

新型コロナウイルス感染症：海外の記事の紹介と解説（1）

2019年2月27日

神戸大学病院感染制御部 宮良高維

NEJM, JAMA, Lancet, BMJ の様な一流紙が新型コロナウイルス肺炎について、中国の現場で奮闘する医師達による報告を迅速に掲載し、free download を可能として一般に情報を公開しています。既にお読みになられた方もいらっしゃると思いますが、リスクコミュニケーションのために解説を加えて提示します。

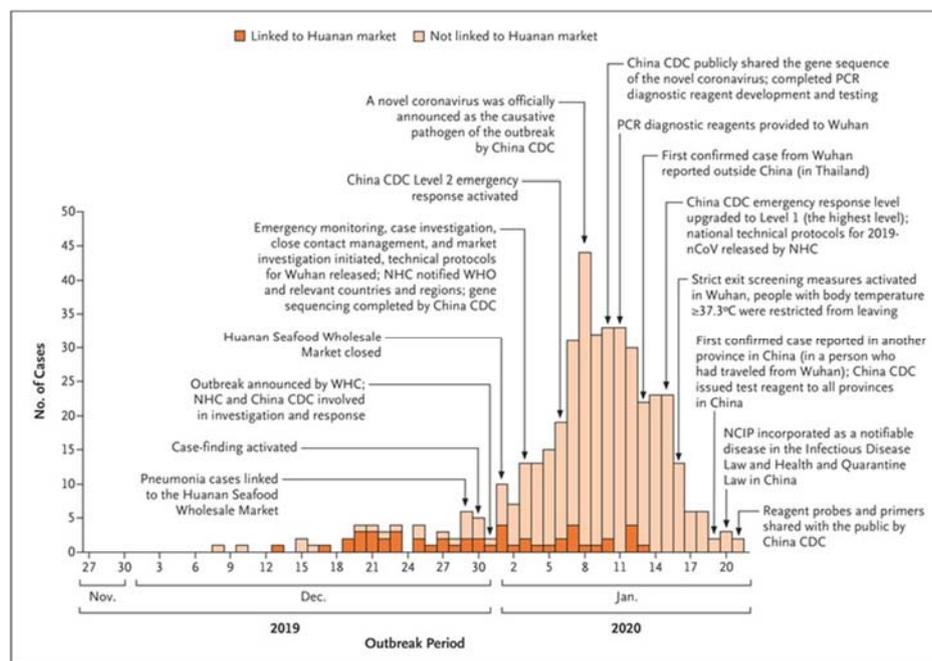
1. 新型コロナウイルス肺炎の武漢市における初期の伝播動態（1;Li Q ら NEJM 1月29日号）

武漢市の肺炎患者 425 例の中国 CDC による報告。2019年12月～2020年1月22日までの症例。

潜伏期間（感染後に発症するまでの期間）：平均 5.2 日、95 percentile 分布:12.5 日（95%CI ; 9.2～18）と算出されています。しかし、この 12.5 日は、425 例の中で感染者と 1 回だけ接触したことが判明している 10 例と比較的少数例の検討に基づくものです。著者らも discussion の項で正確とは言えないかもしれないが、現在使用されている 14 日間の「健康観察期間」、「感染者に曝露した症例の検疫期間」を支持するエビデンスだと述べています。また、実際に下記図 1 の時間発症曲線で武漢市海鮮市場との接触がある発症者は、2020年1月1日に同市場の閉鎖後、1月13日を最後に見つかっていないことから 14 日間は妥当と考えられます。一方、最近の報道では、20 日以上経過して発症した報告も数件ありますが、この長い潜伏期間は、全体（約 79,000 例）の発症者の中では極めて少数と考えられます。

この図 1 については、一見 1 月 8 日頃をピークに患者数が減少している様に見えますが、これは症例登録の遅れによるもので、この後も患者数の増加は持続しています。また、12 月初旬に海鮮市場と関連が無い発症者から流行が始まっていることがわかり、文献 2 中の図 1B にも同様の記載があります。

図 1. 文献 1 の Figure 1



基本再生産指数（ R_0 ）：2.2 前後（95% CI、1.4～3.9）

これは、感染対策が行われていない状態で、免疫がない集団中に流入した一人の感染者から周りに感染させる人数の平均ですが、この値は本報告よりも、もっと大きくなる可能性があります。本報告では、SARS の R_0 は 3 前後で、新型コロナウイルス感染症の R_0 は、SARS よりも低いと算出されていますが、感染者数の増大速度は、SARS よりも新型コロナウイルスの方が極めて大きいことが現状では明らかです。この解離の理由は、本報告では肺炎を発症して診断された重症例は集計されたのですが、おそらく肺炎例の何倍も存在すると考えられる他者へ感染させ得る軽症例が集計に含まれないからではないかと考えています。著者らも症例定義が変われば、値は変わり得ると述べています。本感染症の R_0 の値は、軽症例も含めた広い範囲の多くの症例を診断している国において、より実際に近い値が算出されると考えています。

（解説）基本再生産指数（ R_0 ）の意味： $R_0 = \beta \times \kappa \times D$ で表されます。各項の意味とこれらを低下させる感染対策上の介入手段について、表 1 にその例を示します。この R_0 は、1 より大きいと感染は広がり続けますが、患者さんの隔離、マスクの装着、職員の手指衛生や防護などの感染対策を実行することで、 R_0 を 1 より小さくすることが可能となり、感染を収束させることができます。逆にこのような気道由来病原体で R_0 が増大する状況の具体例は、教室内などで長時間授業を受けるなど集団生活で長時間を過ごす学校、個室内で多人数で歌唱するカラオケボックス、手が届く距離で会話する立食パーティー、宴会、長時間のドライブ、同居家族が発症している場合などが挙げられます。

