JSEPTIC
Journal Club

Journal Club

新型コロナウイルス感染症 (COVID19)

～パンデミック発生時のICUの役割について考える～

2020/3/31

横須賀市立うわまち病院
集中治療部　岡田和也
監修：牧野 淳

本日の概要

- コロナウイルスとは？
- 新型コロナウイルス感染症(COVID19)について
  疫学、感染経路
  主要文献の紹介
  臨床症状、検査所見、診断、治療
- パンデミック発生時のICUの役割とは？

コロナウイルス

- ヒト、他の哺乳類、鳥類に広く分布
- ヒトコロナウイルス(HCoV)

229E

OC43

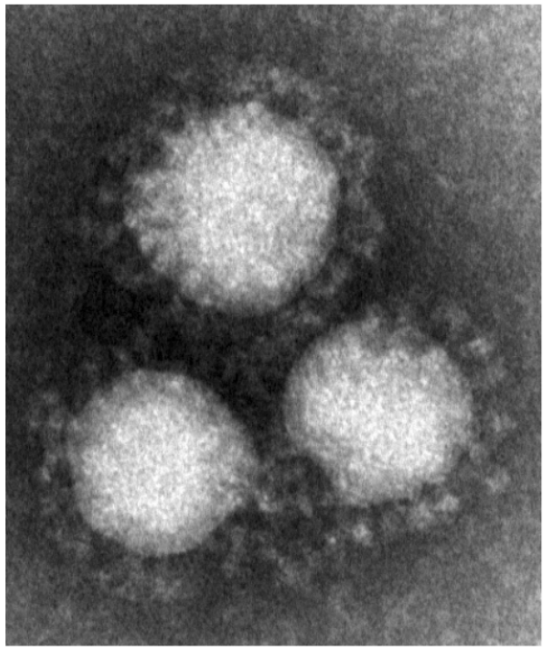
NL63

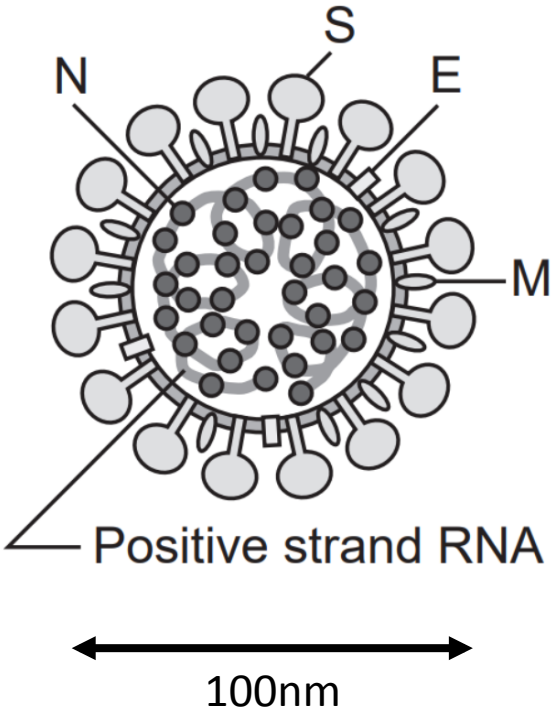
HKU1

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）

中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS-CoV）

コロナウイルスの構造





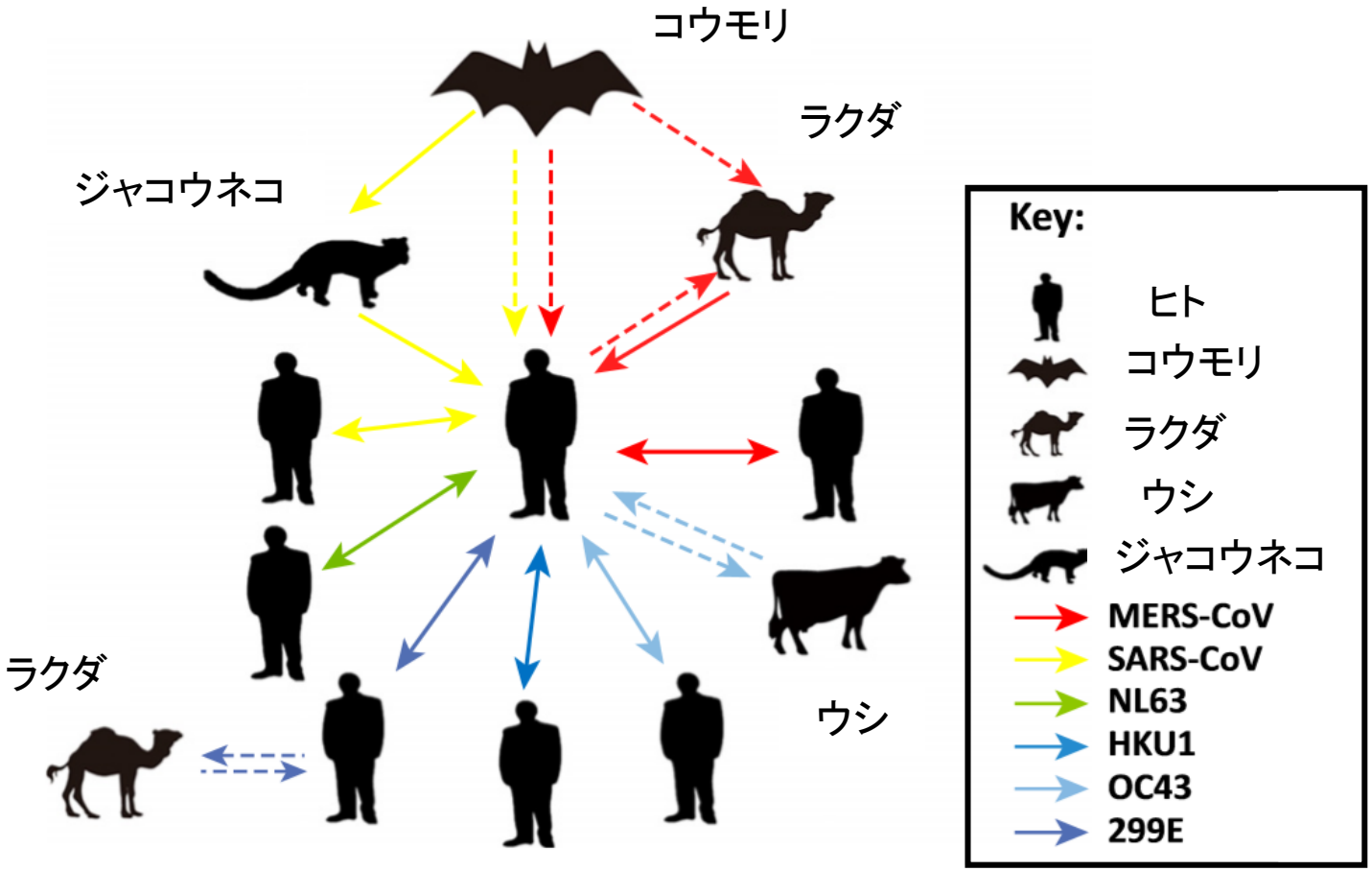
N : Nucleocapsid蛋白
S : Spike蛋白
E : Envelope蛋白
M : Membrane蛋白

参考 : 国立感染症研究所ホームページ

ヒトコロナウイルス	臨床症状	死亡率	潜伏期間	死亡までの時間
229E アルファコロナウイルス	全身倦怠感、頭痛 鼻汁、くしゃみ、咽頭痛 発熱、咳嗽(10-20%)	該当なし	2-5日	該当なし
OC43 ベータコロナウイルス	全身倦怠感 頭痛、鼻汁、くしゃみ 咽頭痛 発熱、咳嗽(10-20%の患者)	該当なし	2-5日	該当なし
SARS-CoV ベータコロナウイルス	発熱、筋肉痛、頭痛 倦怠感、悪寒、乾性咳嗽 呼吸苦、呼吸窮迫 **下痢(30-40%)**	**9%**	2-11日	23日
NL63 アルファコロナウイルス	咳、鼻漏、過換気 発熱、低酸素 閉塞性喉頭炎(クループ)	該当なし	2-4日	該当なし
HKU1 ベータコロナウイルス	発熱、鼻汁、咳 呼吸苦	該当なし	2-4日	該当なし
MERS-CoV ベータコロナウイルス	発熱、咳、悪寒 咽頭痛、筋肉痛、関節痛 呼吸苦、肺炎 下痢、嘔吐(1/3) **急性腎障害**	**36%**	2-13日	14日

Shuo Su et al,Trends Microbiol ,24 (6), 490-502 Jun 2016

ヒトコロナウイルスの種内および種間伝播



Shuo Su et al,Trends Microbiol ,24 (6), 490-502 Jun 2016

ヒトコロナウイルス
アウトブレイクの歴史

- SARS-CoV：2002年と2003年、中国広東省
- MERS-CoV：2012年、中東、現在進行形である
- 2019年12月：中国の武漢で、現在は**新型コロナウイルス肺炎(Novel Corona virus Infected Pneumoniae：NCIP)**として知られる急性呼吸器疾患の集団が発生した。

新型コロナウイルス感染症

新型コロナウイルスとは

- これまでの6種類とは異なり、2019年12月以降新たに確認されたコロナウイルスのこと
- 1月12日：**2019新規コロナウイルス（2019-nCoV）**と命名
- 2月7日：国際ウイルス分類委員会によって**SARS-CoV2**と命名
- 2月11日：SARS-CoV2によって引き起こされる上気道炎や肺炎などの疾患を**COVID-19**と命名

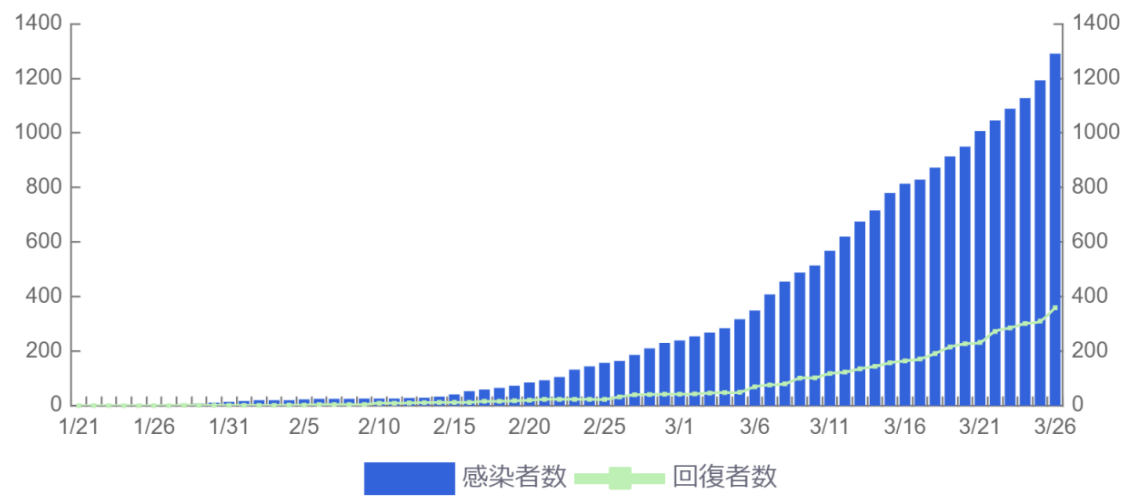
疫学

<出典>国内:3月27日7時時点 厚生労働省発表(回復者は26日12時時点)　更新日時:3月27日7時00分
国外:3月26日時点 WHO発表・Johns Hopkins CSSE、クルーズ船:3月26日時点 厚生労働省発表

