

◎新型コロナウイルス 2019 (COVID-19)

【最終アップデート：2020.05.19】(以下、全体をアップデート)

2020年4月時点で指定感染症となっている。緊急事態宣言が4月7日に都市部に、4月16日に日本全国に出された。5月19日時点でも一部の都道府県で宣言が延長されている。

ウイルス学：

- ・コロナウイルス（王冠を意味する）には感冒の原因になる4種類に加え、SARS, MERSが知られていた。新型コロナウイルス2019は、新しく見つかった7つ目のコロナウイルスである。
- ・SARS-CoV2と命名され、このウイルスによる感染症がCOVID-19。
- ・ACE2レセプターを介して感染する。
- ・L, S型が確認されており、当初のウイルスはL型。
- ・現在L型が7割、S型が3割を占めるが、臨床的な違いは不明。
- ・5つの表現型があり、表現型4は肺コンプライアンスが低下せず、肺血栓症で重症化。表現型5は肺障害によりコンプライアンスが低下して重症化に関わる（Eur Respir J 2020 ; 55 : 2001028. PMID : 32341111）。

疫学：

- ・2019年末に中国の武漢を発端に中国各地、日本、韓国、イタリア、イラン、欧州、米国など世界各地に感染拡大し（2020年4月時点）、WHOもパンデミックと認定。中国での発生は減少しているが、欧州、米国で大流行。
- ・コウモリなど動物を起源であると推定されているが、主な感染様式は接触飛沫感染によりヒトからヒトに感染する。ネコからネコへの感染が明らかになった（N Engl J Med 2020 May 13. PMID : 32402157）。イヌやネコからのヒトへの感染も否定できないため、CDCは感染者とペットとの接触を避けるよう推奨。
- ・現時点で空気感染は確認されていない（Emerg Infect Dis 2020 Apr 2 ; 26. PMID: 32240078）。糞口感染や血液を介した感染の可能性も低いと推定されている。
- ・8割の感染者は他人への感染を起こさず、一部の患者が感染を拡大させる。
- ・クルーズ船、屋形船、ライブハウスなど集団感染の事例から、密閉、密集、密接の「3密」と呼ばれている閉鎖空間のクラスター感染が懸念されている。家族内感染もリスクで7~10%ほどとの報告がある。

- ・潜伏期間は2～7日。平均4日 (N Engl J Med 2020 Feb 28. PMID : 32109013), 11.5日に97.5%で発症。最大14日を見積もる。
- ・発症2～3日前から感染性があることがわかってきた。発症0.7日前が最も感染性が高い (Nat Med 2020 ; 26 : 672-5. PMID : 32296168) 。発症6日以降での感染はなかったという報告 (JAMA Intern Med 2020 May 1 ; e202020. PMID : 32356867)
- ・ウイルスは進行期よりも、感染初期に上気道から検出される (Nature 2020 Apr 1. PMID : 32235945) ため、初期のほうが感染性が高いかもしれない。
- ・ウイルス量は1週間ほどで減少していく。10日ほどで消失して行くという報告もあれば、24～42日検出されるという報告 (Clin Infect Dis 2020 Apr 19. ciaa460. PMID : 32306036) 。自検でも長期ウイルス陽性が続くようである。
- ・ウイルス PCR の検出が必ずしも感染性があるというわけではなく、PCR 定量とウイルスの感染性とも相関ははっきりしていない。実際に、発症9日目以降にウイルス培養が陽性となった症例はなかった、特に呼吸器検体で PCR 10^6 コピー/mL 未満であると感染性のあるウイルスは検出されない (Nature 2020 Apr 1. PMID : 32235945) と報告。PCR 陰性による隔離解除はベッドが空かないなど医療資源の浪費につながるため、早急に見直される必要があると筆者は考える。
- ・基本再生産数は1.3～2.5 (麻疹は12～18, SARS は3, インフルエンザは1～2) 。中国の報告で2次感染は濃厚接触者の1～5%, 米国の報告で0.45% (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 : 245-6. PMID : 32134909) 。
- ・80%は軽症にとどまる。およそ半数で肺炎を起こし、14%程度で重症化し、5%でショック、呼吸不全、多臓器不全。集中治療を必要とする症例では死亡率は5割になる (JAMA 2020 Feb 24. PMID : 32091533) 。
- ・平均的な死亡率は0.7%～高くて2%。イタリアで7.2%。ただし80歳以上の高齢者では15%程度の死亡率と高い。死亡者の8割以上が65歳以上 (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 : 343-6. PMID : 32214079) 。
- ・死亡率の違いについてPCR件数を理由にする動きがあるが、必ずしも相関していない。検査件数が少ない国や死亡率が低いところもある。年齢、合併症、人種差、医療体制、貧困などさまざまな要因があり、単純に比較できない。イタリアでは平均年齢が高く、2.7個の既往や合併症を有していた (JAMA 2020 Mar 23. PMID : 32203977) 。
- ・今後、抗体保有率がわかると真の死亡率の推定につながるかもしれない。
- ・無症候のウイルス保有率は不明であるが、無症候陽性者13名のうち10名が1週間以内に症候性になるという報告もある (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 : 377-81. PMID : 32240128) 。日本におけるクルーズ船の感染では17%でウイルスが陽性であったが、半数で診断時は無症状。ニューヨークでの妊婦のスクリーニングで無症状の妊婦14%でウイルスが陽性 (N Engl J Med 2020 Apr 13. PMID : 32283004) 。ただし日本産婦人科医会は、ある一定の確率で無症状でも感染している妊婦がいることを考え

