

## 2. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 臨床

忽那 賢志

国立国際医療研究センター 国際感染症センター

新型コロナウイルス感染者 (COVID-19) は SARS-CoV-2 による呼吸器感染症である。発症から数日～1週間ほど上気道炎症症状が続き、一部の患者では肺炎症状が悪化し重症化する。基礎疾患のある患者および高齢者は重症化のリスクファクターである。鼻咽頭スワブまたは喀痰の PCR 検査で SARS-CoV-2 を検出することで診断する。治療は対症療法が主体となり、現時点ではレムデシビルのみ臨床症状を短縮する有効性が示されている。感染対策は標準予防策に加え、接触予防策、飛沫予防策を遵守し、エアロゾル発生手技を行う際には空気予防策を行う。

### 臨床症状

新型コロナウイルス感染症の潜伏期は14日以内であり、多くの症例が曝露から概ね5日で発症する<sup>1,2)</sup>。

多くの有症状者で発熱、呼吸器症状 (咳嗽、咽頭痛)、頭痛、倦怠感などの症状がみられる。鼻汁や鼻閉の頻度は低いと考えられる<sup>2)</sup>。下痢や嘔吐などの消化器症状の頻度は多くの報告で10%未満であり SARS や MERS よりも少ないと考えられる。臨床症状はインフルエンザや感冒に似ているが、一部の患者で嗅覚異常・味覚異常を訴える患者が存在する。Giacomelli らによれば、88人の COVID-19 患者のうち問診可能であった59人を調査したところ、33.9%に嗅覚または味覚障害のいずれかがあり、18.6%は嗅覚障害および味覚障害のいずれも認めたと<sup>3)</sup>。インフルエンザ様症状に加えて、嗅覚異常・味覚異常があれば、新型コロナウイルス感染症の可能性が高くなるかもしれない。

中国では発症から病院受診までの期間は約5日、入院までの期間は約7日と報告されており<sup>1)</sup>、症例によっては発症から1週間程度で重症化してくるものと考えられる。さらに重症化する事例では10日目以降に集中治療室に入室という経過を辿るようである<sup>4)</sup> (図1)。中国での44672人

のデータによると、81%が軽症 (肺炎がない、もしくは軽度)、14%が重症 (呼吸困難、低酸素血症、24-48時間以内に肺炎像が肺面積の50%以上を占める)、5%が最重症 (呼吸不全、ショック、多臓器不全) であった。このうち2.8%が死亡しており、最重症の5%のうちおよそ半分は救命可能と考えることができる。

重症化のリスクファクターとして、高齢者、基礎疾患 (心血管疾患、心不全、不整脈、糖尿病、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、など) が知られている<sup>25)</sup>。

40代までは重症化は少なく、50代から年齢が高くなるに従って致命的も高くなっていく。中国での44672人のデータからは80代の致命的は14.8%にも登る<sup>2)</sup> (図2)。また、基礎疾患のある患者でも基礎疾患のない患者と比べて明らかに致命的が高い (図3)。

妊婦での重症例はこれまでに報告はなく、先天性感染も認められていない<sup>67)</sup>。臍帯血や羊水、新生児からも SARS-CoV-2 は検出されなかった<sup>78)</sup> ことから、垂直感染は起こらないのではないかと考えられている。また乳児の感染例においても重症例の報告はない<sup>9)</sup>。

無症候性感染者も一定の割合で存在することが分かっている。クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の乗客をスクリーニングで PCR 検査を行ったところ、約17%が陽性であり、そのうちおよそ半数が無症候性感染者であった<sup>10)</sup>。

胸部画像所見は、両側抹消側の浸潤影・すりガラス影が特徴的である (図4)。胸部 CT では肺炎像があっても、胸部レントゲンでは肺炎と判断できない事例がある。中国での報告では胸部レントゲンでは59.1%にしか肺炎像が確認できなかったのに対し、胸部 CT では86.2%で肺炎像が確認できたという<sup>2)</sup>。撮影された対象が一部異なるため

