

◎新型コロナウイルス2019 (COVID-19)

【最終アップデート：2020.07.13】（以下、全体をアップデート）

主なアップデート項目：

- ・ JAMAの総説 (JAMA 2020 Jul 10. PMID : 32648899) を全体的に反映。
- ・ 治療薬について (ファビピラビル, ステロイド, ナファモスタットなど)。
- ・ 空気感染の懸念について。
- ・ 後遺症について。
- ・ 妊婦の重症化リスクについて。

こちらも参考に！：

- ・ 岡 秀昭『Dr. 岡の感染症ディスカバリーレクチャー 新型コロナウイルスCOVID-19特講』（中外医学社, 2020年7月）
- ・ 岡 秀昭『医大病院感染症専門医式 消毒術 家庭の完全マニュアル』（文響社, 2020年6月）

- ・ 2020年7月時点で指定感染症となっている（原則、感染患者の入院勧告・処置が行われるが、地域の流行状況により宿泊施設や自宅療養となる）。
- ・ 4月7日に都市部に緊急事態宣言、4月16日に全国に宣言が出されたものの、5月29日に第1波が収束傾向となり、緊急事態宣言は取り消された。現在、第2波が警戒されているが、北九州では第2波が起き、東京でも感染流行は収まっていないどころか、若年者を中心に感染拡大傾向である。

ウイルス学：

- ・ コロナウイルスは一本鎖のエンベロープのあるRNAウイルスで動物（イヌ、ネコ、鳥類、ブタなど）やヒトで保有。
- ・ ウイルス表面のスパイク状の形状が王冠に類似するため、ラテン語の王冠コロナを意味する。コロナウイルスには感冒の原因になる4種類に加え、SARS, MERSが知られていたが、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。
- ・ コウモリが保有していたが、センザンコウ（パンゴリン）のような中間動物が介在し、ヒトに感染するようになったのではないかと推定されている。
- ・ ヒト細胞表面のタイプ2トランスメンブランズプロテアーゼ（TMPRSS2）がウイルス表面のS蛋白とヒト細胞表面のACE2レセプターの結合を促して感染する。
- ・ 感染早期では、ウイルスは主にヒトの肺胞上皮細胞2型に感染し、炎症〔好中球, Tリンパ球, 単球の動員, サイトカインの放出 (IL-1, IL-6, TNF α)〕を励起する。
- ・ 感染晚期では、炎症により肺水腫, 間質の肥厚, 凝固亢進による肺血栓が生じる。
- ・ その結果, 5つの臨床表現型があり, 表現型4は肺コンプライアンスは低下せず, 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)。
- ・ 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。

