新型コロナウイルス感染症が見せてくれる世界

中東遠総合医療センター　総合内科
伊藤 裕司

1

2

3

4

うつらない

ウイルスは持っても

うつさない

5

臨床的に必要な疑問

- いつからいつまで感染が伝播しうるのか（いつ休ませるか）
- 誰が感染の可能性があり，誰を診断しないといけないのか（重症化リスク）
- 治療薬があるなら，どのタイミングから治療をするのか（早期治療＝早期診断）
- 治療薬があるなら，どのタイミングまで治療に意味があるのか

6

敵を知ろう

7

8

エンベロープをもつRNAウイルスで，ヒトや他の哺乳類や鳥類などの動物に呼吸器病変・消化器病変・肝臓病変・神経病変を引き起こす.

A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in China, 2019 NEJM 2020.

9

NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316

ヒト-ヒト感染

JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

10

伝播の仕方
推定

様式	頻度
接触感染	◎
飛沫感染	○
空気感染	×～△

高山義浩 先生Facebookより

11

12

ウイルスが気道粘膜に付着するとACE2やTEMPRSS2という受容体に結合して細胞内に取り込まれる．
取り込まれたウイルスは自身を複製して，新しいウイルスを作り出す．

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

13

コロナウイルス

増殖できる場の違い
（上気道のみ v.s. 上下気道）

肺炎なし＝風邪	⟷	**肺炎あり**
• CoV 229E		• SARS-CoV
• CoV NL63		• MERS-CoV
• CoV OC43		• SARS-CoV-2
• CoV HKU1		

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

14

物理的・免疫学的に阻まれれば『通常の風邪』で終了

15

肺胞まで到達したウイルスが炎症を起こす

16

ウイルスを複製して放出すると細胞死に至る．
その影響で炎症が惹起され，適切な反応が起これば ウイルスの複製が止められて，撃退される．
ここまでで止められれば，自然治癒が見込める．

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

17

免疫が過剰に動員されると全身性のサイトカインストームを引き起こし，

- 肺炎→ARDS
- 全身の多臓器不全

を起こすことになる．
非中和性抗体が感染を増悪させる可能性も指摘されている．

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

18

27例の病理解剖の報告

- 77%で2ヶ所以上の臓器からSARS-CoV-2が検出された
- ウイルス量は肺が最多
- 腎臓，肝臓，心臓，脳，血流は少なかった

侵入部位は気道だが，重症になれば全身に広がっている

NEJM 2020 doi: 10.1056/NEJMc2011400.

19

20

症状

ニューヨーク市（393人）

高流量酸素禁忌の時代
→早期に侵襲性人工呼吸器

侵襲性人工呼吸器 130人, 非侵襲性人工呼吸器 263人

- 発熱 77.1%
- 救急外来受診時の発熱
  - 侵襲性人工呼吸器群 34.6%
  - 非侵襲性人工呼吸器群 21.0%
- 咳嗽 79.4%
- 呼吸苦 56.5%
- 筋肉痛 23.8%

NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMc2010419.

21

症状

発症2ヶ月の中国（1099人）

軽症 84.2%, 重症 15.7%の肺炎（Covid-19）集団

- 入院時の発熱あり：43.8%（重症でも48.0%）
  - <37.5℃　56.2%
  - 37.5-38.0℃　22.0%
  - 38.1-39.0℃　18.2%
  - >39.0%　3.5%
- 入院後の発熱あり：88.7%

NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

22

症状

発症2ヶ月の中国（1099人）

軽症 84.2%, 重症 15.7%の肺炎（Covid-19）集団

- 結膜充血 0.8%
- 鼻汁 4.8%
- 頭痛 13.6%
- 咳嗽 67.8%
- 喀痰 33.7%
- 咽頭痛 13.9%
- 息切れ 18.7%

息切れは
- ICU入室した群 53.7%
- ICU入室しなかった群 16.4%

NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

23

嗅覚障害・味覚障害

24

イタリアの病院で3/19-22の間にPCR検査で陽性となった202名が対象

（無症候濃厚接触者 70名，症状ある 132名）

Symptoms based on the ARTIQ[b]		
Fever	113	55.9 (48.8-62.9)
Dry cough or coughing up mucus	122	60.4 (53.3-67.2)
Blocked nose	73	36.1 (29.5-43.1)
Problems breathing	83	41.1 (34.2-48.2)
Headache	86	42.6 (35.7-49.7)
Sore throat	63	31.2 (24.9-38.1)
Muscle or joint pains	90	44.6 (37.6-51.7)
Chest pain	33	16.3 (11.5-22.2)
Sinonasal pain	35	17.3 (12.4-23.3)
Loss of appetite	110	54.5 (47.3-61.5)
Felt tired	138	68.3 (61.4-74.7)
Diarrhea	88	43.6 (36.6-50.7)
Nausea	40	19.8 (14.5-26.0)
Vomit	13	6.4 (3.5-10.8)
Abdominal pain	25	12.4 (8.2-17.7)
Dizziness	28	13.9 (9.4-19.4)

症状ある患者のうち，

- 発熱 85%
- 乾性咳嗽 92%
- 鼻閉 55%
- 鼻汁記載なし

JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6771.