て、とりうる最も重要な対策は自分たちが感染防御を徹底して行うことであるとして、PCRのスクリーニングを推奨していない。

- ・死亡者の多くが高齢者、心疾患や糖尿病、肥満、悪性腫瘍、慢性腎臓病、肝疾患などを有している。喫煙もリスク因子（medRxiv 2020 April 16. PMID：32399563）。
- ・ACE阻害薬やARBがウイルスが感染するACE2レセプターの増加のため重症化リスクになるという仮説もある（Lancet Respir Med 2020；8：e21. PMID：32171062）が、明らかな関与は認められていない（N Engl J Med 2020 May 1. PMID：32356627）。中止による心疾患、腎不全増悪による死亡率上昇する懸念から推奨されない。
- ・米国の療養施設での死亡率は34%（N Engl J Med 2020；382：2005-11. PMID：32220208）。高齢者施設や病院内での脅威である。
- ・小児の発症者や重症者は少ない。10名の小児患者の経過では発症しても24時間以内に解熱し呼吸不全はなし（Clin Infect Dis 2020；ciaa198. PMID：32112072）。
- ・妊婦での重症化や先天性感染のリスクは今のところ確認されておらず、羊水、新生児からのウイルス検出なし（Lancet 2020；395：809-15. PMID：32151335）。

臨床症状：

- ・ウイルス感染に引き続く、免疫反応と血栓形成を引き起こし重症化や多彩な病態に関わっていることがわかってきた。剖検例で高率に肺塞栓症が死因として確認された（Ann Intern Med 2020 May 6. PMID：32374815）。
- ・初期には2割で38°C未満の微熱。そもそも4割ほどしか発熱しないことも多いものの、肺炎があれば経過のなかで9割に発熱あり（N Engl J Med 2020 Feb 28. PMID：32109013）。
- ・咳81%、息切れ31%と呼吸器症状が主体（Lancet 2020；395：497-506. PMID：31986264）。加えて、筋肉痛や倦怠感。喀痰、鼻汁、咽頭痛は目立たない。結膜炎も報告。
- ・消化器症状（下痢13%、嘔吐10%、腹痛9%）はまれに見られ、便からウイルスも排出される（Gastroenterology 2020 Apr 3. PMID：32251668）。
- ・初期は感冒と区別がつかない。接触歴がない場合には経過が感冒より長いことで疑う。
- ・およそ34%で無臭または味覚の低下、両方19%がみられる（Clin Infect Dis. 2020； PMID 32215618）。味覚・嗅覚消失に加え、発熱、持続する咳、疲労感、下痢、腹痛、食欲消失の組み合わせで感度は低いが、特異度86%（Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020 May 5；cebp.0606.2020. PMID：32371551）。イタリアの報告