国内		国外	
感染者数	死亡者数	感染者数	死亡者数
1,387	46	460,681	20,782
(前日比 +95)	(前日比 +1)	(前日比 +48,407)	(前日比 +2,392)
回復者数	359 (前日比 +49)	回復者数	120,070 (前日比 +7,014)

その他、横浜港に到着したクルーズ船：感染者数 **712**　死亡者数 **10**

国内感染者数



国内の感染がピークを過ぎたとは言えない状況

https://hazard.yahoo.co.jp/article/20200207

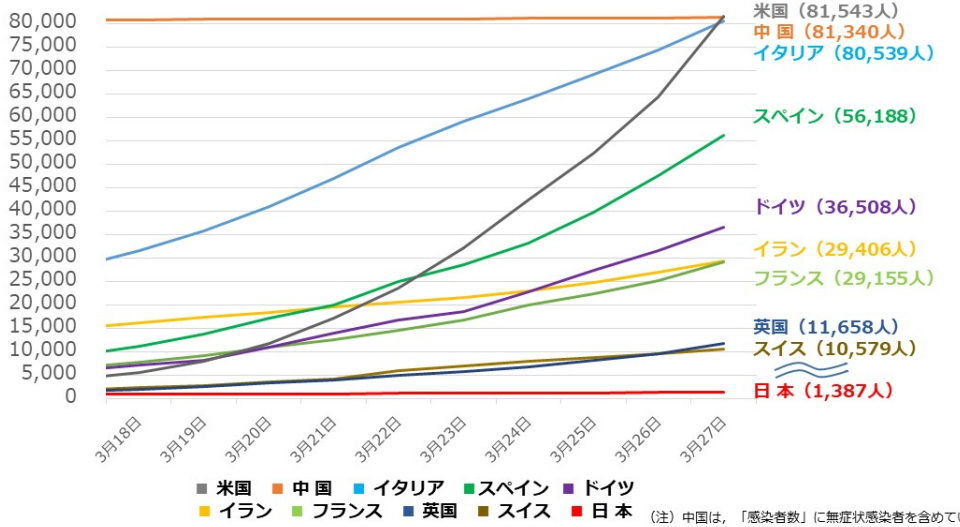
新型コロナウィルス 国別感染者数の推移

3/27（金）時点

国別感染者数の推移（累積）①

（上位９か国及び日本）

出典：各国政府発表
（米国は各州発表）

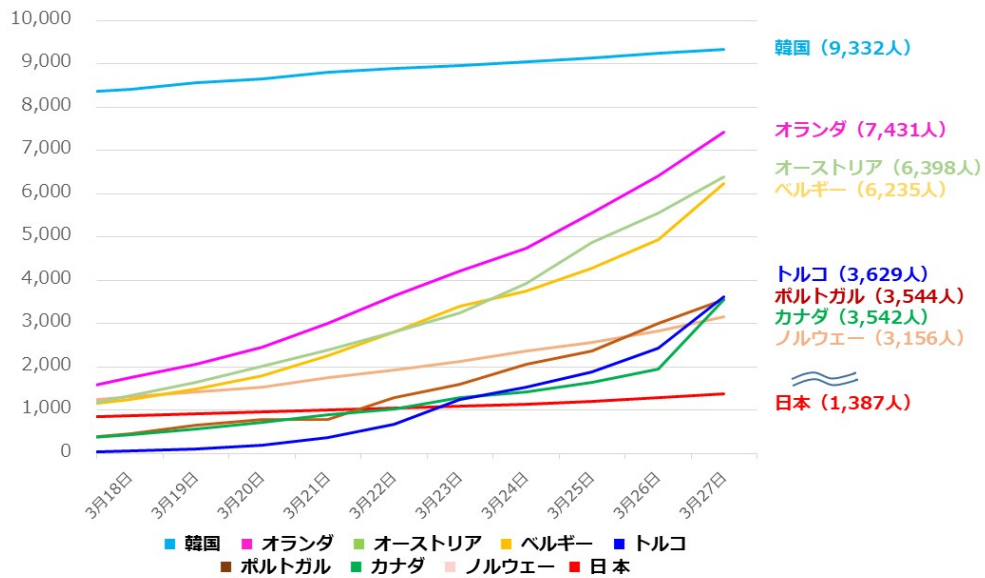


（注）中国は，「感染者数」に無症状感染者を含めていない。

国別感染者数の推移(累積）②

（上位10～17位及び日本）

出典：各国政府発表



米国、ヨーロッパで
患者数の著明な増加

外務省ホームページより

感染経路

- 宿主：コウモリ？
- Bat-SL-CoVと88%の遺伝的相同性あり

Loujian Ru, et al. Lancet 2020. PMID: 32007145

- 中間宿主：野生動物？
- 流行初期：コウモリ→野生動物→ヒト

Nanshan Chen, et al. Lancet 2020. PMID: 32007143

- 現在：ヒト-ヒト感染が主

Chan JF, et al. Lancet 2020. PMID: 31986261

- 飛沫感染、接触感染、エアロゾル感染
- 糞口(接触)感染の可能性も示唆

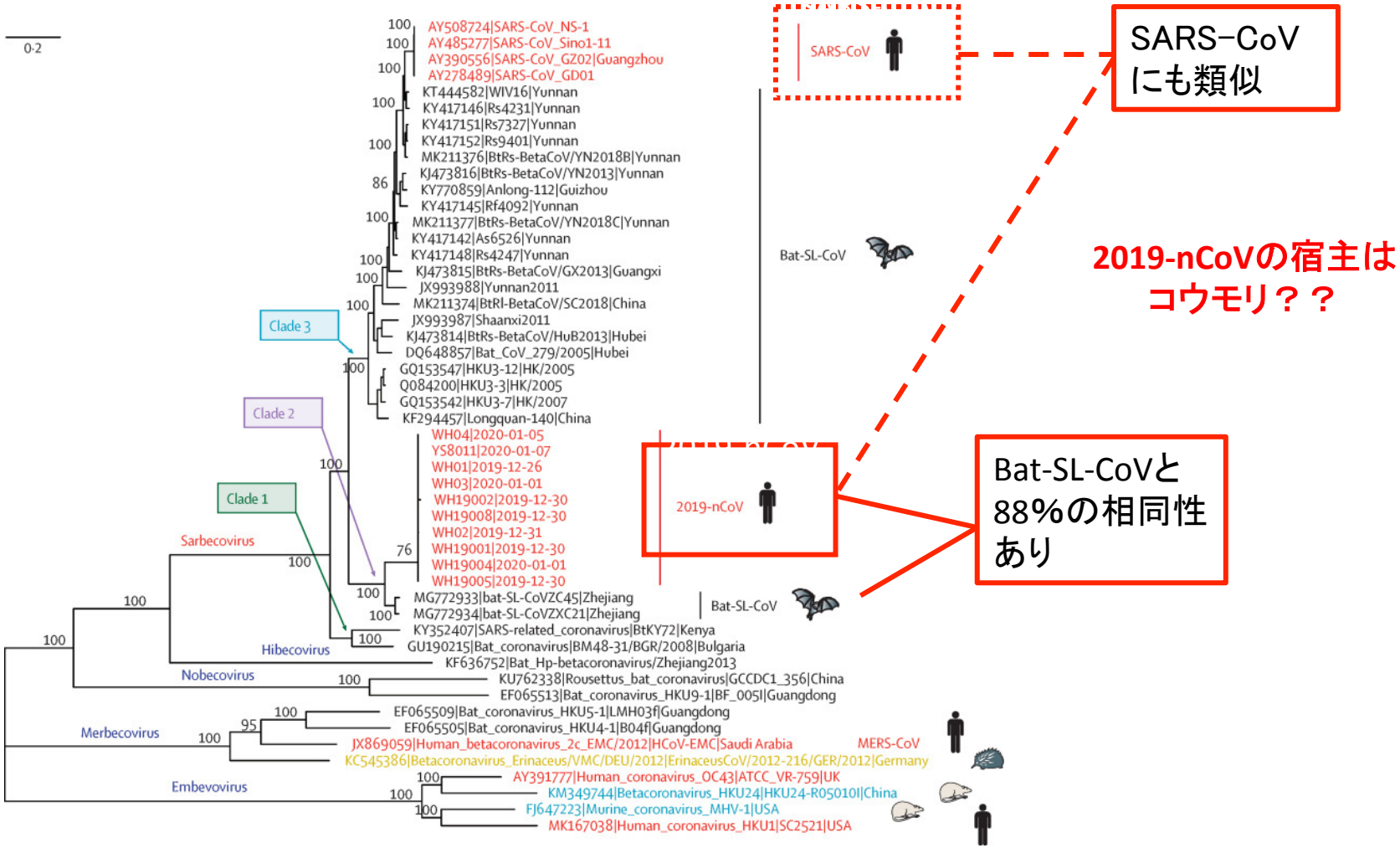
Young BE, et al. JAMA 2020. PMID: 32125362

Wang D, et al. JAMA. 2020. PMID: 32031570

Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding

Roujian Lu*, Xiang Zhao*, Juan Li*, Peihua Niu*, Bo Yang*, Honglong Wu*, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang Lin, Jianying Yuan, Zhihao Xie, Jinmin Ma, William J Liu, Dayan Wang, Wenbo Xu, Edward C Holmes, George F Gao, Guizhen Wu¶, Weijun Chen¶, Weifeng Shi¶, Wenjie Tan¶

Lancet 2020; 395: 565–74



Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study

Nanshan Chen*, Min Zhou*, Xuan Dong*, Jieming Qu*, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang

Lancet 2020. PMID: 32007143

後ろ向きコホート研究

武漢のJin Yintan病院(単施設)

2020年1月1日～1月20日

対象：上記期間に2019-nCoV肺炎と診断され上記施設に入院した全99症例

患者背景

- 49%：海南海鮮市場への曝露歴＋
- 47%：同市場への長期曝露歴＋（販売員や管理者）
- 2%：同市場への短期曝露歴＋（買い物客）

市場で売買されていた野生動物(中間宿主)を介して感染が広がった？？

	Patients (n=99)
Age, years	
Mean (SD)	55·5 (13·1)
Range	21–82
≤39	10 (10%)
40–49	22 (22%)
50–59	30 (30%)
60–69	22 (22%)
≥70	15 (15%)
Sex	
Female	32 (32%)
Male	67 (68%)
Occupation	
Agricultural worker	2 (2%)
Self-employed	63 (64%)
Employee	15 (15%)
Retired	19 (19%)
Exposure to Huanan seafood market*	49 (49%)
Long-term exposure history	47 (47%)
Short-term exposure history	2 (2%)
Chronic medical illness	50 (51%)
Cardiovascular and cerebrovascular diseases	40 (40%)
Digestive system disease	11 (11%)
Endocrine system disease†	13 (13%)
Malignant tumour	1 (1%)
Nervous system disease	1 (1%)
Respiratory system disease	1 (1%)
Admission to intensive care unit	23 (23%)
Clinical outcome	
Remained in hospital	57 (58%)
Discharged	31 (31%)
Died	11 (11%)

Data are n (%) unless specified otherwise. 2019-nCoV=2019 novel coronavirus. *Long-term exposure is having worked at or lived in or around Huanan seafood market, whereas short-term exposure is having been to Huanan seafood market occasionally. †12 were diabetic.