25

イタリアの病院で3/19-22の間にPCR検査で陽性となった202名が対象

（無症候濃厚接触者 70名，症状ある 132名）

	No. of patients	Prevalence, % (95% CI)[a]
Severity of alteration of sense of smell or taste		
None	72	35.6 (29.1-42.7)
Very mild	5	2.5 (2.5-5.7)
Mild or light	23	11.4 (7.4-16.6)
Moderate	27	13.4 (9.0-18.9)
Severe	27	13.4 (9.0-18.9)
As bad as it can be	48	23.8 (18.1-30.2)
Time of onset of alteration of sense of smell or taste		
None	72	35.6 (29.1-42.7)
Only symptom	6	3.0 (1.1-6.4)
Prior to other symptoms	24	11.9 (7.8-17.2)
Concomitant with other symptoms	46	22.8 (17.2-29.2)
After other symptoms	54	26.7 (20.8-33.4)

味覚・嗅覚障害

- なし 35.6%
- あり 64.4%

味覚/嗅覚障害単独は14.9%のみ

JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6771.

26

味覚障害・嗅覚障害

COVID-19を疑う方法：私案

1. 鼻炎・副鼻腔炎がないのに味覚障害・嗅覚障害がある
   - COVID-19では鼻炎・鼻汁起きにくい

Lancet Infect Dis 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0

2. 発熱・咳嗽と共に味覚障害・嗅覚障害が発生している

27

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/dengue_fever_qa_00001.html

28

先進主要国における発生動向　5月20日時点

ほとんどの欧米諸国では、新型コロナウイルスのか強力な封鎖措置（ロックダウン）が実施されていたが、５月より徐々に経済活動が再開されている。しかしながら、いまだ地域流行を認めている国も多く、「薄氷を踏むような」（メルケル首相）自粛解除と言える。

患者数の急峻な立ち上がりが死亡数と関連　高山義浩 先生Facebookより

29

致命率の国際比較　確定患者1500人以上の国と地域

おそらく真の死亡率

1.1-1.5%前後

（クルーズ船・韓国）

医療崩壊した際の死亡率

4-10.8%

（湖北省・イタリア）

https://www.huffingtonpost.jp/entry/story_jp_5e802491c5b6256a7a2c0b9f

30

アジア・オセアニア地域における発生動向　5月20日時点

厳しい社会的介入を実施したアジア・オセアニアの国々では、欧米諸国と比して確定患者数で１０分の１、死亡数で１００分の１程度に抑えられている。早期発見・隔離・治療、クラスター対策、外出自粛、渡航自粛のうち、何が有効であったかの分析が必要である。

患者数の急峻な立ち上がりが死亡数と関連　高山義浩 先生Facebookより

31

2020年5月17日時点

	都道府県	感染者数(/100万人)	感染密度
1	東京都	363人	0.53km
2	石川県	252人	2.2km
3	富山県	216人	2.86km
4	大阪府	201人	0.87km
5	北海道	191人	4.73km
38	静岡県	20人	6.14km

単なる人口ではなく，人と人との接触する機会
単なる面積ではなく，局地戦が多発する

https://covid-2019.live

32

33

クラスター発生

R_0= (0+0+0+0+10)÷5=2

多くの人は誰にも感染させないが一部に1人が多くの人に感染させていると考えないと流行が起きている理由を説明できない

1人からこの10人の感染者が出た場合のこの10人の感染者のかたまりを便宜的に「クラスター」と呼ぶ

環境の問題

クラスター対応戦略の概要(2020年3月10日暫定版)　日本公衆衛生学会

34

クラスター発生

①

クラスターの連鎖が起こること。

②

非常に大規模なクラスターが起きてしまい、そこから多くのクラスターが生まれる状況

クラスター対応戦略の概要(2020年3月10日暫定版)　日本公衆衛生学会

35

局地戦の目標

1. 小規模の戦場（クラスター）を発生させない
2. 大規模の戦場（クラスターの連鎖）を作らない
3. 戦場の中にハイリスク者が含まれないようにする

36

Secondary Attack Rate

症状を呈するSARの割合

- 濃厚接触：**0.45%** [0.12-1.6%]
- 家庭内接触：**10.5%** [2.9-31.4%]

MMWR 2020;69:1-3.

距離 × 時間 × 会話の有無

37

集団発生している環境

38

2密もダメなの？

39

3密の意味

1. 体調の悪い人が混じっている可能性
2. 接触感染の可能性
3. 飛沫感染の可能性

体調悪い人が混じっていなければいい

40

発症前の伝播

発症数日前（1-3日；平均2日）からウイルスを排出して，周囲に感染を引き起こすことが報告されている．

41

発症 2-3日前～発症8日後

Nat Med 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.