では64%で見られるが、嗅覚味覚だけの異常は3%しかない (JAMA 2020 Apr 22 ; e206771. PMID : 32320008)。

- ・他のウイルスでも認められるため特異的ではないものの、鼻汁がなく無臭がある場合や、他の症状と合わせて認められれば診断に有用かもしれない。
- ・まれに発疹も生じ、所見は紅斑、蕁麻疹様、水痘様とさまざま (Lancet Infect Dis 2020 May 18 ; S1473-3099(20)30402-3. PMID : 32437697)。四肢末端に霜焼け様の発疹 (COVID toe) を最近、筆者は経験した。血小板減少性紫斑病の報告もある (N Engl J Med 2020 ; 382 : e43. PMID : 32294340)。欧米で川崎病様症状の患者の増加も指摘されている。
- ・重症化のパターンは発症から7日くらいの経過で症状が増悪する。5日くらいで息切れが出現して、数日のうち重篤な呼吸不全、ARDSになる (N Engl J Med 2020 ; 382 : 1199-1207. PMID : 31995857)。
- ・肺炎の回復には2週間程度、重症なら3~6週間要する。ARDSのリスクも高齢、高血圧、糖尿病。
- ・呼吸不全の次に心血管イベントが多い。ICUの患者で1/3に心筋障害を起こし不整脈、ショックの合併 (JAMA 2020 ; 323 : 1612-4. PMID : 32191259)。
- ・深部静脈血栓、肺塞栓、心筋梗塞、四肢の塞栓など血栓塞栓症状も引き起こす。重症例において脳症や脳梗塞により意識障害や錐体外路兆候も起こす (N Engl J Med 2020 Apr 15 ; NEJMc2008597. PMID : 32294339)。Guillain-Barré症候群の報告もある (N Engl J Med 2020 Apr 17 ; NEJMc2009191. PMID : 32302082)。

診断：

●血液検査

- ・白血球数は90%が正常から低下し、リンパ球数は35%で低下する。初期から白血球数が増加している場合は可能性が低い。
- ・CRPは多くは5 mg/L程度上昇する。あまりに高い場合は可能性が低いかもしれない。
- ・プロカルシトニン6%でしか上昇しないため、除外診断に有用な可能性がある。
- ・肝障害は35%、腎障害は初期にはまれ (Lancet 2020 ; 395 : 497-506. PMID : 31986264)。
- ・LDHはたいてい上昇し、Dダイマー、WBC増加、リンパ球減少、フェリチン上昇と共に重症化のマーカーになりうる (JAMA 2020 Feb 7. PMID : 32031570)。
- ・診断時のLDH (365 U/L)、CRP (4.12 g/L)、リンパ球減少 (14.7%) で9割の死亡を予測できる (N Engl J Med 2020 May 13. PMID : 32422057)。

- ・抗リン脂質抗体の検出 (N Engl J Med 2020 ; 382 : e38. PMID : 32268022) では、aPTT が延長する患者で高率 (91%) に検出されるが、抗凝固療法は禁忌ではないのではないか (N Engl J Med 2020 May 5 ; NEJMc2013656. PMID : 32369280) 。

●画像診断

- ・胸部 X 線は初期には異常を捉えにくい。胸部 X 線異常は発症から 10 日ほどが最も顕著と遅れる。肺炎の疑いが残ればしっかりした感染予防策のもとで胸部 CT を検討する。
- ・胸部 CT は症状が顕在化する前や PCR 陰性でも病変が検出されることがある (Radiology 2020 Feb 12 : 200343. PMID : 32049601) 。ただし無症候者に CT 異常陰影があってもそのほとんどで重篤にはならず、すべての症例で回復している (J Infect Dis 2020 ; 221 : 1770-4. PMID : 32179910) ことから、無症候者への CT は勧められない。
- ・米国、日本の放射線学会ともに CT におけるスクリーニングを推奨していない。
- ・初期の胸部 CT の典型像は下葉優位に胸膜直下がスぺアされた両側スリガラス陰影や斑状陰影である (Radiology 2020 Feb 13 : 200370. PMID : 32053470) 。重症例では発症 10 日ほどが最も悪く見える胸水やリンパ腫脹胸膜肥厚はまれな所見。ただし画像診断は初期には片側であったり、進行すると ARDS になり非特異的。典型例は存在するものの、除外は困難画像だけで判断しない。
- ・胸部 CT は PCR 陽性例での感度 97%だが、特異度は 25%と低い (Radiology 2020 Feb 26 : 200642. PMID : 32101510) 。ゆえに、他のウイルス肺炎、*Pneumocystis* 肺炎、他の間質性肺炎との鑑別を要する。