疫学：

- ・ 2019年末に中国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 (2020年6月時点) し, WHOもパンデミックと認定。現在も米国, 南米, 南アジアなど世界各地で感染の拡大に歯止めがかかっていない。
- ・ 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)。しかし、エアロゾルによる感染が明らかに生じることが明らかなことから、WHOへ空気感染予防を含む感染予防策を見直すよう提案する論文も出た (Clin Infect Dis 2020 July 6 ; ciaa939. PMID : 32628269) が、エアロゾルの明確な定義がなく、概念が曖昧な点が混乱の要因。一定条件を整えば空気予防策を考慮するが、飛沫接触感染が主要な要因であることに変わりはないと筆者は考えている。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日で97.5%が発症。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) 。48~62%の感染が無症状感染者から感染した。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) 。感染可能期間は発症2日前から発症後7~10日程度と考えられるようになった。コロナウイルスは一般に冬季に流行するので夏季に収束するのではないかという期待があったが、現時点でそのような期待は薄い。
 - ・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) もある。
 - ・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 10⁶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) 。
 - ・PCRのサイクル数であるCt値>24回 (ウイルス量が少ない) , または症状発現から8日以上経過した検体では、細胞への感染力は消失していた (Clin Infect Dis. May 22, 2020) 。発症8日以降やウイルス量が少なくと感染は起きにくいようである。
 - ・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おこし、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。入院を要する患者の74~86%が50歳以上で、60~90%で既往症がある (JAMA. July 7, 2020) 。死亡者の8割以上が65歳以上 (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 : 343-6. PMID : 32214079) 。日本の第1波では死亡率1.6% (60代1.5%, 70代5.6%, 80代11.9%) であった。
 - ・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も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、単純比較はできない。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) 。米国では黒人のほうが白人より死亡率が高く報告されている。
 - ・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正確には不明であるが、4~32%の報告。無症候陽性者13名のうち10名が1週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。外国のクルーズ船のアウトブレイクでは乗員の59%でPCR陽性であり、うち81%が無症状だった (Thorax 2020 May 27 ; thoraxjnl-2020-215091. PMID : 32461231) 。相当数の無症状ウイルス保有者がいると推定できる。無症状者は若年, 女性が多い (JAMA 2020 May 27 ; 323 : 2522-4. PMID : 32459287) 。NY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, 取りうる最も重要な対策は, 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, 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) 。喫煙はACE2レセプター発現を増加させる (Dev Cell 2020 Jun 8 ; 53 : 514-29. PMID : 32425701) 。
 - ・癌の既往がある患者の死亡率は13%と高い。特に進行癌, PS不良, ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用使用がリスク (Lancet 2020 Jun 20 ; 395 : 1907-18. PMID : 32473681) さらに活動性の悪性腫瘍患者での死亡率28%。癌種類では悪性リンパ腫以外の造血期腫瘍の死亡率が高い。化学療法の実施は影響なし。
 - ・外科手術を要した患者は肺合併症が多く死亡率は38%。全身状態不良, 高齢, 男性, 緊急手術, 悪性腫瘍, 侵襲の高い手術がリスクとなる (Lancet. May 29, 2020) 。可能な場合には感染者の緊急手術は避けたほうがよいかもしれない。
 - ・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。小児の鼻腔でのACE2遺伝子発現が少ない (JAMA 2020 May 20 ; 323 : 2427-9. PMID : 32432657) ことが影響しているのかもしれない。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) 。ただし川崎病やトキシックショック症状 [21歳未満では10万人に2人とまれ (N Engl J 29, Jun 2020)] と関連か。
 - ・妊婦での重症化は当初はつきりしていなかったが最近, ICUケアや人工呼吸リスクであることが報告されている (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 : 769-75. PMID : 32584795) 。
 - ・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)
 - ・もしかしたら血液型O型は重症化しにくく, A型はしやすいかもしれないという基礎研究もある (N Engl J Med 2020 Jun 17 ; NEJMoa2020283. PMID : 32558485) 。合コンネタとして有用か。

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度未満の微熱。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%) はまれにみられ, 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% (ancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020 May 5 ; cebp.0606.2020. PMID : 32371551) 。イタリアの報告では64%でみられるが, 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。
 - ・無臭を訴えたCOVID-19症例では発症4日でMRIにて嗅球に高信号域が見られたが、28日後には症状とともに消失した (JAMA Neurol 2020 May 29. PMID : 32469400) ことから、神経細胞のウイルスによる障害が原因と推定される。
 - ・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) も筆者は経験した。血小板減少生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。
 - ・発症から入院までの日数は平均7日 (3~9日) 。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 (平均2.5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) 。
 - ・息切れは19~43%ほどで出現し、ホテルや自宅で観察する場合に重症化のサイン→酸素飽和度を確認。呼吸困難は伏臥位で改善する (Acad Emerg Med 2020 ; 27 : 375-8. PMID : 32320506) 。
 - ・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。回復後も55%に後遺症が残る (疲労, 呼吸困難, 胸痛が多い) という報告 (JAMA. July 9, 2020) があるが、筆者はそこまで高い印象はない。
 - ・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、ショックの合併がみられる (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 (入院患者の10~25%, ICUで31~59%) も引き起こす。
 - ・若年者への脳梗塞や、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 (N Engl J Med 2020 Apr 17 ; NEJMc2009191. PMID : 32302082) もある。ミオクロヌス症状や脳梁膨大部脳炎など多彩な神経症状もみられる。神経症状を呈した37%でMRIにおける大脳皮質への異常信号が認められた (Radiology. May 8 2020) 。神経合併症としては急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) が最も多い (Brain. July 08, 2020) 。