表 1. 基本再生産指数（ R_0 ）を構成する因子と感染対策による介入手段

各項の意味	各項を低下させる介入の例
β ：接触 1 回あたりの感染確率	マスク着用（気道感染症の場合：感染者も、非感染者も適切なマスクを着用） 手指衛生の実行（接触感染がある場合）
κ ：単位時間当たりの集団内での接触回数	感染者の隔離、感染者との距離の確保
D：その疾患が他者へ感染させる期間	治療（治療薬がある場合）

本報告内の症例定義：この武漢の 425 例で遺伝子検査を行う対象となった症例定義は、WHO が SARS や MERS 流行時に提唱した（1）発熱がある、（2）肺炎がある、（3）末梢血白血球数が低値か正常値あるいはリンパ球数が低値、（4）ガイドラインに沿った 3 日間の抗菌薬治療で症状が改善しないの 4 点が挙げられています。さらにこれに加えて、（1）～（3）と海鮮市場を訪れたか、同様の症状の患者との接触としています。1 月 18 日以降は、（5）武漢への旅行歴、（6）武漢からの患者で発熱があるか、呼吸器症状がある者との接触が追加されました。

現在のわが国では、新型コロナウイルス肺炎症例を疑う因子として武漢市や中国などとの疫学的連結が消失していますので、上記（1）～（4）の項目に従って原因不明肺炎として新型コロナウイルス肺炎を疑うのも一つの考え方です。

2. 武漢市における新型コロナ肺炎症例の臨床像（2; Huang C ら Lancet 1 月 24 日号）

2019 年 12 月～2020 年 1 月 2 日までに入院し、遺伝子検査で確定した 41 症例。32%が ICU 管理。

3. 武漢市における新型コロナウイルス肺炎 99 例の臨床像と疫学（3; Chen N ら Lancet 1 月 29 日号）
2020 年 1 月 1 日から 20 日までの Jinyintan 病院に入院し、遺伝子検査で確定した 99 症例。

表 2. 文献 2 および 3 に記載された臨床像について抜粋

	Huang C ら (n=41)	Chen N ら (n=99)
発熱	98%	83%
咳	76%	81%
息切れ	55%	31%
筋肉痛	44%	11%
意識障害		9%
頭痛	8%	8%
咽頭痛		5%
鼻汁		4%
胸痛		2%
下痢	3%	2%
悪心・嘔吐		1%
症状、症候が一つ以上		90%
両側性肺炎	98%	75%
酸素補充療法	66%	75%
人工呼吸管理	10%+ α	17%
抗菌薬治療	100%	70%
抗真菌薬治療		15%
抗ウイルス治療	93%	75%
副腎皮質ステロイド	22%	19%
免疫グロブリン静注		27%

臨床症状:両報告共にわが国の感染者とは異なり、肺炎を伴う重症例のみについての報告ではありますが、大半の症例で発熱があり、高率に咳嗽を伴っています。

胸部 CT 画像:これらの報告内で提示されている胸部 CT 画像をみますと、胸膜に接する様な末梢側に陰影が分布することが多く、心不全の様に中枢側が中心の陰影分布とは異なる様に見えます。これは、Shi H らによる Lancet Infect Dis 2 月 24 日号（文献 4）の武漢市の 81 例の胸部画像所見に関する報告で提示されている画像でも同様です。また Shi らは、発症後、呼吸器症状が乏しい時期には、片側性の陰影であっても経過中に両側肺に陰影が広がることを報告しています。

表3. 文献2の表2よりICUケア症例と非ICUケア症例で有意差がある検査項目のみを抜粋

	全体 (n=41)	ICU care (n=13)	非ICU care (n=28)	p 値
WBC 数	6200	11300	5700	0.011
好中球数	5000	10600	4400	0.00069
リンパ球数	800	400	1000	0.0041
プロトロンビン時間	11.1	12.2	10.7	0.012
D-dimer	0.5	2.4	0.5	0.0042
アルブミン (g/L)	31.4	27.9	34.7	0.0066
AST	34	44	34	0.1
ALT	32	49	27	0.038
LDH	286	400	281	0.0044

(χ^2 , Fisher's exact test, Mann-Whitney U test)

臨床検査値：この2報告では、特に重症例において、好中球の絶対数が増加し、リンパ球の絶対数が減少していること、D-dimerが上昇していることなどが示されています。

また、文献3では、大半の症例でCRPの上昇、血清フェリチン値の上昇（808.7；正常値21-274.7）があり、細菌感染症で上昇するプロカルシトニン値の上昇は無いこと等についても記載があります。

感染対策：文献2のdiscussionの項で武漢の医師らは、N95マスクを含めた空気感染対策を強く勧めると述べています。また、米国疾患管理局（CDC）も当初からN95マスクを含めた空気感染対策を勧めています（文献5）。WHOとわが国の厚生労働省は、エアゾールが発生する様な状況で無ければ、標準予防策+飛沫感染予防策で可としています。当院では2003年のSARS流行の際の事例報告も踏まえ、防護資源が入手可能な限りは中国の現場医師とCDCの勧めに従ったマニュアルで対応することとしています。

今回紹介した文献

- (1) Li Q et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- (2) Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- (3) Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- (4) Shi H et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
- (5) 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/hcp/infection-control.html>