連絡先

〒162-8655

東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター

TEL: 03-3202-7181

E-mail: skutsuna@hosp.ncgm.go.jp

# 新型コロナウイルス感染症の経過

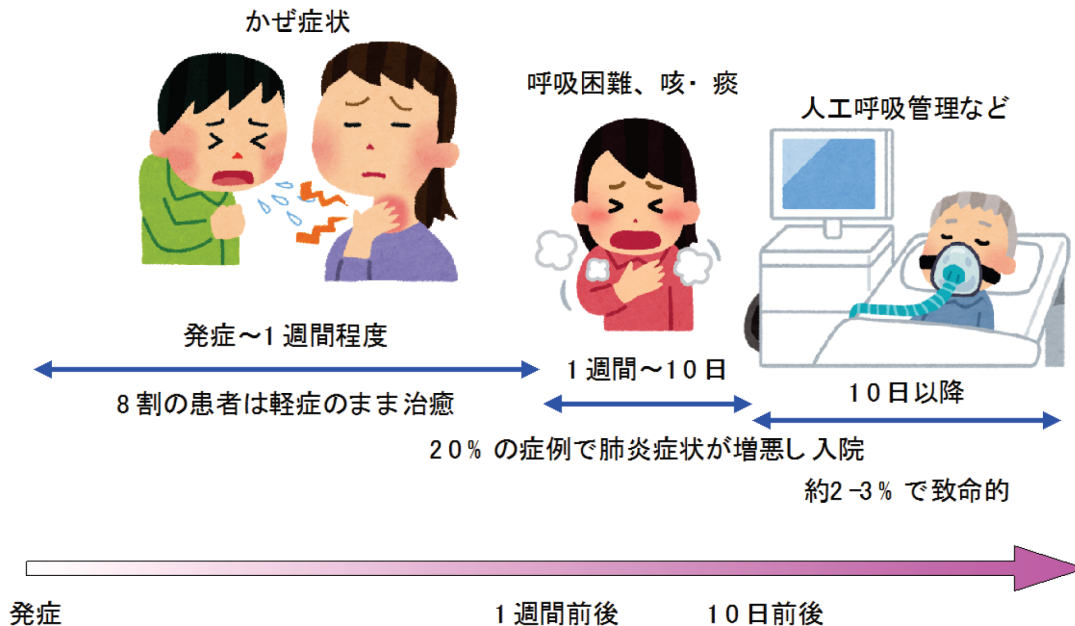


図1 新型コロナウイルス感染症の典型的な経過

単純化はできないが、胸部レントゲンでは肺炎を2-3割は見逃す可能性がある。接触歴があるなど検査前確率が高い事例では胸部レントゲンで肺炎像を認めなくても胸部CTを撮影することも検討すべきである。肺炎像は発症から経過と共に広がっていくが、無症候性感染者であっても胸部CTを撮影すると肺炎像が観察されることがある<sup>11)</sup>。全く熱も呼吸器症状もない無症候性感染者であっても著明な肺炎像が観察されることがあるのは本疾患の特徴と言える。

血液検査所見ではリンパ球低下がみられることがあり、特に重症例では低い傾向にある<sup>2)</sup>。

## 検査・診断

日本ではPCR検査でSARS-CoV-2を検出することで診断するのが一般的である。

2020年3月5日までは行政検査としてPCR検査が行われていたが、3月6日からはSARS-CoV-2のPCR検査が保険適用となり、全国約800の医療機関の帰国者・接触者外来において医師が新型コロナウイルス感染症を疑った場合に算定できることとなった。

PCR検査の検体については、2月27日までは咽頭スワブまたは採取できれば喀痰が用いられてきた。しかし、咽頭よりも鼻咽頭の方がウイルス量が多いことが明らかになり<sup>12)</sup>、現在は鼻咽頭スワブまたは喀痰が検体として推奨されている(2019-nCoV(新型コロナウイルス)感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアル～2020/02/28更新版～

