



愛知学院大学
第178回モーニング・セミナー



新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) について ～いつまで続くのか、その終息は？～

愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学

愛知医科大学病院 感染症科

愛知医科大学病院 感染制御部

愛知医科大学病院 感染検査室

三嶋 廣繁



Zhu N, et al, N Engl J Med. 2020 Jan 24.
doi: 10.1056/NEJMoa2001017.



WHO (世界保健機関) の警告

(1996年)

「我々は今や地球規模で感染症による危機に瀕している。
もはやどの国も安全ではない。」



さまざまな感染症と海外における流行状況



症状の強さ

感染力の強さ

	無症状者	致死率	R0
季節性インフルエンザ	10%	0.1%以下	1.3
COVID-19	60(～80)%	2.3%	1.4～2.5

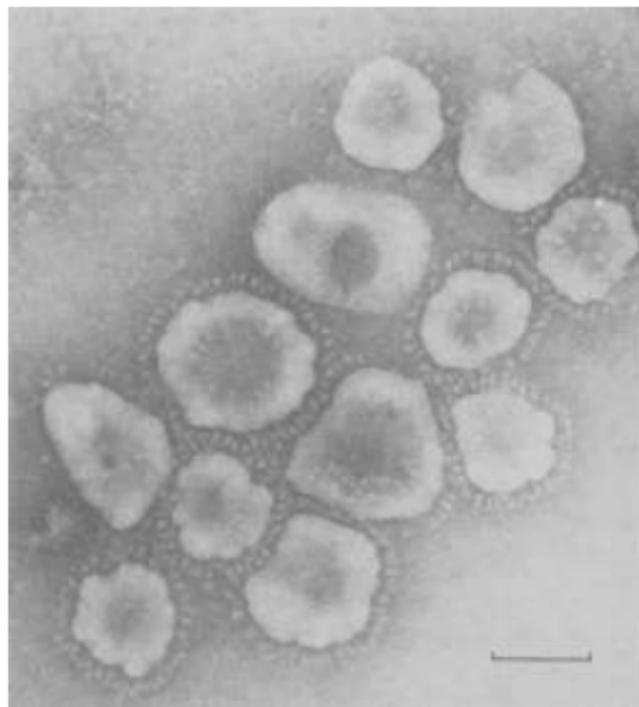
日本感染症学会提言 今冬のインフルエンザとCOVID-19に備えて
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2008_taisen_influenza_covid19.pdf
 NHK新型コロナウイルス特設サイト
<https://www.3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/number-tokyo/> 2020年12月1日アクセス

加来浩器監修.国際イベントに参加する一般市民のためのマスクギャザリング感染症ナビ,2020年8月14日
https://www.shionogi.com/jp/ja/sustainability/informations-for-id/msg_navi.html

ウイルス性肺炎の原因微生物

- インフルエンザウイルス
- ヒトパラインフルエンザウイルス
- コロナウイルス (SARS, MERS, SARS-CoV-2)
- RSウイルス
- ヒトメタニューモウイルス
- アデノウイルス
- サイトメガロウイルス
- 水痘ウイルス (VZV)
- 麻疹
- 風しん
- ムンプス

ニドウイルス目コロナウイルス科



1968年にTyrellらによって、特徴的な王冠様突起(スパイク)を持つウイルス群として報告。

スパイクの形状からコロナ(ラテン語で王冠)ウイルスと命名。

1本鎖プラス鎖RNAのエンベープウイルス。

家畜・家禽、実験動物領域での感染症であった。

コロナウイルス

上気道でのみ増殖

- CoV 229E
- CoV NL63
- CoV OC43
- CoV HKU1

風邪

下気道でも増殖

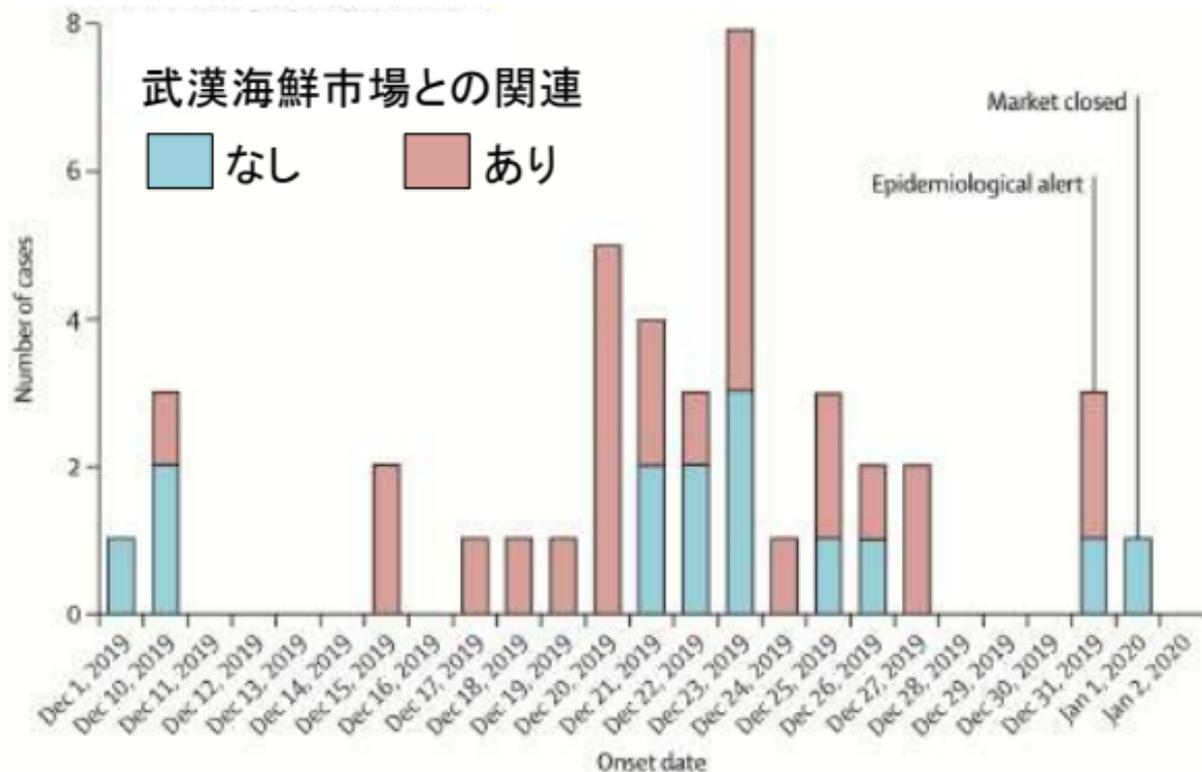
- SARS-CoV
- MERS-CoV
- SARS-CoV-2

肺炎

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)