42

	No. of secondary cases (asymptomatic case)	No. of contacts	Secondary clinical attack rate, % (95% CI)	Risk ratio (95% CI)
Exposure setting				
Household	10 (3)	151	4.6 (2.3-9.3)	1 [Reference]
Nonhousehold family	5 (1)	76	5.3 (2.1-12.8)	1.14 (0.34-3.76)
Health care	6 (0)	698	0.9 (0.4-1.9)	0.19 (0.06-0.54)
Others[a]	1 (0)	1836	0.1 (0-0.3)	0.01 (0-0.09)
Time from onset to exposure, d[b]				
<0	10 (3)	735	1.0 (0.5-2.0)	1 [Reference]
0-3	9 (1)	867	0.9 (0.5-1.8)	0.97 (0.35-2.66)
4-5	3 (0)	216	1.4 (0.5-4.0)	1.46 (0.38-5.59)
6-7	0	119	0 (0-3.1)	0
8-9	0	449	0 (0-0.9)	0
>9	0	284	0 (0-1.3)	0
Exclusively presymptomatic exposure[c]				
No	20 (4)	2371	0.7 (0.4-1.1)	1 [Reference]
Yes	2 (0)	299	0.7 (0.2-2.4)	0.99 (0.23-4.29)
Age of close contacts, y				
0-19	1 (1)	281	0 (0-1.4)	0
20-39	8 (2)	1161	0.5 (0.2- 1.1)	1 [Reference]
40-59	10 (1)	794	1.1 (0.6-2.1)	2.19 (0.78-6.14)
≥60	3 (0)	331	0.9 (0.3-2.6)	1.75 (0.44-6.97)
Source of index case				
Local	18 (3)	967	1.6 (1.0-2.5)	1 [Reference]
Imported	4 (1)	1794	0.2 (0.1-0.5)	0.11 (0.03-0.37)
Clinical severity of index case				
Asymptomatic	0	91	0 (0-4.1)	0
Mild illness	4 (0)	1097	0.4 (0.1-0.9)	1 [Reference]
Pneumonia				
Mild	5 (2)	761	0.4 (0.1-1.2)	1.08 (0.24-4.82)
Severe	7 (0)	511	1.4 (0.7-2.8)	3.76 (1.10-12.76)
ARDS/sepsis	6 (2)	275	1.5 (0.6-3.7)	3.99 (1.00-15.84)

- より近い距離で無防備に接触するヒトはリスク（主に家族）
- 発症6日以降での二次感染なし
- 元感染者・二次感染者の両方が無症候である可能性は低い

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

43

無症候キャリアからの伝播

WHO

There are few reports of laboratory-confirmed cases who are truly asymptomatic, and to date, there has been no documented asymptomatic transmission. This does not exclude the possibility that it may occur.

真の無症候キャリアから伝播したという報告はほとんどない．ただし，完全に否定することはできない．

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf

感染させうる期間？

×発症 ○診断

44

無症候キャリアからの伝播

台湾

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset

Hao-Yuan Cheng, MD, MSc; Shu-Wan Jian, DVM, MPH; Ding-Ping Liu, PhD; Ta-Chou Ng, BSc; Wan-Ting Huang, MD; Hsien-Ho Lin, MD, ScD; for the Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

N[illegible] Conversely, [illegible] ed a secondary case.

無症候の9人全員が二次感染を起こさなかった.

45

潜伏期間

- 平均 4-5日
- 97.5%の患者は11.5日以内に発症
- 当院で担当した曝露歴がある患者は，概ね8-9日以内に発症

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

→疑似症との接触から2週間無症状なら感染リスク低い

46

47

非流行期の感染を見分ける

1. 可能性が低い患者
   - 感染しているリスクの高いヒト（曝露歴・症状）と2週間以内に絶対に接触していない
   - 発症1週間以上経って，まったくの無熱
   - 鼻汁がメインの症状
2. 可能性が残る患者は，全身状態・酸素化をみながら医療機関での隔離か自宅隔離かを選択

48

新型コロナウイルス感染症の典型的な臨床経過
7日
軽症
（風邪）
発症
通常の風邪が長引く
軽快
感染力が強い時期
呼吸状態の悪化
自覚症状乏しい
ことも
7日
10日
SpO2
重症化
（新型肺炎）
発症
この頃は、
通常の風邪と変わらない
呼吸苦
入院
一部は、
集中治療へ
感染力が強い時期
高山義浩 先生Facebookより
※ これまでの報告をもとに高山作成。一部は推定を含む。

49

検査どうする？

50

診断方法

臨床診断	曝露歴，症状，経過（ABx無効）
検査による診断	
血液検査	リンパ球減少，CRP弱陽性
画像検査	GGO -> crazy-paving pattern -> consolidation
微生物検査	PCR検査，抗原検査，抗体検査

51

状況によっては，PCR検査陰性でも新型コロナウイルス感染症を除外しきれない場合がある

検体の採取方法（スワブの種類）によっては偽陽性が発生することがある

52

PCR検査を行う前に

- 事前確率を十分に高めて検査を行うべき
- 症状・体温・呼吸器症状から肺炎を疑う
- 血液検査＋画像検査±抗菌薬無効の経過から細菌性らしくないことを確認（ウイルス性肺炎）

Lancet Respir Med 2020;8(3):e11-e12.