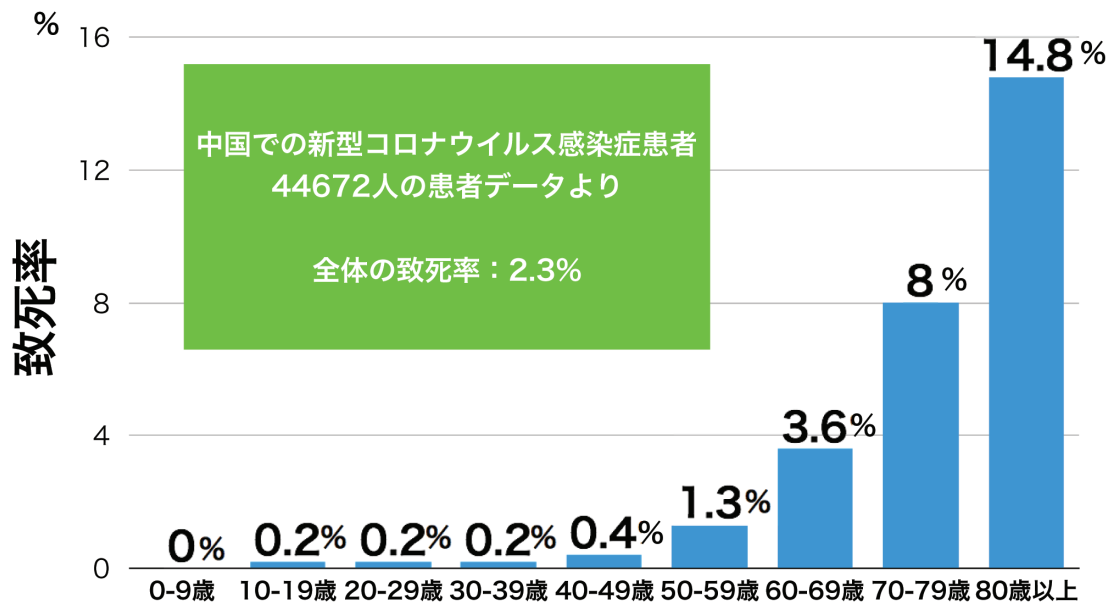
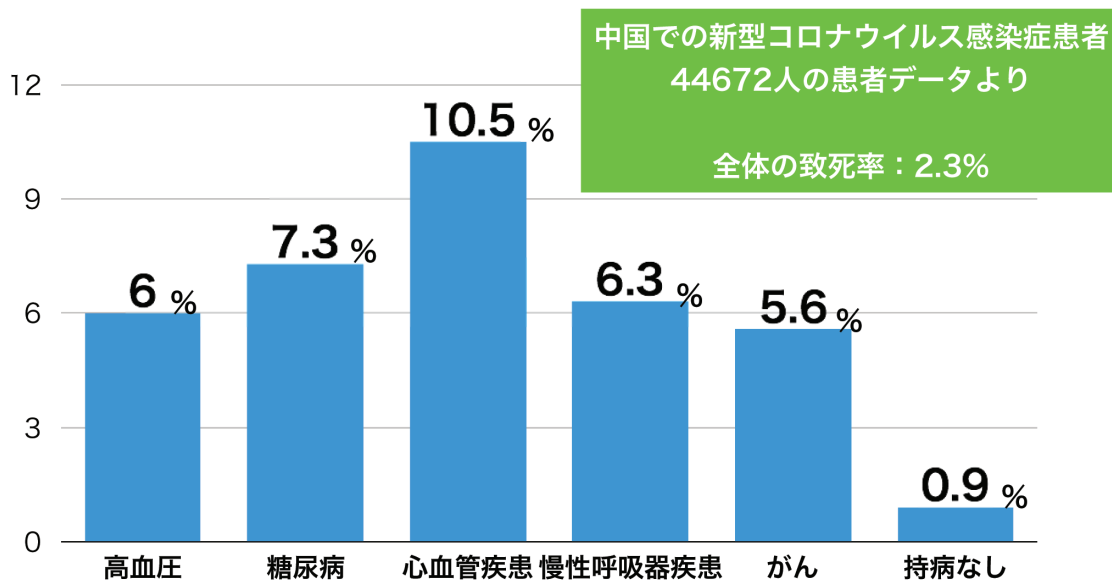
[https://www.niid.go.jp/niid/images/pathol/pdf/2019-nCoV\\_200228.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/pathol/pdf/2019-nCoV_200228.pdf)). WHOは初回のPCR検査が陰性であってもなお強く疑われる事例では、繰り返し複数検体を採取し検査を行うことを推奨している<sup>13)</sup>。実際にCT所見では新型コロナウイルス感染症が強く疑われるにもかかわらず初回のPCR検査が陰性であったが、繰り返し検査することで陽性が判明する事例も自験例を含め多く報告されている<sup>14,15)</sup>。