Table 1: **Demographics, baseline characteristics, and clinical outcomes of 99 patients admitted to Wuhan Jinyintan Hospital (Jan 1–20, 2020) with 2019-nCoV pneumonia**

武漢華南海鮮卸売市場

A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster

Jasper Fuk-Woo Chan*, Shuofeng Yuan*, Kin-Hang Kok*, Kelvin Kai-Wang To*, Hin Chu*, Jin Yang, Fanfan Xing, Jieling Liu, Cyril Chik-Yan Yip, Rosana Wing-Shan Poon, Hoi-Wah Tsoi, Simon Kam-Fai Lo, Kwok-Hung Chan, Vincent Kwok-Man Poon, Wan-Mui Chan, Jonathan Daniel Ip, Jian-Piao Cai, Vincent Chi-Chung Cheng, Honglin Chen, Christopher Kim-Ming Hui, Kwok-Yung Yuen

Lancet 2020; 395: 514–23

PCR＋、CT＋
患者1　母

PCR＋、CT＋
患者2　父

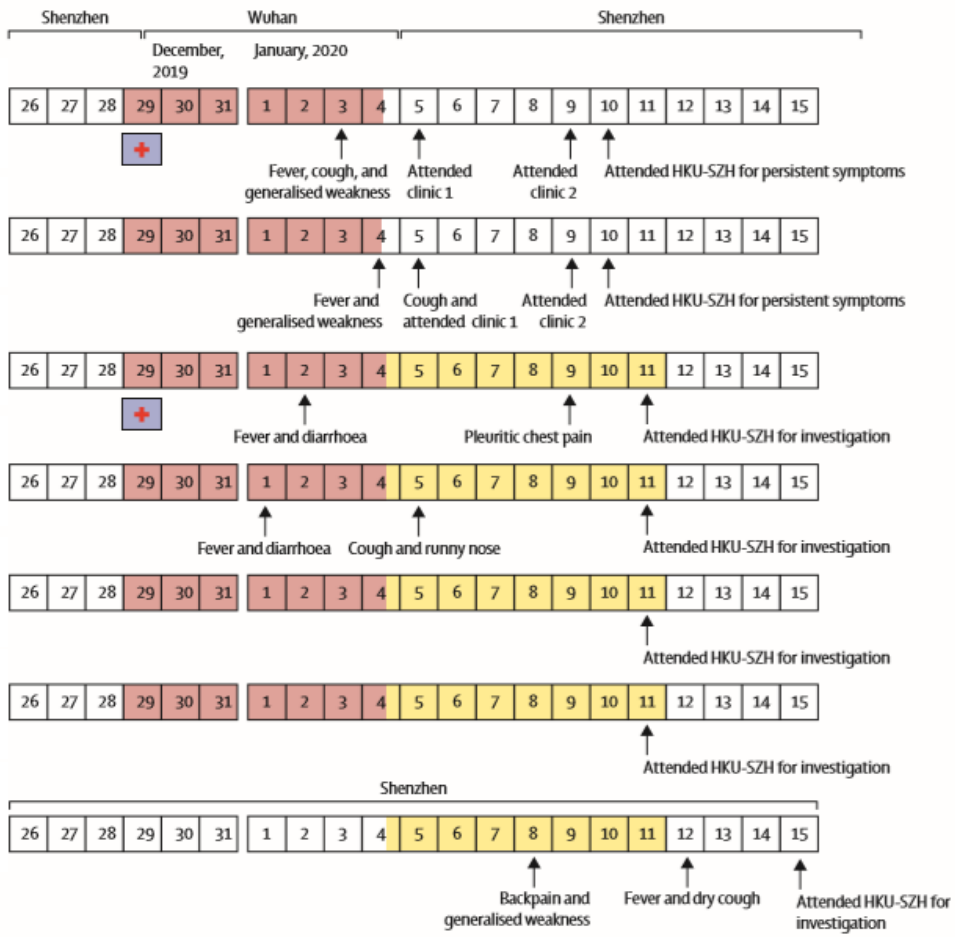
PCR－、CT＋
患者3　娘

PCR＋、CT＋
患者4　義理息子

PCR＋、CT＋
患者5　孫

PCR－、CT－
患者6　母

PCR＋、CT＋
患者7 患者4の母



Hong kong shenzhen病院に2020.1.10に入院した患者1、2の家族5人の健康状態を評価するため入院。

↓

患者1～6 2019.12.29～2020.1.4まで武漢滞在。市場への曝露なし。

↓

患者1,3　2019.12.29に武漢病院入院中の親戚のお見舞い。その際におそらく感染。

↓

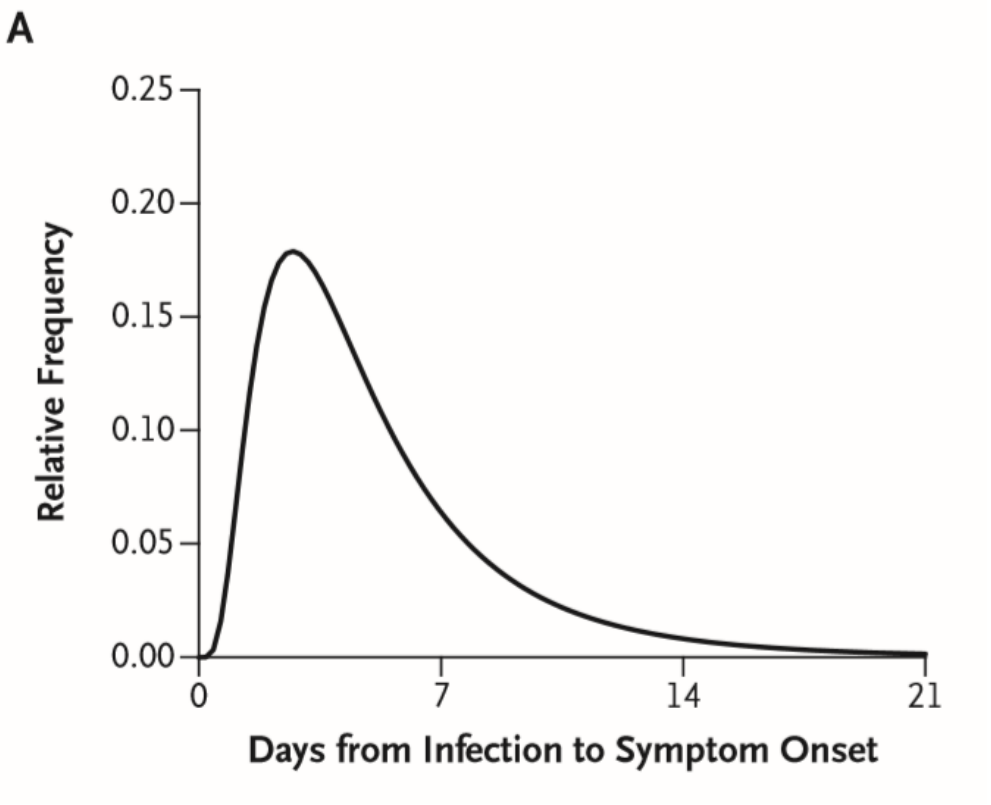
患者2,4,5へ感染。

↓

患者7へ感染。

感染経路としてヒト-ヒト感染を示唆

潜伏期間



- 平均潜伏期間

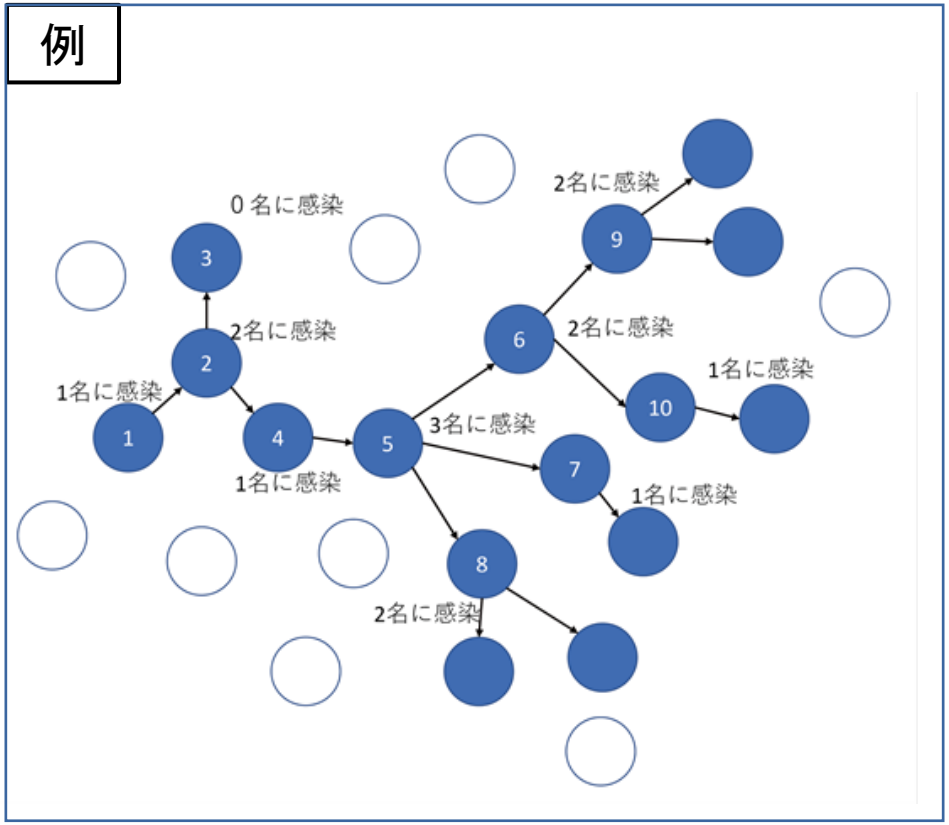
  5.2日(95%信頼区間:4.1～7.0)

- 95th percentile of the distribution

  12.5日(95%信頼区間:9.2～18)

Li Q et al. N Engl J Med. 2020 Jan 29. PMID: 31995857

感染力



基本再生産数（R0: Basic Reproduction Number）

ある感染症に対して、<u>その感染症に対する免疫を持たない集団</u>にその感染症を最初に持ち込んだ一人の感染者が、感染力を失うまでに（免疫の獲得もしくは死亡により）、何人に感染させるかを数値化した感染性の指標。