診断：

●血液検査

- ・白血球数は90%正常から低下。リンパ球数低下が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は多くは上昇し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、白血球数増加、リンパ球減少、フェリチン上昇とともに重症化のマーカーになりうる (JAMA 2020 Feb 7. PMID : 32031570) 。重症例ではトロポニンの上昇も認められる。
- ・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ベアされない両側すりガラス陰影や斑状陰影で (Radiology 2020 Feb 13 : 200370. PMID : 32053470) 。次第に浸潤陰影が拡大し、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、進行するとよくある重症肺炎、ARDSになり非特異的。発症早期の典型例は診断の推定に有用と考えるが進行例では困難。困難画像だけで判断しない。またPCR陽性でも初期に正常CTであることもよくある。PCR陽性例での感度97%という報告はあるが、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。採取の方法により感度に影響がある。スワブでの検体採取の方法；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) 。日本でも有症状者の診断目的に承認された。症状発症9日以内の者について行うことができるが、無症状患者には推奨されていない。また患者自身による鼻の検体採取は医療従事者による採取より多少検出力が96%と下がるが、今後に許容できるかもしれない (N Engl J Med. June 3, 2020)
- 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日でも多くは起り、ウイルスの検出に関わらず、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、曝露後や感染直後は偽陰性率が高い (曝露後4日で感度33%) 。発症3日目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は過ぎており、重症者や死亡者を減らすことが目標となる。接触や曝露のない無症状者のウイルスPCR検査は地域の有病率が高いうえに特殊な背景 (例：地域の有病率が2%以上であり、造血幹細胞移植や予定手術のために入院するなど) である集団を除いて行うべきでない。実際に日本耳鼻科学会も以前の一律なPCRスクリーニングから、地域の有病率を考慮して対策を柔軟に変えるように提案を修正した。また、筆者も関与した日本循環器学会の提言も同様である。
- 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 (本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。実際に日本で検査陰性の感染者を発端にした院内感染が起きている。

- ・やみくもなPCRの実施は免罪符にはならない。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良いと考える。気道検体を複数箇所採取しても良い。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 ; cial199. PMID : 32109279)。疑いが低ければ1回でよい。
- ・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 ; cial344. 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叉反応もあるため、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期待できる。
- ・6月の東京の抗体保有率は0.1%と報告。今後も第2波への注意が必要と同時に、この抗体陽性率から推定する有病率で広範にPCRを行うのは無駄かつ偽陽性のリスクが多いだろう。
- ・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。最近の報告では回復期早期にすでに抗体は低下してしまい、特に無症状者でその傾向が強いことがわかってきた [Nat Med (2020)]。長期的な免疫獲得は難しいのかもしれない上、抗体検査の疫学調査としての感度も下がる可能性がある。
- ・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筆者は使用を推奨しない。
- ・抗原検査は30分程度で判定できる迅速性があるが、検体採取の際のPPE (個人防護具) 着用や感染予防策が必要である。感度の低さから陰性であっても疑いが強い症例はPCR検査の追加が必要である。大切なことは決して陰性結果でガードを下ろしてはいけない！ということだ。
- ・厚労省は初期 (発症2~9日) に抗原検査陰性なら追加のPCR確認必須としないと通達した。ウイルス量が多い初期ではPCRと抗原検査の一致率が高いという根拠であるが、その根拠となる症例数が十分ではない。そもそもPCR自体の感度が低いと推定されているため、それよりも感度が劣る抗原検査の現時点での積極使用を筆者は勧めない。使うとすればかなり可能性が高い症例への迅速診断目的か。
- ・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つみつけて安心しない。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がなかったが、レムデシビルやデキサメタゾンなど有用性が期待されつつある [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)]。
- ・*in vitro*の効果からレムデシビル、ロピナビル/リトナビル、ファビピラビル (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たが少しずつ臨床試験によるエビデンスが集積されてきている。
- ・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。現在では、確定診断のついた肺炎がない軽症者は自宅静養か、宿泊所での観察、あるいは重症化リスクのある患者では入院観察が行われている。肺炎がある中等症以上では原則入院。
- ・マイコプラズマや細菌性肺炎、ニューモシスチス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。軽症の原因菌不明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よい。
- ・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承認薬であるレムデシビルの投与を筆頭に臨床試験としての薬剤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一旦中止を検討。2次細菌

