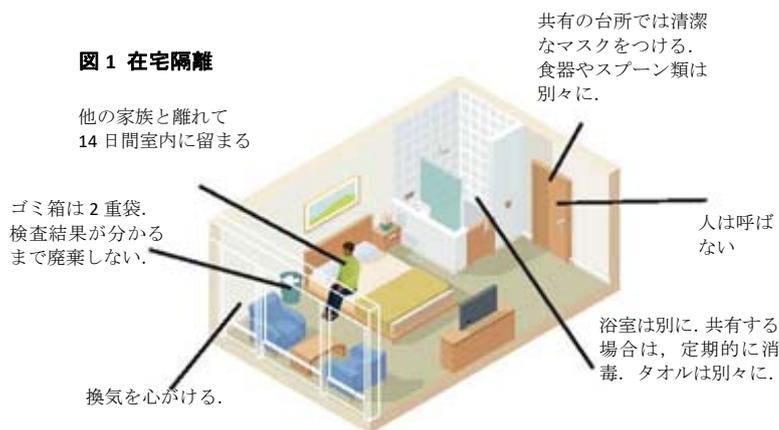


**図 2 COVID-19 肺炎とインフルエンザ肺炎の CT 画像の特徴**  
左列はインフルエンザ肺炎，右列は COVID-19 肺炎。  
上 2 段は GGO の分布を示し，インフルエンザ肺炎はクラスター状の分布，COVID-19 は斑状の分布が見られる（白矢印）。  
左列の 3 段目はインフルエンザ肺炎の気管支拡張像と気管支束に沿った中央部のクラスター状 GGO（黒矢印）。  
右列の 3・4 段は COVID-19 肺炎の辺縁収縮性の GGO（黒矢印）。

## IX 感染管理

### 1. 在宅管理中の指導

他者への感染予防のために適切に隔離できる環境を確保する。患者は家族や動物から離れるように指導する。他人と同じ部屋や車両にいるとき、医療機関を受診するときなどは、サージカルマスクを着用させる（図1）。



### 2. 入院中の指導

標準予防策、飛沫予防策、サージカルマスク、眼の防護（ゴーグル）か顔の防護（フェイスシールド）、状況に応じて空気予防策（図2）。

- ・ COVID-19 が疑われる患者は可能な限り個室に入院。
- ・ 症状のある患者は、診察中・移送中にサージカルマスクを着用させる。
- ・ 患者間の間隔は少なくとも2m空ける。
- ・ 高流量経鼻酸素または非侵襲的換気を使用する場合は、マスクをきちんと装着させて、エアロソル化ウイルスの拡散リスクに注意する。
- ・ エアロソルが発生する手技を行う場合は、N95マスク（0.3 $\mu\text{m}$ の粒子を95%遮断する）と眼の保護具を含む空気感染予防策を講じる。

図2 隔離病室



### 3. 飛沫、エアロソルの拡散

#### 1) 普通の会話による飛沫・エアロソル

図3のように、普通の発話でも、吐き出された飛沫が空气中に滞留する<sup>93)</sup>。大きな粒子は重力で落下するが、僅かに空中に残った粒子を近くにいる人が吸入した場合は感染する可能性がある。更に小さいエアロソル粒子も呼吸と会話で発生する。これらの粒子の直径はミクロンの範囲であり、小さすぎて重力では沈降せず、気流で運ばれ、拡散する。スーパープレッダーは、平均よりはるかに多くエアロソル粒子を拡散させる。実験的に生成したSARS-CoV-2を含むエアロソルは組織培養で感染性があり、3時間経過しても感染性の低下はわずかである。従って、換気が不十分な閉鎖空間では、感染者のエアロソルを、かなり離れた場所の人も吸入する危険がある。感染者は常に適切にマスクを着用し、換気は十分にを行う必要がある。



図3 普通の発話で吐き出された飛沫をレーザー光線で可視化した

#### 2) 咳嗽による飛沫の拡散

呼気、くしゃみ、咳では、短距離で落下する粘膜・唾液の飛沫だけでなく、雲状乱流ガスが多相性に吹き出される（図4）<sup>94)</sup>。このガスには様々な大きさの飛沫集団が存在し、周囲の空気と混ざりながら進む。ガスの中の飛沫は、暖かく湿った空気によって、長時間蒸発せず、はるかに遠くまで運ばれる。咳の呼出速度や温度・湿度などの環境条件によって変化するが、飛沫の弾頭を含んだガスは7～8m飛ぶ可能性がある（図5）。

落下した飛沫は物体の表面を汚染する可能性がある。残りの飛沫はガスに閉じ込められているが、最終的に蒸発し、残留した飛沫核は換気・空調システムの気流に乗って、数時間空中を浮遊する可能性がある。中国の報告では、COVID-19 患者の病室の換気装置の中に、SARS-CoV-2 のウイルス粒子が検出された。ただしこの粒子の感染性は不明である。

CDC は、咳やくしゃみをする COVID-19 患者から 2 m 距離を置くように推奨している。ただこの距離は、ガスに混じった飛沫がより遠く、より長く滞留することを考慮していない。医療従事者は、患者から 2 m 以上離れていても、適切な個人用保護具を着用することが望ましい。

咳嗽の呼出速度のピークは最大 10~30 m/s に達し、約 7~8 m にわたる雲状ガスが放出される。ソースコントロールとしてのマスクの有効性は、飛沫を含んだ高運動量の雲状ガスの噴出を防げるかどうかにかかっている。現在使用されているサージカルマスクと N95 マスクは、こうした負荷に耐えるかどうかテストされていない。

### 3) 高流量経鼻酸素カニューラ (HFNC) 装着中の患者にはサージカルマスクを着用させる

HFNC の治療を受けている患者の吐き出すガスは、サージカルマスクを適切に着用させると大幅に低下する (図 6) <sup>95)</sup>。これにより飛沫の拡散による病室の汚染を軽減できる可能性がある。ただしサージカルマスクを着用していても、呼気のリークがあるため、医療者は適切な感染防護が必須である。

## 4. マスクの有効性

### 1) サージカルマスクの目的

サージカルマスクは文字通り、外科医が手術中に術野を飛沫で汚染しないために着用するものであり、本来の目的は環境の汚染予防である。サージカルマスクは大きな粒子や飛沫、噴霧はブロックするが、小さな粒子 (<5 $\mu$ m) やエアロソルのブロックにはあまり効果がない。それに対して高性能呼吸マスク (N95 など) は、着用者を病原体の空気感染から防護することを目的としている。

### 2) マス・マスキングの意義

米 CDC、カナダ、アジア諸国などの多くの国では、一般大衆が SARS-CoV-2 の感染予防策としてマスクを着用すること (マス・マスキング) を推奨している <sup>96)</sup>。それに対して WHO や英国公衆衛生局は、マス・マスキングは推奨していない <sup>97)</sup>。マス・マスキングが有効とする臨床試験のエビデンスは未だないが、これを無効の証拠と捉えるべきではない。最近の研究で、パンデミックにおけるマス・マスキングの有用性を支持するエビデンスが集まりつつある。マス・マスキングの意義は、自分が吐き出す飛沫の拡散を減らす発生源管理、公衆衛生的効果であって、自分自身を感染から防護するものではない。SARS-CoV-2 は無症候性感染の可能性があるため、マス・マスキングは重要である。

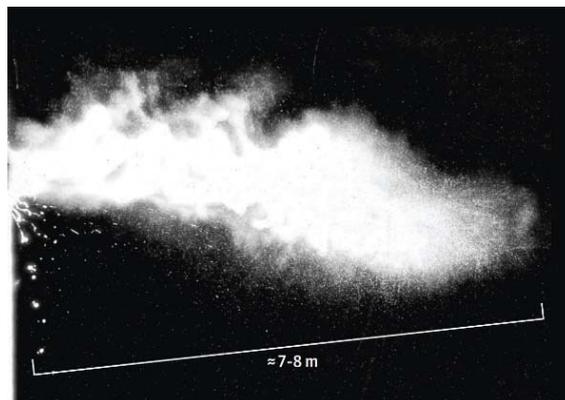


図 4 咳嗽で吐き出された飛沫ガス

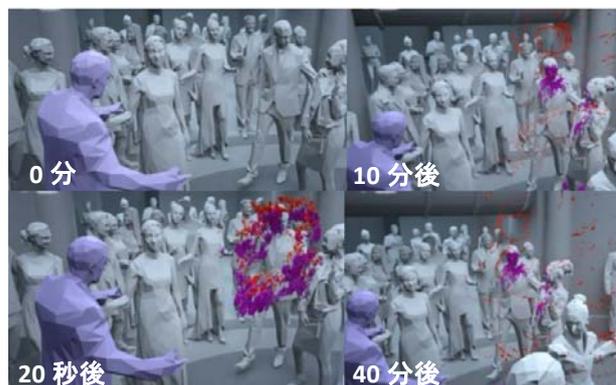


図 5 パーティー会場における咳の飛沫の拡散

左端の人 (青) が咳をすると、飛沫 (紫) は正面の人に吹き付けられるが、エアロソル (赤) は拡散して長時間、気流に漂う。

(京都工芸繊維大学 山川勝史准教授のシミュレーション)

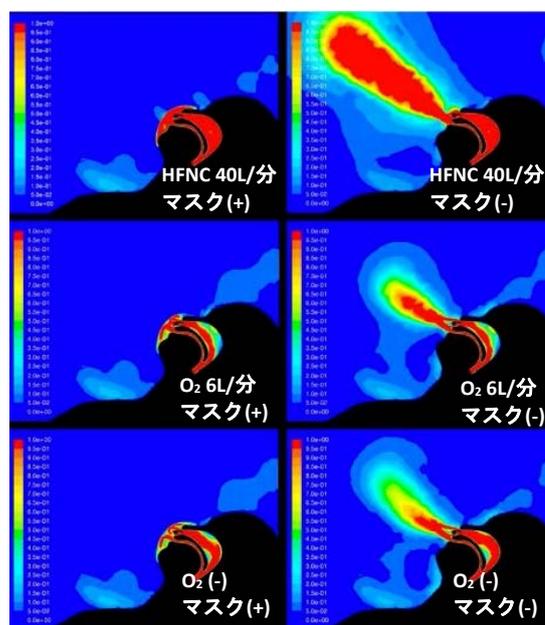


図 6 HFNC 装着中の呼気ガス流  
流体力学シミュレーション計算

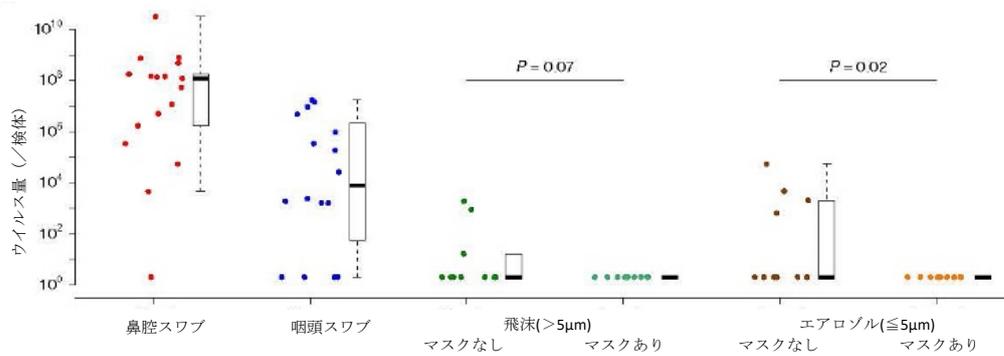


図7 コロナウイルス感染個体の飛沫とエアロゾル中のウイルス量とサージカルマスクの効果

鼻スワブと咽頭スワブでコロナウイルス陽性であった、急性呼吸器症状のある患者から、飛沫とエアロゾルを30分間収集し、検体あたりのウイルスコピー数を計測した。バイオエアロゾル収集装置のGesundheit-II (G-II) を使用し、スリット装置で5µmを境に飛沫と微粒子(エアロゾル)に分離した。

### 3) サージカルマスクは呼吸によるウイルス拡散は防止するが、咳には無効である

サージカルマスクが呼吸の飛沫と微粒子(エアロゾル)の拡散を防止するかどうか実験された(図7)<sup>98)</sup>。

サージカルマスクを付けない場合、エアロゾルにおけるコロナウイルスの検出は35%であった。エアロゾルにウイルスが検出された患者では、鼻腔や咽頭スワブのウイルス量も多い傾向があった。サージカルマスクを装着すると、コロナウイルスRNAの検出は飛沫で減り、エアロゾルでは大幅に低下した。

コロナウイルスではエアロゾルが潜在的な感染経路と考えられるが、患者がサージカルマスクを着用すれば、呼吸による周囲へのウイルス拡散を減らすことができると示唆された。

一方、100%綿製マスクとサージカルマスクの感染予防能が、患者に咳をさせて比較された<sup>99)</sup>。マスク外側の表面はすべてSARS-CoV-2陽性であったが、マスクの内側はほとんど陰性であった。つまりサージカルマスクも綿製マスクも、患者の咳によるSARS-CoV-2を素通りさせた。大きな粒子はマスクの内面に堆積するが、咳で発生する小径の高速エアロゾルはマスクを貫通する。更に、マスク内側より外側の汚染が多いのは、空気がマスクの縁から漏れて乱流ジェットを生じ、マスク外面を汚染しているためと考えられる。

結論として、サージカルマスクと綿製マスクはどちらも、咳によるSARS-CoV-2の拡散を防ぐ効果は不十分である。マスクの外面に触れた後は、手指衛生が重要である。

### 4) 医療現場におけるサージカルマスクとN95マスクの感染防護効果

着用者をインフルエンザなどの呼吸器ウイルス感染から守る目的で、サージカルマスクがN95マスクより劣っていないことを示唆するRCT結果がある<sup>100)</sup>。エアロゾルが発生しない医療行為において、サージカルマスクとN95マスクは、コロナウイルスを含む呼吸器ウイルス感染症に対して同等の保護効果が期待される<sup>101)</sup>。一方、挿管や気管支鏡検査などのエアロゾル発生手技では、N95マスクはサージカルマスクよりも保護効果が優れているというコンセンサスがある。N95マスクは顔面に密着して漏れを最小限に抑え、小さなエアロゾル子の吸入を防ぐように設計されている。また、ろ過テストに合格している。対照的に、サージカルマスクのフィット感は緩いが、大きな飛沫からの保護と、手と顔の接触を防ぐ効果はある。

エアロゾルが発生しない手技におけるマスクの選択について、世界のガイドラインは矛盾している。たとえば、エアロゾルが発生しない日常的なCOVID-19患者のケアにおいて、米国CDCと欧州CDCはN95マスクを推奨しているが、WHOとカナダ公衆衛生局はサージカルマスクを推奨している。CDCの推奨に従うと、N95マスクが不足する懸念がある。

日常のケアやエアロゾルが発生しない手技において、医療従事者を呼吸器ウイルス感染症から防護する目的において、サージカルマスクがN95マスクよりも劣るといふ説得力のある証拠はない。

41人の医療従事者が、後にSARS-CoV-2陽性と診断された重症肺炎患者に暴露された<sup>102)</sup>。気管内挿管、抜管、非侵襲的換気、開回路での作業など、エアロゾルを発生する高リスクの医療行為にもかかわらず、85%(35/41)の職員はサージカルマスクを着用していた。しかし暴露された医療従事者の全員に感染は生じなかった。

### 5) マス・マスクは一般市民を感染から防ぐ効果は弱い

地域社会での偶発的な接触による感染に対して、マスクはごく僅かな防護効果しかない<sup>103)</sup>。家庭内で、感染者と非感染者の両者がマスクを着用した場合は、多少の防護効果があるが、一般市民が人混みでマスクを着用しても感染防護効果はない。エアロゾルがマスクの穴ではなく格子に当たれば阻止できるかもしれないが、ウイルス感染防護手段としての有力なエビデンスはない。むしろ一般市民が競ってサージカルマスクを購入すれば、医療従事者に不足が発生する可能性が高い。

一般市民がマスクをしても感染防護効果が少ない理由として、ウイルスが目から侵入すること(これを防ぐことができるのは、フィットしたゴーグルだけである)、不適切なマスクの着用や取り外し、マスクを

安全に処分しないこと、マスクを交換しないこと、手指消毒を徹底しないこと、マスクによる誤った安心感のために本来の感染防御行動が疎かになること、などが挙げられる。

WHO は次の様にコメントした。「健康な人が地域社会においてマスクを着用しても、呼吸器ウイルス感染を防ぐことができるというエビデンスはない<sup>97)</sup>。SARS-CoV-2 は、感染患者の咳やくしゃみ、また感染飛沫に汚染された物体表面に接触して、感染することが多い。マスクを着用することで誤った安心感を持つと、手指衛生や人と距離を取るなどの他の防護手段を軽視する可能性がある。医療用マスクは医療従事者に確保すべきである。」

#### 6) 布製マスクは呼吸器感染の防護に用いるべきではない

布製マスクに関するエビデンスレベルが高い研究はほとんどない。布製マスクと 3M 製医療用マスクの効果を比較したランダム試験では、「布製マスクは、医療用マスクよりも感染率が大幅に高く、コントロール群よりも成績が悪い。布製マスクは呼吸器感染の防護に使用すべきではない。」と結論した<sup>104)</sup>。この論文の著者は最近次のように述べている<sup>105)</sup>。「さまざまな種類の布材料、単層と複層、フィルターの有効性について、多くの実験が行われている。しかし臨床試験で有効性を検証されたものはない。医療現場で布製マスクを使用する場合、エビデンスはないが、次の様に提案する。マスクは少なくとも 2 枚用意して、交換して使用し、毎日洗浄して乾燥させる。休暇の日には消毒スプレーか UV ボックスで消毒する。」

CDC は次の様に推奨している<sup>96)</sup>。「スーパーマーケットや薬局など、人との距離をとるのが難しい公共の場所では、布製のカバーで顔を覆うべきである。マスクは家庭用品か安価な材料を用いて家庭で作ることができる。サージカルマスクや N-95 マスクは医療従事者や第一線で働く人に確保すべきで、一般の人は使用しないこと。」

## 6. 院内感染と医療従事者の感染

### 1) 流行初期における中国 CDC の報告<sup>2)</sup>

- ・感染総数の 3.8% が院内感染
- ・パンデミック期の武漢では 63% が院内感染
- ・重症と重体患者に占める医療従事者の割合は 14.8%

### 2) 院内感染

流行初期の武漢における COVID-19 入院患者の 41% に院内感染の疑いがあり、その 26% が ICU に入院し、死亡率は 4.3% と報告された<sup>106)</sup>。別の報告では 14% 程度が院内感染と推計された<sup>107)</sup>。WHO と中国の共同報告では、COVID-19 症例の 3.7% (2055 名) が医療従事者であった<sup>42)</sup>。

重症患者の治療では、挿管、蘇生時のバッグマスク呼吸、非侵襲的人工換気、高流量経鼻酸素投与、気管支鏡検査、喀痰吸引、患者移送など、感染リスクが高い医療行為が多く行われる。しかし、感染爆発の初期段階において、無症状・軽症の COVID-19 患者から医師・看護師への院内感染が、予想以上に多く発生した。同様に発症前の感染拡大が、家族内、宴会、教会活動、スポーツ、クルーズ船などの多人数の集会を通じて発生した。Diamond Princes 号では乗船者の約 17% が感染した。

### 3) WHO と中国の共同報告では、COVID-19 症例の 3.7% (2055 名) が医療従事者と判定された<sup>42)</sup>。

4) 別の報告では、中国の COVID-19 患者のうち 4.4% が医療従事者とされた (n=77,262)<sup>108)</sup>。4 月 3 日現在、このうち 23 名が COVID-19 で亡くなった。死亡した医療従事者 23 名の年齢中央値は 55 歳 (29~72 歳)、20 名が 50 歳以上、17 名が男性であった。11 名は退職後の再雇用で、少なくとも 5 名に高血圧、心房細動、ポリオ後遺症などの基礎疾患があった。13 名が医師 (内科医 2 名、呼吸器内科医 2 名、消化器内科医 1 名、漢方医 3 名、外科医 8 名)、心電図技師 1 名、看護師 1 名であった。発症から入院までの中央値は 6 日、入院から死亡までの中央値は 19 日であった。2020 年 1 月下旬に 3 名死亡、2 月に 17 名死亡、3 月初旬に 3 名死亡した。これらの患者には COVID-19 による ARDS の他に、心臓障害、心臓内血栓、敗血症性ショック、菌血症、多臓器不全、凝固亢進を認めた。23 名はいずれも感染症科や感染症専門病院の所属ではなく、流行の初期段階に感染防護策が不十分だったために感染した可能性があった。後に COVID-19 の治療のために湖北省に派遣された 42,600 名の医療従事者の中に、SARS-CoV-2 に感染した者はいなかった。これらの調査結果から、十分な予防措置を厳格に行えば、医療従事者が SARS-CoV-2 に感染し死亡するリスクは防ぐことができると考えられた。

5) ロンドンの病院に勤務する無症候性の医療従事者に対して、英国の感染ピーク (2020 年 3 月 23 日のロックダウン) から 5 週間の期間、毎週 SARS-CoV-2 の PCR 検査が行われた<sup>109)</sup>。参加者は 400 名で、登録時に

自己申告で無症候性であった。この調査における医療従事者の無症候性感染率は11%で、英国一般市民の推定感染率よりも低く、院内感染よりも一般社会における伝播を反映した可能性が高いと考えられた。一方、イタリアの報告では医療従事者の感染率は高かった<sup>110)</sup>。

## X 治療

### 1. トリアージ

トリアージの基本は SARI を区別して認識すること<sup>56)</sup>。疾患の重症度に基づいて緊急治療を開始する。

※SARI (severe acute respiratory infection) の定義：発熱 $\geq 38\text{C}^\circ$ と咳のある急性呼吸器感染症、発症して10日以内、入院を要する状態。

※ただし発熱がないからといって COVID-19 は否定できない。

### 2. 在宅管理

#### 1) 在宅管理の適応

軽症患者は入院を必要としない場合がある。入院・外来監視の決定は、臨床症状だけでなく、自宅におけるモニタリングや感染制御の能力も勘案して、ケースバイケースで行う。

#### 2) 症状の推移

第2病週に下気道への病状が波及して臨床症状が悪化する可能性があるため、全ての患者を綿密に監視する。臨床症状が悪化した場合は病院に連絡するように指示する。重症化の危険因子は高齢、肺疾患、悪性腫瘍、心不全、脳血管疾患、腎疾患、肝疾患、糖尿病、免疫不全状態、妊娠。

### 3. 入院患者の初期治療

COVID-19 治療は適切な感染防護と支持療法である

#### 1) 酸素投与

SARI・呼吸困難、低酸素血症、ショックの患者には、直ちに酸素投与を5L/分で開始し、成人で $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ 、妊娠患者で $\text{SpO}_2 \geq 92 \sim 95\%$ を目標にする<sup>56)</sup>。病室にはパルスオキシメーター、酸素システム、使い捨てのインターフェイス（鼻カニューレ、サージカルマスク、リザーバーバッグ付きマスク）を常備し、接触感染予防策を講じる。

#### 2) ショック徴候がなければ抑制的な輸液

SARI の患者に積極的な蘇生輸液を行うと酸素化が悪化する可能性があるため、輸液は慎重に行う<sup>57,58)</sup>。

#### 3) 臨床所見の悪化を注意深く監視

SARI の患者は臨床所見の悪化（急速に進行する呼吸不全や敗血症など）を注意深く監視し、直ちに支持療法の介入を計る。ウイルス感染症も敗血症を引き起こすことがある。成人のウイルス性市中肺炎の約40%に敗血症が発生する。COVID-19 患者の半数近くが敗血症を発症すると言われる<sup>8)</sup>。

#### 4) COVID-19 における重複感染

ウイルス性肺炎は進行期に細菌や真菌の重複感染を起こして重症化することがある<sup>111,112)</sup>。例えばインフルエンザの重症患者や回復途中に増悪した患者では、黄色ブドウ球菌や肺炎球菌の重複感染が少なくなく、速やかに抗菌治療を行わないと悲惨な結果を招く。COVID-19 も病初には細菌の重複感染は見られないが<sup>113,114)</sup>、死亡例では50%に細菌の二次感染が報告されている<sup>20)</sup>。重複感染する病原体は、基礎疾患に関係して慢性感染していた病原体か、或いは院内感染菌の可能性もある<sup>115)</sup>。COPD は COVID-19 重症化の危険因子であるが、多くは SARS-CoV-2 感染以前から細菌の慢性感染状態にある。侵襲的人工呼吸が長期間になれば、院内感染や人工呼吸器関連感染症の危険性が高まる。

最近北カリフォルニアから報告された COVID-19 疑い症例における呼吸器病原体検査の調査では、真に SARS-CoV-2 陽性は 9.5%で、それ以外のウイルス陽性が 26.1%であった (n=1217)<sup>116)</sup>。SARS-CoV-2 陽性例の 20.7%が他のウイルスも陽性であった (インフルエンザ, パラインフルエンザ, ライノ, RS, 他のコロナ, メタニューモの各ウイルス, 細菌はなし.)。別の調査では, 一般的な呼吸器ウイルスとの重感染が 6.5%, インフルエンザウイルスとの重感染が 4.3%であった<sup>117,118)</sup>。SARS-CoV-2 はウイルスの重複感染が意外に多いと考えられる。