- 2019年
12月8日 中国湖北省武漢市で原因不明の肺炎が報告
- 2020年
1月9日 WHOが新型コロナウイルスと公表
- 1月13日 タイで初めての中国国外例が報告
- 1月15日 日本で初めての患者(中国からの帰国者)が報告
- 1月31日 WHOが公衆衛生上の緊急事態宣言(PHEIC)を宣言
- 2月11日 WHOがCOVID-19と命名
ウイルス名はSARS-CoV-2

COVID-19: 流行初期から海鮮市場と関連のない症例がある

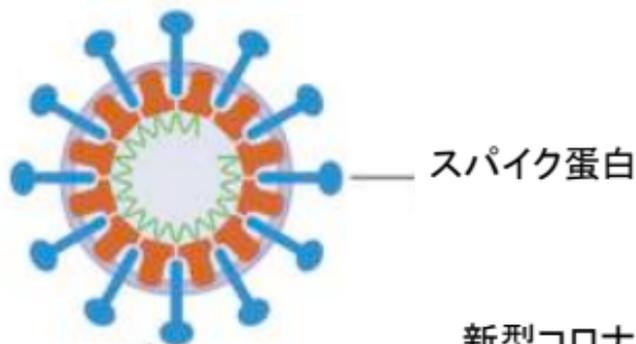


コロナウイルス感染症の比較

コロナウイルス	SARSウイルス	MERSウイルス	SARS-CoV-2ウイルス
発生時期	2002年11月～ 2003年7月	2012年9月～ (2015年韓国)	2019年12月～
患者数	8096人	2468人	70,461.926人
死亡者数	744人	851人	1,599,704人
致死率	9.6%	34.5%	(2.3%)
潜伏期間	2～10日	2～14日	1～14日
R0	3	0.8	1.4 - 2.5
流行地	中国、香港、台湾、シンガポール、カナダなど37カ国	サウジアラビア、アラブ首長国連合、韓国など27カ国	5大陸全てで発生 220カ国
備考	2類感染症	2類感染症 2020年9月現在	2/1～指定感染症 2020年12月14日現在

SARS-CoV-2の細胞への侵入経路

新型コロナウイルス
SARS-CoV-2



スパイク蛋白

スパイク蛋白は
TMPRSS2によって
活性化される

活性化

接着

新型コロナウイルスは
細胞への侵入に
ACE2受容体を使用する

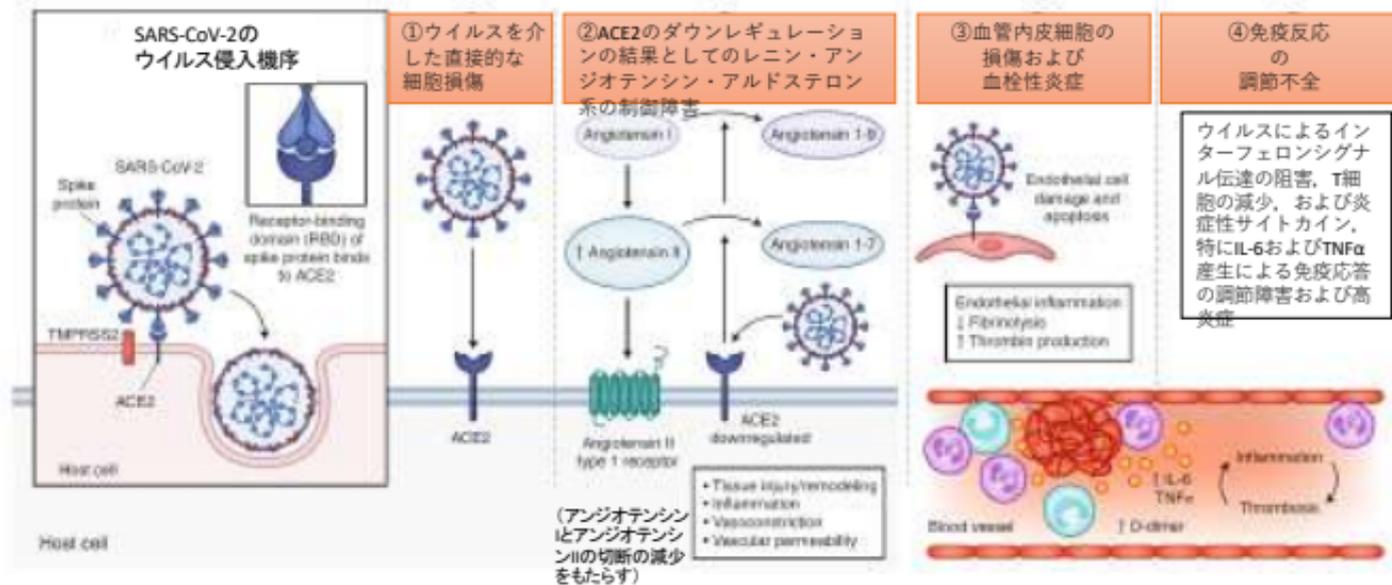
TMPRSS2



ACE2受容体

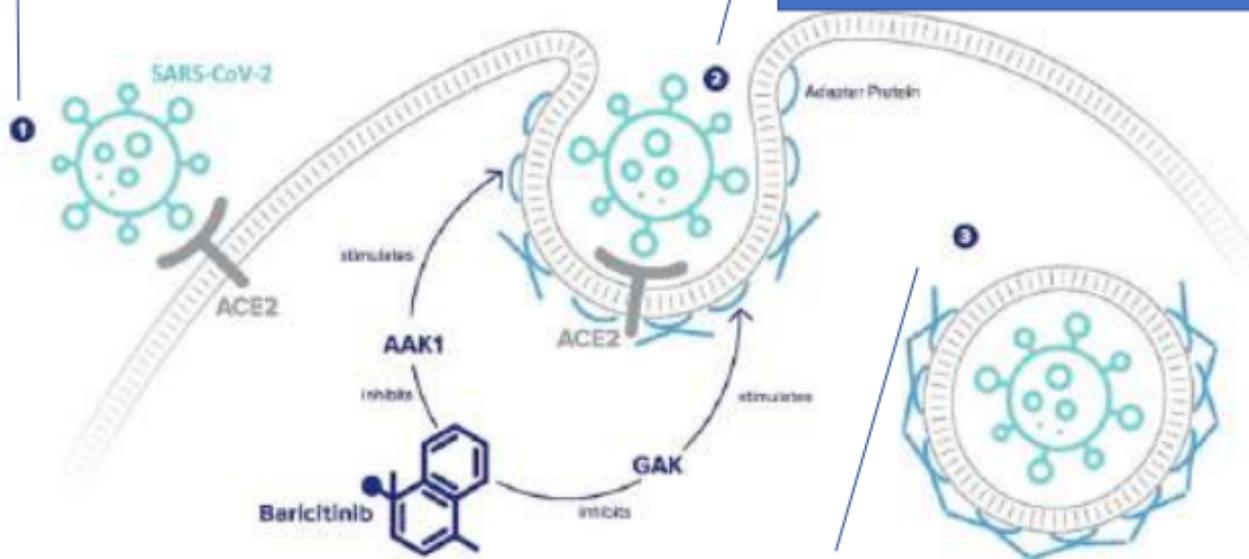
宿主細胞

COVID-19の発症機序



The virus binds through its spike protein to ACE2 on the surface of AT2 epithelial cells (1), which induces activation of clathrin-mediated endocytosis.