53

PCR検査の適応

下線は絶対適応

1. 事前確率高くて重症（および重症リスクがある）の場合
2. 事前確率低いけど重症（および重症リスクがある）の場合
3. 原因不明の発熱・肺炎が集団発生している場合（クラスター検知）

54

今後のPCR検査の議論

○ 検査のキャパシティーを増やす

× 検査の実施数を（単純に）増やす

55

検体ごとの陽性率

Specimens and values	Bronchoalveolar lavage fluid (n = 15)	Fibrobronchoscope brush biopsy (n = 13)	Sputum (n = 104)	Nasal swabs (n = 8)	Pharyngeal swabs (n = 398)	Feces (n = 153)	Blood (n = 307)	Urine (n = 72)
Positive test result, No. (%)	14 (93)	6 (46)	75 (72)	5 (63)	126 (32)	44 (29)	3 (1)	0
Cycle threshold, mean (SD)	31.1 (3.0)	33.8 (3.9)	31.1 (5.2)	24.3 (8.6)	32.1 (4.2)	31.4 (5.1)	34.6 (0.7)	ND
Range	26.4-36.2	26.9-36.8	18.4-38.8	16.9-38.4	20.8-38.6	22.3-38.4	34.1-35.4	
95% CI	28.9-33.2	29.8-37.9	29.3-33.0	13.7-35.0	31.2-33.1	29.4-33.5	0.0-36.4	

Abbreviation: ND, no data.

JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786

BAL > 喀痰 > 鼻腔ぬぐい液 > 気管支鏡ブラシ検体 > 咽頭ぬぐい液 > 便 > 血液 > 尿

56

唾液からのPCR検査

Int J Oral Sci 2020;12:11.

57

唾液からのPCR検査

唾液	鼻咽頭・口腔ぬぐい液		合計
	陰性	陽性	
陰性	179	3	182
陽性	2	16	18
合計	181	19	200

Clin Microbiol Infect 2020. doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001

<u>PCR検査を基準とした場合</u>

感度 84.2%, 特異度 98.9%, 陽性尤度比 76.5, 陰性尤度比 0.16

58

感度50-70%のPCR検査を元にした研究

抗原検査

国内臨床検体を用いた相関性

	PCR陽性	PCR陰性
抗原陽性	10	1
抗原陰性	17	44

感度 37%
特異度 98%
陽性尤度比 18.5
陰性尤度比 0.64

行政検査検体を用いた相関性

	PCR陽性	PCR陰性
抗原陽性	16	0
抗原陰性	8	100

感度 67%
特異度 100%
陽性尤度比 -
陰性尤度比 0.33

※ どちらの試験もウイルス量が減ると偽陰性となる

https://www.mhlw.go.jp/content/000630270.pdf

59

抗原検査

この先は？

https://www.mhlw.go.jp/content/000630270.pdf

60

抗体検査

精度を考慮すれば，公衆衛生上のサーベイランスを行うためのツール

事前確率注意

- PCR陰性の感染症をあぶり出せる
- 疾患から回復した血漿を提供する患者の検出
- 疫学研究のため
- ワクチンの反応性を確認する方法

- 偽陰性：早期に検査を行う
- 偽陽性：他のコロナウイルスとの交差抗体

https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf

61

重症者・死亡者を減らす

62

新型コロナウイルス感染症（72314人）

年齢
基礎疾患

無症候 **1.2%**

軽症 **80.9%** → 回復

重症 **18.5%**

抗ウイルス薬？
患者血清？

回復 **13.8%**

超重症 **4.7%**

回復 **2%** ？ 死亡 **2-3%**

分類	内容
軽症	肺炎なし or 軽度肺炎あり
重症	呼吸苦, 呼吸数 >30/分, SaO2 =<93%, P/F ratio <300, 24-48時間以内に肺病変の進行
超重症	呼吸不全, 敗血症性ショック, 多臓器不全

Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-151.

63

新型コロナウイルス感染症の典型的な臨床経過

高山義浩 先生Facebookより

※ これまでの報告をもとに高山作成。一部は推定を含む。

64

重症化する目安

症状・身体所見

- 高齢者（60歳以上）
- 慢性基礎疾患あり（COPD, 糖尿病, 高血圧症など）
- 呼吸苦の訴え
- 息切れの訴え
- 呼吸数 >24回/分
- SpO_2 <94%

＜無関係＞
初診時の発熱・体温の高さ

NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

65

- 7日目までは差が出ない.
- 9-11日目以降で差が出る.

✓好中球優位の白血球増多
✓D-dimer高値
✓UN/Cre高値

JAMA 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585.