感染は8%ほど低いにもかかわらず、72%以上に広域抗菌薬が投与されたという報告もある (Clin Infect Dis. Mar 28, 2020)。明らかなウイルス肺炎であれば、抗菌薬は使用しない。経過の中で、細菌感染の根拠があれば、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)。抗凝固療法を実施する方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)
- フランスでのデータでは入院時に65%でDVTを認めたが (JAMA Netw Open 2020 ; 3 : e2010478. PMID : 32469410)、日本人に該当するかは不明。Dダイマーが高い例ではDVTを確認してもよいかもしれない。
- 血栓症が起きれば治療量に増量する。予防的抗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抗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。
- 75%以上の入院患者で酸素療法が必要となる。呼吸困難感の乏しい低酸素血症を特徴とするため、侵襲的人工呼吸開始のタイミングには議論がある。以降も含め、集中治療医と相談。
- 侵襲的侵襲的人工呼吸管理が必要な場合、4~8 mg/kg低換気量、プラトー圧30 cmH₂O未満による肺保護戦略による管理が望ましい。伏臥位換気や高PEEP、短期間の筋弛緩薬の使用は酸素化を改善させる可能性がある。さらには症例により施工可能な施設で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。重症例では承認されているレムデシビルをまず検討。加えてステロイド、抗凝固療法を併用。臨床試験としての使用を前提にトシリズマブを併用するのがよいのではな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。他には抗凝固療法 (ヘパリンなど)、抗線維化療法 (チロシンキナーゼ阻害薬)がある。病態からは早期には抗ウイルス薬、重症化時にはステロイド、免疫抑制薬、抗凝固療法を選択するとよいのではないだろうか。

1. レムデシビル

- 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。追って日本でも承認された唯一の治療薬。1本25万円！！
- 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)。中国でのRCTでは死亡率、臨床症状、ウイルス量の減少とともに有意差なし (Lancet 2020 ; 395 : 497-506. PMID : 31986264)であったが、症例が集まらなかったことなど研究に問題があった。ついで、米国でのRCTで死亡率に差はないが、酸素投与を要さない非重症例では回復を4日ほど早める (N Engl J Med 2020 May 22 ; DOI: 10.1056/NEJMoa2007764)という結果がでた。現時点では抗ウイルス薬として唯一、承認薬として症状を短縮させる有効性が期待できる薬剤であるが、生存率の改善は証明されていない。
- レムデシビルは5日と10日で有効性に差はなさそう (N Engl J Med 2020 May 27 ; DOI: 10.1056/NEJMe2018715)。

- ・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り。
- ・現時点では酸素投与が必要になる重症例に早期に5日ほど投与するのがよいのかもしれない。