AAK1- and GAK-mediated phosphorylation of clathrin adapter proteins (2) starts the assembly of the clathrin cage around the enclosed virus, before it is pinched off and trafficked to endosomes.

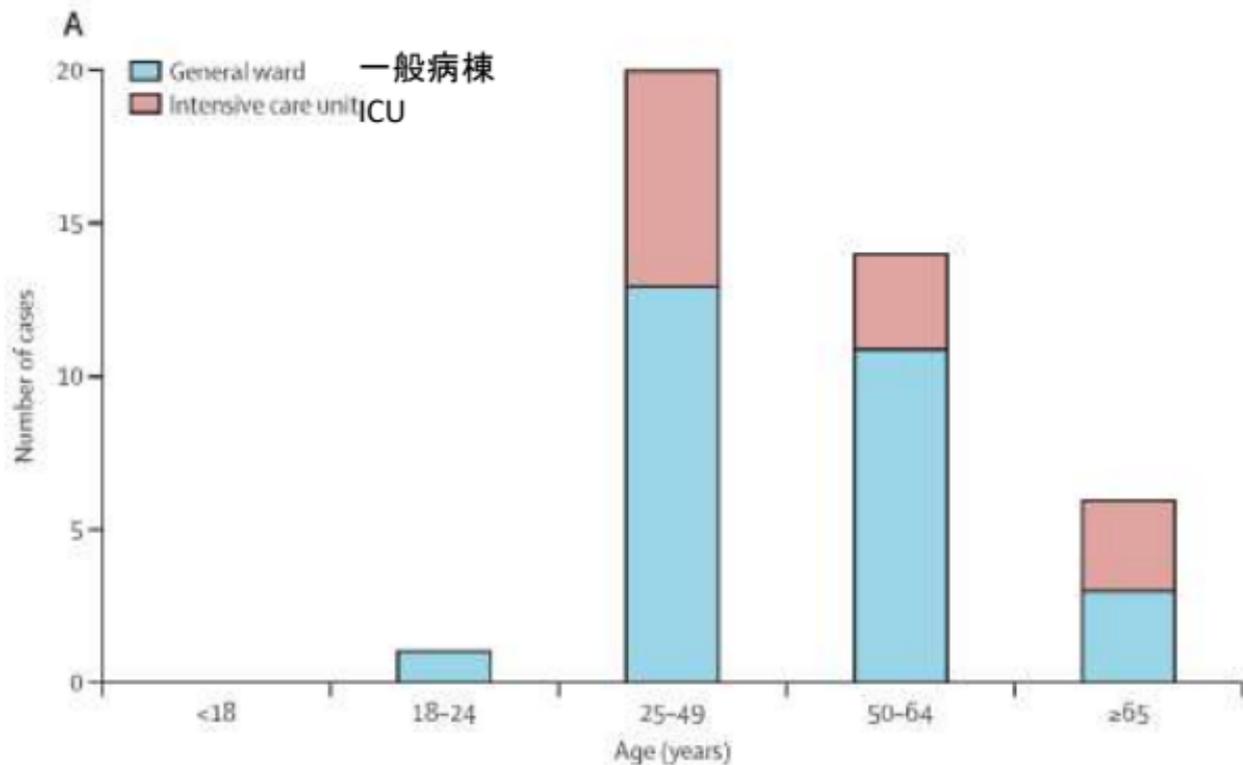


Inhibition of AAK1 and GAK by baricitinib thereby inhibits virus entry. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (3).

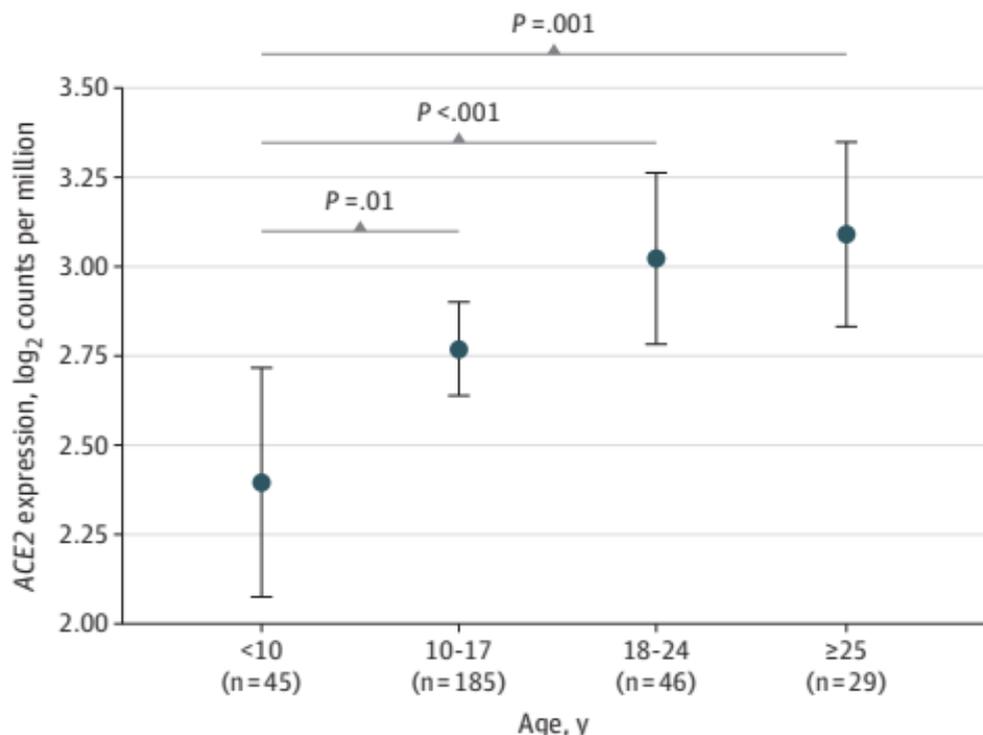
Figure: Viral entry via clathrin-mediated endocytosis

Stebbing J, Phelan A, I Griffin, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Feb 27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).