●ウイルス学的検査

- ・咽頭よりも鼻咽頭のほうがウイルス量が多い (N Engl J Med 2020 ; 382 : 1177-9. PMID : 32074444) ため、鼻咽頭スワブまたは喀痰の PCR をエアロゾル対策のもとで採取。スワブでの検体採取の際は、少し頭部を後方に反らして目を閉じてもらう (N Engl J Med 2020 Apr 17. PMID : 32302471) 。
- ・気道検体が取れない場合には便や尿も検体になる。誘発喀痰検査は感染対策の観点から行わない。検出率は BAL が最も優れ、下気道>上気道=便。尿は低い (JAMA 2020 ; 323 : 1843-4. PMID : 32159775) 。しかし、BAL は感染予防から優先されない。
- ・唾液 1~2 mL の採取で鼻咽頭 PCR 陽性者の 84.6%で検出できた。感染曝露のリスクが少ない検体として期待できる (J Clin Microbiol 2020 Apr 21. PMID : 32317257) 。
- ・ウイルスは病初期でも多く検出。排出期間は軽症では 10 日程度だが、重症度により 8~37 日検出される (Lancet 2020 ; 395 : 1054-62. PMID : 32171076) 。しかし、ウイル

スの検出が必ずしも感染性を有するというわけではない。感染は発症前から発症5日で多くは起こり、ウイルスの検出にかかわらず、発症6日以降の感染は認められていない (JAMA Intern Med 2020 May 1 ; e202020. PMID : 32356867)。

- ・ウイルス量と重症度もかならずしも相関しない (Lancet Infect Dis 2020 ; 20 : 565-74. PMID : 32213337)。
- ・検査のタイミングは、感染直後は偽陰性率が高い。発症3日目が最も偽陰性が少ない (Ann Intern Med 2020 May 13. PMID : 32422057)。感染から7日、発症3日が検査の目安か。
- ・封じ込めのフェーズが過ぎた場合、重症者や死亡者を減らすことが目標となる。疫学調査の目的を除き、接触や暴露のない無症状者のウイルス PCR 検査は行うべきでない。軽症者については検査キャパシティと陽性者のホテルなどの隔離受け入れ態勢による。検査閾値は流行状況にもよる。ICU レベルの原因が不明な重症肺炎や呼吸不全、発熱、上下気道症状を呈しており、14日以内に患者との濃厚接触、曝露歴がある、高齢者や慢性基礎疾患があるもの、医療従事者を優先 (IDSA)、入院患者や症状のある医療従事者を優先し、無症状者は優先しない (CDC)。
- ・IDSA 診断のためのガイドラインでは、臨床症状がある患者では積極的な検査を推奨。しかし有病率が低い (このガイドラインでは有病率 10%を高い、2%未満を低いとしている) 地域では入院する無症状者の検査は推奨していないが、免疫不全者では推奨。
- ・ウイルス PCR の診断精度はそれほど高くないと考えられており、検査陰性で本疾患を否定できないばかりか、陽性で確定しても有用な治療法は確立していない。検査陰性により感染防御がおろそかになるリスク、検査をすることでかえって感染が拡大するリスク、患者集中による医療施設の疲弊、一定数に生じるであろう偽陽性による混乱、検査コストの問題などデメリットも大きい。実際に明らかなウイルス肺炎像を呈しても、初期の PCR は陰性でも、のちに PCR が陽性となりうる (Radiology 2020 Feb 12. PMID : 32049601)。重症例で疑いが強ければ、PCR 検査は繰り返してもよいと考える。気道検体を複数箇所採取してもよい。1回では 51%しか陽性にならず、3回目で 11%陽性になる (Clin Infect Dis 2020 Feb 29 ; ciaa199. PMID : 32109279)。疑いが低ければ1回で良い。
- ・IgM 抗体は 12 日目、IgG 抗体は 14 日目ほどで検出可能 (Clin Infect Dis 2020 Mar 28 ; ciaa344. PMID : 32221519)。初期の抗体検査の感度は低く、他のコロナウイルスとの交差反応もあるため、早期診断には向かない。PCR 検査陰性の最近の既往や過去の既往を調べることができるだろう。抗体はある程度の感染防止効果が期待できるが、どのくらいの感染防止効果と持続期間があるのか不明である。
- ・市販の PCR キットや、ウイルス抗原検査は開発途上であり、通常の PCR より感度が低いと推定されるため使用は推奨されない。
- ・ウイルス培養は感染リスクから推奨されない。