#### 5) 抗菌薬の経験的投与

SARS-CoV-2 感染の疑いであっても, 敗血症やショックと診断されたら, 1 時間以内に適切な抗菌薬の経験的治療を開始する<sup>38)</sup>。中等度以上の低酸素血症, 大葉性の浸潤影, 白血球増加, 乳酸値上昇, 細菌検査陽性などの状況でも抗菌薬を開始する<sup>38)</sup>。COVID-19 における抗菌薬の経験的治療を評価した臨床試験はない。臨床診断 (市中肺炎, 医療関連肺炎, 敗血症), 地域の疫学・感受性データ, 治療ガイドラインに基づいて選択し, デ・エスカレーションを検討する。インフルエンザの流行期には, ノイラミニダーゼ阻害剤を併用する。

#### 6) 患者や家族と早期にコミュニケーション

特に重症患者やその家族とは密にコミュニケーションを取り, サポートと予後の情報を提供する。延命治療に関する患者の希望を確認する。重症患者の場合, ケアの目標を設定し, 定期的に再評価する。

#### 4. COVID-19 に対する抗ウイルス療法

ワクチン、モノクローナル抗体、オリゴヌクレオチド薬、ペプチド、インターフェロン (IFN)、低分子薬などの候補がある<sup>119)</sup>。新薬の開発には数か月～数年かかるため、緊急性を考慮して、HIV、B 型・C 型肝炎ウイルス、インフルエンザの治療薬として承認・開発されている既存の抗ウイルス薬の利用が注目されている<sup>120,121)</sup>。

承認済みのヌクレオシド類似薬 (ファビピラビル、リバビリン)、ヌクレオシド類似体 (レムデシビル) が、SARS-CoV-2 に対して有効な可能性がある (次図)<sup>122)</sup>。アデニンまたはグアニン誘導体のヌクレオシド類似体は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害し、ヒトコロナウイルスを含む様々な RNA ウイルスの RNA 合成をブロックする。リバビリンは HCV と RS ウイルスの治療に承認されたグアニン誘導体である。

2020 年 5 月時点で COVID-19 の臨床試験は 1,000 件以上登録されている<sup>123,124)</sup>。幹細胞治療、ロピナビル・リトナビル、クロロキン、ウミフェノビル、ヒドロキシクロロキン、血漿治療、ファビピラビル、メチルプレドニゾン、レムデシビルなどがある。臨床試験への参加の意志を患者に確認する必要がある<sup>125)</sup>。

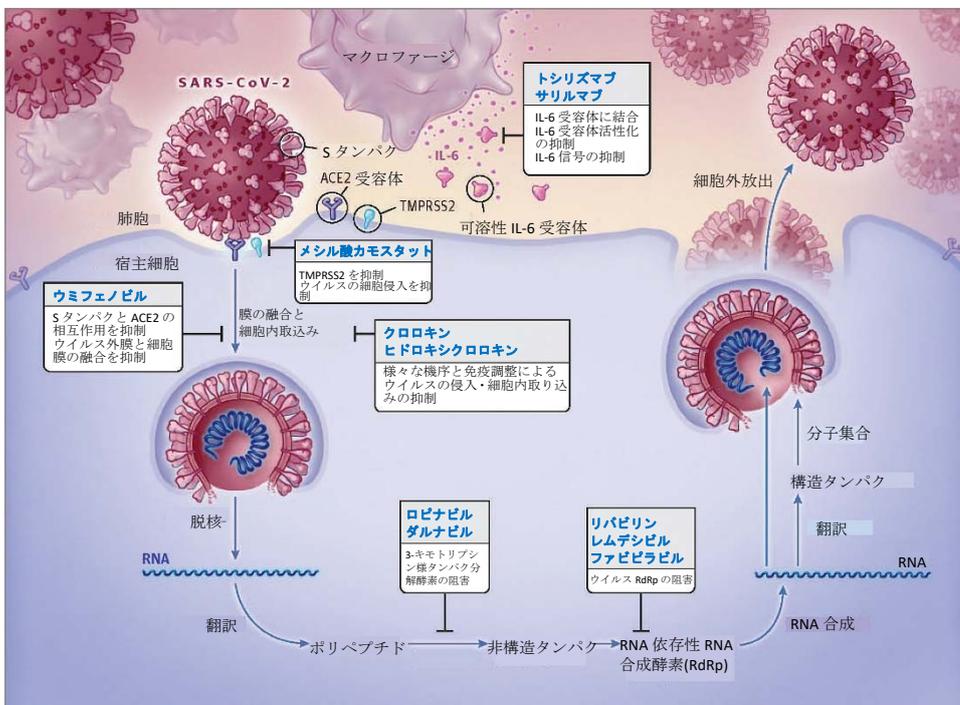


図 SARS-CoV-2 のウイルス複製、宿主の免疫応答、薬物の作用部位

SARS-CoV-2 の S タンパクが ACE2 に結合すると、セリンプロテアーゼの TMPRSS2 が SARS-CoV-2 の S タンパクを切断し、ウイルスのエンベロープと細胞膜が融合して、エンドサイトーシスが起きる。ACE2 は細胞膜から切断され、血漿中に放出される。可溶性 ACE2 が SARS-CoV-2 に対する中和活性を持つかどうか、まだ分かっていない。

### 1) ファビピラビル (アビガン)

インフルエンザ治療薬として承認されたグアニン類似体であるファビピラビルは、インフルエンザ、エボラ出血熱、黄熱病、チクングニア熱、ノロウイルス、エンテロウイルスなどの RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを効果的に阻害する。COVID-19 に対するファビピラビルの有効性と安全性に関する臨床試験が行われた<sup>126,127,128</sup>。無治療の軽症・中等症の COVID-19 患者において、ファビピラビル投与群の臨床症状の回復率が高く、発熱や咳を効果的に抑制し、ウイルス量の減少も速かった。副作用はいくつか認められたが、これまでの薬剤より望ましい治療薬と考えられた<sup>129</sup>。下記のように服用錠数は多い。

(i) 1 日目は 1 回 1800mg を 1 日 2 回 (200mg/錠)。

(ii) 2 日目以降は 1 回 800mg を 1 日 2 回経口投与。総投与期間は最長 14 日間。

### 2) シクレソニド (オルベスコ)

シクレソニドはおそらく SARS-CoV-2 の NSP15 に作用して、ウイルス複製を抑制する<sup>130</sup>。吸入したシクレソニドは主に肺組織に残って吸収されないため、肺におけるウイルスの複製と炎症を軽減する一方で、コルチコステロイドの全身投与と比べると免疫抑制効果は小さいと予想される。シクレソニドの効果はコロナウイルスに限定される。

### 3) レムデシビル

HIV の逆転写酵素阻害剤であるテノホビルアラフェナミドに似た化学構造を持つアデニン誘導体のプロドラッグである。in vitro および動物研究で、SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV に対して活性が認められ、耐性変異の出現は確認されていない。

中国における RCT では、臨床的またはウイルス学的改善までの時間、28 日後死亡率に有意差は認められなかった<sup>131</sup>。人工呼吸や ECMO 治療中の進行期 (重症) COVID-19 患者における人道的使用例では有効性が報告された<sup>132</sup>。成人の COVID-19 肺炎における RCT の早期報告で、レムデシビルは回復までの時間を有意に短縮した (レムデシビル群 11 日、プラセボ群 15 日)<sup>133</sup>。しかし 14 日までの推定死亡率は、レムデシビル群 7.1%、プラセボ群 11.9%と両群とも高く、COVID-19 の治療は抗ウイルス薬のみでは不十分な可能性が高い。今後は他の治療剤と組み合わせた戦略を検討する必要性が指摘された。

### 4) リン酸クロロキシン

中国の多施設臨床試験で SARS-CoV-2 ウイルス量の有意な減少効果は示されなかった<sup>134,135</sup>。クロロキシンは torsade de pointes の原因とされ、重症患者は重篤な不整脈が発生するリスクのある基礎疾患、例えば低 K 血症、低 Mg 血症、発熱、高炎症状態を伴っていることが多いので、注意する<sup>136</sup>。クロロキシンが利用できない場合、ヒドロキシクロロキシン (1 日 1 回 400mg 経口) を検討する。

### 5) その他

・ロピナビル・リトナビル (カレトラ®)

HIV 感染症の治療に使用されるプロテアーゼ阻害剤の合剤。COVID-19 に対する最初の臨床試験では、症状改善までの時間、28 日後死亡率、様々な時点のウイルス RNA 検出率において、有効性は認められなかった<sup>137</sup>。消化器有害事象も多く、13.8%の患者で服薬中止に至った。ただし対象に重症患者が多く、症状発症から 12 日以内に投与されたサブグループの解析では臨床症状の回復が 1 日速く、死亡率も低下した (19.0% vs 27.1%)。最終判断には追加試験が必要である。

・リバビリン+IFN

副作用のリスクがあるため、第一選択治療としては推奨されない。クロロキシン・ヒドロキシクロロキシンが無効の場合に検討する。香港の RCT で IFN-β+ロピナビル/リトナビル+リバビリンを発症 7 日以内に投与すると、IFN-β を省いた治療群と比較して、有意なウイルス量低下、臨床的改善、入院期間短縮が得られた<sup>138</sup>。IFN-β は 8M・隔日投与で、副作用は両群で許容範囲内であった。薬剤耐性化を防ぐ意味で、多剤併用療法は有意義であり、特に IFN-β が鍵を握ると考察された。

・ソフォスビル+リバビリン

実験では SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに強い結合性があり、有効性が示唆されている。

・トラスツズマブ（抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体）：RCT で評価中<sup>58,139</sup>。ステロイドより深刻な免疫抑制、敗血症、細菌性肺炎、消化管穿孔、肝障害のリスクがある<sup>140</sup>。

・ COVID-19 回復患者の血清<sup>141,142</sup>

呼吸不全の COVID-19 患者に発症 3 週後に投与した報告では、ウイルス検査は陰性化した死亡の改善がなく、早期投与が必要と考えられた<sup>143</sup>。

## 5. COVID-19 に対するグルココルチコイドの全身投与

・ WHO と CDC は、基礎疾患（COPD の増悪、不応性ショック等）がない限り、COVID-19 肺炎や ARDS の治療にグルココルチコイドの全身投与は推奨していない。グルココルチコイドは SARS の治療に広く用いられたが、有益性のエビデンスはなく、有害性（精神病、高血糖、血管壊死、ウイルス排除の遅延）が認められた。グルココルチコイドはインフルエンザ患者の死亡リスクの増加、MERS-CoV 患者のウイルス排除の遅延をもたらした可能性もある。

・ コルチコステロイドの臨床効果は、疾患の重症度、投与のタイミング、用量と投与期間の影響を受けるため、判断が難しいことがある。COVID-19 患者に対して初期段階から、高用量ステロイド長期投与やパルス療法を行うことは有害と考えられるが、重症 COVID-19 患者の特定のグループには、低用量コルチコステロイド治療（メチルプレドニゾロン、1~2mg/kg 未満、3~5 日間）が有用な可能性がある<sup>144</sup>。

・ 北京の Group はグルココルチコイドを投与する場合、投与量は低~中等量（メチルプレドニゾロン  $\leq 0.5 \sim 1 \text{ mg/kg/日}$ ）、短期間（ $\leq 7$  日）にする必要がある、と報告している<sup>145</sup>。

【解説】コルチコステロイドの全身投与は、重症 COVID-19 患者の ICU 生存率を改善しない可能性がある一方で、適切に投与すると生存上の利益になることを示唆する研究も多い。コルチコステロイド治療はガイドラインに従い<sup>56,58</sup>、厳密な適応（難治性 ARDS、敗血症または敗血症ショックなど）に基づいて実施する。初期・軽症の COVID-19 に対するコルチコステロイド投与は、ウイルスのクリアランスを遅らせ、死亡リスクを高める危険性がある。ARDS、敗血症または敗血症性ショックの兆候がない限り、早期からのコルチコステロイド投与は避ける。

コルチコステロイドが有効なのは、ARDS の後期において炎症による肺障害や間質の線維化を抑制する効果である。ICU 入院初期の 3~5 日間のコルチコステロイド全身投与は  $\text{SpO}_2$  と  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  を改善し、この効果は侵襲的機械換気（IMV）との併用でさらに増加する可能性がある。コルチコステロイドはショックからの早期回復、ICU 入院や人工呼吸の期間短縮、ARDS 患者の肺線維化や病理所見を緩和する可能性がある。ARDS 患者に対するコルチコステロイド治療は、サイトカインストームを抑制し、感染を制御することで、二次的な臓器障害やショックを防ぐ貴重な時間猶予を与える。

コルチコステロイドの有害事象は用量に関係し、ヒドロコルチゾン  $>240\text{mg}$  の投与は避け、期間も制限する（メチルプレドニゾロンの場合  $<1\text{mg/kg}$  体重、7 日以内）。

## 6. ワクチン

COVID-19 ワクチンの開発と臨床試験が多数行われている<sup>146</sup>。

BCG や他の生ワクチンの接種が、自然免疫の増強や、T 細胞を介した交差反応などの獲得免疫に対する効果によって、別の感染症に対する防護になる可能性が期待されている<sup>147</sup>。自然免疫記憶（trained immunity）と呼ばれる効果である。しかしイスラエルの研究では、小児期の BCG ワクチン接種による、成人期の COVID-19 に対する保護効果は認められなかった<sup>148</sup>。

## 7. COVID-19 肺炎による ARDS のクリティカルケア

※下記の記載は COVID-19 の各種ガイドラインのまとめであるが、XIII 2.ARS の通り、COVID-19 性 ARDS の特殊性が注目されている。

### 1) ウイルス性肺炎による ARDS のクリティカルケアの原則

COVID-19 の重症患者の多くは ARDS を発症する。COVID-19 における ARDS の治療ガイドラインには、次のようなエビデンスが挙げられている<sup>56,57,58,149,150,151,152,153,154</sup>。

・ 輸液は容量抑制的に。

- ・細菌性肺炎の可能性が考えられる場合は、経験的抗生物質投与を。
- ・侵襲的人工換気療法を早期に検討する。
- ・換気の設定は肺保護的に。
- ・人工換気中に定期的に腹臥位をとる。
- ・ECMO の検討を。

#### 【病態生理】

肺炎による浮腫はさまざまな程度に肺虚脱を引き起こし、シャント率が増加して、換気血流不均衡をもたらす<sup>155)</sup>。さらに肺の微小血栓も死腔と換気の効率を悪化させる。鎮静した患者では、重力によって背側の無気肺が発生し、ガス交換に寄与する含気領域が縮小する。一部の COVID-19 患者ではコンプライアンスが比較的維持されているのに低酸素血症が認められるが、低酸素性血管収縮が不十分なために換気血流不均衡が生じていることがある<sup>156)</sup>。

自発呼吸、または侵襲的・非侵襲的補助換気中の中等症～重症 ARDS 患者において、著しい努力呼吸は肺損傷を悪化させ、自己誘発性肺損傷につながる可能性がある。強い努力呼吸は、呼吸中枢の指令による呼吸ドライブのせいであるが、胸腔内圧が強い陰圧に振れ、肺に過剰なストレスと張力を及ぼし、また陰圧によって肺胞浮腫が増加する。背側領域の無気肺のため横隔膜の収縮力が近い肺領域から周辺に伝わらず、肺の内部で圧力勾配が生じて、空気は含気領域から無気肺領域へ移動する。「振り空気（ペンデルフト効果）」と呼ばれるこの現象は、一回換気量が小さい場合でも、局所的な肺のストレスと張力を増加させる。

## 2) 中等度に重症な低酸素血症

気管内挿管を考える前に、高流量の経鼻酸素療法を検討することが重要である。この手技は、高濃度の加湿酸素、低 PEEP、二酸化炭素の排出が期待できるため、挿管と人工換気を回避できる可能性がある。WHO のガイドラインは、一部の患者に高流量経鼻酸素療法を推奨しているが<sup>56)</sup>、医療従事者の感染のリスクを高める危険性があるため、緊急挿管の適応となる臨床的悪化を見逃さない必要がある。

COVID-19 患者に対する非侵襲的陽圧換気は、慢性閉塞性肺疾患、心原性肺水腫、閉塞性睡眠時無呼吸による呼吸不全の場合にかぎって使用し、ARDS には使用しない<sup>59)</sup>。

## 3) 酸素療法

すべての COVID-19 入院患者の 41%、重症患者の 70%以上が酸素補給を必要とした。COVID-19 患者の合理的な SPO<sub>2</sub> 範囲は 92-96% である。重症患者では低酸素症は有害であるが、SPO<sub>2</sub> >96% を目標とした高容量酸素投与は急性期患者の死亡リスクの増加に関連するため、SPO<sub>2</sub> ≤ 96% に維持することが推奨される。

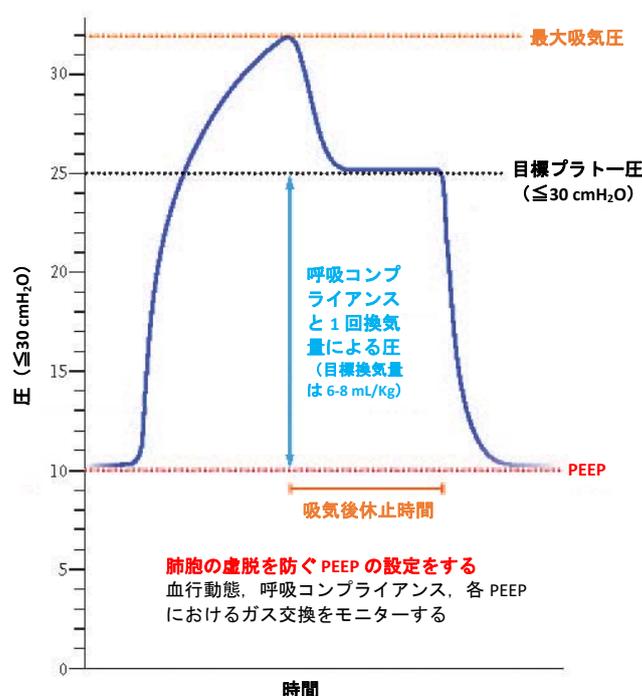
## 4) 気管内挿管

低換気量 (6 mL/kg 体重)・低プラトー圧 (< 30 cm H<sub>2</sub>O) とし、必要に応じて呼吸数を 35/分に増やす、肺保護換気を行う。COVID-19 の患者は、陽圧換気と鎮静剤による全身性血管拡張により、挿管直後に低血圧になることがよくある。挿管時には、点滴と昇圧剤をすぐに使用できるようにし、注意深いモニタリングが不可欠である<sup>149)</sup>。

低酸素血症が進行する場合 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100~150 mmHg)、いくつかの選択肢がある。PEEP を 15-30 分ごとに 2-3 cm H<sub>2</sub>O 増加させて、酸素飽和度を 88-90% に改善し、プラトー圧 < 30 cm H<sub>2</sub>O を目標とする。13~15 cm H<sub>2</sub>O より低い駆動圧でもよい。PEEP の調整に反応しない場合、更に追加の方法を検討する。リクルートメント (肺胞開存手技) の有効性は高くないが、医師が血行動態を監視しつつ 20~30 秒間、約 30 cm H<sub>2</sub>O の中等度の圧力をかけることは許容される。酸素化や駆動圧

治療法	実施細則
高流量の経鼻酸素	挿管の必要性を予防または延期できる可能性がある
一回換気量	6 mL/kg にする (4 mL/kg に減らす場合もある)
プラトー圧	可能であれば < 30 cm H <sub>2</sub> O
PEEP	必要に応じて中～高値にする
肺胞開存手技 (Recruitment maneuver)	有用性は低い
神経筋遮断薬	人工呼吸器の同期不全、気道内圧の上昇、低酸素血症
うつ伏せ位	低酸素血症の悪化、PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100-150 mmHg
NO 吸入	5~20 ppm
体液バランス管理	0.5~1.0 L/日の負のバランスを目指す
透析	乏尿性腎不全、酸塩基平衡の管理、負の体液バランス
抗生物質	細菌の二次感染の治療
グルココルチコイド	推奨しない
ECMO	EOLIA 試験の基準を参考にする

の改善がない場合、また低血圧や圧外傷を発症した場合、リクルートメントは中止する。陽圧換気の同期不全が強くて、プラトー圧の上昇や難治性低酸素血症を認める場合は、深く鎮静させて、シストラクリウムによる神経筋遮断術を使用する必要がある。さらに、禁忌でない限り、腹臥位を開始する。



【解説】腹臥位は酸素化を改善し、換気が改善する可能性がある。肺の背側領域の血管密度が（重力とは無関係に）高いため、腹臥位になると背側領域の肺区域が重力から解放されて相対的に換気が増加するため、換気・血流比と酸素化が改善する。気道分泌物の排出も促進される。これは、必ずしも肺を保護して予後改善に結びつくとは限らない。腹臥位ではより柔軟な前胸壁がベッドに面してコンプライアンスが低下するため、換気分布をより均一にして局所的な肺のストレスを減らすことで、換気誘発性の肺損傷のリスクと「振子空気」を軽減する。腹臥位時の横隔膜の収縮は、背側領域の含気のある肺により均一に力が伝播するが、背臥位で虚脱した肺に面する横隔膜の収縮力の伝播は不均一で、局所的なストレスを生じる。

#### 5) 低酸素血症が改善しない場合

腹臥位、神経筋遮断薬、PEEP 最適化を講じてても、低酸素血症が続く場合は、次の選択肢がある。5～20 ppm の NO を吸入すると、酸素化が改善される場合がある。中等度から重度の肥満患者では、食道バルーンを挿入して圧を測定し、最適な PEEP を設定することがあるが、ARDS の臨床試験では有効性は示されなかった。水分管理は、肺水腫を軽減するために重視する。ショックがない場合、0.5～1.0 L/日の負の体液バランスを目指す、容量抑制的な輸液が推奨される。ショックの存在下、特に AKI と乏尿を認める場合、透析療法で体液バランスを維持する。COVID-19 患者では続発性細菌感染の報告があるため、抗生物質を検討する。グルコルチコイドは避けるべきである（5 参照）。高用量のビタミン C が有効との報告がある。最後に、EOLIA 試験の選択基準と除外基準を参考にして、ECMO を検討する必要がある。

#### 6) 重症 COVID-19 における凝固障害の治療

→ XIII 4. 3 を参照

診断アプローチ：2～3 日毎に以下の項目を繰り返し評価する<sup>157)</sup>

- ・ d-ダイマー

- ・プロトロンビン時間
- ・血小板数

#### 治療

- ・入院患者の全員に低分子ヘパリン皮下投与
- ・急速な呼吸状態の悪化と d-ダイマー上昇の患者では静脈血栓塞栓症を考える
- ・下肢静脈系の超音波または造影 CT 検査を行う
- ・診断テストが不可能で出血の危険因子がない場合は、抗凝固療法を検討する

その他の治療（血漿交換、抗凝固薬、抗炎症薬など）は実験的であり、治験として検討する必要がある。

#### 7) 施設の計画

- ・医療スタッフが個人用保護具を含む感染予防と防護のトレーニングを受けたことを確認する。
- ・救急医療資源の需要が急増する可能性を考えて、地域レベルの計画を準備しておく。
- ・COVID-19 専用のコードブルーを準備する<sup>158)</sup>。
- ・必要な機器を装備した組み立てコードバックを作成し、緊急時にはこれを隔離病室に持ち込み、他のカートの汚染を防ぐ。
- ・「感染防護コードブルー」などの特別な名称を考えて、COVID-19 コードブルーを他と区別する。
- ・「感染防護コードブルーの指導者」を決めて、病室に出入りする全ての医療従事者が、手順の通りに個人用保護具を着脱しているか監督させる。

### 9. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with COVID-19

The Surviving Sepsis Campaign Task Force が COVID-19 における Critical Care のガイドラインを発表した<sup>159)</sup>。これは ARDS における best practice の中心的な項目、すなわち低 1 回換気量、PEEP、低酸素の回避、保守的な輸液戦略等を、(i)~(iv)の 4 章、50 項目にまとめている。

#### (i) 感染コントロール

##### SARS CoV-2 の感染リスク

1) ICU で COVID-19 患者にエアロソルの発生する手技\*を行う医療従事者は、通常のサージカルマスクではなく、フィットした高性能マスク（N95、FFP2、または同等のもの）と、他の個人用保護具（手袋、ガウン、顔面シールドや安全ゴーグルなどの目の保護具）を使用する（**best practice statement**）。

\* ICU におけるエアロソルの発生する手技：気管内挿管、気管支鏡検査、開放吸引、ネブライザー処置、挿管前の手動換気、患者を腹臥位にする、人工呼吸器を外す、非侵襲的陽圧換気、気管切開、心肺蘇生。

2) ICU で COVID-19 患者にエアロソルの発生する手技を行う場合、陰圧室で行う（**best practice statement**）。

3) 人工呼吸をしていない COVID-19 患者に通常のケアを行う医療従事者は、高性能マスクではなく、通常のサージカルマスクと、他の個人用保護具（手袋、ガウン、眼の保護具としてフェイスシールドまたは安全ゴーグル）を使用する。（弱い推奨、低エビデンス）。

4) 人工呼吸（閉回路）をしている COVID-19 患者にエアロソルの発生しない手技を行う医療従事者は、高性能マスクではなくて通常のサージカルマスクと、他の個人用保護具（手袋、ガウン、顔面シールドや安全ゴーグルなどの眼の保護具）を使用する。（弱い推奨、低エビデンス）。