COVID-19入院症例の年齢分布



小児にCOVID-19が少ない理由： cell surface enzyme angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)の発現状況と関連



成人と小児では抗体発現が異なる

- 成人32人と18歳以下の小児47人を調査。
- 小児と成人のどちらもSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対する抗体を発現した。
- SARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパク質への抗体は成人にはあって小児にはなかった。
- 小児がヌクレオカプシドタンパク質への抗体を欠いていた事実は、小児体内での感染が広範囲に及んでいないことを意味する可能性が高い。

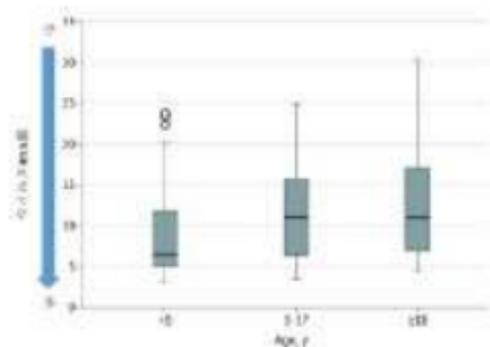
COVID-19: 小児はウイルス量が多い

- 5歳未満の幼い小児の上気道の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA量 が成人をおよそ10~100倍上回る。小児が一般集団でのCOVID-19流行に加担しうる。

Heald-Sargent T, et al. JAMA Pediatr.

Published online July 30, 2020.

doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3651.



- 10~19歳は成人と同様に家族に感染を広げましたが、9歳以下の幼い小児から家族への感染は少なかった(韓国)。
Park YJ, et al. Emerg Infect Dis 2020; 26(10) October 2020.
- 小児から他人にCOVID-19を感染させることは稀。
Lee B, et al. Pediatrics 2020 May 26; e2020004879.
- 9歳のCOVID-19男児が接触したクラスメート80人超が調査され、その誰も感染なし。
Danis K, et al. Clin Infect Dis 2020 Jul 28; 71:825-832.

COVID-19: 高齢者は致死率が高い

年 齢	致死率
0～9	– (0/416)
10～19	0.2 (1/549)
20～29	0.2 (7/3619)
30～39	0.2 (18/7600)
40～49	0.4 (38/8571)
50～59	1.3 (130/10008)
60～69	3.6 (309/8583)
70～79	8.0 (312/3918)
≥80	14.8 (208/1408)

COVID-19: 基礎疾患はリスク因子

http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51?fbclid=IwAR3IKRDSzCtP3ajdbXs_JPE01zL6XQSN0Lb00wv30hqSUTlogXUX-ddw5FQ

基礎疾患	致死率
心疾患	10.5 (92/873)
糖尿病	7.3 (80/1102)
呼吸器疾患	6.3 (32/511)
高血圧	6.0 (161/2683)
がん疾患	5.6 (6/107)
なし	0.9 (133/15536)
不明	2.6 (617/23690)

138例の検討では、心疾患、糖尿病、高血圧、呼吸器疾患、がんがICU管理に至る有意なリスク因子

COVID-19の臨床症状(n=41)

発熱	98 %
咳嗽	76 %
筋肉痛・倦怠感	44 %
喀痰	28 %
頭痛	8 %
下痢	3 %
呼吸困難感	55 %
呼吸困難までの日数	8.0日(5.0-13.0)
収縮期血圧	125.0 (119.0-135.0)
呼吸回数	12回/分

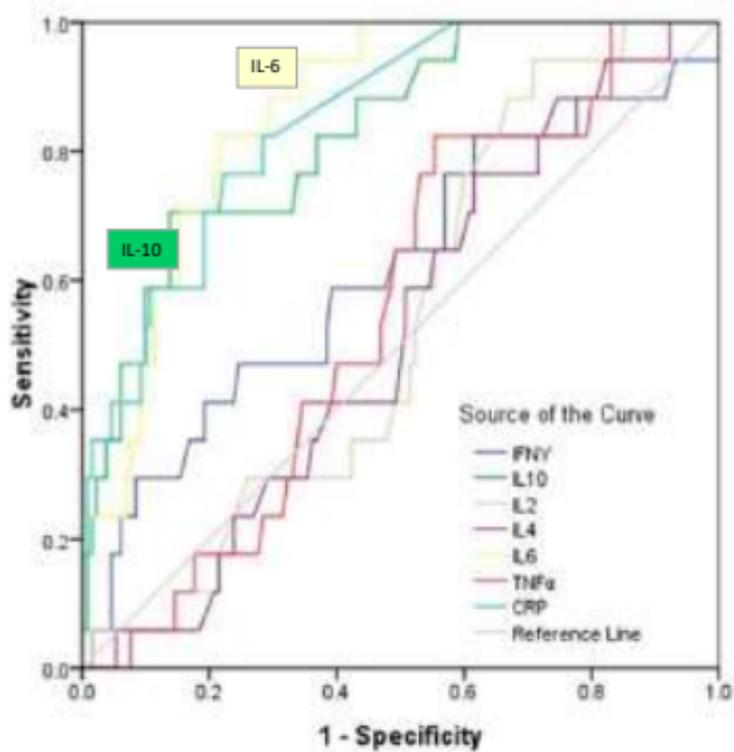
COVID-19サイトカインストームと細菌性サイトカインストーム

	COVID-19 サイトカインストーム	細菌性 サイトカインストーム
臨床経過	早い	遅い
喀痰	少ない、白色	多い、黄色
ショック	通常多くない	通常多い
好中球/リンパ球	低い	高い
プロカルシトニン	低値	高値
サイトカイン	++	+++
フェリチン	++	+++