- ・他のウイルスとの共感染の報告 (Emerg Infect Dis 2020 ; 26 : 1324-6. PMID : 32160148) 。肺炎球菌との共感染も筆者は聞いている。1つ見つけて安心しない。ただし、初期は純粋なウイルス肺炎で、細菌感染の合併率は低い (Lancet 2020 ; 395 : 1054-62. PMID : 32171076) 。いずれにしても、だからこそ標準予防策は常に継続する姿勢が大切。ガードを下ろすな！

治療：

- ・確立した有効な治療はない (IDSA ガイドライン (http://www.natap.org/2020/COVID/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-4.13.2020-0439-pm-edt.pdf)) 。
- ・試験管内の効果から、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル、remdesivir (Lancet 2020 ; 395 : 497-506. PMID : 31986264) ，クロロキン，トシリズマブが期待されている
- ・診断未確定の軽症者の場合には、可能な限り自宅静養経過観察とする。
- ・マイコプラズマや細菌性肺炎、*Pneumocystis*肺炎のように有効な治療の確立している疾患を見逃さない。軽症の肺炎は極力入院させず、可能な限り、外来治療を行うほうが良い。
- ・原因不明の肺炎は初期から接触飛沫予防策のもとで、インフルエンザや市中肺炎として経験的治療を開始しつつ、ウイルスPCRを待ち、結果が陽性となり、病状が進行し、重症化するようであれば、シクレゾニド、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビルの投与を検討することになるだろう。とにかく、最初からガードを固め、ガードを下ろすな！
- ・喀痰培養が陰性かつ臨床経過から細菌感染の可能性が乏しければ、抗菌薬はいったん中止を検討。
- ・重症患者ではおそらくサイトカインストームによる微小血管障害が起き、血栓塞栓症が多いため予防的な凝固療法を行う。Dダイマーの6倍以上の上昇がある場合にヘパリンを投与すると死亡率を下げる (J Thromb Haemost 2020 Apr 15. PMID : 32294289) 。凝固療法を実施するほうが生存期間が延びるうえ、人工呼吸を要する場合には死亡率も低下 (J Am Coll Cardiol 2020 May 6. PMID : 32387623) 。
- ・血栓症が起きれば治療量に増量する。
- ・予防的凝固療法は血栓症を抑制しない (Thromb Res 2020 Apr 30. PMID : 32381264) 。ICUでは57%で血栓症が発生し、早期からの治療量の凝固療法が必要かもしれない。

- ・ NSAIDs は理論上で悪化のリスクとなるが、裏打ちされた臨床試験はない。対症療法はイブプロフェンを避けてアセトアミノフェンの処方が無難 (BMJ 2020 Mar 17 ; 368 : m1086. PMID : 32184201) 。筆者も腎障害や消化管出血のリスクを考えると使用を推奨しない。
- ・ 2次細菌感染は10%ほど。重症化の際には院内肺炎に準じて抗菌薬投与を検討する。インフルエンザの様に黄色ブドウ球菌, MRSA 感染が増えるのかは不明。
- ・ 重症例では ARDS に準じた呼吸管理, さらには症例により施行可能な施設で ECMO を行う。ネーザルハイフローは酸素マスクと同程度の感染リスクであり, 患者にマスクを使用して使用できる (Eur Respir J 2020 ; 55 : 2000892 : 32299867) 。
- ・ 非侵襲的陽圧換気はマイルドな ARDS だけに嚴重な感染予防策のもとで行うべき (Lancet Respir Med 2020 ; 8 : 518-26. PMID : 32203711) 。ネブライザーの使用も極力避ける。

●効果が期待される薬剤

- ・ 筆者は重症例を除き対症療法。入院例は予防量の抗凝固療法。重症例では remdesivir, トシリズマブ, ステロイド, 抗凝固療法がよいかと今のところ考えている。
- ・ 主にウイルスの侵入作用点を阻害するもの, ウイルスの RNA 複製を阻害するもの, 免疫反応を阻害するものに分かれる。