5) COVID-19 の患者に気管内挿管を行う医療従事者は、可能な場合は直接喉頭鏡よりもビデオ誘導喉頭鏡を使用する（弱い推奨、低エビデンス）。

6) 気管内挿管を必要とする COVID-19 患者では、試行回数と感染リスクを最小限に抑えるために、気道管理の経験が最も豊富な医療従事者が気管内挿管を行う (best practice statement)。

### (ii) SARS CoV-2 の ICU 患者の検体検査と検査標本

7) COVID-19 の疑いがある挿管・人工呼吸中の成人

7.1) ウイルス検査として、上気道サンプル (鼻咽頭または中咽頭) よりも下気道サンプルを提出する (弱い推奨, 低エビデンス)。

7.2) 下気道サンプルとして、気管支洗浄液または気管支肺胞洗浄液よりも、気管内吸引液を提出する (弱い推奨, 低エビデンス)。

### (iii) 支持療法

#### A) 血行動態のサポート

##### COVID-19 患者におけるショックと心筋障害

###### 輸液療法

8) ショックの成人 COVID-19 患者では、輸液反応性を評価するために、静的パラメータ\*よりも、動的パラメータ\* (皮膚温度, 毛細血管充満時間, および/または血清乳酸値) を使用する (弱い推奨, 低エビデンス)。

\*動的パラメータには他に、一回拍出量の変化 (SVV), 脈圧の変化 (PPV), 下肢挙上や輸液負荷による一回拍出量の変化。

\*静的パラメータは、中心静脈圧 (CVP) や平均動脈圧 (MAP)。

9) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生には、大量輸液よりも制限的な輸液を行う (弱い推奨, 非常に低エビデンス)。

10) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生には、コロイド輸液よりも電解質輸液製剤を使用する (強い推奨, 中程度のエビデンス)。

11) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生には、低浸透圧電解質輸液製剤よりも、等浸透圧輸液製剤\*を使用する (弱い推奨, 中程度のエビデンス)。

\*等浸透圧輸液製剤の中では、0.9%生理食塩水よりも緩衝液を含んだ等浸透圧輸液製剤 (リンゲルなど) を使用する。

12) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生に、ヒドロキシエチルスターチは使用しない (強い推奨, 中程度のエビデンス)。

13) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生に、ゼラチンは使用しない (弱い推奨, 低エビデンス)。

14) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生に、デキストランは使用しない (弱い推奨, 低エビデンス)。

15) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生に、初期から日常的にアルブミンは使用しない (弱い推奨, 中程度のエビデンス)。

## 血管作動薬

16) ショックの成人 COVID-19 患者の緊急蘇生に、ノルエピネフリンを第一選択の血管作用薬として使用する（弱い推奨，低エビデンス）。

17) ショックの成人 COVID-19 患者で、ノルエピネフリンが利用できない場合は、他の血管作用薬よりも、バソプレシンまたはエピネフリンを第一選択の血管作用薬として使用する（弱い推奨，低エビデンス）。

18) ショックの成人 COVID-19 患者で、ノルエピネフリンが利用できる場合は、ドーパミンは使用しない（強い推奨，高エビデンス）。

19) ショックの成人 COVID-19 患者で、ノルエピネフリン単独では目標平均動脈圧（MAP）に到達できない場合、ノルエピネフリンの用量を増やすより、第二の薬剤としてバソプレシンを追加する（弱い推奨，中程度のエビデンス）。

20) ショックの成人 COVID-19 患者で、MAP はより高い値ではなく、60～65 mmHg を目標に置き、血管作動薬の投与量を調整する（弱い推奨，低エビデンス）。

21) 蘇生輸液とノルエピネフリンを投与しても心機能障害と低灌流が持続するショックの成人 COVID-19 患者の場合、ノルエピネフリンの用量を増やすよりも、ドブタミンを追加する（弱い推奨，非常に低エビデンス）。

22) 不応性ショックの成人 COVID-19 患者の場合、低用量のコルチコステロイドを投与する（「ショックからの離脱」）（低推奨，低エビデンス）。

備考：敗血症性ショックにおけるコルチコステロイド療法は一般に、ヒドロコルチゾン 200 mg/日の静注か持続投与を行う。

## B) 換気サポート

### 呼吸不全の危険因子

23) 成人 COVID-19 患者では、 $SPO_2 < 92\%$  で酸素投与を提案し（弱い推奨，低エビデンス）、 $SPO_2 < 90\%$  で酸素を投与する（強い推奨，中程度のエビデンス）。

24) 急性低酸素性呼吸不全の成人 COVID-19 患者では、 $SPO_2 \leq 96\%$  に維持する（強い推奨，中程度のエビデンス）。

25) 成人 COVID-19 患者で、従来の酸素療法にもかかわらず急性低酸素性呼吸不全が続く場合、HFNC\*を使用する（弱い推奨，低エビデンス）。

参考：HFNC はエアロソル発生の危険があるという意見がある一方、これを支持するエビデンスはない。\*HFNC: high-flow nasal cannula（高流量経鼻酸素療法）

26) 急性低酸素性呼吸不全の成人 COVID-19 患者で、NIPPV よりも HFNC を使用する（弱い推奨，低エビデンス）。

参考：NIPPV はエアロソル発生の危険が大きい。

27) 急性低酸素性呼吸不全の成人 COVID-19 患者で、HFNC が利用できず、緊急の気管内挿管の適応もない場合、NIPPV を試しながら慎重に監視し、呼吸不全の悪化がないか短い間隔で評価することを提案する（弱い勧告、非常に低エビデンス）。

参考：呼吸不全の中でも、急性のⅡ型呼吸不全や急性心原性肺水腫には、NIPPV が有効な場合がある。しかし、心原性肺水腫以外の原因による急性のⅠ型呼吸不全では、NIPPV は有効でない場合が多い。NIPPV は気道内圧の上昇と一回換気量の増加によって、重篤な肺障害をもたらす可能性がある。人工呼吸の開始が遅れて、緊急ないし不安定な状態での挿管が必要になれば、医療従事者の感染リスクも高くなる。また、NIPPV 自体が感染の危険性があるエアロソルが発生する手技である。

28) マスク型 NIPPV と比べると、ヘルメット型 NIPPV の使用は推奨できない。ヘルメット型 NIPPV の COVID-19 のにおける安全性や有効性については不明である。

29) NIPPV や HFNC を施行している成人 COVID-19 患者では、呼吸状態の悪化がないか注意深く監視し、悪化した場合は管理の行き届いた環境で早期に挿管する（best practice statement）。

#### 侵襲的な人工呼吸

30) 人工呼吸器を装着した ARDS の成人 COVID-19 患者では、一回換気量を小さくする（ $V_t > 8$  mL/kg より  $V_t$  4-8 mL/kg を推奨）（強い推奨、中程度のエビデンス）。

#### 実臨床上の注意事項

31) 人工呼吸器を装着した ARDS の成人 COVID-19 患者では、プラトー圧  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O にする（強い推奨、中程度のエビデンス）。

32) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 患者で、中等度から重症の ARDS の場合、低い PEEP よりも高い PEEP にする（弱い推奨、低エビデンス）。

備考：高い PEEP を使用する場合（PEEP  $> 10$  cm H<sub>2</sub>O）、圧外傷に注意する必要がある。

33) 人工呼吸器を装着した ARDS の成人 COVID-19 患者では、輸液は高容量よりも容量抑制的にする（弱い推奨、低エビデンス）。

34) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 患者で、中等度から重症の ARDS の場合、12～16 時間腹臥位換気を行う（弱い推奨、低エビデンス）。

35) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 患者で、中等度から重症の ARDS の場合：

35.1) 神経筋遮断薬は持続投与よりも必要に応じたボース投与を行い、肺保護的換気に努める（弱い推奨、低エビデンス）。

35.2) 人工呼吸器の同期不全が続く場合や、継続的な深い鎮静・腹臥位換気・高いプラトー圧が継続して必要な場合は、神経筋遮断薬を最大 48 時間、持続投与する（弱い推奨、低エビデンス）。

36) 人工呼吸器を装着した ARDS の成人 COVID-19 患者では、NO 吸入を標準的には使用しない（強い推奨、低エビデンス）。

37) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 で、重症の ARDS のため人工呼吸器の設定やその他の処置を調整しても低酸素血症が改善しない患者では、レスキュー法として吸入肺血管拡張薬を試用

する。速やかな酸素化の改善がない場合、この治療は漸減する必要がある（弱い推奨、非常に低エビデンス）。

38) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 で、人工呼吸器の設定を調整しても低酸素血症が改善しない患者では、肺胞開存手技（Recruitment maneuver）を行う（弱い推奨、低エビデンス）。

39) 肺胞開存手技を行う場合は、staircase（incremental PEEP）肺胞開存手技は使用しない（強い推奨、中程度のエビデンス）。

40) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 で、人工呼吸器の調整、レスキュー療法、腹臥位換気を行っても低酸素血症が改善しない患者では、可能な場合は（VV）ECMO を使用するか、ECMO センターに紹介する（弱い推奨、低エビデンス）。

#### **(iv) COVID-19 の治療**

サイトカインストーム症候群

41) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 で ARDS に該当しない呼吸不全の患者には、コルチコステロイドの全身投与を標準的には行わない（弱い推奨、低エビデンス）。

42) 人工呼吸器を装着した ARDS の成人 COVID-19 患者では、コルチコステロイドの全身投与を行う（推奨が弱い、低エビデンス）。

43) 人工呼吸器を装着した成人 COVID-19 で ARDS や呼吸不全の患者では、抗菌剤・抗真菌剤を経験的に投与する（弱い推奨、低エビデンス）。

備考：経験的な抗菌薬投与を開始した場合、細菌検査結果と患者の臨床状態に基づいて、デ・エスカレーションを毎日検討し、治療期間と抗菌スペクトラムを評価し直す必要がある。

44) 成人の重症 COVID-19 患者が発熱した場合、アセトアミノフェンは使用しないより、使用して体温調節を行う方を推奨する（弱い推奨、低エビデンス）。

45) 重症の成人 COVID-19 患者に、静注免疫グロブリン（IVIg）を標準的には使用しない（弱い推奨、非常に低エビデンス）。

46) 重症の成人 COVID-19 患者に、回復期の患者血漿を標準的には使用しない（弱い推奨、非常に低エビデンス）。

47) 重症の成人 COVID-19 患者の場合：

47.1) ロピナビル・リトナビルを標準的には使用しない（弱い推奨、低エビデンス）。

47.2) 重症の成人 COVID-19 患者に対する、他の抗ウイルス剤のエビデンスは不十分である。

48) 重症の成人 COVID-19 患者に対する、組換え IFN 単独、または抗ウイルス薬＋組換え IFN のエビデンスは不十分である。

49) 重症の成人 COVID-19 患者に対する、クロロキン・ヒドロキシクロロキンのエビデンスは不十分である。

50) 重症の成人 COVID-19 患者に対する、トシリズマブのエビデンスは不十分である。

## XI 重症 COVID-19 の特徴

### 1. COVID-19 重症患者の概要

・ ARDS は 3.4% (非重症例 1.1%, 重症例 15.6%), 敗血症性ショックは 1.1% (非重症例 0.1%, 重症例 6.4%).

・ 重症以上の症例では, 呼吸困難 31%, ARDS 41.8%, ICU 入院 26.4%, 死亡 21.9%.

・ ICU に入院した COVID-19 患者の平均年齢は 59.7 歳, ICU 入院の理由は人工呼吸が多く, その 2/3 は ARDS である<sup>160</sup>. 入院・ICU 入院の 20%は 20-44 歳.

### 2. COVID-19 患者の重症化・死亡の危険因子

・ 高感度心臓トロポニン上昇, LD 上昇, リンパ球減少は, 重症の COVID-19 に多い. 特にリンパ球 < 800/ $\mu$ L は重症化に注意する. LD 上昇は肺, 血球を始めとした組織損傷・壊死を反映している.

・ ICU 入院の危険因子は, 高齢, 基礎疾患, リンパ球減少, ALT 上昇, d-ダイマー, CK, 高感度心臓トロポニン, PT, 疾患の重症度である.

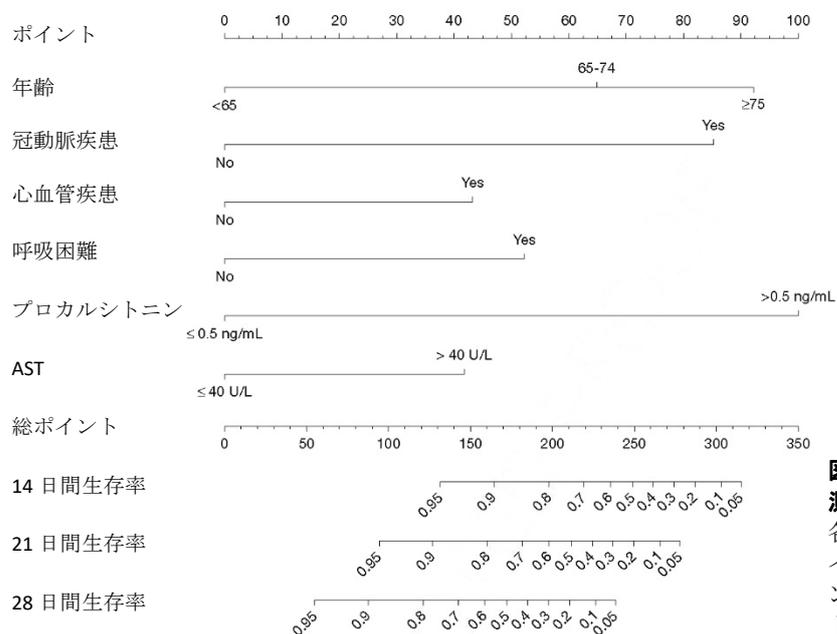
・ 院内死亡率が高いのは, 高齢, d-ダイマー > 1  $\mu$ g/L, 入院時の SOFA スコアが高い症例.

・ COVID-19 のリスクが高い個人を特定するのに役立つスコアが発表されている<sup>161,162</sup>.

The COVID-19 Vulnerability Index : <https://closedloop.ai/cv19index>

COVID-GRAM : <http://118.126.104.170/>

・ COVID-19 の死亡リスクや予後を予測するノモグラムが報告されている<sup>163</sup>.



**図 COVID-19 患者の生存率を予測するノモグラム**

各変数のポイントを上端の「ポイント」で求め, 合計したポイントを「総ポイント」にプロットする. その位置から垂直に下線を引いて, 死亡率を求める.

### 3. ICU 入院 COVID-19 患者の特徴

1) 2020年2月24日から3月9日の間にシアトル近郊の9病院のICUに入院したCOVID-19全患者が調査された (n=24)<sup>164)</sup>。発症からICU入院までは平均1週間、入院時に咳は多かったが、発熱は半数にしか認めず、発熱はCOVID-19の重症度判定に有用ではなかった。経過の早期では、呼吸器の細菌二次感染は確認されなかった。大多数の患者に慢性疾患があり、2型糖尿病が最多で、次が慢性腎疾患であった。リンパ球減少が多く、この群の死亡率は50%と予後不良であった。症例死亡率は65歳以上でより高かったが、65歳未満でもかなり高値(37%)であった。データ最終確認日で3名の患者が人工呼吸中であり、症例死亡率はもう少し高い可能性がある。

侵襲的人工呼吸を受けた18名の患者のうち、6名は抜管に成功したが、最も早い患者でも抜管は8日目であった。COVID-19による呼吸不全では長期の人工呼吸が必要なことが示唆された。抜管できた患者の年齢は23~88歳で、年齢だけが抜管成功の目安ではなかった。

大部分の患者は昇圧剤を必要とするショックを示した。エコー検査で心機能障害を認めることは少なく、細菌やウイルスの重複感染もなかったため、COVID-19によるショックと考えられた。季節性インフルエンザでは鼻咽頭にコロニーを形成するブドウ球菌や連鎖球菌などの細菌の二次感染によって重症化するが、COVID-19の重症化の機序は異なると考えられた。抗ウイルス治療に関しては、7名の患者がレムデシビルの投与を受けた。

2) イタリアにおけるICU患者の研究では、年齢中央値は63歳、51歳未満は13%であった(n=1591)<sup>165)</sup>。基礎疾患では高血圧、心血管疾患、2型糖尿病が多く、閉塞性肺疾患はまれだった(4%)。99%が呼吸サポートを必要とし、88%は気管内挿管、11%は非侵襲的換気であった。ICU死亡率は26%であった。

### 4. COVID-19 の死亡患者の特徴

#### 1) 概要

- ・入院患者の死亡率は約5~15%。軽症例の死亡はない。
- ・死亡の61.5%は28日までに発生した。主な死因はARDSによる呼吸不全と多臓器不全<sup>160)</sup>。
- ・死亡例は高齢者に多いが、死亡の20%は20-64歳の患者で発生したことにも注意。

2) COVID-19患者の一部は入院時から危険な状態にあり、発症から2~3週間以内に急速に悪化して死亡した<sup>166)</sup>。ARDSとI型呼吸不全に加えて、急性心筋障害と心不全も、死亡につながる重篤な徴候であった。発症から死亡までは中央値16日、回復患者の発症から退院までは中央値26日であった。

#### 3) COVID-19 の死亡患者と回復患者の臨床的特徴の違い<sup>166)</sup>

死亡患者は高齢者、男性(73%)、高血圧(24%)や心血管合併症(48%)が多かった。死亡患者の初診時症状では呼吸困難(62%)、胸部圧迫感(49%)、意識障害(22%)が多かった。発熱、咳、倦怠感、食欲不振、筋肉痛、下痢などの症状は、死亡患者と回復患者の間で差はなかった。バイタルサインでは、死亡患者のほとんどが頻脈、頻呼吸、 $SPO_2 \leq 93\%$ であった。

白血球増加とリンパ球減少は死亡患者に多く、特に白血球増加はほぼ死亡患者に限られた。 $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$ は死亡患者の1/3に認めたが、回復患者では少数であった。

死亡患者ではAST/ALT、Cr、CK、LD、心臓トロポニンI、BNP、d-ダイマーが著しく高かった。死亡患者はARDS(100%)、I型呼吸不全(51%)、敗血症(100%)、急性心筋障害(77%)、心不全(49%)、アルカローシス(40%)、高K血症(37%)、AKI(25%)、低酸素性脳症(20%)の合併が多かった。ARDSと呼吸不全に加えて、急性心筋障害と心不全の発症が、COVID-19の死亡に影響する可能性が考えられた。心臓合併症は既往のない患者にも多く見られ、既存の心血管系疾患

の増悪だけではないと考えられた。細菌の二次感染がない場合、経験的な抗菌薬投与は効果が認められなかった。

#### 4) パンデミック期のニューヨークの大学病院における重篤患者の死亡率<sup>45)</sup>

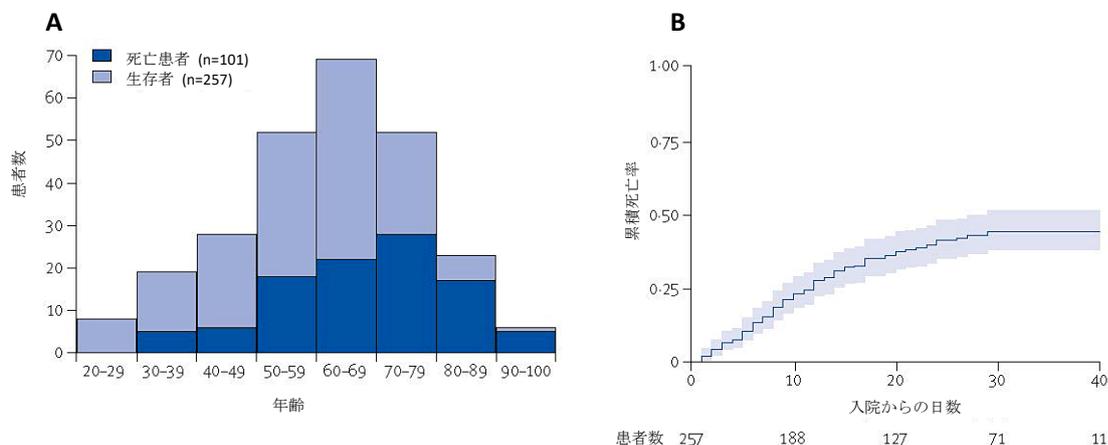


図 パンデミック期のコロンビア大学病院における COVID-19 重篤患者の死亡率  
 (A) COVID-19 重篤患者の年齢分布。  
 (B) 院内死亡のカプラン・マイヤー累積曲線。

#### 5. サイトカインストーム

COVID-19 は遅れて重症化する経過をとる症例が多く、感染に対する免疫応答の調節不良が考えられ、病態の一部にサイトカインストームの関与が示唆される<sup>167)</sup>。インフルエンザは重症呼吸器感染症であるが、重症 COVID-19 はその範囲を超えた、多臓器にわたる全身性感染症と言える。IL-6 がマクロファージを活性化し、肺血管内皮細胞と肺胞上皮細胞の広範な障害、肺血管透過性の亢進等の深刻な肺障害を引き起こし、肺水腫と硝子膜形成をもたらす。サイトカインストーム患者の約 50%に ARDS を含む肺障害が見られる。持続する高熱、多系統の血球減少、高フェリチン血症、多臓器不全を伴う致死的な続発性血球貪食性リンパ組織球症 (SHLH) が続発する場合もある。

心筋障害を起こすと COVID-19 の死亡リスクが上昇する。しかし、COVID-19 剖検例の心臓組織に目立った心筋傷害はなく、間質に少数の単核球浸潤が見られるのみである。心筋障害を認める患者では、CRP、プロカルシトニン、白血球などの炎症マーカーが大幅に上昇している。TNF や IL-6 ファミリーなどのサイトカインは臨床的に有意な陰性変力作用を持ち、心筋細胞のアポトーシスや壊死を起こし得る。従って心筋障害の原因はウイルス性心筋炎よりも、サイトカインストームによる左心室機能不全が疑われる。

一方で、サイトカインストーム犯人説には反対意見もある。重症患者の血中 IL-6 値は高いが、ウイルス量も多い。サイトカインストームは出発点ではなく、感染を制御できないためにウイルス性の炎症が継続した結果と考える<sup>168,169)</sup>。またサイトカインストームには、炎症期に続く免疫抑制期があり、CD4<sup>+</sup>および CD8<sup>+</sup>T 細胞を主とするリンパ球減少が顕著かつ持続する<sup>75)</sup>。リンパ球減少の程度は COVID-19 の重症度と相関し、細菌の二次感染を起こすリスクも高まる。

COVID-19 の重症患者に抗サイトカイン療法を行う判断は難しく、有益性と感染の危険性を比較して慎重に決定する必要がある。治療選択枝には、ステロイド、免疫グロブリン製剤、選択的サイトカイン遮断薬 (アナキニラ、トシリズマブ)、JAK 阻害剤が検討される。しかしこれまで、敗血症性サイトカインストームに対する臨床試験は成功しておらず、場合によっては病状を悪化させた。サイトカインは相互作用が複雑で、敗血症からの回復過程や免疫監視においても重要な役割を果たしているためと考えられている。

COVID-19 患者の血漿 IL-6 濃度は、細菌感染の場合とかなり異なり、病状と肺機能の悪化に伴って次第に増加する時間経過をとる (図) <sup>168)</sup>。COVID-19 の場合、病初期の炎症反応は軽度であるが、その後は進行性に獲得免疫反応が強く抑制される。ヒト肺組織による研究で、SARS-CoV-2 は SARS-CoV-1 よりも I 型 IFN の誘導能が低く <sup>79)</sup>、炎症性サイトカインの誘導も SARS-CoV-1、MERS-CoV、インフルエンザウイルスに比べて強くない <sup>18)</sup>。COVID-19 患者の IL-6 濃度は炎症反応の程度の指標ではあっても、臓器損傷の原因ではないと考えられる。重症、中等症の COVID-19 におけるサイトカインプロファイルの検討では、特に IFN $\gamma$ -induced protein-10 (IP-10) と monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3) が疾患の重症度と高い相関があり、COVID-19 の予後因子として有用な可能性が示唆された <sup>170)</sup>。COVID-19 患者では、IL-10 (体内で最も免疫抑制作用の強いサイトカイン) 濃度も上昇しており、強力な免疫抑制状態にあると考えられる。重症 COVID-19 患者のほぼ全例に、敗血症性ショックと同等の著明なリンパ球減少が認められ、二次感染と死亡率の増加に関与している。この免疫エフェクター機能の喪失は、ウイルスに対抗する上で重要な役割を持つ CD8<sup>+</sup>T 細胞とナチュラルキラー細胞、さらに B 細胞など、すべてのリンパ球サブセットに及ぶ。剖検では、いくつかの二次リンパ器官のほぼ完全な退縮が認められている。免疫不全による二次的な院内感染が COVID-19 入院患者の最大 50% に認められるのも当然である。