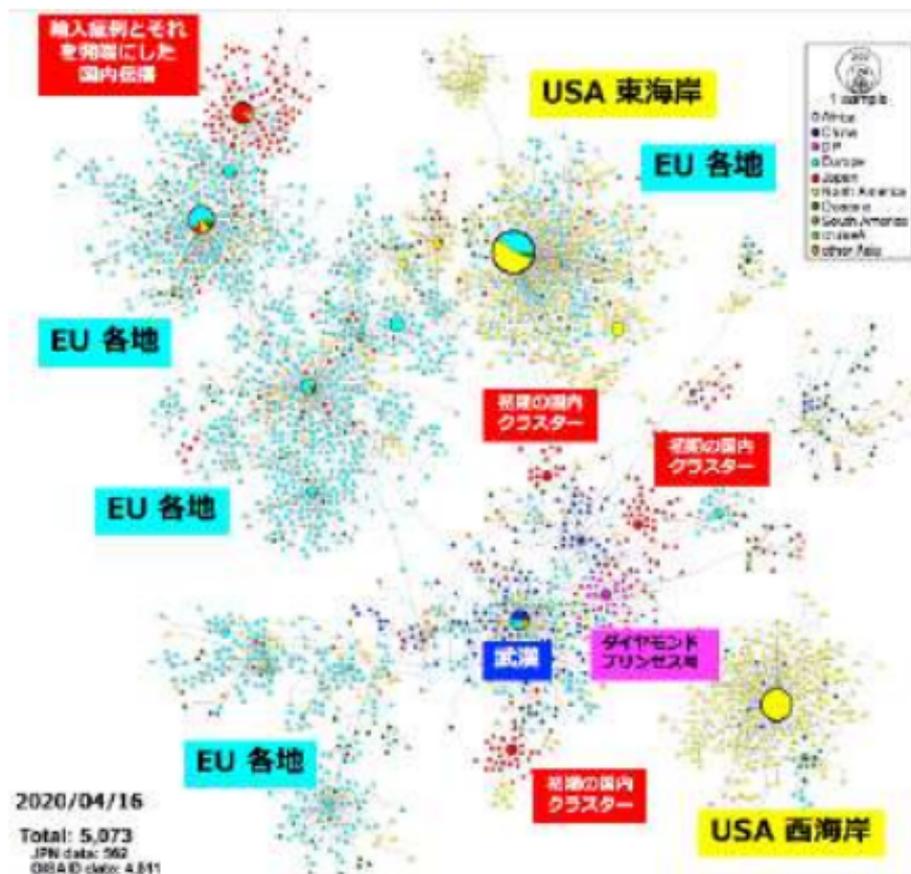
ARDS症例に至ると半数以上が救命困難

	Survivors (n=20)	Non-survivors (n=32)	All patients (n=52)
年齢 (mean)	51.9	64.6	59.7
基礎疾患	20 %	53 %	40 %
ARDS	45 %	81 %	67 %
急性腎障害	15 %	28 %	60 %
過血糖	35 %	34 %	35 %
院内肺炎	20 %	6 %	13.5 %
人工呼吸管理	35 %	94 %	71 %
膜型人工肺	5 %(1例)	16 %(5例)	11.5 %(6例)

COVID-19患者の各種サイトカイン濃度



新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学



新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学2

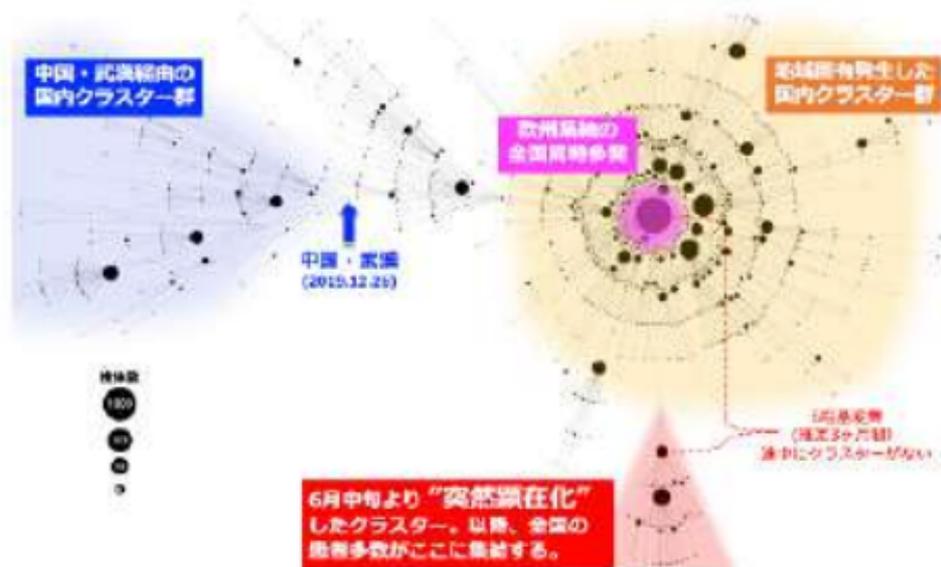


図1 日本の新型コロナ SARS-CoV-2 ゲノム情報の塩基変異を用いたハプロタイプ・ネットワーク。中国武漢を発端に、塩基変異を蓄積して生まれるウイルス株の親子関係を図示化した(2020年7月16日現在)。変異速度は24.1塩基変異/ゲノム/年(つまり、1年間で24.1箇所の変異が見込まれる)であると推定されている。3月中旬以降、欧州系統による全国同時多発のクラスター発生(右中央の●)が顕著。その周りに1-2塩基変異を伴って地域特徴的なクラスターが部分的に発生したものの(オレンジ系)、規模弱くにより収束へと転じ始めた。しかしながら、現在急速に増加している全国の陽性患者の多くが一つのゲノム・クラスターに集約されることが明らかになった(赤系)。欧州系統(3月中旬)から6塩基変異あり、この3ヶ月間で明確なつながりとなる患者やクラスターはいまだ発見されておらず、空白リンクになっている。この長期間、特定の患者として顕在化せず保種所が検知しづらい対象(軽症者もしくは無症状陽性者)が感染リンクを静かにつないでいた可能性が強い。

ワクチンができてても遺伝子変異で無効になる可能性

遺伝子の変異に応じた治療が重要かもしれない

- 新型コロナウイルスは細胞分裂のたびに少しずつ遺伝子に変異が起こる。
- 世界各地から報告された253名由来のウイルス遺伝子解析の結果を比較した結果、**A, B, Cの3型に大別**することができた。
- A型はコウモリのコロナウイルスに一番近いもので、A-TとA-Cのサブクラスに分類できる。
- A-Tは4名の広東省の4名、武漢滞在歴のある2人のアメリカ人、そして3人の日本人にみられた。
- A-Cは33名でみられ、約半分は武漢などの中国や東アジアであったが、残りの半分はアメリカ、カナダ、メキシコである。
- B型は、A型と比べて2か所の配列の違いが特徴であり、93名でみられた。
- 74名は武漢などの中国や東アジアでみられたが、残りはアメリカ、カナダ、メキシコ、ヨーロッパでもみられた。東アジアのウイルスの変異は少なかったが、アメリカやヨーロッパのウイルスでは多くの変異が見られた。
- C型では、B型からの1か所の遺伝子変異が共通してみられる。ヨーロッパで多くみられ、中国からは報告されていない。しかし、シンガポールや香港では見つかった。