66

最初から差が出る

- リンパ球減少
- フェリチン高値
- TnI高値
- LDH高値

悪化し続ける

- D-dimer
- LDH
- TnI

Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

67

血液検査の解釈

トレンドを追いましょう

予後良好因子？	予後不良因子？
WBC <4000/μL	WBC >10000/μL
Lym >1000/μL	Lym <1000/μL
CRP <1mg/dL	CRP >4mg/dL
PCT <0.1ng/mL	PCT >0.5ng/mL
D-dimer <0.5mg/L	D-dimer >1.0mg/L

Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in 2 coronavirus disease 2019. doi.org/10.1101/2020.02.17.20024166
NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

68

	No. (%)			
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	*P* Value[a]
Complications				
Shock	12 (8.7)	11 (30.6)	1 (1.0)	<.001
Acute cardiac injury	10 (7.2)	8 (22.2)	2 (2.0)	<.001
Arrhythmia	23 (16.7)	16 (44.4)	7 (6.9)	<.001
ARDS	27 (19.6)	22 (61.1)	5 (4.9)	<.001
AKI	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	.11
Treatment				
Antiviral therapy	124 (89.9)	34 (94.4)	90 (88.2)	.36
Glucocorticoid therapy	62 (44.9)	26 (72.2)	36 (35.3)	<.001
CKRT	2 (1.45)	2 (5.56)	0	>.99
Oxygen inhalation	106 (76.81)	4 (11.11)	102 (100)	<.001
NIV	15 (10.9)	15 (41.7)	0	<.001
IMV	17 (12.32)	17 (47.22)	0	<.001
ECMO	4 (2.9)	4 (11.1)	0	.004

JAMA 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585.

- 循環・呼吸の合併症出たら予後不良
- 通常の酸素投与で済むなら軽症かも

69

症　例

当院における新型コロナウイルス(2019-nCoV)感染症患者 3 例の報告

国立国際医療研究センター

中村　啓二　忽那　賢志　鈴木　哲也　井手　聡　太田　雅之　守山　祐樹
中本　貴人　野本　英俊　秋山祐太郎　宮里　悠佑　脇本　優司　奥濱　絢子
神田　宏平　氏家　無限　木下　典子　山元　佳　石金　正裕　森岡慎一郎
斎藤　翔　早川佳代子　大曲　貴夫

Key word：2019-nCoV 感染症

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/2019ncov_casereport_200205.pdf

	肺炎	酸素投与	抗ウイルス薬	転帰
年齢性別不詳	あり	経鼻	LPV/r	改善
54歳男性	なし	なし	なし	改善
41歳男性	あり	なし	なし	改善

70

抗ウイルス薬の適応

中東遠総合医療センター

“High risk” だけで
抗ウイルス薬の適応かは
悩ましいところ

- High risk患者
  - ✓ 慢性基礎疾患あり
  - ✓ 高齢者（60歳以上）
  - ✓ 血液検査で予後不良因子あり
- 酸素投与が必要になった時点

※ 抗ウイルス薬の効果が証明されておらず供給も十分ではない2020年2月時点

71

抗ウイルス薬の選択

	カレトラ（ロピナビル/リトナビル）	レムデシビル	アビガン（ファビピラビル）	クロロキン	回復者血漿
国内承認	○	×	○	×	×
適応疾患	HIV感染症	エボラ出血熱	インフルエンザ	マラリア	新型コロナウイルス感染症
COVID-19への国内での使用	観察研究として一部の医療機関で必要な患者に使用開始 安全性に十分留意しつつ 参加医療機関を順次拡大予定			未定	未定
今後の臨床試験	未定	医師主導治験を予定（3月～）	未定	未定	未定

https://news.yahoo.co.jp/byline/kutsunasatoshi/20200224-00164411/

72

RCT

ロピナビル/リトナビル

- 重症COVID-19を対象（死亡率 22.1%の集団）
- LPV/rとプラセボを割り付け
- Primary outcome：臨床的な改善までの時間
- Secondary outcome：死亡率, 人工呼吸器装着期間

有意差をもって改善したアウトカムなし

NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

73

RCT

ロピナビル/リトナビル

有意差ないけど病室は空けられる？

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)	Difference†
Time to clinical improvement — median no. of days (IQR)	16.0 (15.0 to 17.0)	16.0 (13.0 to 17.0)	16.0 (15.0 to 18.0)	1.31 (0.95 to 1.80)‡
Day 28 mortality — no. (%)	44 (22.1)	19 (19.2)§	25 (25.0)	−5.8 (−17.3 to 5.7)
Earlier (≤12 days after onset of symptoms)	21 (23.3)	8 (19.0)	13 (27.1)	−8.0 (−25.3 to 9.3)
Later (>12 days after onset of symptoms)	23 (21.1)	11 (19.3)	12 (23.1)	−3.8 (−19.1 to 11.6)
Clinical improvement — no. (%)				
Day 7	8 (4.0)	6 (6.1)	2 (2.0)	4.1 (−1.4 to 9.5)
Day 14	75 (37.7)	45 (45.5)	30 (30.0)	15.5 (2.2 to 28.8)
Day 28	148 (74.4)	78 (78.8)	70 (70.0)	8.8 (−3.3 to 20.9)
ICU length of stay — median no. of days (IQR)	10 (5 to 14)	6 (2 to 11)	11 (7 to 17)	−5 (−9 to 0)
Of survivors	10 (8 to 17)	9 (5 to 44)	11 (9 to 14)	−1 (−16 to 38)
Of nonsurvivors	10 (4 to 14)	6 (2 to 11)	12 (7 to 17)	−6 (−11 to 0)
Duration of invasive mechanical ventilation — median no. of days (IQR)	5 (3 to 9)	4 (3 to 7)	5 (3 to 9)	−1 (−4 to 2)
Oxygen support — days (IQR)	13 (8 to 16)	12 (9 to 16)	13 (6 to 16)	0 (−2 to 2)
Hospital stay — median no. of days (IQR)	15 (12 to 17)	14 (12 to 17)	16 (13 to 18)	1 (0 to 2)
Time from randomization to discharge — median no. of days (IQR)	13 (10 to 16)	12 (10 to 16)	14 (11 to 16)	1 (0 to 3)
Time from randomization to death — median no. of days (IQR)	10 (6 to 15)	9 (6 to 13)	12 (6 to 15)	−3 (−6 to 2)