こうした T 細胞の進行性喪失があるので、獲得免疫全般と T 細胞機能の両方を改善させる治療が最も合理的と考えられる。COVID-19 患者の T 細胞は、CD279 (PD-1) 発現の亢進した消耗状態にあるので、PD-1 阻害剤が有効な可能性がある。さらに、多能性サイトカインである IL-7 も、複数のウイルス感染症に効果的である。IL-7 は、リンパ球が減少した敗血症患者のリンパ球数を増やす作用がある。免疫応答は複雑であり、過去の臨床試験で単剤療法がうまくいかなかった事実を考えると、多能性の生物学的因子 (IL-7 など) や、複数の免疫経路を標的とする薬剤の併用 (IL-7 と抗 PD-1 など) が有望である <sup>168)</sup>。抗ウイルス薬に加えて、免疫抑制 (抗 IL-6 や抗 IL-1) <sup>171)</sup> と免疫回復 (IL-7 や免疫チェックポイント阻害剤) によるバランスのとれた治療が重要である。

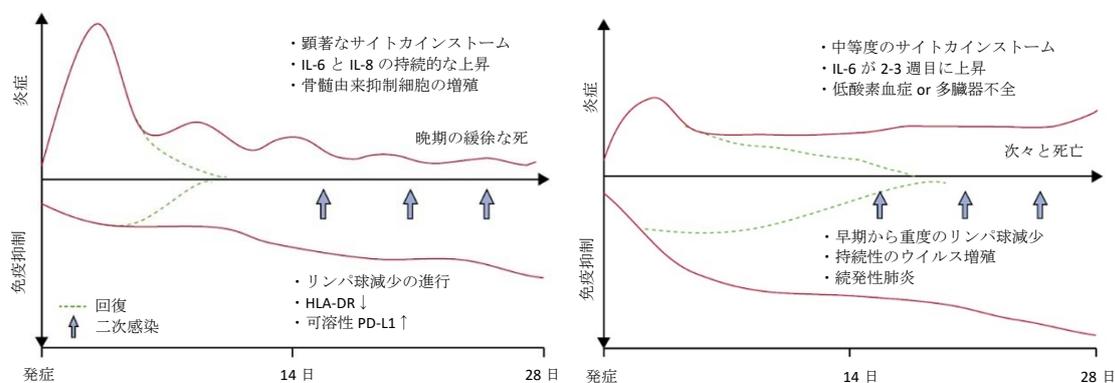
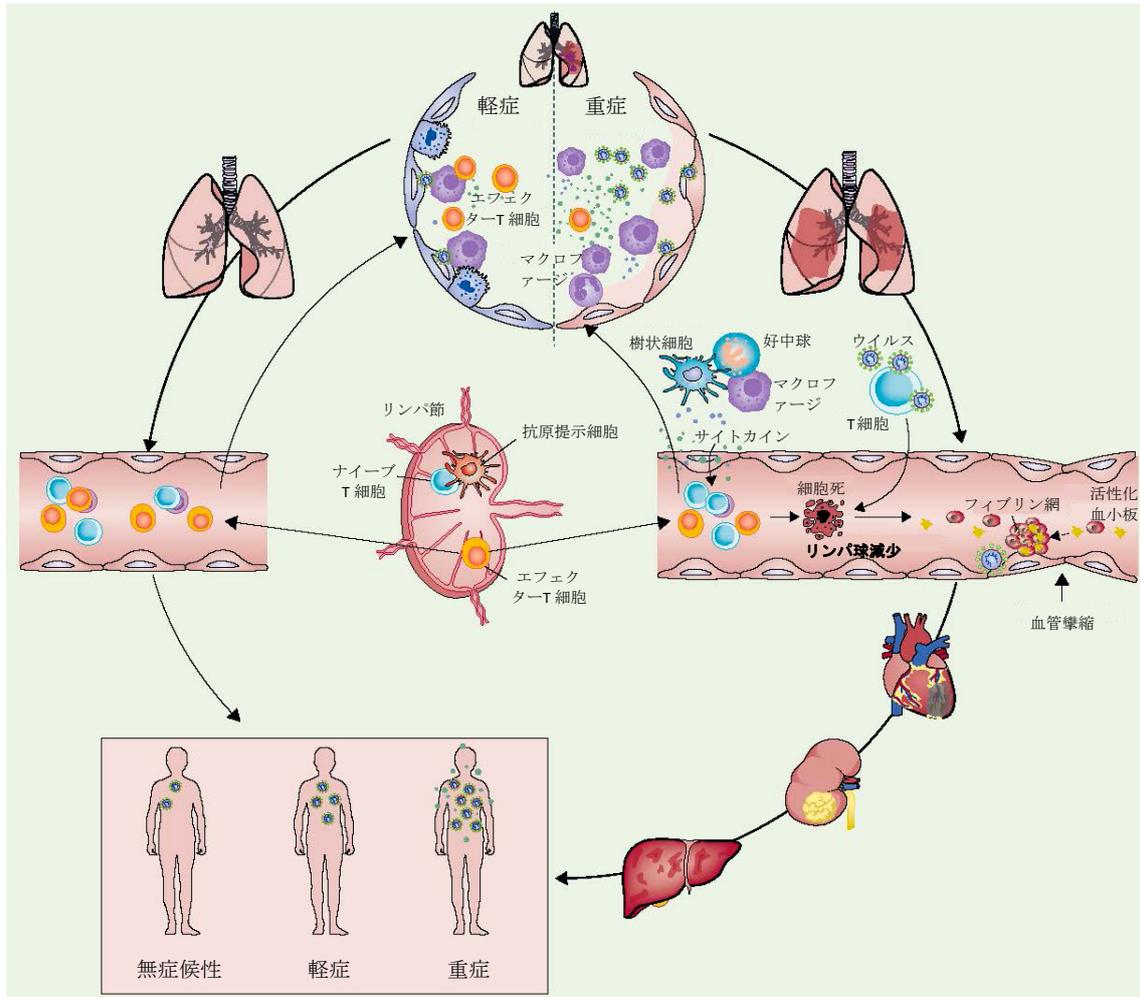


図 細菌性敗血症 (左) と COVID-19 性敗血症 (右) の免疫環境

## 6. ウイルス性敗血症とショック

重症・重体 COVID-19 患者の多くは、明らかな低血圧を示さない場合でも、四肢の冷感や末梢の脈拍微弱など、典型的なショックの所見を認めることがあり、ウイルス性敗血症と考えられる<sup>38,75)</sup>。これらの患者は、微小循環障害による重度の代謝性アシドーシスを伴っていることが多く、重症肺障害だけでなく、肝臓と腎臓の機能障害を認める場合もある。ただし、消化管出血、心機能不全、ストレス関連副腎不全、細菌・真菌感染など、他の原因によるショックを鑑別する必要がある。



**図 重症 COVID-19 におけるウイルス性敗血症**

左の軽症例では、肺胞マクロファージは SARS-CoV-2 を封じ込め、自然免疫と獲得免疫の両方が効率的に作用して、ウイルス複製は抑制され、迅速に回復する。

右の重症例では、肺胞上皮細胞と血管内皮細胞（空気と血液のバリア）が破綻し、SARS-CoV-2 は肺胞上皮細胞だけでなく、肺毛細血管内皮細胞も攻撃する。このため肺胞腔内に大量の血漿成分が浸出し、肺胞マクロファージと肺胞上皮細胞は様々な炎症性サイトカインやケモカインを産生する。すると単球や好中球が感染部位に遊走し、炎症のサイクルが制御できなくなる。リンパ球の減少と機能不全のために、獲得免疫は効果的に発動しない。ウイルス増殖が制御できないので、より多数のマクロファージが浸潤し、肺障害は更に悪化する。その一方で、SARS-CoV-2 は播種して他臓器を直接攻撃し、サイトカインストーム、微小循環障害を併発して、ウイルス性敗血症を引き起こす。

## XII 基礎疾患が COVID-19 に与える影響

### 1. 基礎疾患のある COVID-19 患者は死亡率が高い

COVID-19 患者の死亡率は、基礎疾患が心血管疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患、高血圧、がん、無、の順番に 10.5%、7.3%、6.5%、6.0%、5.6%、0.9%<sup>2)</sup>。

### 2. 年齢（高齢）

#### 1) 高齢の重症 COVID-19 患者は基礎疾患の悪化で死亡することが多い

高齢者は加齢による T・B 細胞機能の低下と 2 型サイトカインの過剰産生によって、ウイルス増殖を制御できなくなり、長期に炎症反応が亢進する傾向がある。このため COVID-19 において肺炎以外に、心血管疾患、肝疾患、腎疾患などの基礎疾患の悪化で死亡することも多い。基礎疾患を正確に把握する必要がある。

#### 2) 年齢とウイルス量

高齢になるほどウイルス量は増加するため、高齢者に COVID-19 の重症者が多くなる可能性がある

(図) <sup>17)</sup>。高齢患者のウイルス量が多い理由は、免疫力の低下だけでなく、ACE2 受容体の発現が高いことも関係している。

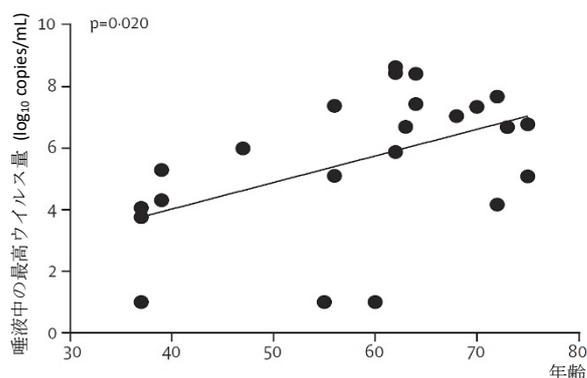


図 年齢と唾液中のウイルス量

### 3. 喫煙

アジア人の男性では、喫煙者の ACE2 の発現が非喫煙者より有意に高い。アジア人の男性喫煙者に COVID-19 の重症者が多い理由である可能性がある<sup>172)</sup>。他の人種や女性では喫煙者と非喫煙者に違いは見られない。ヒトにおける ACE2 の発現は遺伝的変異の影響を受け、それが集団や遺伝子型による疾患感受性の違いに関係している可能性がある。糖尿病、脳卒中、高血圧に関係する ACE2 の遺伝子多型が、SARS-CoV-2 感染リスクに影響しているのか、調査が待たれる。

### 4. COPD と気管支喘息

呼吸器ウイルス感染は COPD や気管支喘息の急性増悪の引き金となる。しかし COPD、喘息、アレルギー疾患は SARS-CoV-2 感染の危険因子ではない可能性がある<sup>173)</sup>。COPD の急性増悪に関する研究では、ライノウイルス、エンテロウイルス、RS ウイルス、インフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルスと比べて、コロナウイルスの関与は多くないとされる。

一方、喘息患者の場合、COVID-19 の症状が喘息の増悪と診断されて、グルココルチコイドが全身投与される可能性がある。実際、そうした処置を受け、その後に侵襲的人工呼吸を必要とする重度の呼吸不全に進行して病院に搬送された、COVID-19 の症例が報告されている<sup>164)</sup>。

### 5. 心血管系疾患

1) COVID-19 の ICU 患者や死亡患者に最も多い基礎疾患は、高血圧、冠動脈疾患、糖尿病、脳血管疾患である。心血管疾患を合併する COVID-19 患者の死亡率は 10.5%であり、そのうち 4.2%が冠動脈疾患であった。逆に死亡した COVID-19 患者の 22.7%に心血管疾患の合併を認めた<sup>174)</sup>。ウイルス感染症は、急性冠症候群、不整脈、心不全を悪化させる可能性がある。高血圧、冠状動脈疾患、心筋症などの基礎疾患のある患者の場合、ウイルス感染で炎症性サイトカインが放出されると、冠動脈血流の減少、酸素供給の減少、冠動脈プラークの不安定化、微小血栓形成に傾く可

能性がある。d-ダイマー>1 $\mu$ g/L の場合 COVID-19 の死亡率が上昇するが、プラーク破綻と血栓形成、虚血を反映していると考えられる<sup>175)</sup>。

COVID-19 の患者の 27.8% に心筋障害が認められ、その結果心不全と不整脈が出現し、死亡の引き金になる。トロポニン T の上昇に加えて NT-proBNP も上昇すると、悪性不整脈の発生が増加する。基礎疾患の冠動脈疾患と心筋傷害の有無に応じて COVID-19 患者をトリアージするのは、優先順位を決めて戦略を進める上で合理的である (図)<sup>175)</sup>。

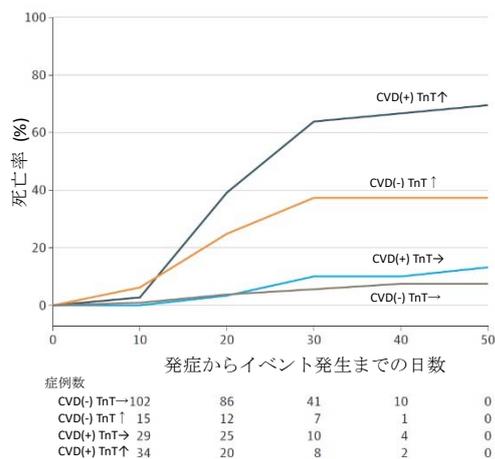


図 冠動脈疾患、トロポニン T と COVID-19 の死亡率

CVD : 冠動脈疾患, TnT : トロポニン T

2) ACE 阻害薬や ARB を投与されている患者では、ACE2 の発現が大幅に亢進しているため、COVID-19 感染が促進されるという懸念が、パンデミック初期に中国から指摘された<sup>176)</sup>。確かに COVID-19 患者に最も多い合併疾患は高血圧であり、有病率は 15% と推定されている。しかしこれは中国における高血圧の推定有病率よりも低い<sup>177)</sup>。中国の高血圧患者のうち降圧療法を受けているのは 30~40% であり、その中の 25~30% が RAAS 阻害剤と推定されるので、結局のところ、中国の COVID-19 患者で RAAS 阻害剤を服用しているのは一部に過ぎない。上記の報告では高血圧と COVID-19 の重症度に関わる年齢や他の交絡因子 (性別、人種、社会経済的状態、糖尿病、慢性腎疾患、心不全など) が調整されていない<sup>178)</sup>。さらに冠動脈性疾患のある COVID-19 患者の後ろ向き研究で、生存者と非生存者の間で ACEI/ARB の服用率に有意差は見られていない<sup>179)</sup>。

以上から、現時点で、ACE 阻害剤、ARB、RAA 拮抗薬が COVID-19 の予後を悪化させる明確な証拠はないといえる。アメリカ心不全学会、アメリカ心臓病学会、アメリカ心臓協会は、共同声明で、COVID-19 の患者もこれらの薬物を継続するように推奨している。同様にイブプロフェンやチアゾリジンジオンも ACE2 の発現を亢進させるので COVID-19 患者では避けるべきと指摘されたが<sup>180)</sup>、臨床的証拠は不十分である<sup>181)</sup>。

## 6. 2 型糖尿病

糖尿病によって COVID-19 の死亡リスクは最大 50% 上昇するが、以下の要因が考えられる<sup>182)</sup>。

- 1) 糖尿病によって食食細胞の機能、好中球遊走能、細胞性免疫能が低下する。
- 2) 高齢者では 2 型糖尿病により心血管疾患が増加する。
- 3) 急性の高血症糖は細胞の ACE2 発現を亢進させ、ウイルスの侵入を促進させる可能性がある。
- 4) その一方で ACE2 には炎症に対する保護効果があるが、COVID-19 感染と慢性的な高血糖によって ACE2 の発現が低下すると、細胞は炎症やウイルスの傷害に対して脆弱になる。
- 5) ACE2 発現は膵  $\beta$  細胞機能に影響する可能性があり、COVID-19 が糖尿病の新規発症を引き起こすことがある。COVID-19 患者には重度の糖尿病性ケトアシドーシスの併発や、インスリン必要量が過大になることが度々報告されている。

2 型糖尿病とインスリン抵抗性は、血管内皮機能障害を起し、血小板凝集能が亢進する。糖尿病はアテローム性動脈硬化症、血管の炎症、内皮機能障害、高血圧や冠動脈性疾患、免疫障害などの病因でもある。SARS-CoV-2 による直接的な膵障害の可能性もある。SARS-CoV-2 感染により炎症応答が誘発されると、バランスが崩れて凝固亢進・線溶系阻害の状態に陥り、病態が悪化する可能性がある<sup>183)</sup>。更に、MERS-CoV の主な受容体である DPP-4 が、潜在的に SARS-CoV-2 の受容体として作用していないかも、検討を要する<sup>184)</sup>。

## 7. 肥満

欧米では若年の COVID-19 患者の ICU 入院が少なくなく、その多くは肥満であった<sup>185)</sup>。肥満の有病率は中国では 6.2%だが、米国では約 40%、イタリア 20%、スペイン 24% である。ICU 入院の COVID-19 患者の BMI と年齢の間には逆相関が見られ、若年者ほど肥満である可能性が高かった (図)。性差はなく、BMI 中央値は 29.3 kg/m<sup>2</sup>、BMI < 26 kg/m<sup>2</sup> は 25%、BMI > 34.7 kg/m<sup>2</sup> も 25%であった。肥満は、横隔膜の可動を妨げて換気を制限し、ウイルス感染に対する免疫応答を損ない、炎症を促進し、糖尿病および酸化ストレスを誘発して、心血管機能に悪影響を及ぼす。肥満は COVID-19 のリスク因子として過小評価されたている。

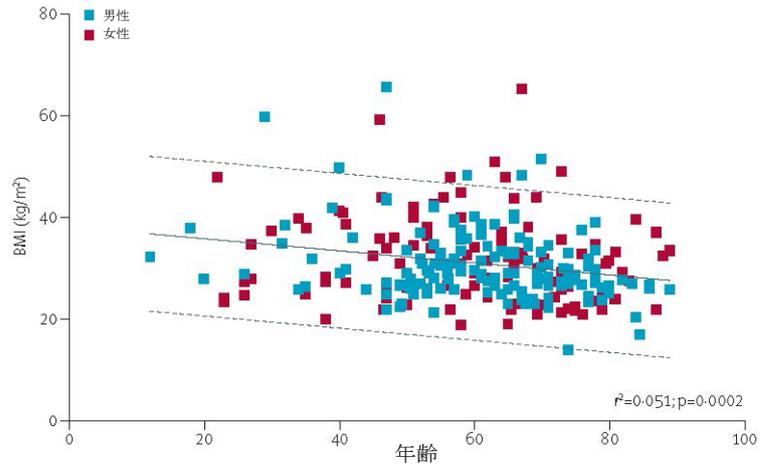


図 米国の ICU の COVID-19 患者の年齢と BMI  
実線は回帰曲線、点線は 95% 予測域である。(n=265)

## 8. 肝疾患

既存の肝疾患が COVID-19 の病態に及ぼす影響はあまり判っていない。COVID-19 患者の 2～11% は肝臓疾患を合併している。例えば B 型肝炎の患者が COVID-19 に罹患した場合、より重症になる傾向が見られるが、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎の影響については不明である。

武漢大学人民病院消化器科において、非代償性肝硬変の患者 111 名に、次の表のような COVID-19 予防法を SNS で指導した結果、SARS-CoV-2 感染者は 0 であった<sup>186)</sup>。一方、そのような指導をしていない、武漢の他の 5 病院における非代償性肝硬変の入院患者 101 名では、17 名 (17%) が SARS-CoV-2 に感染した ( $p = 0.018$ )。簡単な方法であるが、非代償性肝硬変に限らず、通院中の患者における COVID-19 の効果的な予防手段となり得る。

成人の肝移植後患者における COVID-19 の影響について報告された。最初の報告では、151 名の移植レシピエント中、COVID-19 発症者が 6 名認められた<sup>187)</sup>。死亡したのは移植後 10 年以上、65 歳以上、男性、肥満例であり、高血圧と糖尿病を合併していた。次の報告では 21 か国から COVID-19 発症の肝移植レシピエントが 39 名集められ、9 名 (23%) が呼吸不全で死亡した<sup>188)</sup>。最初の報告とは対照的に、死亡例には過去 2 年間に移植を受けた 4 名 (44%) が含まれ、年齢中央値は 65 歳未満、女性 4 名 (44%)、糖尿病と高血圧が各々 4 名 (44%)、肥満が 3 名 (33%) で、併存疾患の頻度は死亡例と回復例で有意差はなかった。

肝移植レシピエントにおける COVID-19 の危険因子、例えば免疫抑制剤などを特定することが重要である。慢性肝疾患或いは肝移植後の患者における COVID-19 の詳細を明らかにするために、国際共同データベース (SECURE Cirrhosis registry) が運用されている<sup>189)</sup>。

### 非代償性肝硬変の患者における COVID-19 の予防対策

#### 非代償性肝硬変患者に伝達した予防対策

- 人の訪問とパーティーを避ける。
- 重症の SARS-CoV-2 感染症や COVID-19 が発生した地域を避ける。発熱した人を避ける。
- 外出を減らす。避けられない場合は、特に人口密度の高い場所では、帽子とマスクを正しく着用する。
- 帰宅時は、コートを脱いで、バルコニーか換気の良い場所に掛ける。手と顔 (目、鼻孔、耳を含む) を徹底的に洗う。
- 食事の前後は 20 秒以上手を洗う。
- 1 日 2 回 15～30 分間、窓を開けて部屋を換気する。
- バランスの取れた食事を摂る。食道胃静脈瘤の出血リスクを減らすために、柔らかい食べ物を主に食べる。一人で食べる。
- 平静と注意をもってパンデミックに対応する。適度に運動し、運動後は風邪をひかないように注意する。
- 血圧、心拍数、尿量を観察する。特に  $\beta$  遮断薬を服用している人はかかさぬこと。
- 抗ウイルス薬などの薬は時間通りに服用する。
- 胃食道静脈瘤の内視鏡治療後、2 か月間はプロトンポンプ阻害薬の服用を続ける。
- 必要な場合は、次の診察日を延期する。
- 医師に連絡して、オンライン処方が必要な薬をもらう。
- 質問がある場合、調子が悪い場合は、病院に連絡する。

#### 非代償性肝硬変の入院患者に対する予防策

- 医療従事者向けの COVID-19 に関するトレーニング。
- 各々の患者を、担当医 1 名と看護師 1 名で担当する。
- 重症患者以外は、診察を 1 日 3 回から 1 日 1 回に減らす。
- 患者と医療スタッフ間のコミュニケーションはオンラインで行う。
- 病院スタッフの手指衛生と消毒は厳密に実施する。
- 患者は個室に入院。大部屋では隔離カーテンを使用。
- 医療用静電気吸着式空気消毒器で 1 日 3 回空気消毒する。
- 中央空調システムは切る。
- 通常の医療作業を除き、ドアは閉める。換気のために定期的に窓を開ける。
- サージカルマスクを適切に使用できるように、患者と付き添い者を訓練する。
- 重症患者には 1 名の付き添いのみ許可する。重症でない患者の付き添いは許可しない。
- 病棟に清潔なエリアと緩衝地帯を設ける。
- 患者とその付き添い者が病棟を離れることを許可しない。やむを得ない場合は、ディスポの手術用キャップとマスクを着用し、帰棟時には手を洗う。
- 侵襲的な検査は避ける。検査が必要な場合は、規制に従って防護と消毒を義務化する。
- 病状が安定した患者は退院させ、オンラインでフォローアップする。
- 肝硬変患者が SARS-CoV-2 に感染したことが確定または疑われた場合の緊急時計画を立案する。消化器病、肝臓病、IVR、内視鏡、感染症、集中治療の専門家からなる集学的チームを構築する。濃厚接触者を検疫監視し、速やかに転院させるシステムを作る。

## 9. 慢性腎不全

透析中の患者が COVID-19 に罹患した場合、他の COVID-19 患者に比べて、リンパ球減少や炎症性サイトカインの上昇の程度、臨床症状が軽度であるといわれる。COVID-19 患者の透析療法ガイドラインが公表されている<sup>190)</sup>。

## 10. 血液疾患

SARS-CoV-2 の流行にそなえて、血液疾患の患者のリスクを軽減するための、遠隔診療などの実用的な手段が提案されている<sup>191)</sup>。可能な場合は、遠隔診療を使用して、患者を病院から離して管理する。自宅に留まる、手を洗う、顔を触らない、人と距離を置く、sick contact を避けるなど、一般的なリスク回避のアドバイスを守るように勧める。

関連学会が以下のように様々な指針を発表している。

- the American Society for Transplantation and Cellular Therapy<sup>192)</sup>
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation<sup>193)</sup>

## 11. 免疫不全

免疫不全の患者や、生物学的製剤や他の免疫抑制剤を投与されている患者も、SARS-CoV-2 感染のリスクが危惧される。ところが、抗サイトカイン療法を受けている自己免疫性疾患の患者に、SARS-CoV-2 感染は多発していないし、感染した場合も特に重症化の傾向は見られていない<sup>139,194)</sup>。まずは基礎疾患の良好な管理が重要であるため、現在の免疫抑制療法は基本的に継続する<sup>107)</sup>。日常的に他人と距離をとり、万一 COVID-19 の疑いが出た場合には、速やかに連絡させる。

COVID-19 Global Rheumatology Alliance は、免疫調節薬を投与しているリウマチ性疾患の患者のケアに有用な情報を提供している<sup>195)</sup>。

## 12. がん

がん患者は原疾患だけでなく、治療自体が免疫機能を低下させるため、SARS-CoV-2 感染リスクが高いと予想される<sup>196)</sup>。中国のデータでは、がんを合併した COVID-19 患者は重症化率が有意に高く、ICU 入院、人工呼吸、死亡の率が合計 39%あった（非がん患者では 8%）<sup>2)</sup>。ICU 入院を必要とする重篤な呼吸器合併症のリスクは、がん患者が非がん患者より高く（39% vs 8%）、前月の化学療法や手術がこのリスクに関与した。更に、がん患者は非がん患者より悪化が急速であった（重症化までの期間の中央値 13 日 vs 43 日）。