2. ステロイド

- ・吸入ステロイドの1つシクレソ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うえ、シクレソニドの実際の効果は不明。
- ・ステロイドの全身投与はMERSやSARSにおいて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かった。
- ・英国のオープンラベルRCTでデキサメタゾン6 mg 10日間の投与は酸素や人工呼吸が必要な患者の死亡率を下げるという報告 (medRxiv. June 22, 2020) がWHOより報道された (16, June, 2020)。効果は人工呼吸を要する患者で高いものの、症状の短縮や酸素需要の低下は示されていない。
- ・IDSAガイドラインにおいて全身ステロイド投与は臨床試験としての投与を除き、推奨してはなかったが、ARDS例への投与を臨床研究を前提に推奨した。
- ・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た (ステロイドを否定する根拠がMERSやSARSを基にしたものであったためであり、後出しではない、過去の発信を確認ください)。もちろん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などステロイドが必要な病態であれば投与して良い。
- ・処方例：
デキサメサゾン6 mg 10日間
シクレソニド 200 μ g 日2回1回2吸入 14日間

3. 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ことで期待された。
- ・重症肺炎に対するRCTは生命予後の改善は証明できず。ウイルス量の減少も差はなく、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)。
- ・もはや単剤で積極投与する薬剤ではない。今後は後述する併用療法や早期投与での検証の余地が残るが、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。

4. ヒドロキシクロロキン

- ・*in vitro*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ことから当初期待された。
- ・しかし、QT延長、低血糖の副作用や、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) という報告に始まり、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)。別の観察研究でも、標準治療のみ、単剤でもAZMとの併用でも、いずれも病院死亡率に差はなかった (JAMA 2020 May 11 ; 323 : 2493-2502. PMID : 32392282)。
- ・そして、軽、中等症での非盲検RCTで標準治療に対し有用性を示なかった (BMJ 14, May, 2020)。
- ・さらに、曝露後の予防投与でも効果を示せなかった (N Engl J Med 2020 Jun 3 ; NEJMoa2016638. PMID : 32492293)。
- ・以上から、本剤は治療、予防とも、もはや使用しない。

5. トシリズマブ

- ・SARSやMERSにてIL6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IL-6の濃度上昇 (Ann Intern Med 2020 May 18. PMID : 32432518) からも重症化の要因と推定される。
- ・トシリズマブの投与により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RCT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)。
- ・ 最近の観察研究においても重症肺炎に対し人工呼吸の必要性や死亡率を低下させると報告されている (Lancet rheumatology. June 24, 2020)。筆者が最も期待している薬剤の1つ。
- ・ IL-1受容体阻害薬のアナキンラがCOVID-19重症肺炎に対し、人工呼吸や死亡率が25% vs 75%と良好な効果を示したコホート研究 (Lancet Rheumatology. May 29, 2020) があり、IL-1阻害薬も期待できそう。

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、*in vitro*のウイルス活性の比較ではレムデシビルやクロロキンより劣る。
- ・ ロピナビル/リトナビルとIFN β 、リバビリンの併用療法は、ロピナビル/リトナビル単剤よりもウイルス陰性化と臨床的改善を早め、有害事象に差はなかったという軽症～中等症へのオープンラベルRCTが報告された (Lancet. May 8. 2020)。併用療法で検証の余地が残る。

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残っている。
- ・ ファビピラビル (アビガン[®]) は中国の非重症例の非RCT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。COVID-19へ効果が期待される中国の抗インフルエンザ薬 Arbidol との重・重症例へのRCTで症状改善に有意差なし。ただし中等症でファビピラビルで有意に症状を改善 (medRxiv. Preprint posted March 27, 2020)。
- ・ 国内で2,000名を超える患者での中間報告では高尿酸血症 (15%)、肝障害 (7.3%) で報告されており、死亡率は軽症 (5.1%)、中等症 (12.7%)、重症 (31.7%) であった。比較試験ではないためなんとも評価し難い。国も緊急承認を見送っており、妥当な判断であると感じている。
- ・ 国内からの非盲検多施設RCTが藤田医科大学から暫定報告されたが、早期から服用する通常投与の有用性は示せなかったというプレス報告である。
- ・ 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。
- ・ 現時点では今後も臨床試験として使用。決して特効薬ではないどころか、あまり有用性は期待できないのではないかと筆者は考えている。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1,800 mg 1日2回を初回、以降は800 mg1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も改善した報告 (JAMA 2020 ; 323 : 1582-9. PMID : 32219428) から、効果が期待されていた。
- ・ RCTでは最重症において28日後の臨床像の改善、生命予後に有意差なし。ただし重症度がやや下がると回復血清群で優位に症状を改善した (JAMA 2020 Jun 3. PMID : 32492084)
- ・ 症例が集まらず早期に試験が中止され検出力が不足している。少なくとも劇的な効果は期待できないようである。
- ・ モノクローナル抗体や回復血清由来のガンマグロブリン投与が研究されている。