例：総勢10名の感染者に関して総計15名に感染。ひとりの感染者は1.5名に感染させたことになる。　R0＝1.5

日本疫学会ホームページより

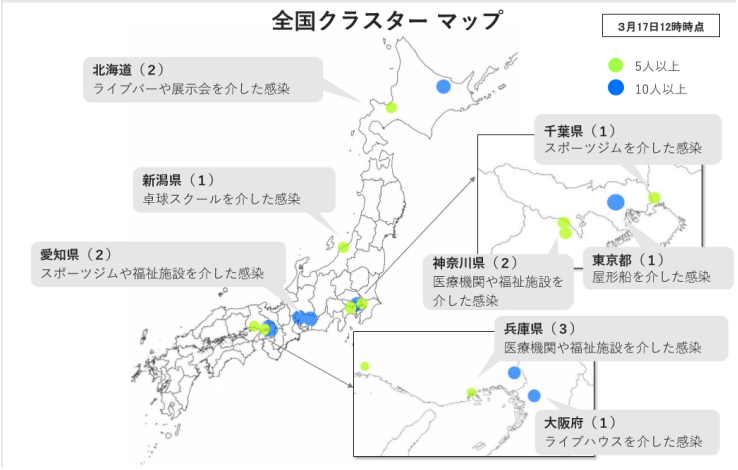
感染力

麻疹：12～18
インフルエンザ：2～3
SARS-CoV2：2.2＊

＊　Li Q et al. N Engl J Med. 2020 Jan 29. PMID: 31995857

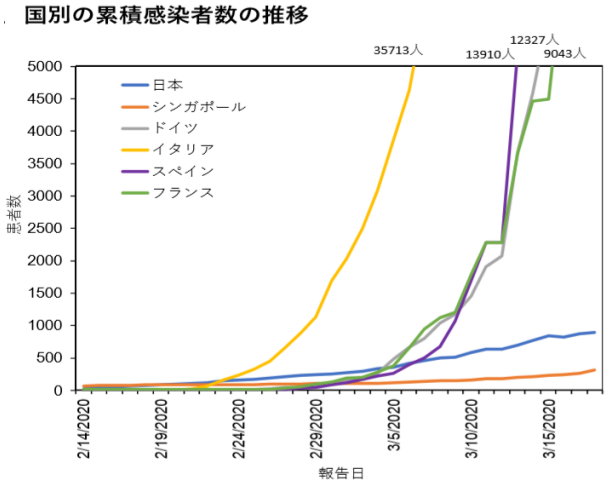
クラスター

小規模な集団感染やそれによってできた感染者集団。北海道など各地で発生。



オーバーシュート

爆発的、指数関数的に感染者が増える状況。欧州などすでに一部の地域で陥っている。



日本国内でもオーバーシュートの懸念

新型コロナウイルスの拡散

- 2019年12月：武漢で原因不明の肺炎が集団発生
- 2020年1月3日：新型コロナウイルスを同定
- 1月12日： 2019新規コロナウイルス（2019-nCoV）と命名
- 1月13日：中国以外(タイ)で初の感染を確認
- 1月16日：日本国内初の感染確認
- 1月23日：武漢封鎖
- 1月30日：WHO　緊急事態宣言

新型コロナウイルスの拡散

- 2月1日 : 日本で指定感染症に
- 2月5日 : ダイヤモンドプリンセス号で集団感染
- 2月7日 : 国際ウイルス分類委員会によってSARS-CoV2と命名。
- 2月11日 : 病名をCOVID-19と命名
- 2月14日 : 日本国内初の死亡者
- 3月11日 : WHO　パンデミック宣言

主要文献の紹介

文献① 2019-nCoV肺炎患者の臨床的特徴

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China

Dawei Wang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu, MD; Fangfang Zhu, MD; Xing Liu, MD; Jing Zhang, MD; Binbin Wang, MD; Hui Xiang, MD; Zhenshun Cheng, MD; Yong Xiong, MD; Yan Zhao, MD; Yirong Li, MD; Xinghuan Wang, MD; Zhiyong Peng, MD

- 症例集積研究
- 武漢大学中南病院(単施設)
- 2020年1月1日～1月28日
- 対象：上記期間に**2019-nCoV肺炎と診断され上記施設に入院した全138症例**

患者背景

- 平均年齢　56歳
- 性別　女性　45.7%、男性　54.3%
- 入室先　ICU　21%、一般病棟　79%
- 併存症：高血圧(31.2%)、糖尿病(10.1%)、心血管疾患(14.5%)、悪性腫瘍(7.2%)が多い。
- ICU症例では併存症が多く、高血圧、糖尿病、心・脳血管疾患が多い。
- 発症からの期間：入院まで7日、呼吸苦まで5日、ARDSまで8日
- 主な症状：**発熱(98.6%)、疲労感(69.6%)、乾性咳嗽(59.4%)**、食欲不振(39.9%)、筋肉痛(34.8%)、呼吸苦(31.2%)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Infected Witl

ICU 21%　一般病棟 79%

	No. (%)			
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	P Value[a]
Age, median (IQR), y	56 (42-68)	66 (57-78)	51 (37-62)	<.001
Sex				
Female	63 (45.7)	14 (38.9)	49 (48.0)	.34
Male	75 (54.3)	22 (61.1)	53 (52.0)	
Huanan Seafood Wholesale Market exposure	12 (8.7)	5 (13.9)	7 (6.9)	.30
Infected				
Hospitalized patients	17 (12.3)	9 (25.0)	8 (7.8)	.02
Medical staff	40 (29)	1 (2.8)	39 (38.2)	<.001
Comorbidities	64 (46.4)	26 (72.2)	38 (37.3)	<.001
Hypertension	43 (31.2)	21 (58.3)	22 (21.6)	<.001
Cardiovascular disease	20 (14.5)	9 (25.0)	11 (10.8)	.04
Diabetes	14 (10.1)	8 (22.2)	6 (5.9)	.009
Malignancy	10 (7.2)	4 (11.1)	6 (5.9)	.29
Cerebrovascular disease	7 (5.1)	6 (16.7)	1 (1.0)	.001
COPD	4 (2.9)	3 (8.3)	1 (1.0)	.054
Chronic kidney disease	4 (2.9)	2 (5.6)	2 (2.0)	.28
Chronic liver disease	4 (2.9)	0	4 (3.9)	.57
HIV infection	2 (1.4)	0	2 (2.0)	>.99
Signs and symptoms				
Fever	136 (98.6)	36 (100)	100 (98.0)	>.99
Fatigue	96 (69.6)	29 (80.6)	67 (65.7)	.10
Dry cough	82 (59.4)	21 (58.3)	61 (59.8)	.88
Anorexia	55 (39.9)	24 (66.7)	31 (30.4)	<.001
Myalgia	48 (34.8)	12 (33.3)	36 (35.3)	.83
Dyspnea	43 (31.2)	23 (63.9)	20 (19.6)	<.001
Expectoration	37 (26.8)	8 (22.2)	29 (28.4)	.35
Pharyngalgia	24 (17.4)	12 (33.3)	12 (11.8)	.003
Diarrhea	14 (10.1)	6 (16.7)	8 (7.8)	.20
Nausea	14 (10.1)	4 (11.1)	10 (9.8)	>.99
Dizziness	13 (9.4)	8 (22.2)	5 (4.9)	.007
Headache	9 (6.5)	3 (8.3)	6 (5.9)	.70
Vomiting	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	.13
Abdominal pain	3 (2.2)	3 (8.3)	0 (0)	.02
Onset of symptom to, median (IQR), d				
Hospital admission	7.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.5-10.0)	6.0 (3.0-7.0)	.009
Dyspnea	5.0 (1.0-10.0)	6.5 (3.0-10.8)	2.5 (0.0-7.3)	.02
ARDS	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.3-11.3)	.97
Heart rate, median (IQR), bpm	88 (78-97)	89 (81-101)	86 (77-96)	.14
Respiratory rate, median (IQR)	20 (19-21)	20 (16-25)	20 (19-21)	.57
Mean arterial pressure, median (IQR), mm Hg	90 (84-97)	91 (78-96)	90 (85-98)	.33

検査所見

- リンパ球減少(70.3%)
- PT延長(58%)
- LDH上昇(39.9%)
- CT：両側性斑状陰影(100%)

ICU群は非ICU群に比べ

- リンパ球減少
- 白血球上昇
- Dダイマー上昇
- LDH上昇

Table 2. Laboratory Findings of Patients Infected With 2019-nCoV on Admission to Hospital

		Median (IQR)	ICU群	一般病棟群	
	Normal Range	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	*P* Value[a]
White blood cell count, $\times 10^9$/L	3.5-9.5	4.5 (3.3-6.2)	6.6 (3.6-9.8)	4.3 (3.3-5.4)	.003
Neutrophil count, $\times 10^9$/L	1.8-6.3	3.0 (2.0-4.9)	4.6 (2.6-7.9)	2.7 (1.9-3.9)	<.001
Lymphocyte count, $\times 10^9$/L	1.1-3.2	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1.2)	.03
Monocyte count, $\times 10^9$/L	0.1-0.6	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	.96
Platelet count, $\times 10^9$/L	125-350	163 (123-191)	142 (119-202)	165 (125-188)	.78
Prothrombin time, s	9.4-12.5	13.0 (12.3-13.7)	13.2 (12.3-14.5)	12.9 (12.3-13.4)	.37
Activated partial thromboplastin time, s	25.1-36.5	31.4 (29.4-33.5)	30.4 (28.0-33.5)	31.7 (29.6-33.5)	.09
D-dimer, mg/L	0-500	203 (121-403)	414 (191-1324)	166 (101-285)	<.001
Creatine kinase, U/L	<171	92 (56-130)	102 (62-252)	87 (54-121)	.08
Creatine kinase-MB, U/L	<25	14 (10-18)	18 (12-35)	13 (10-14)	<.001
Lactate dehydrogenase, U/L	125-243	261 (182-403)	435 (302-596)	212 (171-291)	<.001
Alanine aminotransferase, U/L	9-50	24 (16-40)	35 (19-57)	23 (15-36)	.007
Aspartate aminotransferase, U/L	15-40	31 (24-51)	52 (30-70)	29 (21-38)	<.001
Total bilirubin, mmol/L	5-21	9.8 (8.4-14.1)	11.5 (9.6-18.6)	9.3 (8.2-12.8)	.02
Blood urea nitrogen, mmol/L	2.8-7.6	4.4 (3.4-5.8)	5.9 (4.3-9.6)	4.0 (3.1-5.1)	<.001
Creatinine, μmol/L	64-104	72 (60-87)	80 (66-106)	71 (58-84)	.04
Hypersensitive troponin I, pg/mL	<26.2	6.4 (2.8-18.5)	11.0 (5.6-26.4)	5.1 (2.1-9.8)	.004
Procalcitonin, ng/mL					
≥0.05, No. (%)	<0.05	49 (35.5)	27 (75.0)	22 (21.6)	<.001
Bilateral distribution of patchy shadows or ground glass opacity, No. (%)	NA	138 (100)	36 (100)	102 (100)	>.99

合併症

- ショック(8.7%)
- Acute Cadiac Injury(7.2%)*
- 不整脈(16.7%)
- ARDS(19.6%)

ICU群は非ICU群に比べ上記合併症が多い。

治療

- オセタミビル(89.9%)
- 抗菌薬
- ステロイド(44.9%)