がん患者が SARS-CoV-2 に感染する危険因子は、入院と通院である<sup>197)</sup>。パンデミック中のがん患者の通院頻度を減らすために、積極的な対策を講じるべきである。治療が必要な患者では、感染のリスクを減らすために、適切な隔離を考える必要がある。

以下のように様々な指針を関連学会が発表している。

- ASCO Coronavirus Resources<sup>198)</sup>
- National Comprehensive Cancer Network<sup>199)</sup>
- ESMO COVID-19 and Cancer<sup>200)</sup>
- the Society of Surgical Oncology<sup>201)</sup>
- the US National Cancer Institute<sup>202)</sup>
- guidance from the American Society of Radiation Oncology<sup>203)</sup>
- NHS. Advice for everyone - Coronavirus (COVID-19)<sup>204)</sup>

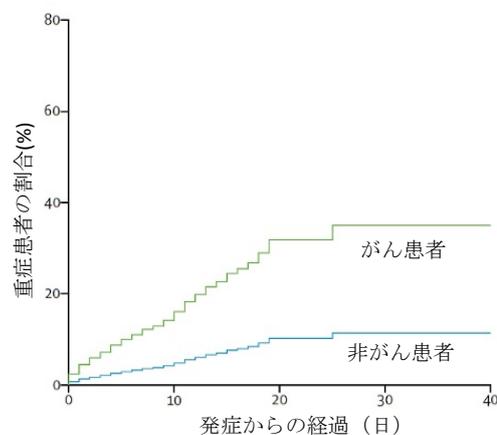


図 がん患者と非がん患者の COVID-19

### XIII COVID-19 による合併症

#### 1. COVID-19 の合併症

COVID-19 は肺炎だけでなく、多臓器に障害を引き起こす可能性がある。

- ARDS：17～29%
- 急性呼吸不全：8%
- 急性心筋障害：7～12%
- AKI：3～7%
- 不整脈：16%
- ウイルス性敗血症性ショック：4～8%
- 二次感染：10%
- DIC：死亡患者の71%

重症の COVID-19 患者は、院内感染（VAP, HAP, カテーテル関連血流感染症など）、静脈血栓塞栓症などのリスクもある。

#### 2. ARDS

##### 1) 通常の ARDS の管理

一般的な ARDS（H 型 ARDS）は、非心臓性肺水腫、シヤント性低酸素血症、含気のある肺区域の減少（いわゆる「赤ちゃん肺」）を特徴とし、呼吸コンプライアンス（胸郭の膨らみやすさ）が低下する。このような状況では、高 PEEP、リクルートメント手技、腹臥位によって、虚脱した肺を再拡張させ、含気のある肺区域を増加させる。高い経肺圧は、脆弱な ARDS 肺に大きなストレスとなるため、低い一回換気量、高 CO<sub>2</sub> 血症の許容によって、人工呼吸誘発性肺損傷を最小限に抑える。実際、初期の ARDS で長時間、強い努力性の自発呼吸が続き、その高い経肺圧が肺損傷の一因となることがある（自己誘発性肺損傷）。

##### 2) COVID-19 性 ARDS の病態生理

ARDS は肺胞の肺胞腔側と血管側の両方から進行する可能性がある<sup>205)</sup>。SARS-CoV-2 は経気道性に感染し、肺泡浸潤影が CT でよく見られるが、COVID-19 の急性低酸素性呼吸不全の患者の一部では肺コンプライアンスが維持されており、肺胞障害以外の病態が疑われる。COVID-19 の低酸素血症の患者には、顕著な肺血流異常が認められる<sup>156)</sup>。主に肺の陰影異常の内部や近位・遠位側の肺血管に顕著な拡張と屈曲蛇行が観察される。肺血管と血流の異常は Dual-energy CT で明らかになる（図 1）<sup>206)</sup>。肺の異常陰影の近位側の血流は主に増加し、末梢の血流は減少して、周囲を血流増加のハローが取り巻いている。この肺血管の拡張は、びまん性の炎症によって血管拡張系が局所的に過剰に賦活され、生理的な低酸素性肺血管収縮が相対的に不足する機能不全が原因と考えられる。さらに、モザイク血流像は気管支壁の肥厚や気管支粘液像の所見と一致していないため、気道病変が低酸素血症の主原因とは考えられない。従って、これらの灌流異常と肺血管拡張像は、ガス交換が損なわれている肺領域に向かう肺内シヤントと考えられ、その結果、換気血流不均衡と低酸素血症が悪化する。末梢側の陰影異常と低灌流は肺梗塞でも認められるが、血流異常は血栓がない患者にも認められる。この様に COVID-19 の呼吸困難には血管病変の関与が重要であり、肺血管のシヤントが病態の中心である可能性がある。COVID-19 性 ARDS に対しては、通常の ARDS の治療とは別の治療が必要になることがある。施設毎に死亡率の差が大きいのは、こうした独自の病態に対応した治療や換気方法が取られたかどうかの影響している可能性がある。

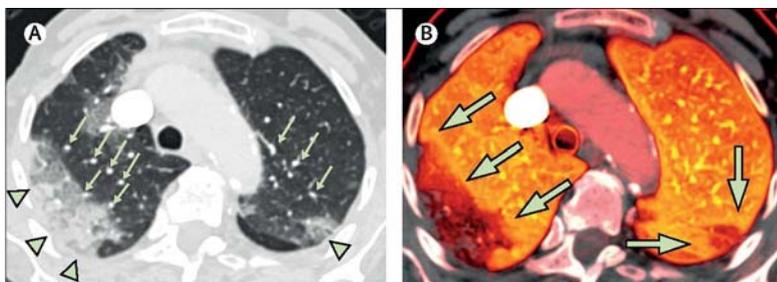


図 1 COVID-19 に関連する顕著な肺血管と灌流の異常 (Dual-energy CT)

87 歳女性、発症 5 日目、SPO<sub>2</sub> 85%。

(A) 右上葉の末梢優位の大きな GGO+浸潤影と、左上葉背側の小さい GGO が見られる (矢頭)。病変の近位と内部に拡張した亜区域血管が認められる (矢印)。

(B) 肺血液画像では、陰影内部の血流が減少し、周囲を血流の増加したハローが囲んでいる (矢印)。

##### 3) COVID-19 の初期 ARDS

一般の ARDS と異なり、COVID-19 性 ARDS の初期では、酸素化は非常に悪いが、コンプライアンスは比較的良好に維持されている。浸潤影は小さいことが多く、通常は CT ですりガラス陰影

が見られ、肺胞性浮腫ではなく間質性浮腫が示唆される。多くの患者はあからさまな呼吸困難には見えないが、呼吸数は非常に多い。こうした COVID-19 性の初期 ARDS 患者はだまかに「L 型 ARDS」に該当し、肺の弾性が低い（コンプライアンスが高い）、肺重量の低下、PEEP 反応性が悪い、という特徴がある<sup>156)</sup>。多くの患者はこの病状から回復に向かうが、一部の患者は、病気自体の重症度、宿主の反応性、最適とはいえない治療のために、重症 ARDS に進行する（H 型 ARDS）。

#### 【補足】

通常型の重症 ARDS に対して、高 PEEP と腹臥位が試みられるが、COVID-19 性 ARDS は非典型的な特徴を持つことが報告されている<sup>205)</sup>。肺機能が比較的保たれているのに、低酸素血症の程度が強く、ある研究では  $50.2 \pm 14.3$  mL/cmH<sub>2</sub>O の呼吸コンプライアンスに対して、シャント率が  $0.50 \pm 0.11$  であった（n=16）。このような大きな不均衡は、他の ARDS ではほとんど見られない。コンプライアンスが比較的高いことは、肺ガス量が十分に維持されていることを示しており、重度の ARDS では異例のことである。コンプライアンスの保たれた肺でこのような重度の低酸素血症が生じる理由は、肺血流調節の喪失と低酸素性血管収縮である。ARDS ではシャント部と無換気部の比率は平均  $1.25 \pm 0.80$  であるが、COVID-19 では  $3.0 \pm 2.1$  であった。これはガス交換のない組織に過大な血流が残っていることを示唆している。その場合、高 PEEP で腹臥位にして酸素化が増加したとすれば、リクルートメントの効果ではなく、圧や重力による血流の再分布によるものである。従って次のことを考慮する必要がある。

① CPAP または NIV 治療中で、努力吸気の兆候が強い患者は、過度の胸腔内陰圧と肺損傷を避けるために、挿管を優先すべきである。

② リクルートメントが不十分な肺での高 PEEP は、血行動態の悪化と体液貯留をもたらす。

③ コンプライアンスが比較的高い患者の腹臥位は、医療スタッフの負担が大きい割に、利益は多くない。

こうした事情を考慮すると、可能な限り低 PEEP と優しい換気によって、新たな肺損傷を最小限に抑えて時間を稼ぐことである。

#### 4) COVID-19 の進行期 ARDS

H 型 ARDS は、CT で広範囲の浸潤影、高弾性（コンプライアンスの低下）、肺重量の増加、PEEP 反応性がよい特徴がある。L 型と H 型は ARDS の両極端であるが、病態は連続している<sup>156)</sup>。

もう 1 つよく認められる症状は、凝固系の高度亢進であり、肺や他臓器に広範囲の肉眼的 or 微小血栓症を起こす。COVID-19 は主に血管内皮が損傷を受ける全身性疾患である。血清 d-ダイマーの著明上昇は予後不良の所見である<sup>207)</sup>。血管内皮の障害に配慮して特別に治療していない場合、COVID-19 性 ARDS では、若年や基礎疾患がない患者でも、多臓器不全に進行する可能性がある。

顕著な血管内皮障害が、肺血管調節を混乱させ、換気血流ミスマッチ（初期の低酸素血症の主な原因）を促進し、血栓形成を助長する。さらに、呼吸負荷も著しく増加するが、補正されないと患者は努力呼吸で消耗し、炎症によって非常に脆弱化した肺組織が換気圧によって攻撃され、自己誘発性肺損傷が起きる。こうした急速に進行する特殊な肺病変を治療する場合は、ARDS の治療として確立している肺保護アプローチ（X7 参照）の中から、病変のステージごと特定の手技を選んで採用することが合理的である。更に重要なのは、血管側の要因に十分配慮しないと（体液量の過剰を避ける、心負荷を軽減する、など）、副反応（浮腫など）や医原性損傷を起こすことを認識することである。

#### 5) COVID-19 性 ARDS の予防と治療

肺コンプライアンスが良好な COVID-19 性 L 型 ARDS の患者は、通常の H 型 ARDS よりも大きな一回換気量（7-8 mL/kg 体重）を設定しても、自己誘発性肺損傷のリスクは増加しない。実際、70 kg の男性で、肺コンプライアンスが 50 mL/cmH<sub>2</sub>O、PEEP が 10 cmH<sub>2</sub>O の場合、1 回換気量が 8 mL/kg だと 21 cmH<sub>2</sub>O のプラトー圧と 11 cmH<sub>2</sub>O の駆動圧が発生するが、どちらも現在の人工呼吸誘発性肺損傷の閾値（各々 30 と 15 cmH<sub>2</sub>O）をはるかに下回っている。一回換気量が高い方が、再吸収性無気肺と高炭酸ガス症を回避するのに役立つ。

初期ステージの L 型 ARDS で重要なのはむしろ、肺血管調節能の障害である。低酸素症に反応して通常は収縮する肺血管が、血管内皮障害のために反応しなくなり、換気血流ミスマッチを起こして深刻な低酸素血症をもたらす可能性がある。最初は FiO<sub>2</sub> の増加に反応するかもしれないが、それで不十分な場合は、患者が過度の努力吸気をしていない限り、軽症例では非侵襲的換気

サポート（高流量経鼻酸素，CPAP，Bi-PAP）が有効な場合がある．酸素投与と非侵襲的サポートによって努力呼吸が軽減しない場合，そのまま放置すると肺組織が強いストレスを受けて，肺血流異常，血管漏出を引き起こす（自己誘発性肺損傷）．こうして肺障害が進むと，ある時点から急速に悪化する．早期挿管，効果的な鎮静，麻酔が，この悪循環を止める可能性がある．目標 PEEP はより低くすることが適切である（8-10 cm H<sub>2</sub>O）．高 PEEP または呼気吸気比の逆転によって平均経肺圧を上げてしまうと，血流が伸展した肺泡領域から他の領域に再分布し，透過性の亢進した微小血管へのストレスが高まって，CO<sub>2</sub> 交換が損なわれ，機能している肺泡領域の利点がなくなる．

疾患自体または自己誘発性肺損傷が原因で，L 型肺障害が増悪すると，「赤ちゃん肺」はさらに縮小して，H 型 ARDS に進んで行く．すでに過負荷状態にある「赤ちゃん肺」に呼吸負荷が集中すると，圧と血流が増加して，更に肺障害が進行する．

「赤ちゃん肺」を悪化（収縮）させる要因は主に 2 つある．人工呼吸誘発性肺損傷とその領域を灌流する肺血管の圧力増加である．人工呼吸誘発性肺損傷に，時間につれてウイルス感染による炎症と浮腫が加わり，局所および全身の血栓形成，サイトカインの大量放出，右心負荷の増加，多臓器不全が進む．この進行したステージでは，より一般的な肺保護的戦略が勧められる．高 PEEP（15 cm H<sub>2</sub>O），低一回換気量（6 mL/kg），腹臥位をとる一方で，酸素消費を最小限に抑える．L 型・H 型に関係なく，抜管は慎重に行う．

COVID-19 の肺障害は独特であるが，ARDS を L 型と H 型に分けると，理解に役立つ可能性がある．基礎となる病態生理学に応じて，異なる換気アプローチが必要である．

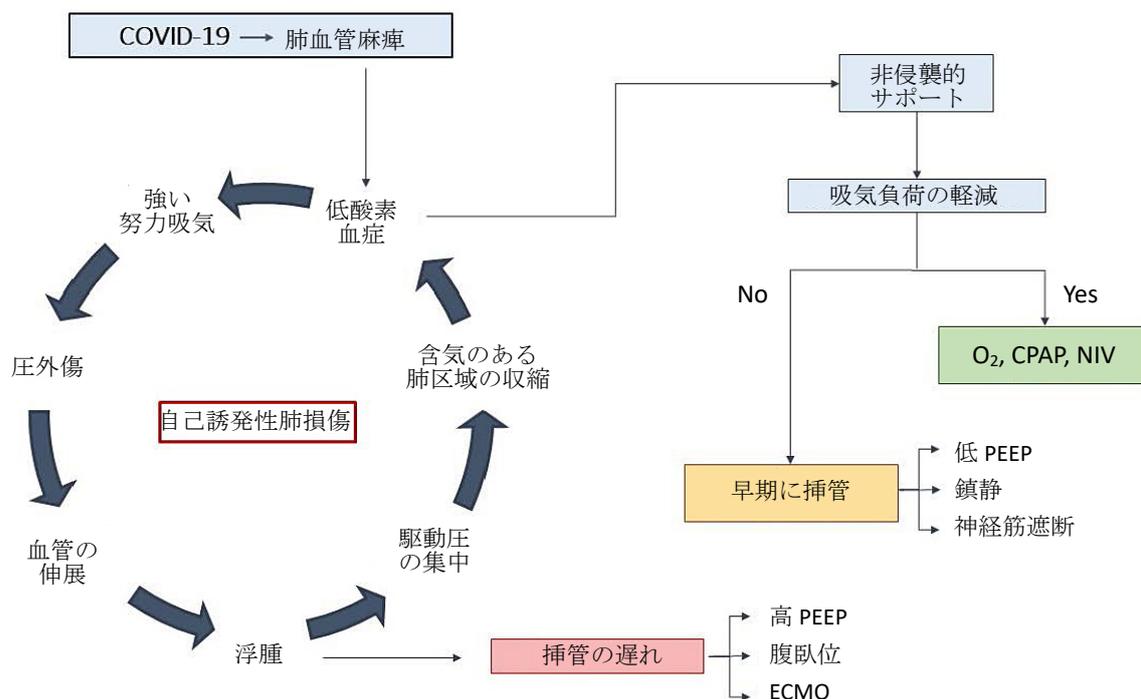


図 2 COVID-19 における進行性肺障害の増悪因子と保護因子

COVID-19 は肺血管麻痺，VA/Q ミスマッチ，低酸素血症を起こす．これらの要因とウイルスの影響によって，呼吸ドライブと強い努力呼吸が顕著になる．肺収縮の進行と肺損傷の悪循環を回避するために，低または高流量経鼻酸素，CPAP，NIV などの非侵襲的サポートが適用される．肺のストレスが緩和できれば症状は改善するが，強い努力呼吸が続く場合は，早期挿管，鎮静，麻酔が必要になる．挿管が遅れると，本格的な ARDS に進行する．COVID-19 では呼吸器障害だけでなく，多臓器障害が進行する可能性もあることに注意する．

※ガス交換，呼吸器力学，腹臥位換気への反応性において，COVID-19 と他疾患の ARDS の間に大きな差はなく，確立された ARDS の呼吸管理に準じて，低換気量，早期腹臥位換気，低 PEEP 等の行うのが病態生理学的に妥当，という報告もある<sup>208)</sup>。さらなる研究が必要である。

### 3. 肺線維症

COVID-19 から回復した患者は，感染後に長期的な臓器障害が残る懸念がある。肺線維症は，ARDS の後遺症と認識されている（図）<sup>209)</sup>。SARS-1 の胸部 CT 異常として，急速進行性のすりガラス影と時に浸潤影が見られる。網状影は発症約 2 週間後から出現し，半数の患者で 4 週以上持続した。ただし，SARS-1 患者の 15 年間の追跡調査では，間質性陰影と呼吸機能低下は感染後最初の 2 年間で回復し，その後は安定しており，15 年目の時点で肺の間質性陰影は 4.6% の患者に認められた。COVID-19 回復患者の肺の長期予後については，現在のところ推測にとどまり，適切な前向き研究なしに結論すべきではない。高齢化は IPF，過敏性肺炎，自己免疫疾患，薬物性肺臓炎など間質性肺疾患のリスクであるので，COVID-19 回復後の肺線維化は大きな問題になる可能性がある。SARS-CoV-2 が消失した後，肺の線維化の進行，間質性肺疾患の発症が起きないとは限らない。さらに，肺の基礎疾患を持つ患者が COVID-19 に罹患すると，非進行性の比較的軽度の線維化でさえ，重症化や死亡の危険因子になる。

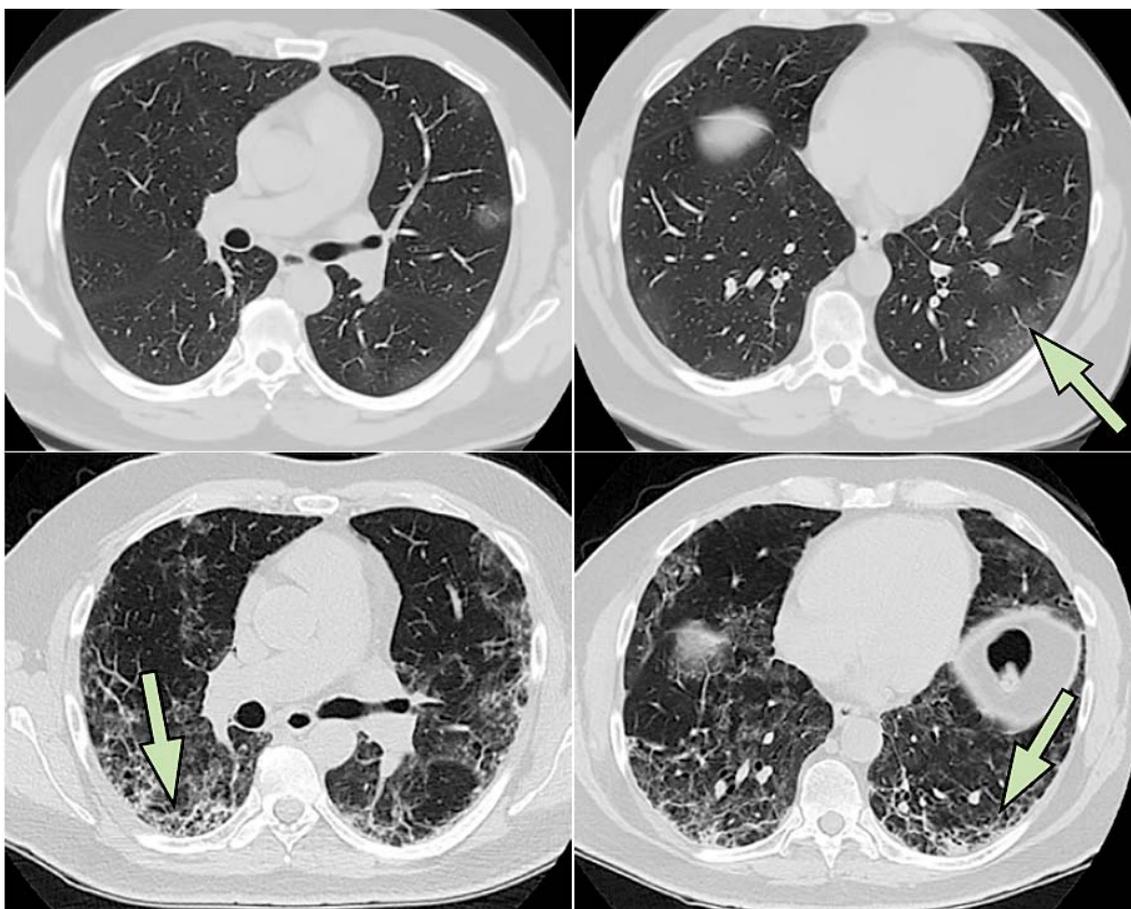


図 COVID-19 の胸部 CT

(上) 左下葉末梢の軽度のすりガラス陰影 (矢印)。

(下) 同じ断面の 3 週間後。病変は急速に進行し，線維性変化が明らかになった (矢印)。

COVID-19 では，器質化肺炎に伴う線維化から，重篤な急性肺損傷に伴う広範囲の線維化まで確認され，剖検例の多くには肺線維症が認められる。ARDS を発症した患者も多くは急性期を生き延びるが，進行性の肺線維化の結果，多数が死亡する。このことから COVID-19 に抗線維化療

法が有効な可能性がある<sup>210)</sup>。

ARDS の剖検で、罹病期間 1 週間未満の患者では 4%、1-3 週間の患者の 24%、3 週間超の患者 23 の 61%に肺線維症が認められた。ARDS 生存者のかなりの割合は長期に渡って肺機能が低下し、CT では肺線維化が確認され、85%に網状陰影が認められる。CT の網状陰影の程度は、生活の質や FVC・CO 拡散能などの肺機能と相関し、生存者の約 25%は拘束性換気障害を示す。抗線維化治療が有効であるためには、ARDS 発症の最初の 1 週間以内に開始する必要があると示唆される。

ARDS から線維症へ進行する過程で血管の機能障害が重要であり、TGF-β 経路に VEGF, IL-6, TNFα などのサイトカインが影響して、線維芽細胞と筋線維芽細胞が増殖し、コラーゲンと細胞外マトリックスが過剰に沈着する。IL-6 の役割は明確でなく、肺障害の初期段階で IL-6 を阻害すると逆に線維化が促進されるが、後期に IL-6 を阻害すると線維化が改善すると示唆されている。特発性肺線維症では IL-1 を阻害すると、線維化の進展を抑制できる可能性がある。ピルフェニドンは作用機序がよく判っていないピリドン、ニンテダニブはチロシンキナーゼ阻害剤であり、共に多面的効果があるが、それ自体に免疫抑制作用はないため、ウイルスや細菌感染の際にも使用可能と考えられる。ニンテダニブは気管支肺胞洗浄液の IL-1β を低下させ、ピルフェニドンは肺線維症マウスモデルの血清および肺の IL-6 濃度を低下させる。COVID-19 においても抗線維化療法は有益な可能性がある。

#### 4. 循環器系合併症

COVID-19 における心血管イベントには心筋障害、心筋炎、心拍出量低下性心不全、不整脈、急性冠症候群が挙げられる<sup>50)</sup>。COVID-19 は凝固亢進状態を起こすため、肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症のリスクも高くなる。

COVID-19 における急性心筋障害の定義は高感度トロポニン I の血中濃度上昇であり、20%以上の患者に認められる。急性心筋障害を合併すると死亡率が上昇し、その原因が炎症（心筋炎と心筋心膜炎）なのか、壊死（虚血）なのかを特定することは重要である。SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 は、心筋細胞や血管内皮細胞に発現しているため、少なくとも理論上は、ウイルスが心臓組織に直接感染する可能性がある。臨床症状からは重症の壊死性急性心筋炎、或いは劇症心筋炎による心原性ショックが疑われるが、心筋生検では心筋の炎症は軽度で心筋壊死は見られない<sup>211)</sup>。心筋細胞には主に限局性の筋線維溶解等の非特異的な損傷を認めるが、血管内皮細胞の変性や、心筋壁内小血管の炎症や血栓は観察されない。心筋内にウイルス粒子は見られるが、主に心筋間質の細胞障害性マクロファージとその周辺であり、心筋細胞内にウイルス粒子は認められない。つまり SARS-CoV-2 に心筋指向性があるとは考えにくく、ウイルス血症か感染マクロファージが肺から移動したと考えられる。