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*in vitro*、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*in vitro*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。集中治療例に対してファビピラビルと併用し低い死亡率であったことを報告したケースシリーズ (Crit Care 2020 ; 24 : 392. PMID : 32620147) があるが、さらなる追試が必要。
- ・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。
- ・ファモチジンが死亡や挿管のリスクを下げるという観察研究 (Gastroenterology 2020 May 22 ; S0016-5085(20)34706-5. PMID : 32446698) がある。ファモチジンはウイルスタンパクの合成に必要な酵素を阻害するようである。
- ・抗GM-CSFモノクローナル抗体のマブリリムマブの投与は標準治療より臨床的改善が早かったという小規模の観察研究もある (Lancet Rheumatology. June 16, 2020)。
- ・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るべきである。

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で専門は開業医、救急医が多い (medRxiv. April 08, 2020)。感染症専門医の死亡はなかった。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。

●病院や医療施設での感染予防策

- ・早期の覚知、隔離、適切な感染予防策の実施、適切な環境消毒が重要。
- ・発熱、咳、呼吸困難、味覚嗅覚異常、接触歴、渡航歴の有無を問診し、疑わしければ隔離を行う。面会・訪問者は原則、最小限としやむおえない場合も同様の問診を実施。医療従事者の体調不良者は速やかに休ませる。ただし無症状での感染が起きうるため、この対策の効果は限定的である (N Engl J Med 2020 ; 382 : 2081-90. PMID : 32329971)。
- ・常に標準予防策を実施する。疑えば加えて速やかに接触、飛沫感染予防策を行う。
- ・COVID-19は症状は症状出現前から感染性があるため、病院に入る全てのユニバーサルマスク（全員のマスク着用）の実施が推奨。
- ・COVID-19の感染予防として、社会的間隔1 m以上、マスク着用、目の保護はいずれも予防に有用 (Lancet 2020 ; 395 : 1973-87. PMID : 32497510)。
- ・マスクは8～12時間ごと、あるいは汚れたり、濡れたり、呼吸が難しくなれば交換。マスク表面に触れる前後では必ず手指衛生を行うこと。
- ・マスクの着用ができないものと接触する場合にはフェイスシールドを使用する。
- ・感染が判明している患者、疑い患者は個室に収容するか、コホーティングする。ただし確定、疑い患者を同室にしない。陰圧個室を含め空気感染予防策はエアロゾルの発生する処置の際に考慮する。また体温計、血圧計、聴診器など医療器具は専用とする。
- ・感染患者のケアには入室時から適切なPPE（个人防护具：マスク、ガウン、フェイスシールド）を着用し、退室時に脱ぎ、手指衛生を行う。
- ・感染患者のケアにあたるもののマスク選択はN95にするべきかサージカルマスクでよいのかはっきりしていない。CDCは供給の問題がなければエアロゾル感染のリスクからN95を推奨。WHOと日本環境感染学会はサージカルマスクを推奨。筆者はエアロゾル処置がなければサージカルマスクでよいと考えている。患者ケアに際しての布マスクは推奨されない。
- ・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。