軽症や少し重症ならアリ？

NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

74

コホート研究

レムデシビル@アメリカ

61人のレムデシビルを1回でも使用した患者

- 侵襲性人工呼吸器 34人
  - ✓ 平均 67歳, 50歳以上が82%
  - ✓ ECMO 12%
- 非侵襲性酸素補助 19人
  - 平均 53歳, 50歳以上が58%
  - 低流量酸素 53%, Ambient air 11%?

NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016

75

コホート研究

レムデシビル@アメリカ

平均 18日間のフォローアップ

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
No. of Patients in Oxygen-Support Group after Treatment (%)					
Death	6	6 (18)	1 (14)	0	0
Invasive	5	9 (26)	1 (14)	0	0
Noninvasive	4	3 (9)	0	0	0
Low-flow oxygen	3	0	0	0	0
Ambient air	2	8 (24)	0	0	0
Discharged	1	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Improvement		**19 (56)**	**5 (71)**	**10 (100)**	**2 (100)**

- 41人中，改善した人たちは24人（58.5%）
- 侵襲性人工呼吸器群では19/34人（55.9%）

NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016

76

RCT

レムデシビル@中国

255人の患者から237人が動員され，2:1で治療群とプラセボ群に割り振られた

- 年齢：66.0歳 v.s. 64.0歳
- 男性比：56% v.s. 65%（プラセボ群の方がリスク）
- 高流量酸素必要：18% v.s. 12%
- 死亡率：14% v.s. 13%

患者死にすぎ？

Lancet 2020;395:1569-1578.

77

78

＜想定されている治療戦略＞

Nat Rev Immunol 2020 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

79

これからの世界

80

81

82

83

現実的な目標設定

個人的な意見

1. 医療従事者が感染しない
2. 他の患者に感染させない
3. 感染者を（可能な限り）死亡させない
4. ~~すべての患者を診断し，治療する~~

84

85

86

学校における新型コロナウイルス感染症に関する衛生管理マニュアル

～「学校の新しい生活様式」～

(2020.5.22 Ver.1)

「新しい生活様式」を踏まえた学校の行動基準

地域の感染レベル	身体的距離の確保	感染リスクの高い教科活動	部活動（自由意思の活動）
レベル３	できるだけ２ｍ程度（最低１ｍ）	行わない	個人や少人数でのリスクの低い活動で短時間での活動に限定
レベル２	できるだけ２ｍ程度（最低１ｍ）	リスクの低い活動から徐々に実施[2]	リスクの低い活動から徐々に実施[2]し、教師等が活動状況の確認を徹底
レベル１	１ｍを目安に学級内で最大限の間隔を取ること	十分な感染対策を行った上で実施	十分な感染対策を行った上で実施

文部科学省

https://www.mext.go.jp/content/20200522_mxt_kouhou02_mext_00029_01.pdf

87

新型コロナウイルス感染症

小児

小児 2143人の研究

重症度	頻度
無症候	4.4%
軽症	50.9%
中等症	38.8%
重症	5.2%
超重症	0.6%

- 70-90%が家族内クラスター
- 発熱は3日以内に解熱
- 肺炎あっても酸素必要になる例はごくわずか
- 二次感染は平均 2.43人（1-4人）

Pediatrics 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

NEJM 2020;382(17):1663-1665.
Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa198.

88

子供を介した伝播

89

学校で手洗いプログラム

Outcome	Control group (N = 15,539 student-weeks) Median episodes per 100 student-weeks	Standard intervention group (N = 16,294 student-weeks) Median episodes per 100 student-weeks	P*	% Decline†	Expanded intervention group (N = 20,509 student-weeks) Median episodes per 100 student-weeks	P‡	% Decline§
Illness	0.65	0.45	#	35	0.19	0.18	71
Type of illness							
Headache	0	0	0.39	0	0	#	0
Headache only	0	0	#	0	0	#	0
Upper respiratory tract infection^	0.48	0.38	#	21	0	0.21	100
Rhinorrhea	0.17	0.19	#	−12**	0	0.30	100
Sore throat	0	0	#	0	0	#	0
Cough	0.08	0.08	#	0	0	0.25	100
Stomachache	0	0	#	0	0	#	0
Diarrhea	0	0	#	0	0	#	0
Fever	0	0	0.07	0	0	0.24	0

* Wilcoxon rank-sum comparing standard intervention group to control group.
† % decline between median rates in control and standard intervention group.
‡ Wilcoxon rank-sum comparing expanded intervention group to control group.
§ % decline between median rates in control and expanded intervention group.
^ Upper respiratory tract infection was defined as a student with conjunctivitis, otalgia, rhinorrhea, sore throat, or cough.
# $P > 0.4$.
** −12 represents a 12% increase.