急性心筋梗塞を疑わせる ST 上昇があった COVID-19 患者 18 名が精査された<sup>212)</sup>。全員の d-ダイマー上昇が注目された（ST 上昇心筋梗塞では通常、64%の患者の d-ダイマーは正常）。この半数が冠動脈造影を受け、2/3 に閉塞が認められた。MRI では心筋間質

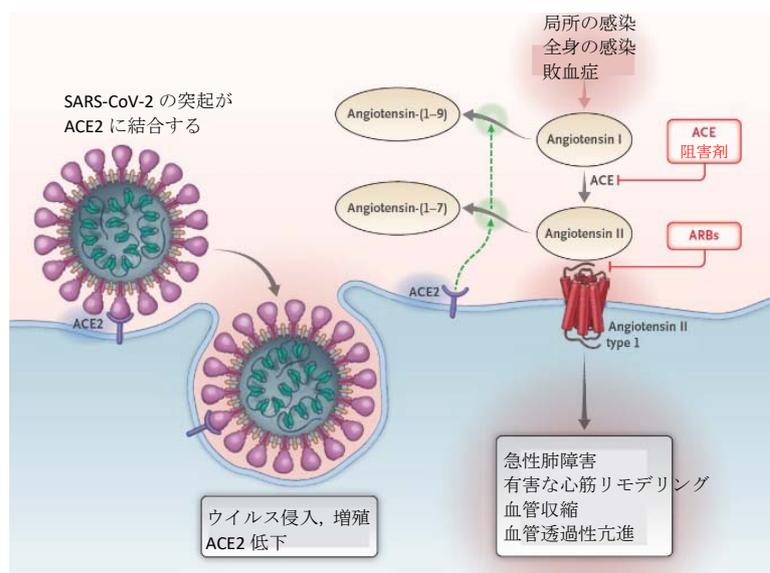


図 SARS-CoV-2 と RAA 系

d-ダイマーは正常)。この半数が冠動脈造影を受け、2/3 に閉塞が認められた。MRI では心筋間質

の浮腫が認められた。心筋梗塞と臨床診断された患者は 44%で、そのトロポニンと d-ダイマーは、残り 56%の非冠動脈性心筋障害よりも高値を示した。72%が死亡した（心筋梗塞 4 名、非冠動脈性心筋障害 9 名）。

COVID-19 による急性心筋障害は、ブランク破裂、微小血栓、血管（内皮）自体の損傷、冠動脈攣縮、サイトカインストーム、酸素の供給・需要の不均衡、呼吸性アシドーシス、低酸素血症、陽圧換気による右心室後負荷の増加等、様々な原因によって引き起こされると考えられる。

急性心筋障害は COVID-19 の重要な予後因子である。一部の COVID-19 患者は急速に状態が悪化するが、心血管系合併症が引き金のことがある。心停止は COVID-19 肺炎患者の約 3%に発生する。死亡患者の半数以上で高感度心臓トロポニンの増加が見られる。

SARS-CoV-2 の S タンパク質は、肺、腸、腎臓、血管内皮細胞に発現する ACE2 を介して標的細胞に結合する（図）。ACEI/ARB を継続服用すると代償的に ACE2 が増加し、このためウイルスの宿主細胞への侵入と増殖が亢進する懸念がもたれた。しかし ACE2 自体は RAAS を抑制して高血圧、心筋線維化、心筋肥大、不整脈、アテローム性動脈硬化症、Na と水の貯留を防ぐ作用がある。ACE2 はウイルス性肺炎において、肺の炎症反応とサイトカイン放出を大幅に抑制し、死亡率と気管内挿管を減少させる効果が報告されている<sup>213</sup>。従って RAAS 阻害剤は肺、心筋、腎臓に対して保護的である<sup>214</sup>。逆に SARS-CoV の剖検例の検討では、ウイルスが ACE2 に結合すると心筋と肺の ACE2 の発現が抑制され、アンジオテンシン II の産生と肺血管透過性が亢進して、心筋の炎症、肺水腫、急性呼吸不全が誘導されることが示唆された<sup>215</sup>。まとめると、ACE2 の発現が低いほど SARS-CoV-2 感染は減少するかもしれないが、下気道の ACE2 発現が低下すると重度の急性肺損傷を発症するリスクが高くなる可能性がある。総合して見れば、ACEI/ARB を服用している患者が、COVID-19 を恐れて服薬を中止する必要はないと考えられる。

## 5. 血管内皮障害、凝固障害、血栓症、DIC

### 1) 血管内皮障害

ACE2 受容体は様々な臓器の血管内皮細胞に広く発現しており、血管内皮細胞にウイルスが直接感染したり、炎症細胞の浸潤が認められる。このため広範囲の血管内皮障害とアポトーシス・pyroptosis が誘導される可能性がある<sup>216</sup>。血管内皮細胞はパラクリン、内分泌、オートクリン活動を活発に行っており、血管の緊張の調節と恒常性の維持に不可欠である。血管内皮細胞の機能障害は、浮腫と炎症、凝固亢進を伴う血管収縮を引き起こし、臓器虚血と微小血管機能障害の主要な原因となる。微小循環障害は臓器障害の原因となる。

### 2) 凝固系の活性化

凝固系の活性化は細胞に様々な影響を与え、プロテイナーゼ活性化受容体（PAR）、主に PAR-1 を介して炎症がさらに増強する<sup>217</sup>。PAR-1 は主要なトロンビン受容体であり、トロンビン誘発性血小板凝集だけでなく、凝固、炎症、線維化といった一連の反応を媒介する。これらはすべて、重要な肺線維化の要因である。最初の PAR-1 の活性化はウイルス増殖の制御に必要であるが、継続した場合は、PAR-1 を介した炎症によって逆に生存率が低下する。炎症は凝固系の制御を損なう可能性があり、抗凝固タンパクの濃度が低下して、微小血栓症、DIC、多臓器不全を起こす可能性がある。d-ダイマー濃度の上昇は重症 COVID-19 肺炎、DIC、死亡に関連する予後不良因子である。COVID-19 には肺塞栓が少なくなく、換気血流ミスマッチを悪化させることがある。トロンビンは PAR-1 の主要な活性化因子であり、凝固因子 Xa は PAR-2 および PAR-1,5 の活性化を介して炎症性サイトカインの産生を誘導する。従って、トロンビン、凝固第 Xa 因子、PAR-1 を標的とする治療は、COVID-19 の肺障害、微小血栓症、関連する不良な転帰を軽減できる可能性がある。PAR-1 拮抗薬は、炎症性サイトカイン、好中球による肺の炎症、細菌性肺炎における肺胞漏出を軽減することが示されている。出血の危険性はあるが、LMWH による治療は、肺循環における血栓対策だけでなく、抗炎症作用も期待されている。

### 3) COVID-19 の凝固障害の本態は軽度の DIC と肺限局の血栓性微小血管症 (TMA) である

COVID-19 における典型的な凝固障害は d-ダイマーの増加, 血小板の軽度減少, PT の軽度延長である (PT INR では微妙な変化が判りにくい場合がある)<sup>157)</sup>. 血小板数 < 15 万/μL は重症 COVID-19 患者の 70~95%に見られるが, 10 万/μL 未満に減少する患者は約 5%だけである. フィブリノーゲンは急性期反応として正常上限を示す一方で, 死亡直前に突然 1.0 g/L 未満に低下することがある. ATIII 活性の平均は生存例 91%, 死亡例 81%だが, 80%未満に低下することはほとんどない. 以上は DIC を示唆するが, 敗血症の DIC とは明らかにパターンが異なる. 実際, ほとんどの COVID-19 患者は, 国際血栓止血学会のスコアによる DIC に該当しない. 敗血症では血小板減少はもっと深刻だが, d-ダイマーは COVID-19 ほど上昇しない. COVID-19 の凝固障害に関係した他の検査異常は, LDH の増加と, 一部における著明なフェリチン上昇である. これは血栓性微小血管障害 (TMA) を思わせ, COVID-19 患者の剖検所見でも, 典型的な血小板血栓が, 肺や他臓器の微小血管に集積している. ただし, 血液像に溶血や変形赤血球の所見はなく, 血小板数は典型的な TMA の場合よりも多い. 重症 COVID-19 では TNF-α, IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインが増加している. IL-6 は単核細胞における組織因子の発現を誘導し, TNF-α と IL-1 は内因性の抗凝固系を抑制する. COVID-19 では線溶系も強く活性化され, t-PA の血漿濃度は正常の 6 倍程度に上昇する. 血管内皮細胞が炎症によって損傷を受け, t-PA が大量に放出されることが, 重症 COVID-19 において d-ダイマーと FDP を上昇させている可能性がある.

以上をまとめると, COVID-19 の凝固障害は, 軽度の DIC と肺に限局した TMA の組み合わせと言える. TMA は通常, 超大型のフォンヴィルブランド因子多量体のために血小板と血管壁の相互作用が病的に増強して引き起こされる. この多量体は障害された血管内皮細胞から放出され, 通常なら ADAMTS13 によって切断される. しかし全身感染症などの重症炎症状態では, ADAMTS13 は二次的に欠乏する.

一方, COVID-19 の死亡患者の 71.4%は, 後期に DIC に該当する凝固異常を示す (死亡例 71.6%, 生存例 0.6%)<sup>218)</sup>. 特に d-ダイマーと FDP の増加が予後不良に関係する. SARS-CoV-2 が ACE2 を発現する血管内皮細胞を直接攻撃し, 凝固異常を起こす可能性がある. ACE2 は血圧の重要な調節因子であるため, SARS-CoV-2 感染によって循環器系の ACE2 発現が亢進することが, 敗血症性低血圧の一因である可能性がある.

### 4) 微小循環障害や血栓塞栓症

COVID-19 の患者は病状が急速に悪化して, 呼吸不全, 心不全, 腎不全, 肝機能障害などの一連の合併症を引き起こすことがあるが, 微小循環の障害や血栓塞栓症が関与している可能性がある<sup>219)</sup>. 重症 COVID-19 における血栓塞栓性合併症の発生率は 16-49%である<sup>157,220)</sup>. 凝固亢進状態, 不動, 血管損傷が血栓症のリスクを増加させる可能性がある. 人工呼吸中の重症 COVID-19 肺炎が急に酸素化の低下を来した場合, 肺動脈血栓症の可能性を疑う必要がある<sup>221)</sup>. フランスにおける研究では, ICU の重症 COVID-19 患者の 69%に深部静脈血栓が認められ, 特に予防的抗凝固療法に適応がある患者で有意に高率であり, 血栓塞栓性イベントも多かった<sup>222)</sup>.

### 5) 抗リン脂質抗体症候群

COVID-19 で抗リン脂質抗体が出現し, DIC, ヘパリン誘発性血小板減少症, TTP などと区別困難な多巣性血栓症を起こした報告がある<sup>223)</sup>. 両側下肢, 複数の手指, 両側の複数の血管領域の脳梗塞が認められ, 検査では白血球増加, 血小板減少, PT と APTT の延長, フィブリノーゲンと d-ダイマーの上昇, 抗カルジオリピン IgA 抗体陽性, 抗 β2GP1 IgA・IgG 抗体陽性であった.

別の研究では COVID-19 入院患者の 20%に APTT 延長を認め, その 91%がループス・アンチコアグラント陽性で, 第 XII 因子欠乏症も多かった<sup>224)</sup>. ただし第 XII 因子は止血に必須ではなく, 臨床的に有意な出血・動脈血栓症は認めなかった.

抗ウイルス療法と同時に、抗サイトカイン療法、ACE 阻害剤、スタチンを使用した血管内皮細胞を安定化させる治療戦略が、男性、喫煙者、高血圧、糖尿病、肥満、心血管疾患などの、内皮細胞の機能不全を認める患者に有用かもしれない<sup>225)</sup>。

### COVID-19パンデミック関連の血栓塞栓性イベントのまとめ

推定される機序	イベントタイプ	疫学データ
<ul style="list-style-type: none"> <li>炎症性サイトカインの放出、疾患の重症度、治療の影響が、要因として考えられる</li> <li>SARS-CoV-2がACE2を発現する細胞に結合し、これがさらなる傷害メカニズムにつながる可能性がある</li> </ul>	静脈血栓塞栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>CT肺動脈造影を受けた患者の10/25に急性肺塞栓症がみられた</li> <li>重症COVID-19患者184人の31%に静脈血栓症が認められた</li> </ul>
	動脈血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>初期の報告で、COVID-19患者の11/221に急性虚血性脳卒中が認められた</li> <li>COVID-19感染に伴う血栓性イベントの報告は続いている</li> </ul>
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>非生存者は生存者と比べて、d-ダイマーとPTが有意に高かった</li> <li>非生存者の71.4%はDICの基準を満たしたが、生存者は0.6%であった</li> </ul>

## 6. びまん性肺血管内凝固障害

1) 初期の COVID-19 では肺に局限した血管免疫学的異常として、びまん性肺血管内凝固障害 (diffuse pulmonary intravascular coagulopathy: DPIC) という概念が提唱されている<sup>226)</sup>。DIC とは異なり、フィブリノーゲンと血小板数は正常だが、d-ダイマーと高感度トロポニンの上昇が重要な特徴である。それぞれ、肺血管床の血栓症と線維素溶解、肺高血圧症による心室ストレスを反映していると考えられる。SARS-CoV-2 は肺上皮に感染すると、隣接する肺血管網を含むびまん性の炎症を引き起こすが、少なくとも病初期の COVID-19 性 DPIC (CDPIC) の根底には、肺泡と間質のびまん性の炎症が関与しており、免疫血栓症と呼ぶべきマクロファージ活性化症候群 (MAS) のような機序が考えられ、DIC とは機序が異なる。しかし CDPIC は MAS や古典的な sHLH と違い、血清フェリチン濃度は少なくとも初期は通常 500-3000 ng/mL の範囲にあり、強い肝機能障害も見られない (図 1)。

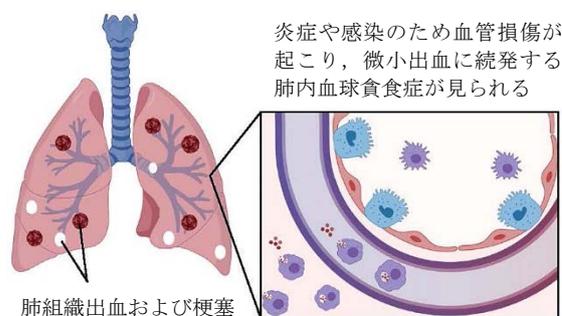


図 1 初期の COVID-19

COVID-19 肺炎では全身のリンパ系組織の過形成は認めないが、肺内では血球貪食症が認められる。このような肺内血球貪食症はその後、所属リンパ節に波及し、血管損傷によって血管外に漏出した赤血球を活性化マクロファージが貪食するようになる。初期には全身性凝固障害は認められないが、ARDS を発症した COVID-19 肺炎の進行期には DIC が見られることがある。

## 2) COVID-19 の肺血管病変パターン

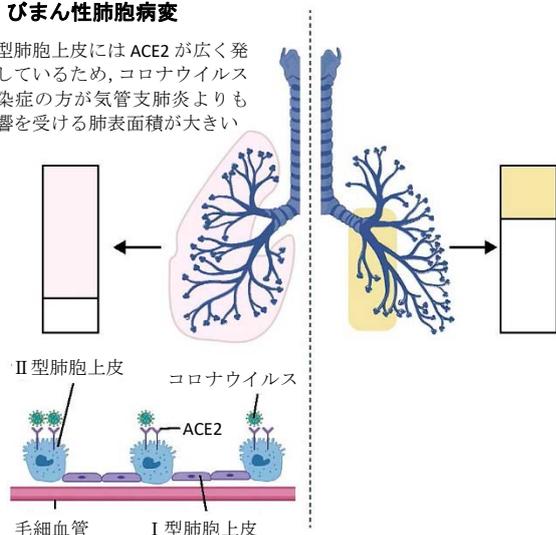
II 型肺胞上皮の ACE2、II 型肺胞上皮と肺血管網の密接な位置関係、および重度の炎症反応が、CDPIC を引き起こす (図 2)。SARS-CoV-2 は肺微小血管系に広く感染するため、COVID-19 肺炎は肺全体に影響が出る。ACE2 は自然免疫の調節作用があり、COVID-19 による機能低下が肺泡毛細血管網の炎症を広く悪化させる可能性がある。

COVID-19 肺炎の肺血管の病像は、血管壁浮腫、血管壁への軽度の免疫細胞浸潤、硝子様血栓、出血、梗塞である。毛細血管の血栓症も顕著で、心肥大や右心室拡張例の報告があり、肺動脈高血圧の発生が考えられる。COVID-19 では血中からウイルス RNA が検出されることは少なく、ウイルスの全身感染よりも、肺肺胞上皮と隣接組織の感染が主体と考えられる (図 2)。初期の肺血管内凝固障害を示す検査データは、BNP、CPK、トロポニン T、d-ダイマー上昇である。d-ダイマー > 1µg/mL の場合、死亡率は 18 倍増加する。COVID-19 では普通、明らかな全身性 DIC は認められず、進行期にまれに合併するだけである。d-ダイマーは著明に増加するが、血小板数とフィブリノーゲンはあまり減少しない。フィブリノーゲンはむしろ、急性期反応タンパクとして、上昇していることが多い。肺微小血管の局所的な血管内皮細胞の機能障害は、血栓炎症病変の進行に大きく影響し、最終的に CDPIC をもたらす。局所の低酸素状態の発生によって凝固カスケード

の活性化が進行し、肺の毛細血管網に血栓や出血を伴う血栓炎症病変を引き起こし、悪循環が生じる（図3）。

### A コロナウイルスによるびまん性肺胞病変

II型肺胞上皮にはACE2が広く発現しているため、コロナウイルス感染症の方が気管支肺炎よりも影響を受ける肺表面積が大きい



### B 気管支肺炎

図2 COVID-19と通常の気管支肺炎が障害する肺胞面の範囲

(A) SARS-CoV-2はII型肺胞上皮に最も発現が豊富であるACE2受容体を介して侵入する。SARS-CoV-2の肺胞指向性によって、色付き部分のように広い範囲に免疫血栓症を起こす可能性がある。COVID-19は肺動脈高血圧症と、低酸素血症とd-ダイマー上昇を伴った心臓障害を起こすことがある。ウイルス感染の広がりよりも、肺胞と微小血管の炎症の程度によって、心血管障害が決まる。

(B) 細菌やインフルエンザなどによる区域性的気管支肺炎は分布が異なる。つまり普通は気管支に沿った分布が目立ち、気管の出血性障害、斑状の肺胞性病変が認められる。正常な血流が残る領域も広い。ただし、心臓に基礎疾患のある高齢者では、区域性的気管支肺炎でも、十分に心臓イベントを引き起こす程度の免疫血栓症を生じることがある。

微小血管血栓ないし免疫血栓症は細菌の感染と拡散を封じ込める作用があるが、ウイルス感染でも同じ効果があるかよく判っていない。損傷した肺血管内皮細胞のバリアをウイルスが通過するのを、陽圧換気が促進させることで、医原性に免疫血栓症を悪化させて予後不良につながるのを、注意する必要がある。

高齢者は、NF- $\kappa$ B経路の活性化による自然免疫応答の亢進が見られ、IL-8上昇や組織因子の発現などによって、外因系の凝固経路の活性化が認められる。I型IFN応答やウイルス感染に対する反応は加齢とともに低下するが、これが第2波の炎症性サイトカインの産生や組織因子の発現に関係していると思われる。肺血管内凝固障害の一因となる可能性がある。d-ダイマーの著明な上昇は、プラスミン生成の増加を伴う線維素溶解反応の亢進が原因である。

肺血管内凝固障害につながる免疫学的要因をまとめると次の様に考えられる。

- ・びまん性の肺胞障害と炎症
- ・びまん性の間質の炎症
- ・肺胞マクロファージの広範な活性化（MAS様）
- ・肺の自然免疫系の調節不全（ACE2受容体発現の低下など）
- ・COVID-19に対する獲得免疫反応
- ・高齢化による自然免疫の活性化
- ・加齢に伴う凝固系の変化
- ・機械換気により、免疫刺激性のウイルス分子が微小血管系に侵入し、免疫血栓症の発症を促進する

### 3) CDPICの治療

COVID-19の450人近くの患者を対象に、低分子量ヘパリンを主に治療用量ではなく予防用量で投与した研究では、全生存率は改善しなかった<sup>227)</sup>。ただし、敗血症性凝固障害スコアが高く、d-ダイマー濃度>6倍の患者群では、生存率が改善した。広範なウイルス性免疫血栓症を認めるCDPICでは、特に肺出血を合併した場合、抗凝固療法の効果とタイミングについて注意深い検討が必要である。

CDPICを伴った重症COVID-19におけるMASに対して、IL-1 $\beta$ ブロッカーのカナキヌマブによる抗サイトカイン療法が有効かどうか、まだ不明である。ウイルス感染が持続している状況では、抗サイトカイン療法は有害な可能性がある。マクロファージと血小板のIL-1 $\alpha$ がトロンビンによって切断されることで、凝固系と免疫系は直接連携している。この機序が明らかになったことで、IL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ の両方の経路を遮断するアナキナラの注目が高まった（モノクローナル抗体[カナキヌマブなど]はIL-1 $\beta$ を選択的に遮断する）。JAK阻害剤は血栓塞栓性合併症を考えると、注意が必要である。

COVID-19 肺炎患者の凝固障害と線溶の活性化が、純粹にウイルスに対する適切な免疫反応によるものか、それとも治療すべき過度の炎症なのかが、肺血管凝固障害の進行を防いで最適な治療戦略を取る上で最も重要である。COVID-19 の患者では、肺外の出血性合併症が報告されている。出血を伴った急性壊死性脳症の報告もある。ただ出血自体はウイルス感染症一般でよく認められる所見である。

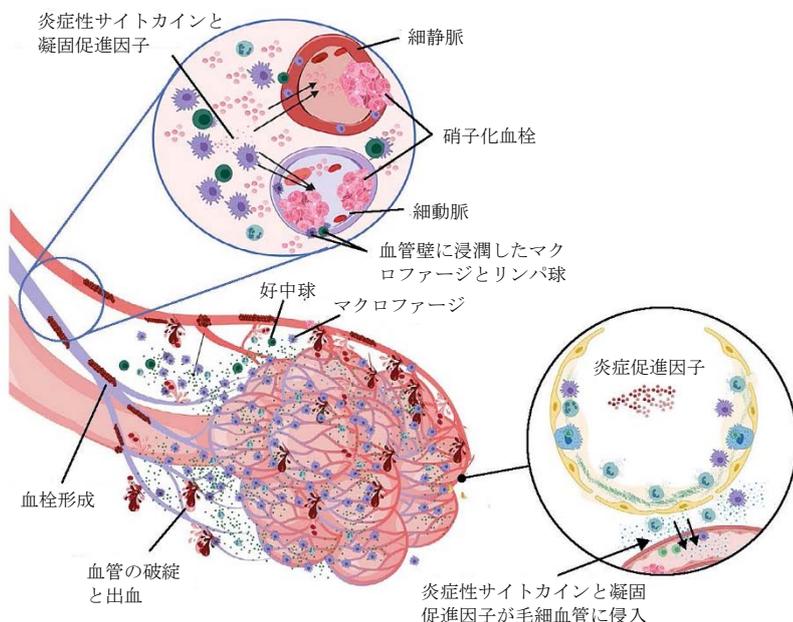


図3 CDPIC (COVID-19 における肺血管内凝固障害)

感染 II 型肺胞上皮、MAS の様に広範に活性化した肺間質の免疫細胞、肺微小血管網に、COVID-19 が広く影響して、肺血管床に外因性のびまん性炎症と免疫血栓症が誘発される。この炎症によって免疫性血栓症が起こり、それが右心室ストレスを招いて、死因になることもある。II 型肺胞上皮のびまん性の障害が間質にも波及して、肺胞マクロファージを広く動員・活性化させ、局所的な MAS に類似した病像をもたらす。炎症性および凝固促進性物質は、毛細血管網に接触する(下の円印)。肺胞内や近位の血管系は灌流圧が低く、血管壁も薄いため、炎症性サイトカインの局所的な上昇、組織因子産生による血管壁の損傷、小血管の直接損傷など、様々な機序による免疫血栓症を引き起こす。線溶系も強く活性化するが(d-ダイマー上昇)、広範な微小血栓の形成を抑制できない可能性があり、COVID-19 の炎症によって肺塞栓症、出血、CDPIC と肺高血圧症をもたらす。従って心血管疾患の基礎疾患があると、重症 COVID-19 による死亡率が高くなる。

## 7. 肝障害

COVID-19 患者では、アミノトランスフェラーゼの上昇、低タンパク血症、プロトロンビン時間延長など、軽度から中等度の肝障害が報告されている。例えば AST/ALT の異常は COVID-19 患者の 14~53%に見られる<sup>228)</sup>。AST の上昇が観察された患者は、ICU では 62%だが、非 ICU では 25%であり、重症例に肝臓障害が多く見られる<sup>3)</sup>。