- ・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恐れがある場合には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。布マスクは毎日洗濯する。
- ・个人防护具の枯渇に対し、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のアルコール消毒は機能を低下させる懸念あり。
- ・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様々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。
- ・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。
- ・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としている。日本においても、発症から10日経過し、症状が改善し72時間となった。ただし、従来の2回PCR陰性の解除基準も残しており、筆者はエビデンスの乏しい、重症者や免疫不全者など一部の患者に限定してPCRベースの基準を継続してもよいかもしれない。

●市中、家庭での感染予防策

- ・市中での感染対策は流水またはアルコールの手指衛生、顔を極力触らない、咳エチケットが基本。流行期において3密を避け、社会的間隔をとり、それが困難な場合ではマスクを着用する。適切なタイミングで手指衛生を行う。
- ・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、十分な感覚が受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。
- ・个人防护具は貴重な医療資源であるだけでなく、誤った使用は呼吸困難や熱中症のリスクのような害もある。PCRなどの検査同様に何か対策をしているというパフォーマンスや儀式的な使用はすべきではない。

●日常の感染予防についての个人防护具

- ・マスクについては既述の通り、社会的間隔が開けられない場合に使用。
- ・フェイスシールドは飛沫が懸かるのを防ぐ目的があるが、空いている側面からの飛沫流入により効果は限定される可能性がある。マスク以上に感染予防の効果は不明であり、CDCはマスクが優れるとしている。現時点ではマスクの適応があるが、マスクの着用ができない場合に考慮する。消毒して再使用できる利点はある。
- ・手袋は原則不要である。手袋が汚染されており、手指衛生が必要なことに変わりがない。汚染された手袋を変えず使用し続け手指衛生を行わないことは大変危険である
- ・次亜塩素水などの消毒剤噴霧や空間除菌は無効かつ有害ですらあるので行うべきではない。
- ・家庭で感染が疑われるもの、あるいは軽症者を自宅で経過観察する場合、家庭内で隔離を行う。感染がはっきりしていない家族やペットと接触しないようにする。
- ・家庭内で患者は可能ならば個室にする。そして介護をする者は最小限とし、万が一感染した場合に重症化リスクが高いものは避ける。
- ・介護者はサージカルマスク（感染者と接触する場合の布マスクの有効性は不明）を着用し、個室に入る前後、感染者のケアの前後で手指衛生を行う。唾液、尿、便など汗以外の体液に触れるリスクがある場合、触れる場合には可能であれば手袋を着用し、脱着前後に手指衛生を行う。感染者と食器や衣類リネンなどの共有はしない。ドアノブなどの高度接触面を定期的に消毒する。
- ・医療従事者の曝露対応について：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。

- ・濃厚接触者はPCR結果によらず14日間の健康観察を行う。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。隔離解除の基準は病院同様に発症から10日経過し、症状が改善し72時間。
- ・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。4日以内の濃厚曝露に対し、ヒドロキシクロロキンの予防投与のRCTでは明らかな2次感染を予防できず、有意に有害事象が多かった (N Engl J Med 2020 Jun 3 ; NEJMoa2016638. PMID : 32492293) 。
- ・有効なワクチンは現時点ではないが約120種類が開発段階。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) 複数の開発段階のワクチンでアカゲザルにおける中和抗体上昇、感染防御効果が確認されている (Science. May 6. 2020, May 20. 2020) 。ヒトに対するアデノウイルスベクターワクチン第1相試験では高率に局所疼痛と発熱などの副反応を認めたが、接種28日目までに重篤なものは認めず、用量に依らず、14日に有意な中和抗体上昇を認め28日にピークとなった (Lancet May 22. 2020) 。今後、低～中等量により第2相試験へ。

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。最近の報告では回復早期に抗体が陰性化してしまう報告があり、長期の免疫獲得は難しいのかもしれない [Nat Med (2020)] 。
- ・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。再陽性例からの感染の報告は今のところない (JAMA Netw Open 2020 ; 3 : e2010475. PMID : 32463468) 。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。