COVID-19の肺外症状

神経学的合併症

Headaches
Dizziness
Encephalopathy
Guillain-Barré
Ageusia
Myalgia
Anosmia
Stroke



急性腎障害

Acute kidney injury
Proteinuria
Hematuria



肝障害

Elevated
aminotransferases
Elevated bilirubin



胃腸障害

Diarrhea
Nausea/vomiting
Abdominal pain
Anorexia



血栓塞栓性合併症

Deep vein thrombosis
Pulmonary embolism
Catheter-related thrombosis



心疾患

Takotsubo cardiomyopathy
Myocardial injury/myocarditis
Cardiac arrhythmias
Cardiogenic shock
Myocardial ischemia
Acute cor pulmonale



内分泌障害

Hyperglycemia
Diabetic ketoacidosis



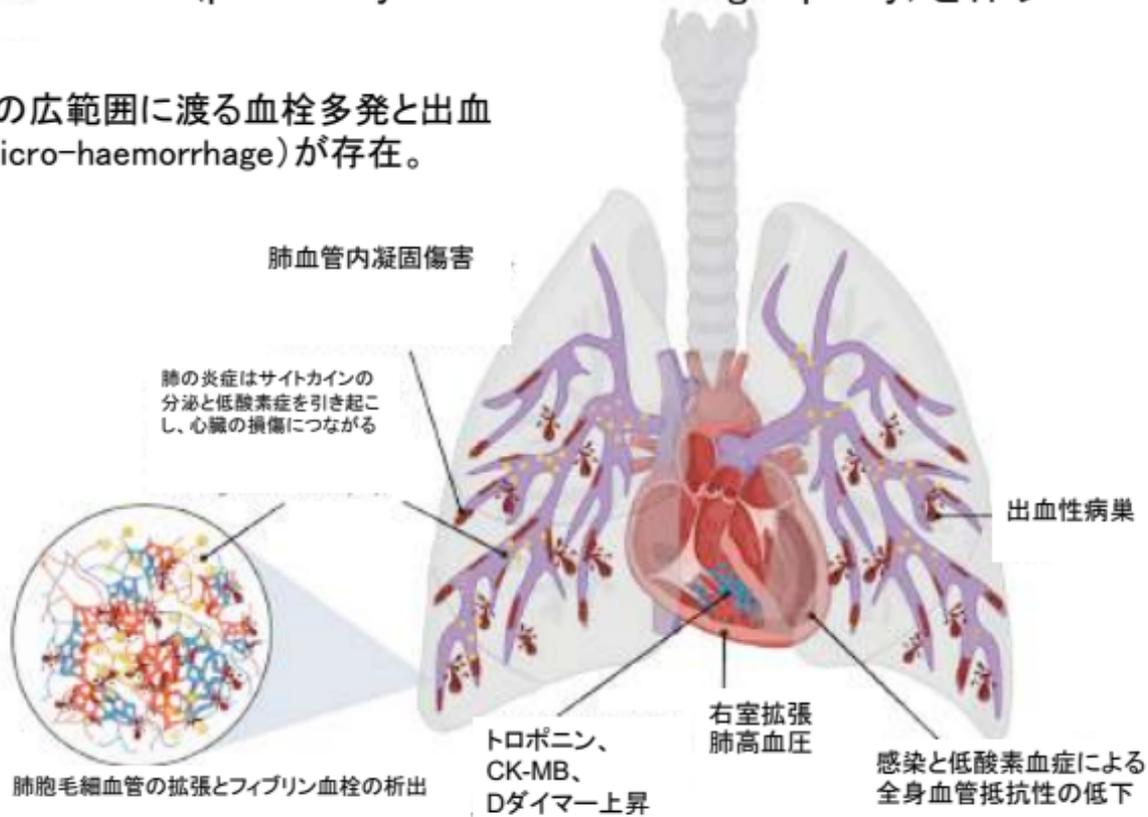
皮膚科的合併症

Petechiae
Livedo reticularis
Erythematous rash
Urticaria
Vesicles
Pernio-like lesions



SARS-CoV-2感染による肺の炎症は PIC (pulmonary intravascular coagulopathy) を伴う

肺の広範囲に渡る血栓多発と出血
(micro-haemorrhage)が存在。



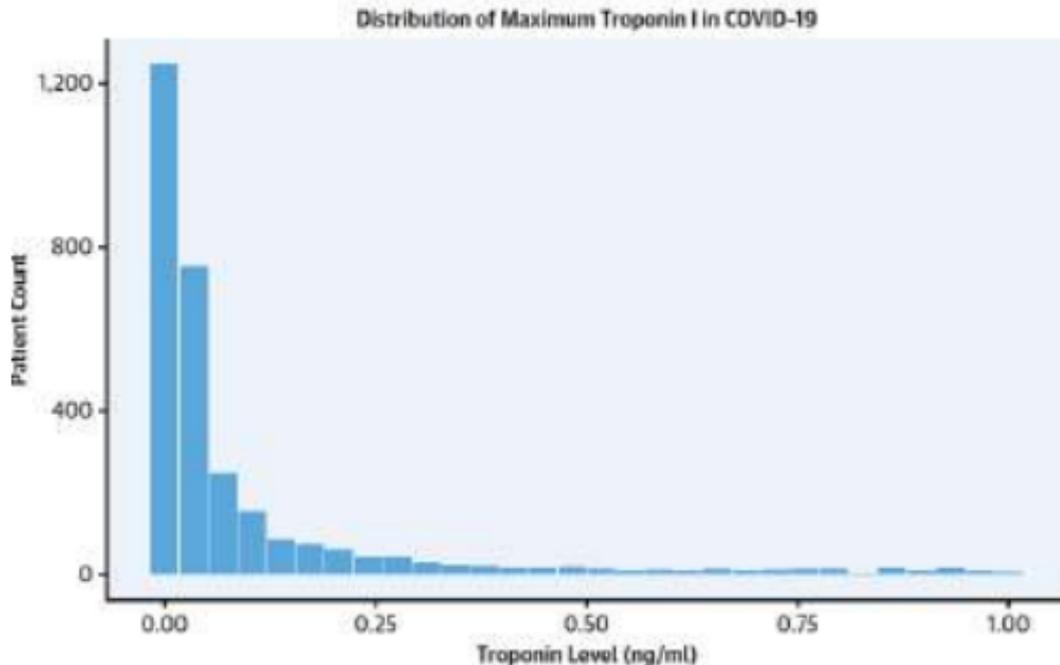
COVID-19死亡患者12例の剖検:58%に深部静脈血栓症

- 剖検では、12人中7人に血栓イベントが起こっていた。
- 4人の患者は肺塞栓が直接の死因で、血栓は下肢の深部静脈に由来していた。
- 別の3人は肺塞栓ではなかったが、新鮮な深部静脈血栓が認められた。
- 7人とも深部静脈血栓は下肢の両側に存在していた。
- 男性9人のうち6人は前立腺静脈叢にも新鮮な血栓が存在していた。
- 12人全例で、死因は肺または肺血管系に見いだされた。
- びまん性肺胞傷害を伴うウイルス性肺炎を、肉眼的に細菌性肺炎の肺炎と区別できない症例もあった