SARS 患者の肝生検では顕著な有糸分裂とアポトーシスに加えて、非典型的な所見(好酸性体、肝細胞の風船化、フィブリン沈着や線維化のない肝実質の炎症など)が認められ、コロナウイルスが直接肝細胞に感染することが確認された。このことから COVID-19 の肝障害も、肝細胞が直接 SARS-CoV-2 の感染を受けて起きるウイルス性肝炎である可能性がある。さらに ACE2 は肝細胞以上に胆管細胞の発現が多く(2.6%と 59.7%)、SARS-CoV-2 は肝内胆管を直接障害する可能性もある。

ただし、COVID-19 の肝機能異常は軽度なことが多く、最も重篤な患者でも重大な肝障害はまれである。軽症の COVID-19 では肝障害は一過性のことが多く、特別な治療をしなくても正常に戻る。また、異なるステージの COVID-19 肺炎患者の肝機能検査を比較したとき、進行期の患者の方が肝機能異常の程度が大きいというデータはない。ACE2 は胆管細胞に高頻度に発現しているが、ALP の上昇は ALT/AST と比べて多くない。最近の研究では SARS-CoV-2 感染は胆管損傷を起こさないと示唆されている<sup>229)</sup>。さらに死亡した COVID-19 患者の肝組織の病理学的分析では、ウイルスの肝細胞封入体は観察されず、敗血症に一般的な微小胞脂肪変性の所見が認められただけであった。これらの知見を総合すると、COVID-19 患者の肝機能異常の主な原因がウイルス性肝炎であるとは考えにくい。

肝障害の他の原因として、抗ウイルス薬、抗生物質、ステロイドによる薬物性肝障害、肺炎や循環動態の悪化による低酸素性肝障害が考えられる。PEEP 圧が高いと右心房圧が増加して静脈還流を妨げることにより、肝うっ血を招く可能性がある。しかし、COVID-19 患者の多くは人工

呼吸を受けていなくても肝機能異常を認める。さらに、COVID-19 患者の AST/ALT の値は、低酸素性肝障害に典型的な著明な高値を示さない。薬物性肝障害は否定できないが、多くの COVID-19 患者では、薬物の投与前から軽い肝機能異常が認められる。

COVID-19 の重症度に応じた CK・LD・ミオグロビンの上昇が報告されており、AST/ALT の上昇は必ずしも肝臓由来だけでなく、重症のインフルエンザ感染症と同じく筋障害（横紋筋融解症）が原因である可能性がある<sup>230)</sup>。

COVID-19 の肝機能異常の原因を考える上で最も重要な鍵は、他の呼吸器ウイルス感染症にも肝機能検査異常が認められることである。ウイルス感染症で肝障害を呈する患者は、CRP や PCT などの炎症反応や発熱が目立つ。このタイプの肝障害は肝内のウイルス増殖とは無関係で、感染症の病勢と共に増悪・寛解する。つまり、ウイルスに誘発された自然免疫応答（細胞傷害性 T 細胞とクッパー細胞など）の調節不全による二次的な肝障害（collateral damage）が、COVID-19 を含むウイルス感染症に見られる肝機能異常の原因として最も可能性が高い<sup>229,231)</sup>。

重症の COVID-19 患者では、凝固・線溶系の強い活性化、血小板の中等度減少、好中球の増加と NLR の上昇、フェリチンの上昇が認められる。これらは非特異的な炎症マーカーとみなされているが、自然免疫の調節不全の表れとも考えられる。このような免疫の調節不全は、NETosis（好中球の特徴的な細胞死）と凝固の活性化、マクロファージの活性化とそれに続く鉄代謝の変化をもたらす。この免疫調節の変化は加齢とともに目立つため、COVID-19 は高齢者で悪化する可能性が高いと考えられる。

## 8. 消化器障害

ACE2 は 2 型肺胞上皮細胞だけでなく、食道上皮細胞、回腸・結腸の吸収上皮細胞にも高密度に発現しており、理論上、消化器系は COVID-19 感染に対して脆弱である。COVID-19 に感染すると腸管上皮細胞の透過性の亢進と吸収不良によって、下痢などの消化器症状が発生する<sup>232,233)</sup>。

COVID-19 患者において消化器症状を示した患者は 18.6% あった (n=204)<sup>234)</sup>。その 16% には呼吸器症状がなかった。症状は下痢 (34%)、嘔吐 (3.9%)、腹痛 (1.9%)。消化器症状のある患者は、ない患者より発症～入院の期間が長かった (9.0 日 vs 7.3 日)。重症になるにつれて消化器症状も顕著になった。消化器症状のある患者は AST/ALT が高く、単球が少なく、PT が延長し、抗菌剤投与を受けた割合が多かった。

最近の中国湖北省における COVID-19 多施設研究では、胃腸症状が少なくない<sup>235)</sup>。下痢を呈する入院患者は、1 月 19 日～2 月 11 日は 19% であったが、流行の拡大に伴い、2 月 12 日～3 月 6 日は 43% に増加した。下痢を認める患者の方が呼吸器症状が重症であり、人工呼吸、集中治療を受ける率が高かった。下痢のある患者は高齢者や基礎疾患を有する割合が高かった。この変化の要因として、臨床医の間で COVID-19 の胃腸症状に対する認識が高まったこと、調査した集団の地理的な違い、ウイルスの変異の蓄積によって消化管に対する親和性が増した可能性などが考えられる。そのほかの胃腸症状には、血便 4%、腹痛 1% が認められた。胃腸症状のみを呈した患者はいなかったが、軽症患者が自宅待機させられたためかもしれない。

武漢の単一施設の報告では、COVID-19 肺炎患者の 31% に下痢があり、下痢のない患者より便中のウイルス RNA 陽性率が高かった<sup>236)</sup>。便は鼻咽頭よりもウイルス RNA 陰性化が遅かった。浙江省の集計では、消化器症状を伴う COVID-19 患者の割合は武漢よりも高く、家族間感染、肝障害の増加、高体温 >38.5°C などの特徴を認めた<sup>237)</sup>。消化器症状のある COVID-19 患者は重症・重体、ICU 入院、ARDS、人工呼吸の症例が多かった。COVID-19 患者は消化器症状によって血清 Na の低下などの電解質障害を起こしやすくなり、重症化する可能性が示唆された。SARS-CoV-2 の S タンパクにおける m6A メチル化遺伝子が、ウイルスの病原性と伝染性の変化に関与する可能性が指摘された。

生物学的製剤と免疫抑制剤が投与されている炎症性腸疾患 (IBD) では SARS-CoV-2 感染が懸念される。ところが COVID-19 に罹患した IBD 患者の場合、抗 TNF 製剤で治療中の方が他の製剤で

治療中の場合より、軽症で済むことが判っている<sup>139,238)</sup>。

腹部画像検査では、虚血を含む腸管異常と胆汁うっ滞がよく見られる<sup>239)</sup>。超音波検査では、54%の患者に拡張して胆泥が満ちた胆嚢が見られた。CT検査では、31%の患者に腸壁の異常が見られ、下痢に矛盾しない腸液で満たされ結腸所見もよく認められた。CT検査を施行したICU患者の20%(ICU患者全体の2.7%)に腸管虚血の所見が見られ、腸管気腫症や門脈ガス症も認めた。手術標本の病理所見では、細動脈に斑点状の壊死とフィブリン血栓を伴う腸管虚血の所見が認められた。腸管気腫症や門脈ガス症は腸間膜虚血や重症患者にしばしば見られるが、ウイルス性腸炎や陽圧換気など他の多くの要因でも認められる。COVID-19患者の腸所見の説明として、ウイルスの直接感染、小血管の血栓症、非閉塞性腸間膜虚血、全身性凝固障害が考えられる。

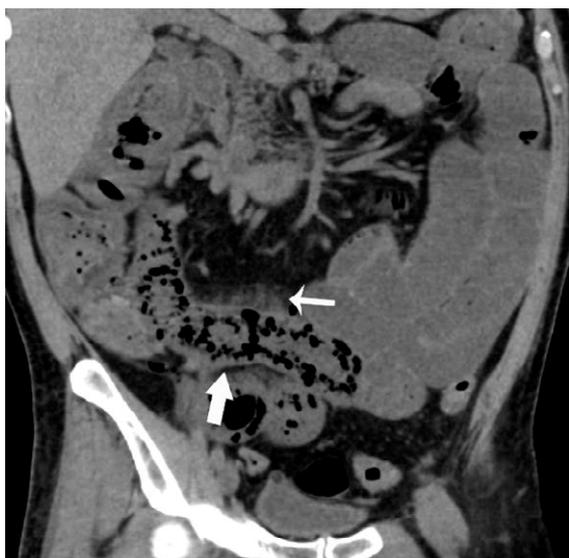


図 COVID-19の54歳男性。単純CT冠状断。回腸の腸管囊腫様気腫症(矢印)、隣接する腸間膜のうっ血像(細い矢印)が見られる。開腹後の所見では、腸管虚血は存在したが壊死は見られなかった。

## 9. 腎障害

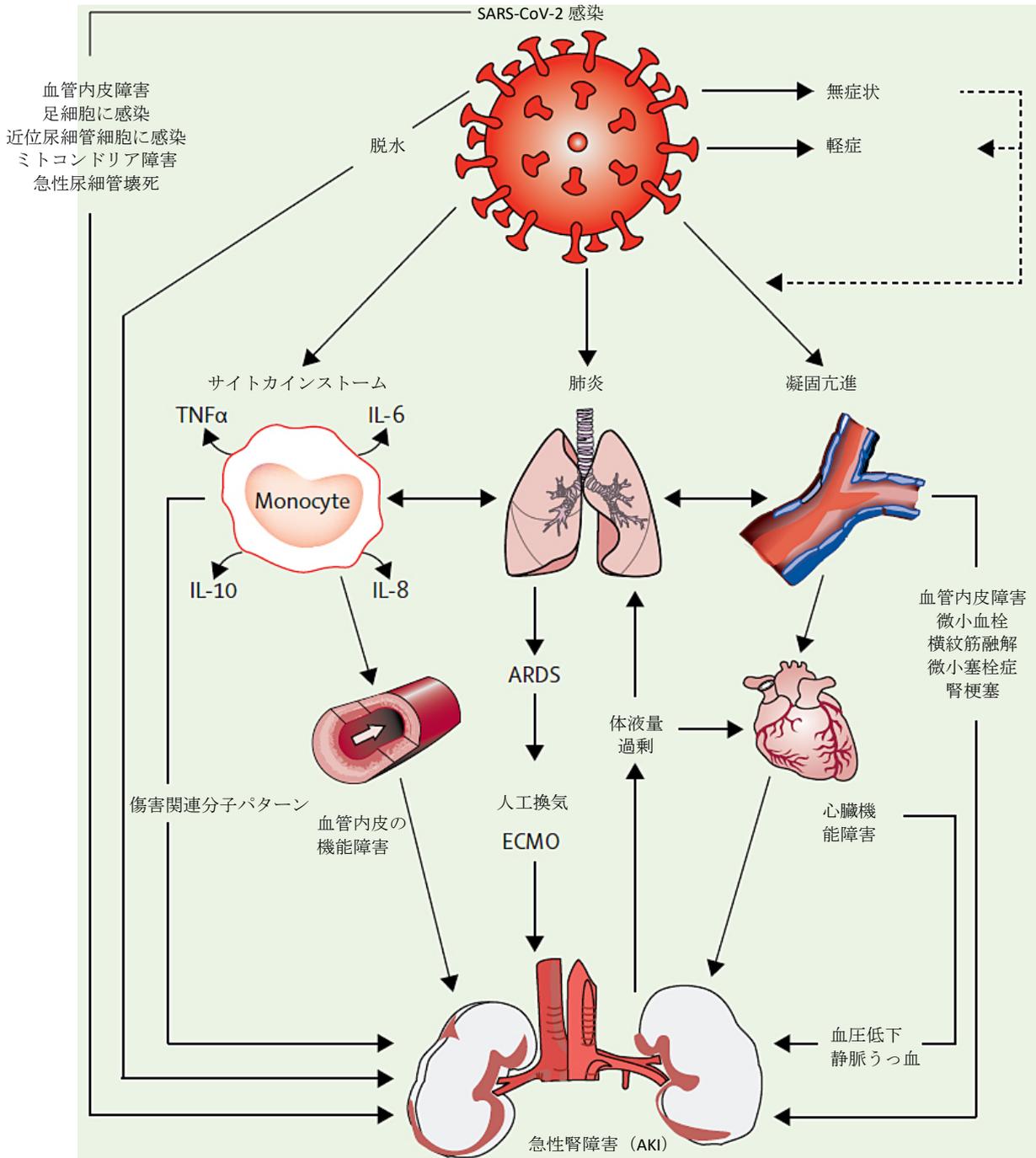
COVID-19における急性腎障害(AKI)の発生率が高いといわれる<sup>240)</sup>。

- ・入院時、34%に大量のアルブミン尿、退院までには63%にタンパク尿が認められた。
- ・入院時、44%にタンパク尿と血尿、26.7%に血尿を認めた。CrとUNの上昇はそれぞれ15.5%と14.1%に認めた。
- ・UNの増加は全体の27%、死亡患者の2/3に認められた。
- ・AKIは通常、第2週目に現れる<sup>20)</sup>。AKIは患者の院内死亡の独立した危険因子であった。
- ・COVID-19患者の腎臓は、CT画像で炎症と浮腫を示唆する輝度の低下を示した。
- ・重症COVID-19患者の約5%、人工呼吸中の患者の約20%が透析を必要とした<sup>3,241,242)</sup>。

COVID-19入院患者5,449名のうち、36.6%の患者にAKIが発生した<sup>243)</sup>。AKIはステージ1が46.5%、ステージ2が22.4%、ステージ3が31.1%で、14.3%が透析を必要とした。AKIは呼吸不全と関係があり、人工呼吸中の患者の89.7%、自発呼吸の患者の21.7%に発生した。逆に、透析患者の96.8%は人工呼吸を必要とした。

人工呼吸中にAKIを発症した患者の52.2%は、挿管から24時間以内にAKIを発症した。AKIを発症したCOVID-19患者の予後は不良で、AKI発症患者の35%が死亡、26%が退院、39%が調査時に入院中であった。AKIの危険因子は、高齢、糖尿病、心血管疾患、黒人、高血圧、人工呼吸、昇圧薬の必要性などであった。心腎相関、特にCOVID-19肺炎に続発する右心不全が、腎うっ血をもたらして、AKIにつながる可能性がある。同様に、左心不全は、心拍出量の低下、動脈圧低下、腎臓の低灌流につながる可能性がある。腎臓の血管内皮細胞も障害を受け、タンパク尿の原因となる(図1)。SARS-CoV-2は腎尿細管細胞や足細胞に発現するACE2に結合して感染し、ミト

ミトコンドリア機能障害, 急性尿細管壊死, タンパク再吸収小胞の形成, 糸球体係蹄の虚脱, ポーマン嚢へのタンパク漏出を引き起こす<sup>242)</sup>. さらに, 経口摂取量の低下, 敗血症, サイトカインストーム (免疫応答調節不全) より, 腎前性高窒素血症から急性尿細管壊死までの AKI が発生する可能性がある. 他に, 横紋筋融解症, 凝固亢進と血管内皮炎を契機とした微小血栓塞栓症も AKI の発症に関係する.



**図 1 COVID-19 における急性腎障害**

COVID-19 における複数の病態が急性腎障害のリスクを高める. 血行動態, 炎症, アポトーシス促進性の肺の炎症, サイトカイン放出症候群, 凝固亢進の腎機能への影響, および臓器保護の治療選択肢を示す.

パンデミックの初期には、肺機能を維持するために抑制的な輸液が推奨されたが、現在では逆に AKI のリスクを高め、生存率の改善効果も低い可能性が認識されている。患者の水分バランスを最適に保つことが、肺機能を悪化させずに AKI のリスクを軽減する<sup>244)</sup>。AKI 患者では、腎毒性のある薬物の使用を控える（造影剤、NSAID、ACEi、ARB、利尿薬）。腎障害を合併する COVID-19 患者では、以下を注意して監視する：ネフローゼ症候群と同様の重度の体液過剰による肺間質性浮腫、免疫グロブリンの喪失による免疫不全、低アルブミン血症による循環不全、血漿中の薬物結合タンパクの欠乏による薬効低下、アンチトロンビン欠乏による血栓塞栓症。ネフローゼ症候群の合併症は毛細血管漏出症候群に類似しており、予防可能である。肺保護的人工換気は血行動態への影響を防いで、AKI のリスクを低下させる。

COVID-19 関連の腎炎を早期に検出し、毛細血管漏出症候群による呼吸不全のリスクを評価する目的で、以下のアルゴリズムが提唱された（図 2）<sup>245)</sup>。

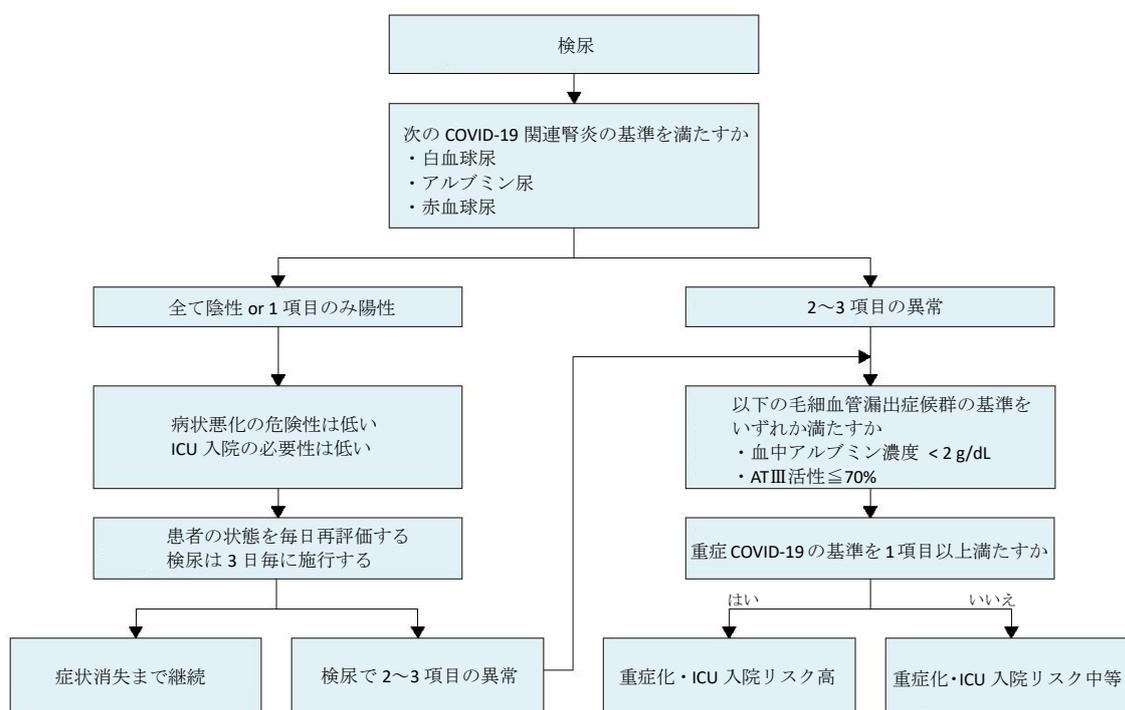


図 2 COVID-19 関連腎炎と毛細血管漏出症候群の早期発見のためのアルゴリズム

## 10. 神経系の症状

### 1) COVID-19 性神経症状の 3 カテゴリー

COVID-19 による神経症状は次の 3 カテゴリーに分類される<sup>246)</sup>。

- ・中枢神経系症状（頭痛、めまい、意識障害、運動失調、急性脳血管疾患、痙攣）
- ・末梢神経系の症状（味覚障害、嗅覚障害、視力障害、疼痛）
- ・骨格筋症状

最近の報告では COVID-19 患者の 36.4%（78/214）に神経学的症状が認められた。脳脊髄液中に SARS-CoV-2 が検出された症例も報告された。血中から血液脳関門を通過して、或いは鼻腔から篩骨の篩板を越えて、SARS-CoV-2 が脳に侵入する可能性があ

神経症状	全体 (n=214)	重症例 (n=88)	非重症例 (n=126)
全神経症状	36.4	45.5	30.2
中枢神経症状	24.8	30.7	20.6
めまい	16.8	19.3	15.1
頭痛	13.1	17.0	10.3
意識障害	7.5	14.8	2.4
脳血管障害	2.8	5.7	0.8
失調	0.5	1.1	0.0
痙攣	0.5	1.1	0.0
末梢神経症状	8.9	8	9.5
味覚障害	5.6	3.4	7.1
嗅覚障害	5.1	3.4	6.3
視力障害	1.4	2.3	1.8
神経痛	2.3	4.5	0.8
筋障害	10.7	19.3	4.8

る。脳のグリア細胞と神経細胞には ACE2 が発現しており、COVID-19 が直接感染する可能性がある<sup>247</sup>。ウイルスが神経細胞に侵入して増殖・出芽すると、炎症を認めなくても、神経損傷が起きる場合がある。ウイルス感染による過剰な免疫反応や、毛細血管内皮障害による脳出血も、神経障害の原因になる可能性がある。

神経障害は COVID-19 の病態を複雑にする。SARS-CoV が脳幹に広範に感染した例が報告されている。さらに一部のコロナウイルスは、肺や下気道の機械受容器や化学受容器からシナプス経路を介して、脳幹の心臓・肺中枢に拡がるのが証明されている。COVID-19 に Guillain-Barré 症候群が合併した例も報告されている<sup>248</sup>。重症の COVID-19 患者には自発呼吸が低下した患者が多いが、中枢神経系への感染や脳浮腫などの神経障害が急性呼吸不全の潜在的な原因になっている可能性がある<sup>249</sup>。

他の重症患者と同じく、COVID-19 の患者も、せん妄、錯乱、興奮、意識の変化、うつ病、不安症、不眠の症状を認める<sup>250</sup>。長期的には一般的な精神障害の出現に注意する必要がある。

## 2) 嗅覚異常と COVID-19

嗅覚異常が唯一の症状で他の症状がなかった COVID-19 症例が韓国、中国、イタリアから報告されている<sup>251,252</sup>。ドイツでは患者の 2/3、韓国では陽性判定例の 30%において、嗅覚消失が初発症状であった。原因不明の嗅覚消失、嗅覚鈍麻、味覚異常は、COVID-19 の初期症状かもしれない、と米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会が発表した<sup>253</sup>。嗅覚異常に気づかない COVID-19 患者が多く、また嗅覚異常は重症患者より軽症例に多いと考えられる。アレルギー性鼻炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎などの疾患がない患者の嗅覚消失、嗅覚鈍麻、味覚異常は、COVID-19 の可能性を疑う必要がある<sup>254,255,256</sup>。

【解説】ウイルス性上気道炎による嗅覚機能障害は、ウイルス感染後嗅覚異常症と呼ばれる。鼻粘膜上皮の損傷と中枢神経系への感染の波及が原因と考えられているが、正確な病因は不明である。欧米や日本の嗅覚クリニックにおいて、嗅覚異常の原因として次の割合が示された：ウイルス性の上気道感染症 (18-45%)、鼻・副鼻腔疾患 (7-56%)、頭部外傷 (8-20%)、毒物・薬物 (2-6%)、先天性喪失 (0-4%)。一般に、ウイルス感染後嗅覚異常症は女性に多く、中年以降に罹患しやすい。発熱、咳、呼吸困難などの症状は、嗅覚異常症の患者には少ない。

ウイルス感染後の嗅覚機能障害の患者の鼻分泌物からライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルスが分離されている。

COVID-19 による嗅覚異常の機序を示す MRI 像が報告されている (図)。嗅球 (青矢印) は正常だが、両側の嗅覚裂が炎症性に閉塞 (黄色矢印) している。この症例の鼻腔は内視鏡で正常で、鼻閉・鼻汁・味覚異常は認めていない (右上顎洞粘膜にわずかな肥厚が見られる)。

他にウイルス感染によって鼻腔蓋や嗅覚中隔の嗅覚受容細胞の神経上皮が損傷される機序も考えられている。

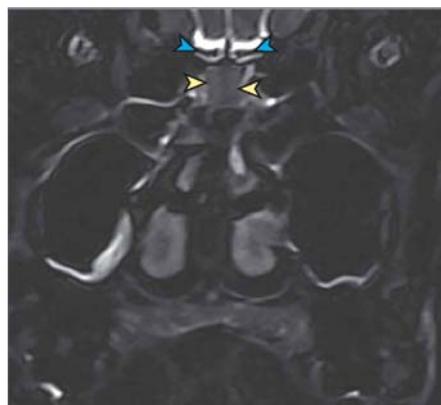


図 嗅覚消失例の鼻腔の 3D MRI T2 強調画像

## 3) COVID-19 と脳血管障害

SARS-CoV-2 感染による ARDS の治療中に、脳症、著明な興奮と混乱、皮質脊髄路兆候を認め、頭部 MRI を施行した 13 名のうち、2 名に急性脳梗塞が認められた<sup>257</sup>。これらの神経症状の原因が、重症疾患による脳症、サイトカイン脳症、薬剤性脳症、薬物離脱症状、SARS-CoV-2 感染に特有の脳症、のどれかを鑑別するには更にデータの集積が必要である。