1.ステロイド

- ・ 吸入ステロイドの1つシクレゾニドは, 抗ウイルス活性があり期待されている。他の吸入ステロイドにはその効果はない。
- ・ ステロイドの全身投与は効果が証明されておらず, MERS においてウイルスの排出が遅延したことも踏まえ推奨されていない。
- ・ IDSA ガイドラインにおいても全身ステロイド投与は臨床試験としての投与を除き, 推奨していない。
- ・ ただし昇圧剤に抵抗するショックでのステロイド投与, 喘息発作やステロイドの投与継続が必要な病態であれば投与してよい。
- ・ COVID-19 に対しての直接のステロイドの効果は不明であるが, 中等症以上への3日間の0.5~1.0 mg /kg のメチルプレドニゾロン投与が死亡や重症リスクを下げるプレプリント報告がある。筆者は重症例へ短期間のステロイドを早期に使用している。
- ・ 処方例 : シクレゾニド 200 μ g を1日2回, 1回2吸入, 14日間

2.ロピナビル/リトナビル

- ・3 キモトリプシン様プロテアーゼを阻害することで抗ウイルス活性がある。
- ・重症肺炎に対する RCT は生命予後の改善を証明できず。ウイルス量の減少も差はないが、1 日ほど改善が速い。消化器症状による中断が多かった (N Engl J Med 2020 ; 382 : 1787-99. PMID : 32187464) 。
- ・ IDSA ガイドラインでも現時点では臨床研究として使用するよう提案。
- ・他のプロテアーゼ阻害薬 (ダルナビル) も現在、臨床試験が進行中。
- ・処方例：ロピナビル/リトナビル 2錠を1日2回、14日間 (薬剤相互作用に注意。HIV 検査陰性を確認)

3.クロロキンやヒドロキシクロロキン

- ・試験管内でウイルスの侵入を阻害する事による抗ウイルス活性があり、さらにサイトカインを抑制して免疫調整作用もある。
- ・クロロキンよりヒドロキシクロロキンのほうが抗ウイルス効果は高い。
- ・クロロキンやヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン併用はウイルス量の減少や画像の改善が期待できる報告 (medRxiv 2020) など、複数の有効性を示した報告があるが、研究の質は低く、死亡率に差があるかも不明。
- ・大規模な観察研究では人工呼吸回避、死亡リスクも減らさなかった (N Engl J Med 2020 May 7 ; NEJMoa2012410. PMID : 32379955) 。RCT が待たれるが、現時点で投与はためられる。
- ・ IDSA ガイドラインでは臨床研究としてのみ使用と提案。
- ・QT 延長、低血糖に注意して用いる。クロロキンは腎機能での調整は不要であるが、薬剤相互作用にも注意。妊婦には使用できるようである。
- ・QTc 延長のリスクからアジスロマイシンとルーチンに併用する必要はない。
- ・高用量のクロロキンは死亡率が高まり有害 (JAMA Netw Open 2020 ; 3 : e208857. PMID : 32330277) 。
- ・処方例：ヒドロキシクロロキン 400mg 2回を初回、以降は 200mg 12時間ごとを5～10日間

4.トシリズマブ

- ・ SARS や MERS にて IL 6 を中心としたサイトカインが放出されて重症化に関わるのではないかという推測から、IL 6 を阻害するトシリズマブにも効果が期待されている。
- ・ 死亡例の肺胞洗浄液で血漿の 10 倍ほどの IL6 の濃度上昇 (Ann Intern Med 2020 May 18. PMID : 32432518) から、重症化の要因と推定される。
- ・ トシリズマブの投与は、対照がないサンプルサイズの少ない観察研究で死亡率が低く報告されている (Lancet Respir Med 2020 ; 8 : 475-81. PMID : 32105632) 。
- ・ 明らかな感染症の増加は報告されていないが、アナフィラキシーや肝障害のリスクがある。
- ・ IDSA ガイドラインでは臨床研究としての使用を提案。
- ・ 非ランダム化試験であるが、重症例に対し入院 4 日以内にトシリズマブを 1 回投与することで、対称群 42%に対し、92%の生存率で、感染症の合併は起きなかった (Eur J Intern Med 2020 May 13. PMID : 32405160) 。筆者が最も期待している薬剤の 1 つ。