ICU群では

- HFNC　11.1%
- NIV　41.7%
- IMV　47.2%
- ECMO　11.1%

人工呼吸器管理が多い。

＊心筋傷害：心臓バイオマーカー（トロポニンIなど）の血清レベルが99%の上限基準値を超えるか、心電図検査と心エコー検査で新しい異常が示された場合

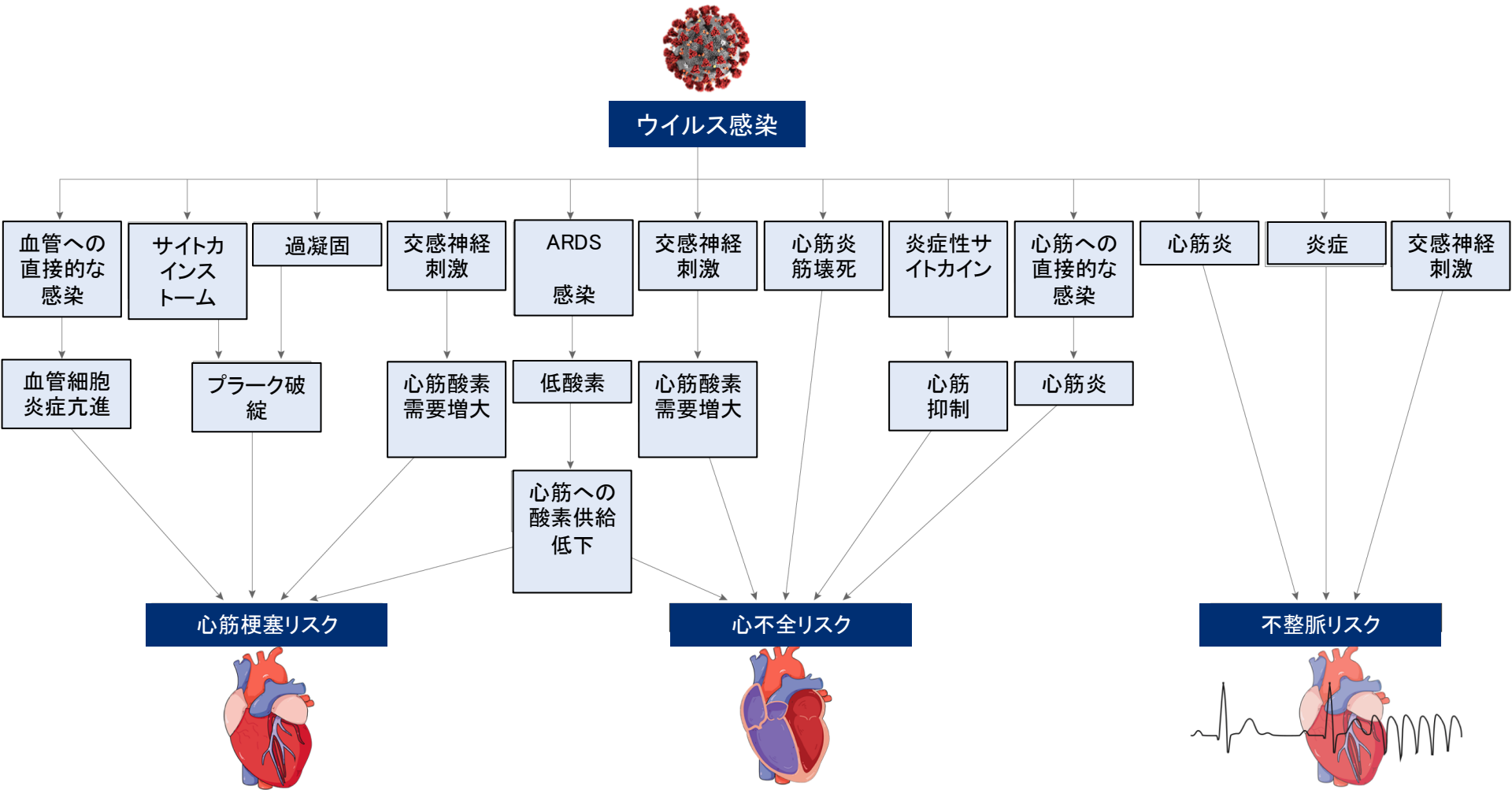
Table 3. Severity of Illness Scores and Blood Gas Analysis of Patients Infected With 2019-nCoV in the ICU

	Normal Range	Median (IQR)
No. of patients		36
Onset of symptom to ICU admission, d	NA	10 (6-12)
Time from hospital admission to ICU admission, d	NA	1 (0-3)
Glasgow Coma Scale score	NA	15 (9-15)
APACHE II	NA	17 (10-22)
SOFA	NA	5 (3-6)
PH	7.35-7.45	7.43 (7.39-7.47)
Lactate, mmol/L	0.5-1.6	1.3 (0.7-2.0)
Pa_{O_2}, mm Hg	83-108	68 (56-89)
Pa_{O_2}:F_{IO_2}, mm Hg	400-500	136 (103-234)
Pa_{CO_2}, mm Hg	35-48	34 (30-38)

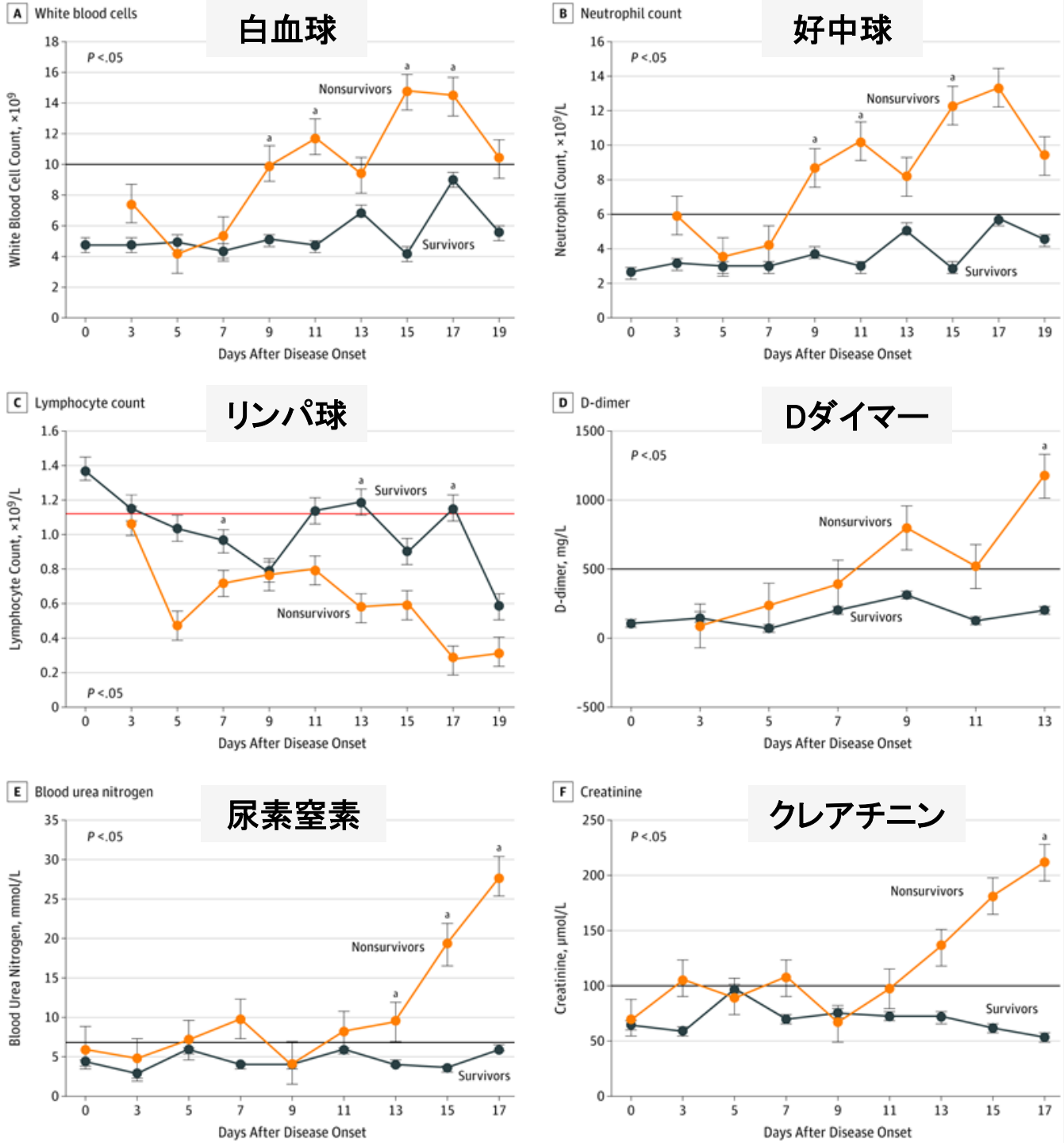
Table 4. Complications and Treatments of Patients Infected With 2019-nCoV

合併症と治療	No. (%)	ICU群	一般病棟群	
	Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	*P* Value[a]
Complications 合併症				
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 治療				
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

（参考）ウイルス感染による心血管系への影響



JAMA Cardiol, 2020 Mar 27, PMID:32219363



白血球数、好中球数、Dダイマー、尿素窒素、クレアチニンは死亡例で病状の悪化に伴い上昇、リンパ球数は減少した。

医療関連感染

感染者	No. (%) N＝138	ICU n＝36	Non-ICU N＝102	
入院患者(院内感染)	17 (12.3)	9 (25.0)	8 (7.8)	.02
医療スタッフ	40 (29)	1 (2.8)	39 (38.2)	<.001

138例中57例が医療関連感染
17例は他疾患で入院中の患者
(7例：外科、5例：内科、5例：腫瘍内科)
40例は医療スタッフ
(31例：一般病棟、7例：救急部、2例：ICU)

結論

中国武漢でNCIPが確認された138人の入院患者の単施設症例集積研究では、2019-nCoVの病院関連感染が患者の41%で疑われ、患者の26%がICUケアを受け、死亡率は4.3%だった。

文献②
2019-nCoV肺炎患者の臨床的特徴(①より大規模)

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, Jin-lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Jian-ming Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu, and N. Zhong, for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*

N Engl J Med. 2020. PMID: 32109013

- 後ろ向きコホート研究
- 多施設
- 2019年12月11日～2020年1月29日
- 対象：上記期間に**2019-nCoV肺炎と診断され入院した1099例**
- 主要アウトカム：ICU入室、人工呼吸器使用、死亡

患者背景

- 野生動物との接触歴　1.9%のみ
- 潜伏期間　4日
- 平均年齢　47歳、　女性　41.9%
- 主要な症状：**発熱(入院時43.8%→入院中88.7%)**、咳嗽(67.8%)、消化器症状は少ない
- 併存症：全症例の23.7%、重症例の38.7%、非重症例の21%、重症例でより併存症が多い