### XIII 小児例と妊婦例

#### 1. 小児例

2020年1月28日から2月26日までに、SARS-CoV-2感染者と濃厚接触のあった、武漢の16歳未満の小児1391名のうち、12.3%に感染が確認された<sup>258)</sup>。感染児の年齢中央値は6.7歳であった。41.5%に発熱が見られ、他には咳と咽頭発赤を多く認めたが、ほとんどは軽度であった。無症候性も珍しくなく、15.8%には感染症状も肺炎の画像所見も認めなかった。7.0%に肺炎の画像所見を認めたが、感染症状はなかった。最も多い画像所見は両側の小さな結節性のすりガラス状陰影(32.7%)であった。リンパ球減少( $<1200/\mu\text{L}$ )を3.5%に認めた。3名が集中治療と侵襲的人工呼吸を必要とし、すべての患児に基礎疾患があった(水腎症、白血病で維持化学療法中、腸重積症)。死亡例は1名である(腸重積症の10ヶ月の乳児が多臓器不全で入院4週間後に死亡)。

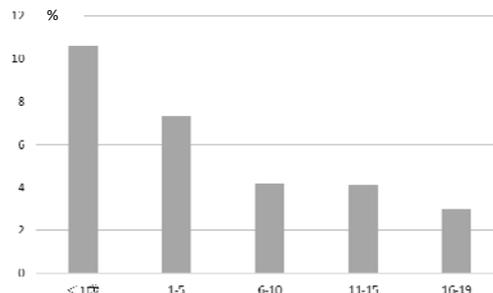


図1 小児 COVID-19 患者の重症・重体例の年齢別割合

中国における別の小児例の解析では( $n=2,143$ )、乳幼児には重症・重体例が10%弱認められた(図1)<sup>43)</sup>。

米国における COVID-19 症例のうち18歳未満は1.7%であった( $n=149,082$ , 2020年4月2日)<sup>259)</sup>。18歳未満が人口の22%を占めるのに対して、COVID-19の小児例の比率は少ない。小児は入院も少ない(5.7%-20%; ICU入院例0.58%-2.0%を含む)。入院は1歳未満の乳児例と基礎疾患のある小児が多かった。小児を含む、無症候性ないし軽症患者は、地域社会における COVID-19 の感染拡散に関与している可能性がある。

COVID-19小児例1065名(444名は10歳未満、553名は10-19歳)のメタ解析では、ほとんどが軽度の呼吸器症状(発熱、乾性咳嗽、倦怠感、無症状)で、通常は予後良好で、1-2週間以内に回復した<sup>260)</sup>。放射線学的特徴は主に気管支肥厚とすりガラス状陰影であり、無症状の患者にも認められた。重症は13カ月の幼児1例だけで、肺炎、ショック、腎不全を合併し、集中治療で回復した。0歳~9歳の小児に死亡例の報告はない。

イタリアから、COVID-19パンデミック以降に川崎病様の患者の月間発生率が、過去5年間の少なくとも30倍に増加したことが報告された<sup>261)</sup>。このパンデミック期の川崎病グループは以前のグループと比べて、年長(7.5歳 vs 3.0歳)で、呼吸器と胃腸症状、髄膜徴候、心血管系の徴候を多く認めた。このグループの80%がSARS-CoV-2抗体陽性で、白血球減少と著明なリンパ球減少、血小板減少、フェリチン増加、心筋マーカー上昇を認めた。このグループは心臓障害を認める川崎病ショック症候群や、MASの様な徴候を呈することがあり、免疫グロブリン投与に抵抗し、ステロイド投与を要する、より重篤な経過を示した。SARS-CoV-2は強力な免疫応答を誘発する毒性の強いウイルスであり、川崎病の誘因の1つである可能性がある。

小児 COVID-19 患者は、虫垂炎の様な発熱、腹痛、下痢、嘔吐などの症状を示すことがある<sup>262)</sup>。超音波検査では、腸間膜全体のリンパ節腫脹と脂肪組織の炎症像、回腸末端部の肥厚を認める(図2)。一部の患者は、血行動態が不安定になって、昇圧剤とICU治療が必要になる。非定型の川崎病と考えられる患者も認められる。病状が急速に悪化する可能性があるため、三次小児科センターへの転送を考慮する必要がある。

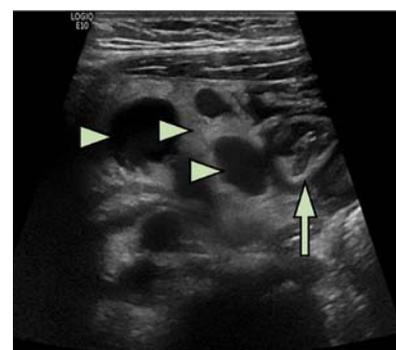


図2 腹痛を呈した小児 COVID-19 患者の超音波検査

腸間膜全体にリンパ節腫脹と腸間膜脂肪織の炎症(矢頭)、回腸末端の肥厚(矢印)が見られる。

鼻粘膜上皮を用いた ACE2 遺伝子発現の調査では、年少児

(4-9 歳) の ACE2 の発現が最も少なく、年長児 (10-17 歳)、若年成人 (18-24 歳)、成人 (≥25 歳) の順に次第に上昇した (図 3)<sup>263)</sup>。鼻粘膜上皮は SARS-CoV-2 の最初の感染部位の 1 つであり、少児に SARS-CoV-2 感染が少ない原因である可能性がある。

## 2. 妊娠中の感染

1) 妊婦の COVID-19 の臨床的特徴は、非妊婦とあまり変わらないようである。

2) 妊娠関連の合併症

後方視研究では、母体および新生児ともに、非感染例に比べて有害な合併症の増加はなく、転帰も変わらなかった。胎児仮死、早産、呼吸障害、血小板減症、肝機能異常などが報告されているが、SARS-CoV-2 感染と関係あるかどうか不明である。

3) 妊娠後期に COVID-19 肺炎を発症した 9 名の妊婦について、垂直感染による子宮内感染の証拠はなかった<sup>264)</sup>。そのうち 6 名において羊水、臍帯血、新生児の咽頭スワブ、母乳の SARS-CoV-2 検査を行ったが、すべて陰性であった。

4) COVID-19 の母親 6 人から生まれた新生児全員の血清と咽頭スワブの RT-PCR において、ウイルスは検出されなかった。しかし 5 名の血清でウイルス特異的 IgG 抗体、2 名で特異的 IgM が検出された。IgG 抗体は妊娠後期に母親から胎児に胎盤を介して受動的に移動するが、IgM は分子が大きく通常は胎児に移行しない。ウイルスが胎盤を通過して、胎児の胎内で IgM 抗体が産生された可能性がある<sup>265)</sup>。

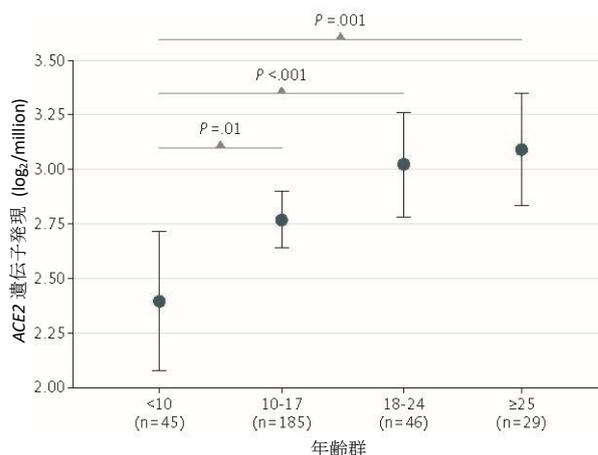


図 3 年齢別の鼻粘膜の ACE2 遺伝子発現

※COVID-19 は現在もパンデミックが進行中であり、その知見は日々更新されています。CDC の website など、信頼できる情報源を是非参照して下さい<sup>266)</sup>。不適切な記述がありましたら、是非ご連絡ください。

Ver1.0, MAR-06, 2020  
Ver2.0, MAR-13, 2020  
Ver3.0, MAY-7, 2020  
Ver3.3, MAY-26, 2020

## 参考文献

- 1) Parks JM, et al. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMcibr2007042
- 2) Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 3) Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, on behalf of the Chinese Centre for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. CCDC Weekly 2020; 2: 113–22.
- 4) Sethuraman N, et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259
- 5) Roche Molecular Systems. cobas® SARS-CoV-2. Qualitative assay for use on the cobas® 6800/8800 systems. 2020. <https://www.fda.gov/media/136049/download>
- 6) Corman VM, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- 7) Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect 2020; 9: 386–89.
- 8) Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature; 579: 270-3, 2020.
- 9) Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic Testing kits delivered by courier and digital tools combine to battle the COVID-19 outbreak. Nature biotechnology 2020. doi: 10.1038/d41587-020-00010-2

- 
- 10) Bao L, et al. Reinfection could not occur in SARSCoV2 infected rhesus macaques. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.13.990226
  - 11) Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
  - 12) Guo L, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa310
  - 13) Xiang F, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID19. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa461
  - 14) Kirkcaldy RD, et al. COVID-19 and Post infection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.786
  - 15) Pan Y, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
  - 16) Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
  - 17) To KK, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
  - 18) Hui KPY, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4
  - 19) Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
  - 20) Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  - 21) Cheung KS, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
  - 22) Young BE, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
  - 23) Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
  - 24) Lan L, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2783.
  - 25) Tang X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 2020. doi: 10.1093/nsr/nwaa036
  - 26) Stefanelli P, et al. Whole genome and phylogenetic analysis of two SARSCoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020: additional clues on multiple introductions and further circulation in Europe. *Euro Surveill* 2020; doi: org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000305
  - 27) Mallapaty S. How sewage could reveal true scale of coronavirus outbreak Wastewater testing could also be used as an early-warning sign if the virus returns. *Nature* 580, 176-177, 2020.
  - 28) van Doremalen N, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2004973
  - 29) Hoehl S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1278-80.
  - 30) Ng O-T, et al. SARS-CoV-2 infection among travelers returning from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2003100.
  - 31) Mallapaty S. Antibody tests suggest that coronavirus infections vastly exceed official counts. *Nature* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01095-0
  - 32) Bendavid E, et al. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.14.20062463
  - 33) Yong SEF, et al. Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5
  - 34) Sood N, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8279
  - 35) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html#kokunaihassei) [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/covid-19/9489-covid19-14-200309.html>
  - 36) Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.2648
  - 37) Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Provisional 7th Edition). in <https://www.chinalawtranslate.com/en/coronavirus-treatment-plan-7/>
  - 38) NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>
  - 39) Johns Hopkins University. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed April 29, 2020).
  - 40) Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7
  - 41) Onder G, et al. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683
  - 42) WHO. Report of the WHO–China Joint Mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). February 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
  - 43) Temte J. COVID-19: Does Age Matter? Practice Update. <https://www.practiceupdate.com/content/covid-19-does-age-matter/98218/73/24/3>
  - 44) Richardson S, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19

- 
- in the New York City Area. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
- 45) Cummings MJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2
- 46) Callaway E, et al. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-00758-2
- 47) Liu Y, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020. doi: 10.1093/jtm/taaa021
- 48) Li Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207, 2020.
- 49) Burke RM, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19: United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 245-246.
- 50) Vetter P. Clinical features of covid-19. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m1470
- 51) Zhang H, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9
- 52) Li R, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020. doi: 10.1126/science.abb3221
- 53) Yeo C, et al. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
- 54) BMJ Best Practice COVID-19
- 55) Linton NM, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med* 2020. doi.org/10.3390/jcm9020538
- 56) WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>
- 57) CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html?deliveryName=USCDC\\_511-DM19049](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html?deliveryName=USCDC_511-DM19049)
- 58) Jin YH, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- 59) Berlin DA, et al. Severe Covid-19 David A. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
- 60) Mao R, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- 61) Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. doi:10.1111/jdv.16387
- 62) Casas CG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases Running head: Cutaneous manifestations of COVID-19. *Br J Dermatol* 2020. doi: 10.1111/bjd.19163
- 63) WHO. COVID-19 therapeutic trial synopsis. Geneva: World Health Organization, Feb 18, 2020. [https://www.who.int/blueprint/prioritydiseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/prioritydiseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf)
- 64) Hiroshi Nishiura H, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020248>
- 65) Mizumoto K, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
- 66) Mizumoto K, et al. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infectious Disease Modelling;* 5, 264-270, 2020.
- 67) Baraniuk C. What the Diamond Princess taught the world about covid-19. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m1632
- 68) Zhiliang Hu, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science Chian* 2020.doi: 10.1007/s11427-020-1661-4
- 69) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査及び積極的疫学調査により報告された新型コロナウイルス感染症確定症例 287 例の記述疫学 (2020 年 3 月 23 日現在).
- 70) Mao B, et al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. *Lancet Digital Health* 2020. doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30109-6
- 71) Lusignan S, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6
- 72) Tostmann A, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020. doi: 10.2807/1560-7917
- 73) Qin C, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- 74) Hanley B. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020; 0: 1-4.
- 75) Li H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
- 76) Sise ME, et al. Case 17-2020: A 68-Year-Old Man With Covid-19 and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMcp2002418.
- 77) Schaller T, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8907
- 78) Simpson S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest: CT Findings Related to COVID-19. *J Thorac Imaging* 2020. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524.

- 
- 79) Chen H, et al. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.003
- 80) Pan F, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT during Recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- 81) American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. March 11, 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-PositionStatements/Recommendations-for-ChestRadiography-and-CT-for-Suspected-COVID19Infection>
- 82) Valette X, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30310-8
- 83) Zhao W, et al. Relation between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol*. 2020. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
- 84) Kanne JP, et al. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200527.
- 85) Bernheim A, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020. doi:10-1148/radiol.2020200463.
- 86) Ai T, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020. doi:10-1148/radiol.2020200642.
- 87) Chua F, et al. The role of CT in case ascertainment and management of COVID-19 pneumonia in the UK: insights from high-incidence regions. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30132-6
- 88) Gottlieb J. Community-Acquired Respiratory Viruses. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 213-218.
- 89) Bordi L, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill*. 2020. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170
- 90) Koo HJ, et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics* 2018; 38: 719-739.
- 91) Spellberg B, et al. Community Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients With Influenza-like Illnesses Presenting. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4958
- 92) Wang H, et al. Characteristic CT findings distinguishing 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) from influenza pneumonia. *Eur Radiol* 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06880-z
- 93) Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009324
- 94) Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4756
- 95) Leonard S, et al. Preliminary Findings of Control of Dispersion of Aerosols and Droplets during High Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for High Flow Nasal Cannula. *Chest* 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.043
- 96) CDC. Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>.
- 97) WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 6 Apr 2020. [https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novelcoronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novelcoronavirus-(2019-ncov)-outbreak).
- 98) Leung NHL, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine* 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2
- 99) Bae S, et al. Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients. *Ann Intern Med* 2020. doi:10.7326/M20-1342
- 100) Smith JD, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2016; 188: 567-574.
- 101) Bartoszko JJ, et al. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respi Viruses* 2020. doi: 10.1111/irv.12745
- 102) Ng K, et al. COVID-19 and the risk to health care workers: a case report. *Ann Intern Med* 2020. doi.org/10.7326/L20-0175
- 103) Brainard JS, et al. Facemasks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: a rapid systematic review. *medRxiv* 2020.04.01.20049528; 10.1101/2020.04.01.20049528.
- 104) MacIntyre CR, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open* 2015;5:e006577. 10.1136/bmjopen-2014-006577. 25903751
- 105) MacIntyre CR. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers[response]. *BMJ Open* 2020; 30. <https://bmjopen.bmj.com/content/>
- 106) Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 107) Shaker MS, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*.
- 108) Zhan M, et al. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005696
- 109) Treibel TA, et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic healthcare workers at London hospital. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31100-4
- 110) Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 23 aprile 2020*. April 24, 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_23-aprile-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_23-aprile-2020.pdf)
- 111) McCullers JA, et al. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 252–62.
- 112) Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a

---

descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.

- 113) Wu C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 114) Colaneri M, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020. *Euro Surveill* 2020. doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000460
- 115) Cox MJ, et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020. doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4
- 116) Kim D, et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020. Online: doi:10.1001/jama.2020.6266
- 117) Lin D, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* 2020. doi:10.1007/s11427-020-1668-5.
- 118) Ding Q, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25781.
- 119) Bhimraj A, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines).
- 120) Li G, et al. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020; 19, 149-150.
- 121) NIH. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. <https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>
- 122) Sanders JM, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
- 123) Belhadi D, et al. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038190
- 124) the LitCovid. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>
- 125) US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/>
- 126) Cai Q, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 127) Jack W, et al. Statistical review of Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial (Version 1.0). *Zenodo* 2020. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3734198>
- 128) Chen C, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
- 129) Du YX, et al. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020. doi: 10.1002/CPT.1844
- 130) Matsuyama M, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.11.987016
- 131) Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- 132) Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. 10.1056/NEJMoa2007016
- 133) Beigel JH, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- 134) Gao J, et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- 135) Tang W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020. Doi: 10.1101/2020.04.10.20060558
- 136) Sapp JL, et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol* 2020. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.003
- 137) Cao B, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa200128
- 138) Hung IFN, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4
- 139) Feldmann, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8
- 140) Actemra (tocilizumab). Prescribing information. Genentech, [https://www.actemrahcp.com/?\\_ga=2.137041460.509331555.1584929819-505112783.1584929819](https://www.actemrahcp.com/?_ga=2.137041460.509331555.1584929819-505112783.1584929819)
- 141) Casadevall A, et al. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020. doi: 10.1172/JCI138003.
- 142) Shen C, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
- 143) Zeng QL, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa228
- 144) Zhou W, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020. doi: 10.1038/s41392-020-0127-9. eCollection 2020.

- 
- 145) Shang L, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 395: 683-684.
- 146) LeTT, t al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5
- 147) Curtis, et al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4
- 148) Hamiel U, et al. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8189
- 149) Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America, 2020 ([https://www .idsociety .org/COVID19guidelines](https://www.idsociety.org/COVID19guidelines)).
- 150) Wilson KC, et al. Covid-19: Interim guidance on management pending empirical evidence: from an American Thoracic Society-led international task force. April 3, 2020 (<https://www .thoracic .org/ covid/ covid -19 -guidance.pdf>).
- 151) Cook TM, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020; 75: 785-99.
- 152) Murthy S, et al. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3633
- 153) Matthay MA, et al. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30121-1
- 154) Phua J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30161-2
- 155) Telias I, et al. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8539
- 156) Gattinoni L, et al. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE
- 157) Levi M, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. doi.org/10.1016/ S2352-3026(20)30145-9
- 158) Greenland JR, et al. COVID-19 Infection Implications for Perioperative and Critical Care Physicians. *Anesthesiology* 2020. doi: 10.1097/ALN.0000000000003303
- 159) Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- 160) Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 161) DeCapprio D, et al. Building a COVID-19 Vulnerability Index. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.16.20036723
- 162) Liang W, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
- 163) Chen R, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest* 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
- 164) Bhatraju PK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
- 165) Grasselli G, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- 166) Chen T, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m1091
- 167) Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-4.
- 168) Ledford H. How does COVID-19 kill? Uncertainty is hampering doctors’ ability to choose treatments. *Nature* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01056-7
- 169) Remy KE, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30217-4
- 170) Yang Y, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
- 171) Cavalli G, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020. doi.org/10.1016/ S2665-9913(20)30127-2
- 172) Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
- 173) Jin-jin Zhang, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14238
- 174) Madjid M, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
- 175) Guo T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- 176) Fang L, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- 177) Vaduganathan M, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMs2005760
- 178) Patel AK. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers What Is the Evidence? *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812

- 
- 179) Peng YD, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020. doi: 10.3760/cma.j. cn112148-20200220-00105
- 180) Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m1086.
- 181) Sodhi M, et al. Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded? *Chest* 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.040
- 182) Bornstein SR, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. doi.org/10.1016/ S2213-8587(20)30152-2
- 183) Hussain A, et al. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142
- 184) Fadini GP, et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020. Doi: 10.1007/s40618-02001236-2
- 185) Kass DA, et al. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)31024-2
- 186) Xiao Y, et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30080-7
- 187) Bhoori S, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi.org/10.1016/ S2468-1253(20)30116-3
- 188) Webb GJ, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19 colleagues. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/ S2468-1253(20)30125-4
- 189) SECURE Cirrhosis registry see [https:// covidcirrhosis.web.unc.edu](https://covidcirrhosis.web.unc.edu)
- 190) National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: dialysis service delivery. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng160>
- 191) John Willan J, teal. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol* 2020. doi: 10.1111/bjh.16620
- 192) the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, COVID-19 Resource Community, <https://www.astct.org/communities/publichome?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5>
- 193) The European Society for Blood and Marrow Transplantation, COVID-19 and BMT, <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
- 194) Monteleone G, et al. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol* 2020. doi.org/10.1016/ S2665-9913(20)30092-8
- 195) the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. <https://rheum-COVID.org/>
- 196) Wenhua Liang W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet oncology*, 2020; 21, 335-337.
- 197) Yu J, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncology* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980
- 198) <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
- 199) National Comprehensive Cancer Network: How to Manage Cancer Care During COVID-19 Pandemic. <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>
- 200) <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer>
- 201) The Society of Surgical Oncology. COVID-19 Resources, <https://www.surgonc.org/resources/covid-19-resources/>
- 202) The US National Cancer Institute, Coronavirus Guidance, [https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/corona\\_virus\\_guidance.htm](https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/corona_virus_guidance.htm)
- 203) guidance from the American Society of Radiation Oncology, COVID-19 Recommendations to Radiation Oncology Practices, <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>
- 204) <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/>
- 205) Marini JJ, et al. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6825
- 206) Lang M, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4
- 207) Chaomin Wu, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 208) Ziehr DR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. doi: 10.1164/rccm.202004-1163LE.
- 209) Spagnolo P, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30222-8
- 210) George PM, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/ S2213-2600(20)30225-3
- 211) Tavazzi G, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020. doi:10.1002/ejhf.1828
- 212) Bangalore S, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009020
- 213) Christopher H, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Bayl Univ Med Cent Proc* 2018; 31: 419–23.
- 214) Shi S, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- 215) Oudit GY, et al. SARS-corona virus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J*

---

Clin Invest 2009; 39: 618–625.

- 216) Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- 217) Jose RJ, Et al. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- 218) Tang N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.14768
- 219) Wang T, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5
- 220) Klok FA, et al. Confirmation of the High Cumulative Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thromb Res* 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
- 221) Endeman H, et al. Progressive respiratory failure in COVID-19: a hypothesis. *Lancet Infect Dis* 2020. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30366-2
- 222) Litjens JF, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID19 patients. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/JTH.14869
- 223) Zhang Y et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2007575
- 224) Bowles L, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2013656
- 225) Sapey E, et al. Simvastatin Improves Neutrophil Function and Clinical Outcomes in Pneumonia. A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 ; 200: 1282-1293.
- 226) McGonagle D, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- 227) Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. doi:10.1111/jth.14860.
- 228) Zhang C, et al. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
- 229) Fan Z, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002
- 230) Jin M, et al. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020. doi: 10.3201/eid2607.200445
- 231) Bangash MN, et al. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4
- 232) Mao R, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30076-5
- 233) Gu J, et al. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
- 234) Pan P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study.
- 235) Wan Y, et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30118-7
- 236) Wei X-S, et al. Diarrhea is associated with prolonged symptoms and viral carriage in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2020. doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.030
- 237) Jin X, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus- infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
- 238) SECURE-IBD. <https://covidibd.org/>
- 239) Bhayana R, et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology* 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201908
- 240) Naicker S, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
- 241) Mahase E. Covid-19: increasing demand for dialysis sparks fears of supply shortage. *BMJ* 2020. doi: 10.1136/bmj.m1588
- 242) Ronco C, et al. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0
- 243) Hirsch JS, et al. Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
- 244) NHS England. Clinical guide for acute kidney injury in hospitalised patients with COVID-19 outside the intensive care unit during the coronavirus pandemic. Version 1. 14 April 2020. [www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0299-acutekidney-injury-in-hospitalised-patients-with-covid-19-outside-icu.pdf](http://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0299-acutekidney-injury-in-hospitalised-patients-with-covid-19-outside-icu.pdf).
- 245) Gross O, et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31041-2
- 246) Mao L, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500
- 247) Baig AM, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- 248) Toscano G, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009191
- 249) Li YC, et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med*

---

Virology 2020. doi: 10.1002/jmv.25728.

- 250) Rogers JP, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
- 251) Giacomelli A, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa330
- 252) <https://www.entuk.org/>
- 253) <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources>
- 254) Spinato M, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6771
- 255) Donovan JO, et al. What is the evidence for anosmia (loss of smell) as a clinical feature of COVID-19-Oxford COVID-19 Evidence Service 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-for-anosmia-loss-of-smell-as-a-clinical-feature-of-covid-19/>
- 256) Worcester S. Reports increasingly suggest anosmia/hyposmia can signal early COVID-19 infection. *The Hospitalist* 2020. <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/219556/coronavirus-updates/reports-increasingly-suggest-anosmia/hyposmia-can>
- 257) Helms, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2008597
- 258) Lu X, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005073
- 259) CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children? United States, February 12-April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4e>
- 260) Castagnoli R, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
- 261) Verdoni L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- 262) Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30165-6
- 263) Bunyavanich S, et al. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8707
- 264) Chen H, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- 265) Zeng H, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4861
- 266) CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Information for Healthcare Professionals. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fguidance-hcp.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fguidance-hcp.html)