新型コロナウイルス感染症と確定診断されれば、5月時点では感染症法での指定感染症に指定されているため、原則として感染症指定医療機関の感染症病床に入院することになる。また診断した医師は速やかに保健所に届け出を行わなければならない。

## 治療

CDC、WHOがそれぞれ治療指針を示しているが、基本は適切な感染対策を行いながら支持療法を行うことである<sup>16,17)</sup>。中国での1099例の報告では症例の58%に点滴抗菌薬、35.8%にオセルタミビル、2.8%に抗真菌薬、18.6%にグルココルチコイドが投与されている<sup>2)</sup>。また41.3%に酸素投与が、6.1%に人工呼吸管理(侵襲性2.3%、非侵襲性5.1%)、0.8%で腎代替療法が行われており、0.5%でECMO(extracorporeal membrane oxygenation)が使用されている。全体の5%が集中治療室に入室している。

1. 現時点で新型コロナウイルス感染症に有効性があると

図2 年齢別にみた新型コロナウイルス感染症の致死率<sup>2)</sup>図3 基礎疾患ごとにみた新型コロナウイルス感染症の致死率<sup>2)</sup>

いえる治療薬はレムデシビルのみである。レムデシビルはエボラ出血熱の治療薬の候補としてこれまで他の臨床試験で使用されていた薬剤である。現在もコンゴ民主共和国で流行が続いているエボラ出血熱の症例に対して、ランダム化比較試験という形でレムデシビルが投与されていた。しかし、結果としてレムデシビルは MAb114、REGN-EB3 という2つの薬剤に治療効果が劣ることが分かり、現在はエボラ出血熱への投与は

中止されている<sup>18)</sup>。しかし、このレムデシビルが新型コロナウイルス感染症に有効である可能性が示唆されている。武漢ウイルス研究所が Cell Research にレムデシビルの新型コロナウイルスに対する効果に関する報告を発表している<sup>19)</sup>。培養細胞に新型コロナウイルスを感染させ、48時間後のウイルス増殖の抑制効果を見たところ、レムデシビルで高い阻害効果が観察されたという。また新型コロナウイルス感染症に対しても