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.*

Characteristic	All Patients (N=1099)	非重症 Nonsevere (N=926)	重症 Severe (N=173)	Presence of Primary Composite End Point† Yes (N=67)	No (N=1032)
Age					
Median (IQR) — yr 平均年齢	47.0 (35.0–58.0)	45.0 (34.0–57.0)	52.0 (40.0–65.0)	63.0 (53.0–71.0)	46.0 (35.0–57.0)
Distribution — no./total no. (%)					
0–14 yr	9/1011 (0.9)	8/848 (0.9)	1/163 (0.6)	0	9/946 (1.0)
15–49 yr	557/1011 (55.1)	490/848 (57.8)	67/163 (41.1)	12/65 (18.5)	545/946 (57.6)
50–64 yr	292/1011 (28.9)	241/848 (28.4)	51/163 (31.3)	21/65 (32.3)	271/946 (28.6)
≥65 yr	153/1011 (15.1)	109/848 (12.9)	44/163 (27.0)	32/65 (49.2)	121/946 (12.8)
Female sex — no./total no. (%) 女性の割合	459/1096 (41.9)	386/923 (41.8)	73/173 (42.2)	22/67 (32.8)	437/1029 (42.5)
Smoking history — no./total no. (%)					
Never smoked	927/1085 (85.4)	793/913 (86.9)	134/172 (77.9)	44/66 (66.7)	883/1019 (86.7)
Former smoker	21/1085 (1.9)	12/913 (1.3)	9/172 (5.2)	5/66 (7.6)	16/1019 (1.6)
Current smoker	137/1085 (12.6)	108/913 (11.8)	29/172 (16.9)	17/66 (25.8)	120/1019 (11.8)
Exposure to source of transmission within past 14 days — no./total no.					
Living in Wuhan	483/1099 (43.9)	400/926 (43.2)	83/173 (48.0)	39/67 (58.2)	444/1032 (43.0)
Contact with wildlife 野生動物との接触歴	13/687 (1.9)	10/559 (1.8)	3/128 (2.3)	1/41 (2.4)	12/646 (1.9)
Recently visited Wuhan‡	193/616 (31.3)	166/526 (31.6)	27/90 (30.0)	10/28 (35.7)	183/588 (31.1)
Had contact with Wuhan residents‡	442/611 (72.3)	376/522 (72.0)	66/89 (74.2)	19/28 (67.9)	423/583 (72.6)
Median incubation period (IQR) — days§ 潜伏期間	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (2.8–7.0)	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (1.0–7.5)	4.0 (2.0–7.0)
Fever on admission					
Patients — no./total no. (%) 入院時の発熱	473/1081 (43.8)	391/910 (43.0)	82/171 (48.0)	24/66 (36.4)	449/1015 (44.2)
Median temperature (IQR) — °C	37.3 (36.7–38.0)	37.3 (36.7–38.0)	37.4 (36.7–38.1)	36.8 (36.3–37.8)	37.3 (36.7–38.0)
Distribution of temperature — no./total no. (%)					
<37.5°C	608/1081 (56.2)	519/910 (57.0)	89/171 (52.0)	42/66 (63.6)	566/1015 (55.8)
37.5–38.0°C	238/1081 (22.0)	201/910 (22.1)	37/171 (21.6)	10/66 (15.2)	228/1015 (22.5)
38.1–39.0°C	197/1081 (18.2)	160/910 (17.6)	37/171 (21.6)	11/66 (16.7)	186/1015 (18.3)
>39.0°C	38/1081 (3.5)	30/910 (3.3)	8/171 (4.7)	3/66 (4.5)	35/1015 (3.4)
Fever during hospitalization					
Patients — no./total no. (%) 入院中の発熱	975/1099 (88.7)	816/926 (88.1)	159/173 (91.9)	59/67 (88.1)	916/1032 (88.8)
Median highest temperature (IQR) — °C	38.3 (37.8–38.9)	38.3 (37.8–38.9)	38.5 (38.0–39.0)	38.5 (38.0–39.0)	38.3 (37.8–38.9)
<37.5°C	92/926 (9.9)	79/774 (10.2)	13/152 (8.6)	3/54 (5.6)	89/872 (10.2)
37.5–38.0°C	286/926 (30.9)	251/774 (32.4)	35/152 (23.0)	20/54 (37.0)	266/872 (30.5)
38.1–39.0°C	434/926 (46.9)	356/774 (46.0)	78/152 (51.3)	21/54 (38.9)	413/872 (47.4)
>39.0°C	114/926 (12.3)	88/774 (11.4)	26/152 (17.1)	10/54 (18.5)	104/872 (11.9)
Symptoms — no. (%) 主要な症状					
Conjunctival congestion	9 (0.8)	5 (0.5)	4 (2.3)	0	9 (0.9)
Nasal congestion	53 (4.8)	47 (5.1)	6 (3.5)	2 (3.0)	51 (4.9)
Headache	150 (13.6)	124 (13.4)	26 (15.0)	8 (11.9)	142 (13.8)
Cough	745 (67.8)	623 (67.3)	122 (70.5)	46 (68.7)	699 (67.7)
Sore throat	153 (13.9)	130 (14.0)	23 (13.3)	6 (9.0)	147 (14.2)
Sputum production	370 (33.7)	309 (33.4)	61 (35.3)	20 (29.9)	350 (33.9)
Fatigue	419 (38.1)	350 (37.8)	69 (39.9)	22 (32.8)	397 (38.5)
Hemoptysis	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.3)	2 (3.0)	8 (0.8)
Shortness of breath	205 (18.7)	140 (15.1)	65 (37.6)	36 (53.7)	169 (16.4)
Nausea or vomiting	55 (5.0)	43 (4.6)	12 (6.9)	3 (4.5)	52 (5.0)
Diarrhea	42 (3.8)	32 (3.5)	10 (5.8)	4 (6.0)	38 (3.7)
Myalgia or arthralgia	164 (14.9)	134 (14.5)	30 (17.3)	6 (9.0)	158 (15.3)
Chills	126 (11.5)	100 (10.8)	26 (15.0)	8 (11.9)	118 (11.4)
Signs of infection — no. (%)					
Throat congestion	19 (1.7)	17 (1.8)	2 (1.2)	0	19 (1.8)
Tonsil swelling	23 (2.1)	17 (1.8)	6 (3.5)	1 (1.5)	22 (2.1)
Enlargement of lymph nodes	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (0.1)
Rash	2 (0.2)	0	2 (1.2)	0	2 (0.2)
Coexisting disorder — no. (%)					
Any 併存症の割合	261 (23.7)	194 (21.0)	67 (38.7)	39 (58.2)	222 (21.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (1.1)	6 (0.6)	6 (3.5)	7 (10.4)	5 (0.5)
Diabetes	81 (7.4)	53 (5.7)	28 (16.2)	18 (26.9)	63 (6.1)
Hypertension	165 (15.0)	124 (13.4)	41 (23.7)	24 (35.8)	141 (13.7)
Coronary heart disease	27 (2.5)	17 (1.8)	10 (5.8)	6 (9.0)	21 (2.0)
Cerebrovascular disease	15 (1.4)	11 (1.2)	4 (2.3)	4 (6.0)	11 (1.1)
Hepatitis B infection¶	23 (2.1)	22 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.5)	22 (2.1)
Cancer‖	10 (0.9)	7 (0.8)	3 (1.7)	1 (1.5)	9 (0.9)
Chronic renal disease	8 (0.7)	5 (0.5)	3 (1.7)	2 (3.0)	6 (0.6)
Immunodeficiency	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

* The denominators of patients who were included in the analysis are provided if they differed from the overall numbers in the group. Percentages may not total 100 because of rounding. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and IQR interquartile range.
† The primary composite end point was admission to an intensive care unit, the use of mechanical ventilation, or death.
‡ These patients were not residents of Wuhan.
§ Data regarding the incubation period were missing for 808 patients (73.5%).
¶ The presence of hepatitis B infection was defined as a positive result on testing for hepatitis B surface antigen with or without elevated levels of alanine or aspartate aminotransferase.
‖ Included in this category is any type of cancer.

検査所見

CT所見

- 86.2%に異常所見
- 重症例では2.9%、非重症例では17.9%に画像的異常なし
- GGO(56.4%)、両側斑状影(51.8%)が多い

血液検査所見

- リンパ球減少(83.2%)
- 血小板減少(36.2%)
- 白血球減少(33.7%)

重症例では検査値異常が多い

Table 2. Radiographic and Laboratory Findings.*

Variable	All Patients (N=1099)	非重症 (N=926)	重症 (N=173)	Presence of Composite Primary End Point: Yes (N=67)	Presence of Composite Primary End Point: No (N=1032)
Radiologic findings					
Abnormalities on chest radiograph — no./total no. (%)	162/274 (59.1)	116/214 (54.2)	46/60 (76.7)	30/39 (76.9)	132/235 (56.2)
Ground-glass opacity	55/274 (20.1)	37/214 (17.3)	18/60 (30.0)	9/39 (23.1)	46/235 (19.6)
Local patchy shadowing	77/274 (28.1)	56/214 (26.2)	21/60 (35.0)	13/39 (33.3)	64/235 (27.2)
Bilateral patchy shadowing	100/274 (36.5)	65/214 (30.4)	35/60 (58.3)	27/39 (69.2)	73/235 (31.1)
Interstitial abnormalities	12/274 (4.4)	7/214 (3.3)	5/60 (8.3)	6/39 (15.4)	6/235 (2.6)
Abnormalities on chest CT — no./total no. (%) CT異常	840/975 (86.2)	682/808 (84.4)	158/167 (94.6)	50/57 (87.7)	790/918 (86.1)
Ground-glass opacity	550/975 (56.4)	449/808 (55.6)	101/167 (60.5)	30/57 (52.6)	520/918 (56.6)
Local patchy shadowing	409/975 (41.9)	317/808 (39.2)	92/167 (55.1)	22/57 (38.6)	387/918 (42.2)
Bilateral patchy shadowing	505/975 (51.8)	368/808 (45.5)	137/167 (82.0)	40/57 (70.2)	465/918 (50.7)
Interstitial abnormalities	143/975 (14.7)	99/808 (12.3)	44/167 (26.3)	15/57 (26.3)	128/918 (13.9)
Laboratory findings					
Median Pa_{O_2}:F_{IO_2} ratio (IQR)†	3.9 (2.9–4.7)	3.9 (2.9–4.5)	4.0 (2.8–5.2)	2.9 (2.2–5.4)	4.0 (3.1–4.6)
White-cell count 白血球					
Median (IQR) — per mm³	4700 (3500–6000)	4900 (3800–6000)	3700 (3000–6200)	6100 (4900–11,100)	4700 (3500–5900)
Distribution — no./total no. (%)					
>10,000 per mm³	58/978 (5.9)	39/811 (4.8)	19/167 (11.4)	15/58 (25.9)	43/920 (4.7)
<4000 per mm³	330/978 (33.7)	228/811 (28.1)	102/167 (61.1)	8/58 (13.8)	322/920 (35.0)
Lymphocyte count リンパ球					
Median (IQR) — per mm³	1000 (700–1300)	1000 (800–1400)	800 (600–1000)	700 (600–900)	1000 (700–1300)
Distribution — no./total no. (%)					
<1500 per mm³	731/879 (83.2)	584/726 (80.4)	147/153 (96.1)	50/54 (92.6)	681/825 (82.5)
Platelet count 血小板					
Median (IQR) — per mm³	168,000 (132,000–207,000)	172,000 (139,000–212,000)	137,500 (99,000–179,500)	156,500 (114,200–195,000)	169,000 (133,000–207,000)
Distribution — no./total no. (%)					
<150,000 per mm³	315/869 (36.2)	225/713 (31.6)	90/156 (57.7)	27/58 (46.6)	288/811 (35.5)
Median hemoglobin (IQR) — g/dl‡	13.4 (11.9–14.8)	13.5 (12.0–14.8)	12.8 (11.2–14.1)	12.5 (10.5–14.0)	13.4 (12.0–14.8)
Distribution of other findings — no./total no. (%)					
C-reactive protein ≥10 mg/liter	481/793 (60.7)	371/658 (56.4)	110/135 (81.5)	41/45 (91.1)	440/748 (58.8)
Procalcitonin ≥0.5 ng/ml	35/633 (5.5)	19/516 (3.7)	16/117 (13.7)	12/50 (24.0)	23/583 (3.9)
Lactate dehydrogenase ≥250 U/liter	277/675 (41.0)	205/551 (37.2)	72/124 (58.1)	31/44 (70.5)	246/631 (39.0)
Aspartate aminotransferase >40 U/liter	168/757 (22.2)	112/615 (18.2)	56/142 (39.4)	26/52 (50.0)	142/705 (20.1)
Alanine aminotransferase >40 U/liter	158/741 (21.3)	120/606 (19.8)	38/135 (28.1)	20/49 (40.8)	138/692 (19.9)
Total bilirubin >17.1 μmol/liter	76/722 (10.5)	59/594 (9.9)	17/128 (13.3)	10/48 (20.8)	66/674 (9.8)
Creatine kinase ≥200 U/liter	90/657 (13.7)	67/536 (12.5)	23/121 (19.0)	12/46 (26.1)	78/611 (12.8)
Creatinine ≥133 μmol/liter	12/752 (1.6)	6/614 (1.0)	6/138 (4.3)	5/52 (9.6)	7/700 (1.0)
D-dimer ≥0.5 mg/liter	260/560 (46.4)	195/451 (43.2)	65/109 (59.6)	34/49 (69.4)	226/511 (44.2)
Minerals§					
Median sodium (IQR) — mmol/liter	138.2 (136.1–140.3)	138.4 (136.6–140.4)	138.0 (136.0–140.0)	138.3 (135.0–141.2)	138.2 (136.1–140.2)
Median potassium (IQR) — mmol/liter	3.8 (3.5–4.2)	3.9 (3.6–4.2)	3.8 (3.5–4.1)	3.9 (3.6–4.1)	3.8 (3.5–4.2)
Median chloride (IQR) — mmol/liter	102.9 (99.7–105.6)	102.7 (99.7–105.3)	103.1 (99.8–106.0)	103.8 (100.8–107.0)	102.8 (99.6–105.3)

* Lymphocytopenia was defined as a lymphocyte count of less than 1500 per cubic millimeter. Thrombocytopenia was defined as a platelet count of less than 150,000 per cubic millimeter. To convert the values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4.
† Data regarding the ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen (Pa_{O_2}:F_{IO_2}) were missing for 894 patients (81.3%).
‡ Data regarding hemoglobin were missing for 226 patients (20.6%).
§ Data were missing for the measurement of sodium in 363 patients (33.0%), for potassium in 349 patients (31.8%), and for chloride in 392 patients (35.7%).