Am J Trop Med Hyg 2007;76(6):1166-1173.

病気が減った

90

学校で手洗いプログラム

Outcome	Control group (N = 15,539 student-weeks)	Standard intervention group (N = 16,294 student-weeks)			Expanded intervention group (N = 20,509 student-weeks)		
	Median episodes per 100 student-weeks	Median episodes per 100 student-weeks	P*	% Decline†	Median episodes per 100 student-weeks	P‡	% Decline§
Absence	2.04	1.15	0.08	44	1.19	0.03	42
Days of absence	2.58	1.86	0.14	27	1.19	0.03	54
Reason for absence							
Headache	0.73	0.40	0.08	45	0.54	0.04	26
Headache only	0.04	0	0.14	100	0	0.16	100
Upper respiratory tract infection^	0.70	0.43	0.34	39	0.48	0.33	31
Rhinorrhea	0.30	0.11	#	63	0.24	#	20
Sore throat	0	0	#	0	0	#	0
Cough	0.08	0.08	#	0	0	#	100
Stomachache	0.30	0.06	0.35	80	0	0.03	100
Diarrhea	0	0	#	0	0	#	0
Fever	0.68	0.11	0.049	84	0.38	#	44

* Wilcoxon rank-sum comparing standard intervention group to control group.
† % decline between median rates in control and standard intervention group.
‡ Wilcoxon rank-sum comparing expanded intervention group to control group.
§ % decline between median rates in control and expanded intervention group.
^ Upper respiratory tract infection was defined as a student with conjunctivitis, otalgia, rhinorrhea, sore throat, or cough.
# $P > 0.4$.

Am J Trop Med Hyg 2007;76(6):1166-1173.

病欠・病欠による日数減った

91

学校で手洗いプログラム

Am J Trop Med Hyg 2007;76(6):1166-1173.

集団発生も抑えられた

92

子供のマスク着用（学校）

93

マスクの効果

1. 自分が持っている病原微生物を外に巻き散らかさないようにする
2. 環境にいる病原微生物を吸い込まないようにする

➡ 常時マスクをし続ける必要はない

94

マスク着用のタイミング

1. 咳の症状がある場合（医療機関受診時や，やむを得ない外出理由がある場合）
2. 症状のある人と濃厚接触をして，自分は無症状の場合
3. 大きな声を出す相手と近い距離で接する必要がある場合

95

96

97

98

感染者を正しく診断する → 事前確率を見積もる

99

100

唾液PCR検査使えるなら

事前確率が高い場合（周囲の疫学状況や接触歴など）

1. 予め唾液PCR検査を自宅で採取し提出
2. 結果判明後に診察（ただし，PCR陰性が疾患除外ではないことに注意）

101

感染者を正しく診断する → 事前確率を見積もる

感染者を入院隔離する → 疑わしい患者を自宅隔離

102

感染者を正しく診断する ⟶ 事前確率を見積もる

感染者を入院隔離する ⟶ 疑わしい患者を自宅隔離

感染者のケアに防護具を装着する

感染経路別の感染対策を実行する

103

104

感染経路別予防策

- 標準予防策：汗を除く患者の体液に触れる場合
- 空気予防策
- 飛沫予防策
- 接触予防策

日本環境感染学会教育ツール Ver. 3　環境感染学会
http://www.kankyokansen.org/modules/education/index.php?content_id=5

105

接触予防策

標準予防策に加えるイメージ

- 患者および環境に接触する部分の防護を行う
  - ✓ 手袋, エプロン（濃密に接触する場合は長袖）
  - ✓ 処置/患者ごとに手洗い・手指消毒
- 患者ケアに用いる器具の取り扱いに注意
  - ✓ 患者専用にするなら器具の確保を
  - ✓ 複数の患者に使用するなら患者ごとの洗浄・消毒を
- 患者が触れる可能性のある環境・用具の管理も

106

飛沫予防策

標準予防策に加えるイメージ

- 患者は「飛ばさない」工夫および医療者は「粘膜に付着させない」工夫を
  - ✓ 患者：サージカルマスク, 咳エチケット
  - ✓ 医療者：サージカルマスク， ゴーグル/フェイスシールド
- 環境に付着したものを拾わないように接触予防策も併せて行う