5. remdesivir

- ・ エボラや MERS, SARS, RS, ニパウイルスなど広域な RNA ウイルスへの活性があるヌクレオチド型抗ウイルス薬。米国 FDA は重症の入院例に緊急で承認。追って本邦でも承認された。
- ・ 重症 53 例への投与で 68%の改善と従来より低い 13%の死亡率であった (N Engl J Med 2020 Apr 10 ; NEJMoa2007016. PMID : 32275812) 。米国での RCT で死亡率に差はないが、回復を早めるという結果に対し、中国での RCT では死亡率、臨床症状、ウイルス量の減少ともに有意差なし (Lancet 2020 ; 395 : 497-506. PMID : 31986264) と、相反した結果となっている。現時点では有効性の期待できる薬剤ではあるが、劇的な効果はなさそう。
- ・ 副作用としては肝障害や消化器症状、静脈炎があり、シクロデキストリンが添加されているため VRCZ 同様に腎障害患者への投与に懸念がある。

6. リバビリン

- ・ RNA の複製を阻害して抗ウイルス活性があるが、試験管内のウイルス活性の比較では remdesivir やクロロキンより劣る。

7. ファビピラビル

- ・ RNA ポリメラーゼを阻害してウイルス複製を阻害する。

- ・ 新型インフルエンザやエボラ、SFTS など広いウイルスを抑制するが、COVID-19 にも有効な可能性がある。
- ・ ファビピラビル（アビガン®）は、中国の非重症例の非ランダム化試験で、ロピナビル/リトナビルよりウイルス消失と画像の改善が早かったと報告されている。
- ・ COVID-19 へ効果が期待される中国の抗インフルエンザ薬 arbidol との中・重症例への RCT で症状改善に有意差なし。ただし、中等症においてファビピラビルにより有意に症状が改善したという報告もある（medRxiv. Preprint posted March 27, 2020）。
- ・ 新型インフルエンザなどへ国が認めた場合のみ使用できる薬剤であり、明らかな催奇形性がある。高尿酸血症も生じやすい。
- ・ 現時点では臨床試験として使用。決して特効薬ではない。予防投与なども日常診療として行うべきではない。
- ・ 処方例：ファビピラビル 1,800mg 1 日 2 回を初回、以降は 800mg 1 日 2 回

8.回復血清

- ・ 5 名中 4 名で 3 日以内に解熱し、12 日以内に ARDS も改善した（JAMA 2020 ; 323 : 1582-9. PMID : 32219428）ため、効果が期待されている。

9.その他

- ・ BCG は結核以外に非特異的な免疫反応も引き起こすため、予防効果が期待されている。イスラエルの観察研究では予防効果は証明されなかった（JAMA 2020 May 13 ; e208189. PMID : 32401274.）。WHO も現時点での BCG 投与による予防を勧めていない。
- ・ VitC や IVIG の効果は現時点で不明。
- ・ インターフェロン β は COVID-19 への効果は不明であるが、MERS への試験管内、動物実験から効果がある可能性あり（J Infect Dis 2015 ; 212 : 1904-13. PMID : 26198719）。
- ・ メシル酸カモスタットは試験管内でウイルスの細胞内侵入を阻害するが、その投与量や投与方法、治療や予防の効果は不明。
- ・ 一部の線虫治療薬にも試験管内で抗ウイルス効果があるが、同様に臨床効果、投与方法も不明。
- ・ これらの薬剤において、本来の適応に対する薬剤の供給不足が懸念されるため、現時点では臨床試験目的でのみ使用すべきである。