アウトカム

ICU入室	5%
侵襲的人工換気	2.3%
死亡	1.4%

重症例では上記アウトカムがより多い

治療

抗菌薬投与	58.0%
オセタミビル	35.8%
酸素投与	41.3%
人工呼吸器	6.1%
ステロイド	18.6%

非重症例に比べ重症例では上記治療、特に人工呼吸器やステロイド投与が多い

合併症

ARDS	3.4%
ショック	1.1%

非重症例に比べ重症例では合併症が多い

Table 3. Complications, Treatments, and Clinical Outcomes.

Variable	All Patients (N=1099)	非重症 Nonsevere (N=926)	重症 Severe (N=173)	Presence of Composite Primary End Point: Yes (N=67)	Presence of Composite Primary End Point: No (N=1032)
Complications					
Septic shock — no. (%)	12 (1.1)	1 (0.1)	11 (6.4)	9 (13.4)	3 (0.3)
Acute respiratory distress syndrome — no. (%)	37 (3.4)	10 (1.1)	27 (15.6)	27 (40.3)	10 (1.0)
Acute kidney injury — no. (%)	6 (0.5)	1 (0.1)	5 (2.9)	4 (6.0)	2 (0.2)
Disseminated intravascular coagulation — no. (%)	1 (0.1)	0	1 (0.6)	1 (1.5)	0
Rhabdomyolysis — no. (%)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
Physician-diagnosed pneumonia — no./total no. (%)	972/1067 (91.1)	800/894 (89.5)	172/173 (99.4)	63/66 (95.5)	909/1001 (90.8)
Median time until development of pneumonia (IQR) — days*					
After initial Covid-19 diagnosis	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–3.5)	0.0 (0.0–1.0)
After onset of Covid-19 symptoms	3.0 (1.0–6.0)	3.0 (1.0–6.0)	5.0 (2.0–7.0)	4.0 (0.0–7.0)	3.0 (1.0–6.0)
Treatments					
Intravenous antibiotics — no. (%)	637 (58.0)	498 (53.8)	139 (80.3)	60 (89.6)	577 (55.9)
Oseltamivir — no. (%)	393 (35.8)	313 (33.8)	80 (46.2)	36 (53.7)	357 (34.6)
Antifungal medication — no. (%)	31 (2.8)	18 (1.9)	13 (7.5)	8 (11.9)	23 (2.2)
Systemic glucocorticoids — no. (%)	204 (18.6)	127 (13.7)	77 (44.5)	35 (52.2)	169 (16.4)
Oxygen therapy — no. (%)	454 (41.3)	331 (35.7)	123 (71.1)	59 (88.1)	395 (38.3)
Mechanical ventilation — no. (%)	67 (6.1)	0	67 (38.7)	40 (59.7)	27 (2.6)
Invasive 侵襲的人工換気	25 (2.3)	0	25 (14.5)	25 (37.3)	0
Noninvasive 非侵襲的人工換気	56 (5.1)	0	56 (32.4)	29 (43.3)	27 (2.6)
Use of extracorporeal membrane oxygenation — no. (%)	5 (0.5)	0	5 (2.9)	5 (7.5)	0
Use of continuous renal-replacement therapy — no. (%)	9 (0.8)	0	9 (5.2)	8 (11.9)	1 (0.1)
Use of intravenous immune globulin — no. (%)	144 (13.1)	86 (9.3)	58 (33.5)	27 (40.3)	117 (11.3)
Admission to intensive care unit — no. (%) ICU入室	55 (5.0)	22 (2.4)	33 (19.1)	55 (82.1)	0
Median length of hospital stay (IQR) — days†	12.0 (10.0–14.0)	11.0 10.0–13.0)	13.0 (11.5–17.0)	14.5 (11.0–19.0)	12.0 (10.0–13.0)
Clinical outcomes at data cutoff — no. (%)					
Discharge from hospital	55 (5.0)	50 (5.4)	5 (2.9)	1 (1.5)	54 (5.2)
Death 死亡	15 (1.4)	1 (0.1)	14 (8.1)	15 (22.4)	0
Recovery	9 (0.8)	7 (0.8)	2 (1.2)	0	9 (0.9)
Hospitalization	1029 (93.6)	875 (94.5)	154 (89.0)	51 (76.1)	978 (94.8)

* For the development of pneumonia, data were missing for 347 patients (31.6%) regarding the time since the initial diagnosis and for 161 patients (14.6%) regarding the time since symptom onset.
† Data regarding the median length of hospital stay were missing for 136 patients (12.4%).

結論

COVID19の重症度には幅があり、初期には発熱や画像異常を認めないことがあるため診断を複雑にさせる。

文献③　2019-nCoV肺炎の画像的特徴に関する文献

Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study

Heshui Shi*, Xiaoyu Han*, Nanchuan Jiang*, Yukun Ca

Lancet. 2020. PMID: 32105637

- 後ろ向きコホート研究
- 武漢のJinyintan病院、Tongi医科大学(2施設)
- 2019年12月20日～1月23日
- 対象：上記期間に2019-nCoV肺炎と診断され上記施設に入院した81症例
- **Group1**(無症状、**発症前**にCT施行)
  Group2(**発症から1週以内**にCT施行)
  Group3(**発症1～2週**にCT施行)
  Group4(**発症2～3週**にCT施行)
  の画像的特徴を解析、Group間で比較。

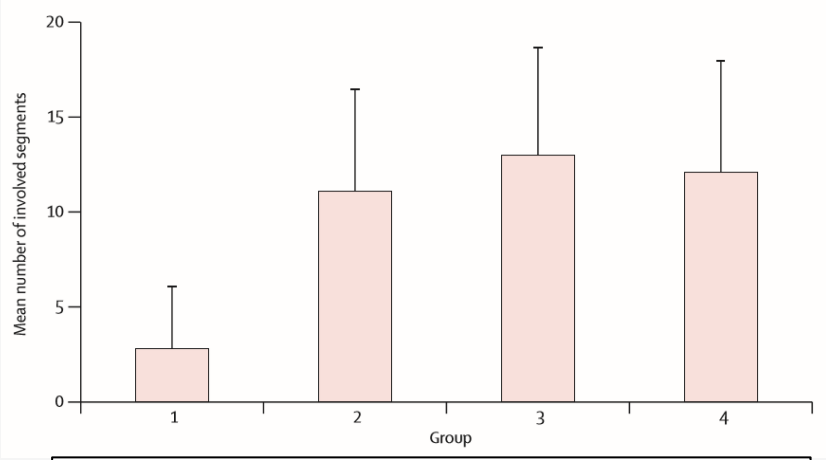
患者背景

- 全群：平均年齢　49.5歳、性差なし
- 群間で年齢・性別に有意差なし
- 38%が華南市場への曝露歴あり
- 初発症状は発熱(73%)、乾性咳嗽(59%)が主
- 無症状のGroup1を除き、群間で症状に有意差なし。
- Group1ではCRP、ASTが低値。
- 併存症に有意差なし。

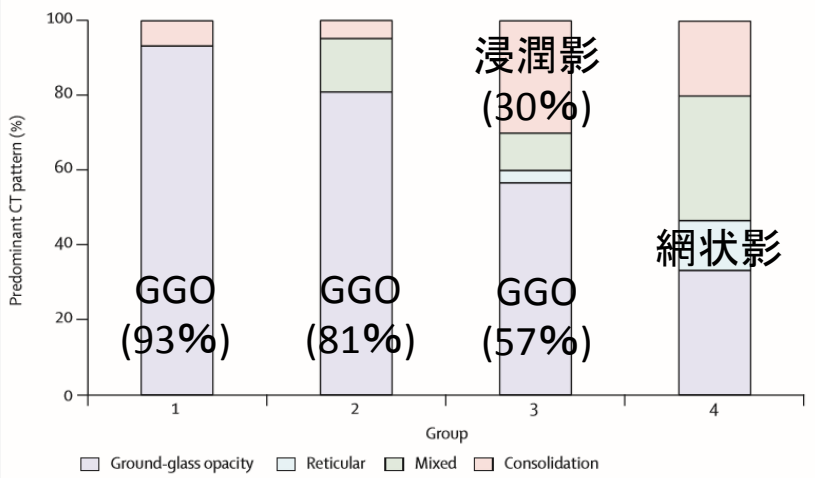
	All patients (n=81)	Group 1 (n=15)	Group 2 (n=21)	Group 3 (n=30)	Group 4 (n=15)	p value*
Characteristics						
Age, years	49·5 (11·0)	44·9 (9·0)	48·8 (13·0)	52·3 (13·0)	49·5 (11·0)	0·2778
>50	40 (49%)	4 (27%)	10 (48%)	19 (63%)	7 (47%)	0·1444
≤50	41 (51%)	11 (73%)	11 (52%)	11 (37%)	8 (53%)	--
Sex	--	--	--	--	--	0·0871
Male	42 (52%)	4 (27%)	11 (52%)	20 (67%)	7 (47%)	--
Female	39 (48%)	11 (73%)	10 (48%)	10 (33%)	8 (53%)	--
History of exposure to Huanan market	31 (38%)	0	8 (38%)	14 (47%)	9 (60%)	0·0013
Symptoms						
Fever	59 (73%)	0	18 (86%)	27 (90%)	14 (93%)	<0·0001
Maximum temperature, °C	--	36·6 (0·1)	38·1 (0·8)	38·2 (0·8)	38·5 (0·7)	<0·0001
≤37·3	24 (30%)	15 (100%)	3 (14%)	5 (17%)	1 (7%)	<0·0001
37·3–38	20 (25%)	0	9 (43%)	8 (27%)	3 (20%)	--
38–39	23 (28%)	0	7 (33%)	11 (37%)	5 (33%)	--
>39	14 (17%)	0	2 (10%)	6 (20%)	6 (40%)	--
Dyspnoea	34 (42%)	0	9 (43%)	13 (43%)	12 (80%)	<0·0001
Chest tightness	18 (22%)	0	5 (24%)	7 (23%)	6 (40%)	0·0467
Cough	48 (59%)	0	15 (71%)	21 (70%)	12 (80%)	<0·0001
Sputum	15 (19%)	0	3 (14%)	6 (20%)	6 (40%)	0·0385
Rhinorrhea	21 (26%)	0	5 (24%)	10 (33%)	6 (40%)	0·0279
Anorexia	1 (1%)	0	1 (5%)	0	0	0·6296
Weakness	7 (9%)	0	1 (5%)	4 (13%)	2 (13%)	0·4065
Vomiting	4 (5%)	0	2 (10%)	2 (7%)	0	0·5777
Headache	5 (6%)	0	2 (10%)	2 (7%)	1 (7%)	0·8645
Dizziness	2 (2%)	0	0	1 (3%)	1 (7%)	0·8056
Diarrhoea	3 (4%)	0	1 (5%)	1 (3%)	1 (7%)	1·0000
Laboratory results						
Leukocyte count, ×10⁹/L	8·1 (3·4)	8·0 (2·5)	7·8 (3·6)	8·4 (3·5)	8·2 (4·2)	0·9337
<10	55 (68%)	12 (80%)	14 (67%)	19 (63%)	10 (67%)	0·7647
≥10	26 (32%)	3 (20%)	7 (33%)	11 (37%)	5 (33%)	--
Lymphocyte count, ×10⁹/L	1·1 (0·3)	1·1 (0·3)	1·0 (0·3)	1·1 (0·3)	1·1 (0·3)	0·8557
<1·0	27 (33%)	3 (20%)	9 (43%)	11 (37%)	4 (27%)	0·4941
≥1·0	54 (67%)	12 (80%)	12 (57%)	19 (63%)	11 (73%)	--
Platelet count, ×10⁹/L	212·2 (99·7)	202·9 (67·4)	213·5 (100·8)	206·8 (96·1)	230·5 (134·8)	0·8723
<100	0	0	0	0	0	--
≥100	81 (100%)	15 (100%)	21 (100%)	30 (100%)	15 (100%)	--
Haemoglobin, ng/mL	123·9 (12·0)	125·1 (13·5)	126·7 (13·4)	119·6 (12·8)	124·8 (9·1)	0·6494
C-reactive protein, mg/L	47·6 (41·8)	6·9 (5·4)	61·4 (39·6)	71·3 (39·8)	49·8 (42·4)	0·0051
Serum amyloid A protein, mg/L	213·5 (177·8)	143·3 (108·4)	257·6 (264·2)	216·6 (66·7)	NA	0·3300
Alanine aminotransferase, U/L	46·2 (29·5)	30·8 (8·9)	50·6 (24·8)	48·7 (33·1)	50·6 (37·7)	0·1629
Aspartate aminotransferase, U/L	40·8 (17·9)	30·2 (8·7)	47·7 (20·8)	42·7 (18·0)	37·8 (16·4)	0·0026
≤40	38 (47%)	11 (73%)	8 (38%)	12 (40%)	7 (47%)	0·1586
>40	43 (53%)	4 (27%)	13 (62%)	18 (60%)	8 (53%)	--
Total bilirubin, μmol/L	11·9 (3·6)	9·2 (0·6)	14·1 (4·3)	11·9 (3·9)	NA	0·4526
Albumin, g/L	32·9 (8·1)	NA	34·0 (9·3)	30·1 (2·8)	NA	0·5666
Glucose, mmol/L	6·4 (2·1)	6·4 (5·0)	5·2 (1·9)	6·8 (1·6)	NA	0·8713
Creatinine, μmol/L	75·4 (29·8)	63·7 (16·5)	68·0 (15·4)	115·4 (46·2)	58·4 (1·3)	0·1803
Prothrombin time, s	10·7 (0·9)	10·6 (0·9)	10·5 (0·4)	10·7 (1·0)	10·9 (1·6)	0·9022
Activated partial thromboplastin time, s	32·1 (7·6)	26·9 (3·9)	34·3 (6·7)	34·5 (13·1)	29·2 (2·4)	0·4814
Thrombin time, s	28·9 (8·4)	21·8 (5·4)	32·3 (8·2)	24·9 (7·6)	32·3 (7·9)	0·3169
Fibrinogen, g/L	1·5 (2·3)	0·7 (0·3)	1·92 (3·5)	2·3 (3·0)	0·3 (0·1)	0·7960
D-dimers, mg/L	6·5 (0·8)	6·5 (0·3)	6·9 (1·1)	5·8 (0·2)	NA	0·4940