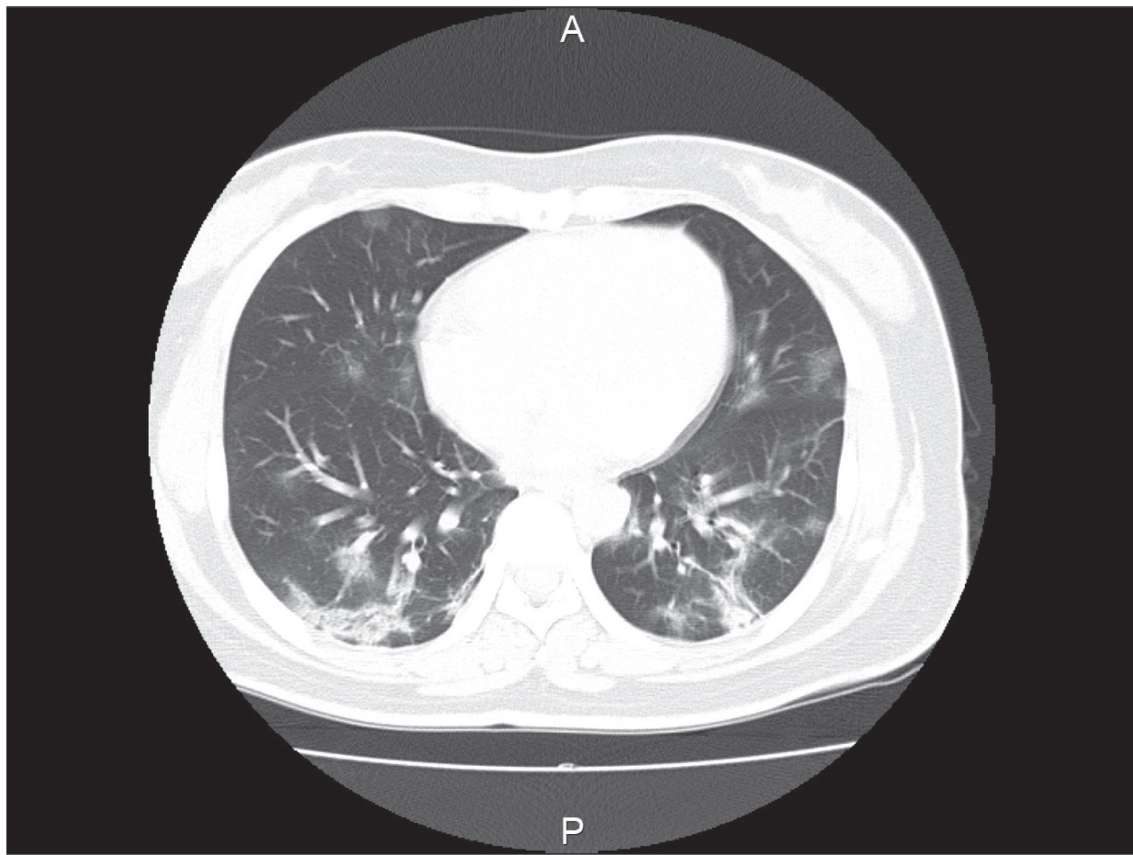


図4 新型コロナウイルス感染症患者の胸部 CT 画像（自験例）

アメリカでの第1例および日本・欧米の重症例53例に compassionate use として投与されている<sup>20,21</sup>。中国での237人の重症新型コロナウイルス感染症患者在登録されたRCTでは死亡、臨床的改善に有意差はなかった<sup>22</sup>が、症例登録数が予定よりも少なかったためパワー不足であった可能性が残る。一方、多国間医師主導治験として実施され1,063人が登録されたNIHのRCTでは、プラセボ群では臨床的改善に15日であったのに対しレムデシビル群では11日と31%短縮されたという速報が発表されている（未論文化：NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 (April 29, 2020). <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>). 2020年5月7日に国内で特例承認制度に基づき薬事承認された。

#### 感染対策

医療従事者の感染を起こさないことは新型コロナウイルス感染症の診療の上で最も大事なことのひとつである。中国の138例の報告では感染者の43%が病院内で感染した事例と考えられている<sup>23</sup>。その他のコロナウイルス感染症であるSARSやMERSも病院内感染症を起こしやすいこ

とが知られており<sup>24,25</sup>、病院という閉鎖空間で、特に患者と近距離で接する機会の多い医療従事者はリスクとなる。

感染経路は接触感染および飛沫感染と考えられているが、エアロゾルが発生する状況では空気予防策が推奨される。WHOは標準予防策に加えて接触予防策、飛沫予防策を行い、エアロゾル発生手技を行う際には空気予防策を行うことを推奨している（WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE\\_use-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf)). 活動ごとに推奨される个人防护具を表1に示す。CDCは常に空気予防策を取る点以外は同様の推奨となっている（CDC. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) or Persons Under Investigation for COVID-19 in Healthcare Settings. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Finfection-control.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Finfection-control.html)). どちらにも共通するのは、目の防護が強調されておりアイガードの使用が推奨されている点である。

国立感染症研究所と国立国際医療研究センター国際感染

表1 対象者、活動ごとに推奨される個人防護具 (WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE\\_use-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf))

入院患者			
病室	医療従事者	診療を行う医療従事者	サージカルマスク、ガウン、手袋、ゴーグルまたはアイシールド
		エアロゾル発生手技	N95 マスク、ガウン、手袋、ゴーグルまたはアイシールド
	清掃者	患者の病室に入室時	サージカルマスク、ガウン、厚手の手袋、ゴーグルまたはアイシールド（飛沫のリスクがあれば）、ブーツ
	訪問者	患者の病室に入室時	サージカルマスク、手袋
その他の患者が移動するエリア（病棟、廊下など）	全てのスタッフ	患者に接する以外の全ての活動	個人防護具は不要
トリアージ	医療従事者	直接の接触のないスクリーニング時	1M以上の距離を保つ 個人防護具は不要
	呼吸器症状を伴う患者	全ての場合	1M以上の距離を保つ マスクを着用する
	呼吸器症状のない患者	全ての場合	個人防護具は不要
検査室	検査技師	呼吸器検体操作時	サージカルマスク、ガウン、手袋、ゴーグルまたはアイシールド（飛沫のリスクがあれば）