予防：

- CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>) , 日本環境感染学会のガイドライン (http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide3.pdf) を参照。
- 若年既往のない患者の死亡率は低い。高齢者や既往のある患者の死亡率が高いことから、医療関連の感染の懸念が大きい。
- 医療従事者の感染死亡は、高齢な人で、開業医、救急医が多い (medRxiv. April 08, 2020) 。感染症専門医の死亡はいなかった。診療支援に湖北省に入った医療従事者の感染者もいなかった (N Engl J Med 2020 Apr 15 ; NEJMc2005696. PMID : 32294342) ことは、適切な感染予防策の遵守により感染は防げることを示唆している。
- 接触、飛沫感染予防策を行う。流水またはアルコールの手指衛生、顔を極力触らない、咳エチケットが大切。
- 市中において無症状者のマスク着用は感染予防のエビデンスに乏しく、不要なコストと必要時の供給不足を招くため CDC は推奨していなかったが、感染が蔓延し、十分な感覚が空けられない状況では布や縫製したマスクの使用を推奨した。医療従事者に温存するためサージカルマスクの使用は推奨していない。
- 症状がある患者とそのケアをするものはサージカルマスクを着用。採痰、気管内挿管、NPPV、気管支鏡実施、CPR などエアロゾル発生のある場合には N95 マスク、フェイスシールドを着用する。ただし物品が充分でない場合には N95 マスクは必須ではなくサージカルマスクで代用可。資源が枯渇すれば紫外線照射による再利用もやむをえない。また N95 マスクをサージカルマスクやフェイスシールドで覆うのも可。ウイルスは 72 時間しか生存できないと考えられるため、1 人に 5 枚の N95 マスクを 5 日間サイクルで毎日取り替え。
- 個人防護具の枯渇に対し、ガウンは撥水性であれば雨ガッパの代用、ゴーグルやフェイスシールドはアルコールによる消毒による再利用も考慮。ただし、N95 マスクのアルコール消毒は機能を低下させる懸念あり。
- 確定、疑い患者の入院加療の際には可能であれば陰圧個室。難しい場合には個室隔離として、適切な PPE (個人防護用具：手袋、ガウン、マスク、フェイスシールド) の着用とアルコール手指衛生を行う。また医療器具は専用とする。
- シューズカバーや二重手袋は必要としない。キャップも必須ではない。
- ウイルスは環境面で 2~3 日、エアロゾル内で 3 時間ほど生存 (N Engl J Med 2020 Mar 17. PMID : 32182409) 。症状のある感染者のさまざまな病院環境でウイルスが検出された (JAMA 2020 ; 323 : 1610-2. PMID : 32129805) が、ルーチンな清掃の後では検出されない。高度接触面の清掃消毒が必要。

- ・濃厚接触者は PCR 結果によらず 14 日間の健康観察，発症者の隔離予防の解除は，臨床症状の消失と 2 回の気道検体からの PCR 陰性が目安か。軽快後，48 時間後の PCR さらに 12 時間後の PCR 陰性で退院（厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き）。
- ・2020 年 5 月 1 日付で，厚生労働省は感染者の就業制限を，PCR 検査は必須でなく，療養開始から 14 日で解除し，証明書の提出は必要ないことを示している。
- ・CDC は検査によらず発症 10 日経過し 3 日以上症状消失も隔離解除の目安に提案している。筆者は病床の不足と検査負荷の問題から早期に検査ベースから，症状ベースの解除に移行されることを期待している。WHO は軽快から 2 週間。感染管理の責任者と相談のこと。
- ・COVID-19 の症状は症状出現前から感染性があるため，医療従事者のユニバーサマスクの実施が推奨。
- ・感染死亡者の対処について：遺体を非透過性納体袋に収容し，袋を閉じて消毒。遺族の面会では適切に処理された納体袋に触れる場合には特別な対策は不要。
- ・有効なワクチンは現時点ではない。現在，第 1 相臨床試験に含まれているワクチン候補は，メッセンジャー RNA ワクチンとアデノウイルスベクターベースのワクチンの 2 つ。初期ワクチンが利用可能になると推定される時期は，2021 年の初めから中頃？（JAMA 2020 Apr 6. PMID : 32250388）。
- ・今のところ曝露後の薬剤による予防で，効果の証明された薬剤はない。試験管内で効果が期待できても，有用性はもちろんその投与量や投与期間，また副作用リスクも不明である。
- ・医療従事者の暴露対応について：適切な感染予防策，PPE の着用があれば濃厚接触には該当しない。感染者との接触は症状出現から 2 日前から隔離解除までの間に 1 m 以内 15 分以上の接触と定義。濃厚接触者は 14 日間の就業制限と健康観察が望ましい。その間に有症状となれば PCR 検査を行う。

免疫について（JAMA 2020 Apr 6. PMID : 32250388）：

- ・再感染するのか，免疫がどのように得られるのかよくわかっていない。SARS でのデータでは感染後 4 か月に抗体はピークとなり，その後 3 年かけて低下。
- ・COVID-19 では IgM は 5 日ほど，IgG は 14 日ほどで上昇するが，長期的な免疫反応のデータはなく，現時点では免疫を担保する抗体値は確立していない。
- ・再び PCR が陽性になったと報告されているものは再感染か，偽陰性だったものが陽性化したのか区別できていない。他のコロナウイルスやアカゲザルの実験の知見からはすぐに再感染は起きないのではないだろうかと推定。