COVID-19流行期には過去1年間に比して 50歳未満の脳梗塞患者の受診が2週間当たり6.8倍増加

- 2020年3月23日から2020年4月7日までの2週間に、50歳未満の5人のCOVID-19患者が大血管閉塞による脳梗塞を新たに発症。
- 同システムの医療機関では、50歳未満の大血管閉塞による脳梗塞患者の受診者数は、過去12カ月間では2週間当たりの平均値で0.73人だった。
- 脳梗塞患者5人の受診時のNIHSSスコアの平均は17で、重症の大血管閉塞による脳梗塞と診断された。脳梗塞歴を持っていた患者は1人のみであった。

COVID-19患者におけるトロポニン濃度



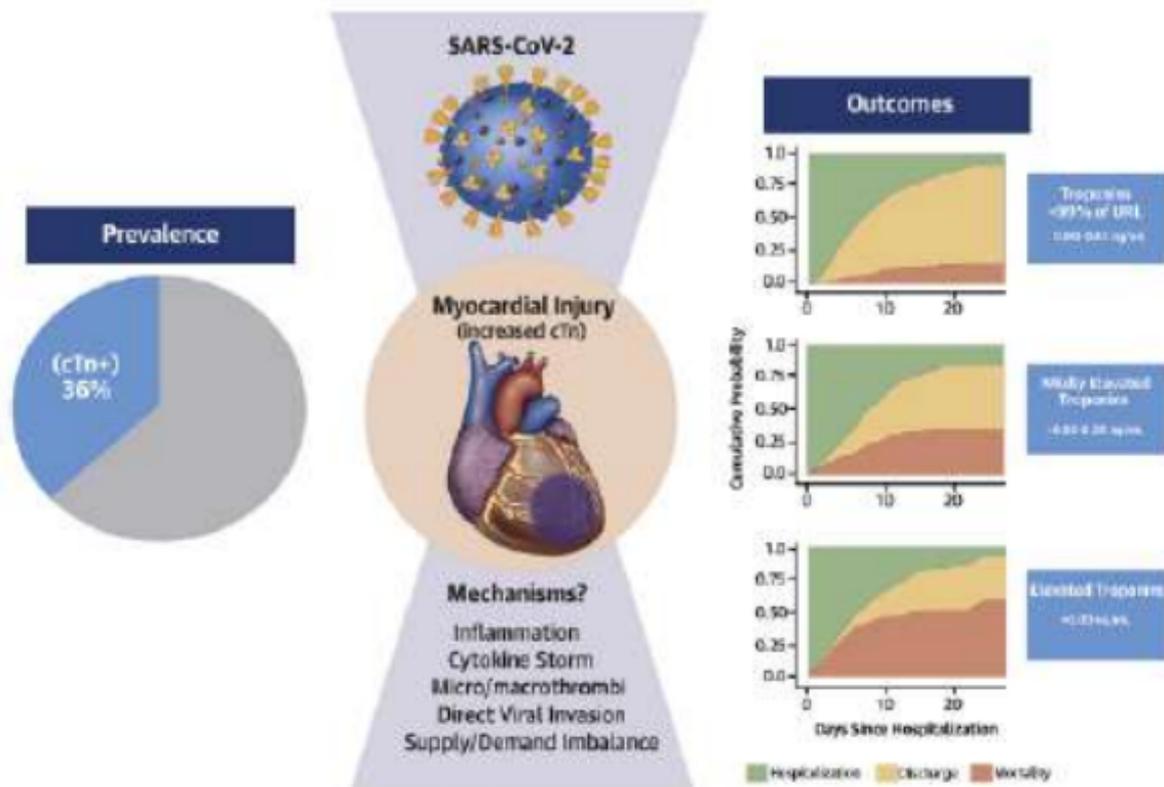
Patients with troponin concentrations >1.0 ng/ml are not shown. COVID-19 = coronavirus disease-2019.

心筋トロポニン(cTnl)と心筋トロポニンT(cTnT)は心筋細胞の蛋白。正常であれば、血中濃度は非常に低く、検出不可能か、あるいは辛うじて検出できるほどの微量しか存在しない。しかし、心筋細胞が損傷すると(心筋壊死)、cTnlやcTnTを含む細胞成分が循環血液中に漏出し、血中濃度が上昇する。

cTnl・cTnTは心筋壊死に特異的かつ感度が高い血中マーカー

Lala A, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 4; 76(5): 533-546.

COVID-19と心筋壊死



COVID-19の検査

- 肺炎診断：CT検査など
- 血液検査（予後予測）
- 微生物学的検査
 - PCR検査
 - 抗原検査（定量）
 - 抗原検査（定性）

 - 抗体検査（2021年1月6日現在未承認）

COVID-19の画像所見

- Ground-glass opacity: スリガラス影
(間質に起こる炎症, 拡散障害)
- Bilateral: ほとんどが両側
- Diffuse: びまん性で局所ではない
- Peripheral predominance: 末梢、胸膜下優位

しかし、画像で確定診断することはできない！

症例1

Day 1

Day 11

Day 15



COVID-19の画像所見

- Ground-glass opacity: スリガラス影
- Bilateral: ほとんどが両側
- Diffuse: びまん性で局所ではない
- Peripheral predominance: 末梢、胸膜下優位

COVID-19のCT所見に関する臨床研究

Cases	Age	Sex	Comorbidities	Chest CT findings	Respiratory failure	ICU admission	Treatment	Outcome
1	56	M	Hypertension	GGO, peripheral, bilateral	Absent	No	Ciclesonide, Camostat, Favipiravir	Survival
2	55	F	None	GGO, unilateral	Absent	No	Ciclesonide, Camostat	Survival
3	16	F	None	Patchy, unilateral	Absent	No	Ciclesonide, Camostat	Survival
4	22	M	None	Patchy, bilateral	Absent	No	Ciclesonide, Camostat, Favipiravir	Survival
5	50	M	Diabetes mellitus, Hyperlipidemia, Hepatic disease	GGO, peripheral, bilateral	Absent	No	Ciclesonide, Favipiravir	Survival
6	48	M	None	GGO, peripheral, bilateral	Present+	Yes	Ciclesonide, Favipiravir	Survival
7	59	M	Cerebral infarction, Atrial fibrillation	GGO, mixed, peripheral, bilateral	Absent	No	Ciclesonide, Camostat	Survival
8	92	M	Dementia, Idiopathic interstitial pneumonia	GGO, peripheral, bilateral	Present	No**	Favipiravir	Death

* GGO, ground-glass opacity; M, male; F, female.