107

108

感染者を正しく診断する → 事前確率を見積もる

感染者を入院隔離する → 疑わしい患者を自宅隔離

感染者のケアに防護具を装着する

感染経路別の感染対策を実行する

他の患者にうつさないようにする

同じ空間にうつしてはいけない人を混在させない

109

救急外来受診者数

4月1日～5月10日までの比較（2019年 v.s 2020年）

	2019年		2020年		
	合計	平均	合計	平均	平均の差
合計	2561	64.0	1257	31.4	-32.6
日勤救急車	285	7.1	217	5.4	-1.7
日勤Walk-in	914	22.9	381	9.5	-13.3
夜勤救急車	346	8.7	198	5.0	-3.7
夜勤Walk-in	1016	25.4	461	11.5	-13.9

1日平均32人の患者減

110

医療機関が3密

感冒やFlu疑いで受診しないでほしい

111

医療機関への受診を減らす

112

Telemedicine

- 電話や情報通信機器を用いて診療すること
- 実は保険適応あって再診料もらえる
- クスリもFAXなどで処方箋を薬局に送れば,
  処方することが可能（後日処方箋を薬局に送付するか患者に手渡しする必要あり）

新型コロナウイルス感染症患者の増加に際しての電話や情報通信機器を用いた診療や処方箋の取扱いについて
https://secure.nippon-pa.org/mail/img/20200228.pdf

113

感染対策

- 手間や労力
- 効果

を考えればリスクごとに変える

114

リスク見積もり（案）

持ちこまない/持ちこませない

リスク	条件
低い	その他
中ぐらい	県西部で患者発生
高い	中東遠地域で患者発生
超高い	自施設職員で発生/入居者で発生

115

116

NEJM 2020;382:1564-1567.

117

清掃によるSARS-CoV-2への影響

患者	症状	清掃	結果
A Day 4 Day 10	 あり あり	 清掃後 清掃後	 Negative Negative
B Day 8 Day 11	 あり なし	 清掃後 清掃後	 Negative Negative
C Day 5	 あり	 清掃前	 Positive

JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3227.

118

119

120

接触予防策
一般向け

- 外出時は，むやみに環境に触れない
- 触れた手を，洗浄・消毒する前に口や鼻に持っていかない
- 自宅内を汚染させない
  - ✓ 外出から自宅に戻ったら，まず手洗いを
  - ✓ コートなどは玄関先に置いておいた方がいいのかも（どうせ花粉も持ちこみたくないし）
- 食事の前に手洗いを

121

飛沫予防策
一般向け

他人にうつさないための方法であって
自分がもらわないための方法ではない

- 咳があるヒトは必ずマスクを着用
  - ✓ 鼻と口を覆うようにきちんと着用
- どうしてもマスク着用できない場合は，咳エチケットを徹底
- リスク少ない無症状のヒトはマスク不要
- どうしても至近距離でマスク着用しない咳のヒトと接する必要がある場合は着用

122

123

お互いの距離＝混雑しない工夫

124

AR（Augmented Reality; 拡張現実）

125

AR（Augmented Reality; 拡張現実）

126

127

128

129

130

131

132

133

中国・イタリアからの報告

死亡率

	中国	イタリア
0-9歳	0%	0%
10-19歳	0.2%	0%
20-29歳	0.2%	0%
30-39歳	0.2%	0.3%
40-49歳	0.4%	0.4%
50-59歳	1.3%	1.0%
60-69歳	3.6%	3.5%
70-79歳	8.0%	12.8%
>=80歳	14.8%	20.2%

134

新型コロナウイルス感染症

妊婦：臨床症候

- 武漢の病院で，12/8-3/20の間に診断された118人の新型コロナウイルス感染症の妊婦（PCR確定 84人，CTでの診断 34人）で，全患者の0.24%.
- 内訳は，重症 9人, 非重症 109人（一般成人例より非重症が多く占める）
- 妊婦であるための特別な症候は認めなかった
- 母体死亡 0%, 胎児死亡は0%

NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009226.

135

要注意家族

1. 症状がある家族
2. 症状がある人と濃厚接触した家族

136

家族内で発生したら

1. 感染者と他の同居者の部屋を可能な限り分ける
2. 感染者の世話は、できるだけ少数の限られた方で
3. できるだけ全員がマスクを使用する
4. 小まめにうがい・手洗いをする
5. 日中はできるだけ換気をする
6. 取っ手、ノブなどの共用する部分を消毒する
7. 汚れたリネン、衣服を洗濯する
8. ゴミは密閉して捨てる

日本環境感染学会
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/dokyokazoku-chuijikou.pdf

137

138

林 淑朗 先生のFacebookより

139

予想がつかない部分

140

リスク高い人を排除できるか

- 不特定多数の人がモノを共用する状況
  - ✓ ビュッフェ形式の食事
  - ✓ 大人数のカラオケ
  - ✓ 公衆トイレ・風呂（銭湯など）
  - ✓ 映画館
  - ✓ スポーツジム
  - ✓ ナイトクラブ　など

141

まとめ

- 敵は，手や飛沫を介して気道から侵入する
- 敵は，激烈な局地戦が得意で，クラスターが発生しやすい
- 事前確率・症状を見積もりながら，リスクある場合はまず自主隔離を（PCRの有無は無関係）
- 重症者・クラスター発生疑われる場合は，迅速に診断をつけるべき
- 今後は感染症とうまくつきあえる生活様式を

142