	対象者	活動	個人防護具
外来患者			
診察室	医療従事者	呼吸器症状のある患者の診察	サージカルマスク、ガウン、手袋、目の防護
	医療従事者	呼吸器症状のない患者の診察	標準予防策
	呼吸器症状のある患者	全ての場合	サージカルマスクを装着
	呼吸器症状のない患者	全ての場合	個人防護具は不要
	清掃者	呼吸器症状のある患者の診察後、診察の合間	サージカルマスク、ガウン、厚手の手袋、ゴーグルまたはアイシールド（飛沫のリスクがあれば）、ブーツ
待合室	呼吸器症状のある患者	全ての場合	マスクを着用する。速やかに隔離室または他の患者から離れた場所に移動してもらう。できない場合は他の患者から少なくとも1mの空間距離を確保する
	呼吸器症状のない患者	全ての場合	個人防護具は不要
トリアージ	医療従事者	直接の接触のないスクリーニング時	1M以上の距離を保つ 個人防護具は不要
	呼吸器症状のある患者	全ての場合	1M以上の距離を保つ 個人防護具は不要
	呼吸器症状のない患者	全ての場合	個人防護具は不要

症センターから示されている「新型コロナウイルス感染症に対する感染管理」でもWHOと同様に、

- I 標準予防策に加え、接触、飛沫予防策を行う
- II 診察室および入院病床は個室が望ましい
- III 診察室および入院病床は陰圧室である必要はないが、十分換気する
- IV エアロゾルが発生する可能性のある手技（例えば気道吸引、気管内挿管、下気道検体採取）を実施する場合には、N95 マスク（またはDS2 など、それに準ずるマスク）、眼の防護具（ゴーグルまたはフェイスシールド）、

長袖ガウン、手袋を装着する V 患者の移動は医学的に必要な目的に限定する

なお、職員（受付、案内係、警備員など）も標準予防策を遵守する。

と記載されている（国立感染症研究所，国立国際医療研究センター 国際感染症センター．新型コロナウイルス感染症に対する感染管理 改訂2020年3月5日 .<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/2019nCoV-01-200305.pdf>）。

## 参考文献

- 1) Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine* 2020.
- 2) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* 2020.
- 3) Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
- 4) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020; **395**(10223): 497-506.
- 5) Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020; **21**(3): 335-7.
- 6) Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerging infectious diseases* 2020; **26**(6).
- 7) Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020.
- 8) Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
- 9) Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama* 2020.
- 10) Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2020; **69**(11): 312-3.
- 11) Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases* 2020.
- 12) Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine* 2020.
- 13) Organization WH. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim guidance, 12 February 2020: World Health Organization, 2020.
- 14) Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020: 200343.
- 15) Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
- 16) Control CfD, Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated January 30, 2020.
- 17) Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management.
- 18) Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(24): 2293-303.
- 19) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020; **30**(3): 269-71.
- 20) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England journal of medicine* 2020; **382**(10): 929-36.
- 21) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020.
- 22) Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2020; **395**(10236): 1569-78.
- 23) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020.
- 24) Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)* 2004; **363**(9422): 1699-700.
- 25) Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(9): 846-54.

# **COVID-19: From a clinician's perspective.**

**Satoshi KUTSUNA**

Disease Control and Prevention Center, National Center for Global health and Medicine

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory tract infection caused by SARS-CoV-2. As of March 30, 2020, there have been 693,224 reported patients with COVID-19 worldwide, with 1,446 in Japan. Currently, although aspects of the route of transmission are unclear, infection by contact and by inhaling droplets is considered to be the dominant transmission route. Inflammatory symptoms in the upper respiratory tract persist for several days to 1 week after onset, and in some patients symptoms of pneumonia worsen and become severe. The presence of underlying diseases and advanced age are risk factors for increased severity. Diagnosis is based on detection of SARS-CoV-2 by polymerase chain reaction (PCR) testing of nasopharyngeal swabs or sputum. Symptomatic management is the main treatment for this disease. Although the efficacy of several agents is currently being tested, at present there is no effective therapeutic agent. To prevent infection, in addition to standard preventive measures, measures that counteract infection by contact and droplet inhalation are important. In addition, if procedures that cause aerosolization of virus are used, then measures that prevent airborne infection should be implemented.