** The patient was treated due to the age and underlying disease.

COVID-19の血液検査

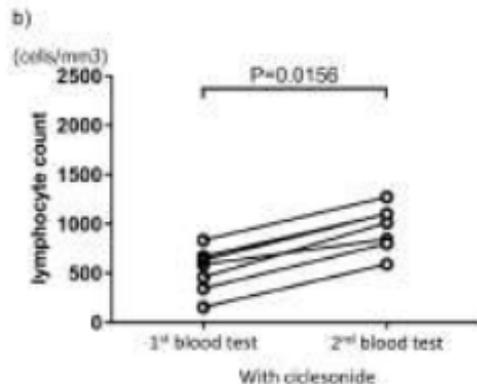
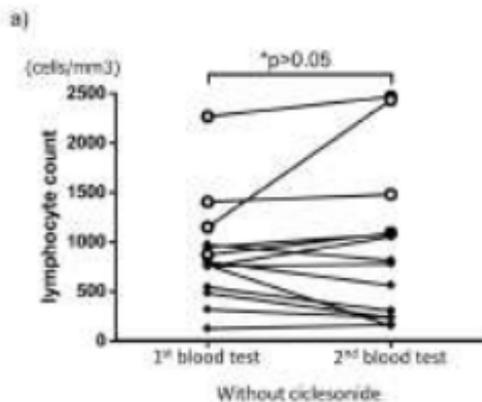
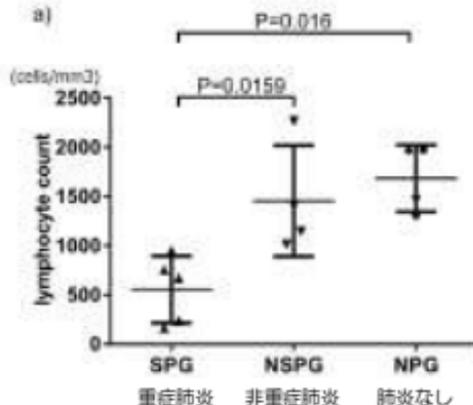
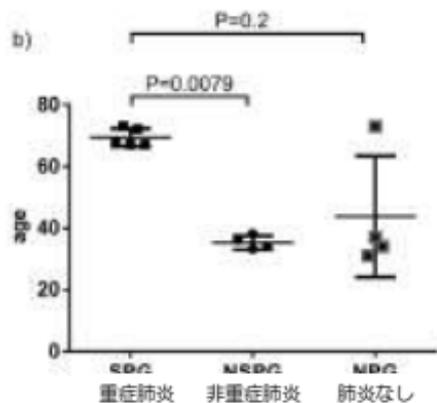
予後**良好**因子

- WBC <4,000 / μ L
- Lym >1,000 / μ L
- CRP <1 mg/dL
- PCT <0.1 ng/mL
- D-dimer <0.5 mg/L

予後**不良**因子

- WBC >10,000 / μ L
- **リンパ球数 <1,000 / μ L**
- CRP >4 mg/dL
- プロカルシトニン >0.5 ng/mL
- **D-ダイマー >1.0 mg/L**

重症群は高齢者で多くリンパ球減少がみられる 治療群ではリンパ球数増加がみられる



COVID-19微生物学的検査フロー



核酸検出検査・抗原定量検査：唾液検体の場合、発症から10日目以降は検出性能が低い。

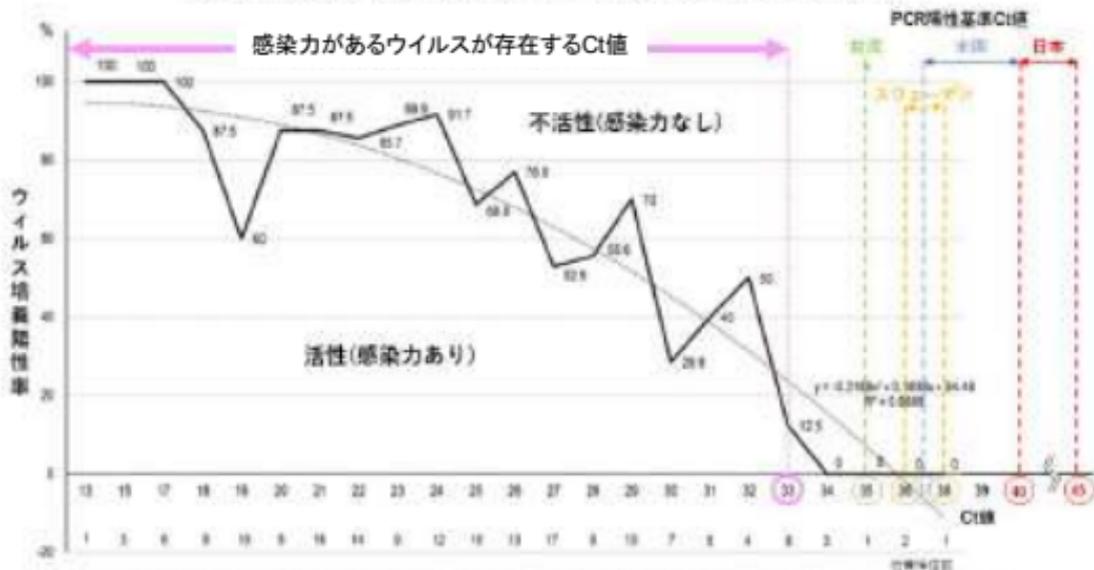
抗原定性検査：唾液検体は用いることができない。

鼻咽頭・鼻腔検体では、発症2日目から用いることができるが、10日目以降で陰性の場合に、臨床像から必要に応じて核酸検出検査や抗原定量検査を行うことが推奨される。

抗原定性検査は、無症状者への検査には適さない。

PCRのCt(Threshold cycle)値が34以上でのPCR陽性者は ほぼ感染力のない不活性ウイルスの可能性がある

COVID-19患者PCR検査(鼻咽頭)陽性者の活性ウイルス培養陽性率



*Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards
Bernard La Scola, et al. IAU-Mediterranean Infection, Marseille, France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6): 1059-1061.

臨床医は抗体検査が早期に臨床応用されることを期待している

開発中の抗体検査

- ウイルスのS蛋白をターゲットにした抗体
（中和抗体と相関性が高い）
- ウイルスのN蛋白をターゲットにした抗体
（免疫原性が高いため早くから反応する）

IgG

IgM

IgA

トータルIg