(Table continues on next page)

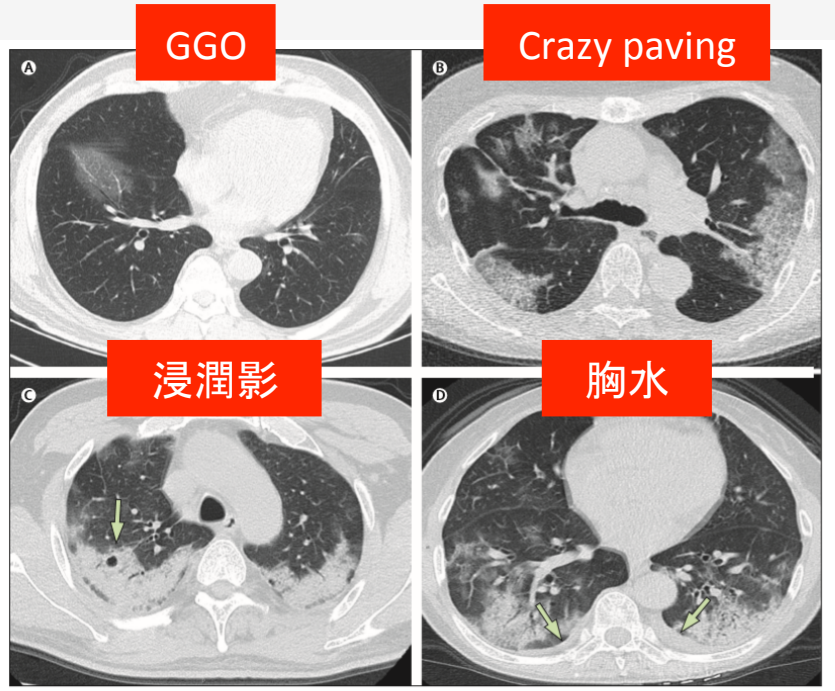
CT所見



Group1に比べGroup2-4では
侵される区域が多い



病期の進行に伴いGGOは減少
気管支拡張を伴う網状影は増加→線維化？？



陰影の種類

GGO(65%)、小葉間隔壁肥厚(35%)、
気管支透亮像(47%)、Crazy paving(10%)、
気管支拡張(11%)、胸水(5%)、嚢胞性病変(6%)

陰影の分布

両側性(79%)、末梢性(54%)、びまん性(44%)

結論

- COVID-19肺炎のCT所見の特徴：両側性、末梢性、気管支透亮像を伴うすりガラス影が多い。みぎ下葉への分布もわずかに多い。
- 無症候患者でもCT異常陰影を認めることがあり、症状発現後1～3週で急速に拡大しうる。発症2週間がピークである。

文献④　2019-nCoV肺炎の重症化予測因子に関する文献

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China

Chaomin Wu, MD; Xiaoyan Chen, MD; Yanping Cai, MD; Jia'an Xia, MD; Xing Zhou, MD; Sha Xu, MD; Hanping Huang, MD; Li Zhang, MD; Xia Zhou, MD; Chunling Du, MD; Yuye Zhang, BD; Juan Song, BD; Sijiao Wang, BD; Yencheng Chao, MD; Zeyong Yang, MD; Jie Xu, MD; Xin Zhou, MD; Dechang Chen, MD; Weining Xiong, MD; Lei Xu, MD; Feng Zhou, MD; Jinjun Jiang, MD; Chunxue Bai, MD; Junhua Zheng, MD; Yuanlin Song, MD

- 後ろ向きコホート研究
- 武漢のJinyintan病院(単施設)
- 2019年12月25日～1月26日
- 対象：上記期間に**2019-nCoV肺炎と診断され上記施設に入院した全症例、201例**
- アウトカム：ARDS、死亡

患者背景

- 平均年齢　51歳
- 男性　63.7%、女性　36.3%
- 初発症状：発熱(93.5%)、咳嗽(81.1%)、湿性咳嗽(41.3%)呼吸苦(39.3%)、疲労感・筋肉痛(32.3%)
- 胸部画像所見：両側性(95%)、片側性(5%)
- 併存症：高血圧(19.4%)、糖尿病(10.9%)など
- 治療：酸素療法(82.1%、NC 48.8%、NIV 30.3%、IMV 2.5%、IMV with ECMO 0.5%)

Table 1. Demographic Characteristics of Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia

Study population	No. (%)
No. of patients	201
Age, median (IQR), y	51 (43-60)
≥65	40 (19.9)
<65	161 (80.1)
Highest patient temperature, median (IQR), °C	38.8 (38.3-39.0)
≥39 (high fever)	77 (38.3)
<39	93 (46.3)
Gender	
Male	128 (63.7)
Female	73 (36.3)
Wuhan seafood market exposure	99 (49.3)
Date of illness onset	
Before December 5, 2019	1 (0.5)
December 6-31, 2019	114 (56.7)
January 1-14, 2020	76 (37.8)
After January 15, 2020	10 (5.0)
Initial common symptoms 初発症状	
Fever	188 (93.5)
Cough	163 (81.1)
Productive cough	83 (41.3)
Dyspnea	80 (39.8)
Fatigue or myalgia	65 (32.3)
Chest imaging, infiltrate[a]	
Unilateral	10 (5.0)
Bilateral	191 (95.0)
Comorbidities	
Hypertension	39 (19.4)
Diabetes	22 (10.9)
Cardiovascular disease	8 (4.0)
Liver disease	7 (3.5)
Nervous system disease	7 (3.5)
Chronic lung disease	5 (2.5)
Chronic kidney disease	2 (1.0)
Endocrine system disease[b]	2 (1.0)
Tumor	1 (0.5)
Other respiratory pathogen infection	
Other viruses (n = 173)	1 (0.6)
Bacteria[c] (n = 148)	0
Treatment in hospital	
Oxygen therapy	165 (82.1)
Nasal cannula	98 (48.8)
NMV	61 (30.3)
IMV	5 (2.5)
IMV with ECMO	1 (0.5)
Methylprednisolone	62 (30.8)
Therapy	
Antibiotic	196 (97.5)
Antiviral	170 (84.6)
Immunomodulator[d]	70 (34.8)
Antioxidant[e]	106 (52.7)
Clinical outcomes	
ARDS	84 (41.8)
ICU admission	53 (26.4)
Death	44 (21.9)

血液検査所見

- 高感度CRP上昇(85.6%)
- リンパ球減少(64%)
- 好中球増加(34.5%)
- 白血球増加(23.4%)
- AST上昇(29.8%)
- ALT上昇(21.7%)
- LDH上昇(98%)
- クレアチニン上昇(4.5%)
- PT延長(2.1%)

Table 2. Initial Laboratory Indices of Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia

Tests in study population	Reference values	No. of patients tested	Value, median (IQR)	No. of patients with value deviation from reference (%)
Hematologic				
White blood cells, $\times 10^9$/mL	3.5-9.5	197	5.94 (3.80-9.08)	46 (23.4)[a]
Neutrophils, $\times 10^9$/mL	1.8-6.3	197	4.47 (2.32-7.70)	68 (34.5)[a]
Lymphocytes, $\times 10^9$/mL	1.1-3.2	197	0.91 (0.60-1.29)	126 (64.0)[b]
Monocytes, $\times 10^9$/mL	0.1-0.6	197	0.33 (0.22-0.44)	18 (9.1)[a]
Platelets, $\times 10^9$/mL	125-350	197	180.00 (137.00-241.50)	37 (18.8)[b]
CD3, /μL	NA	97	607.00 (430.50-830.50)	NA
CD4, /μL	NA	97	353.00 (226.50-499.00)	NA
CD8, /μL	NA	97	236.00 (142.50-314.50)	NA
Biochemical				
Total bilirubin, mg/dL	0-26	198	11.45 (9.00-14.75)	10 (5.1)[a]
AST, U/L	15-40	198	33.00 (26.00-45.00)	59 (29.8)[a]
ALT, U/L	9-50	198	31.00 (19.75-47.00)	43 (21.7)[a]
Total protein, g/L	65-85	198	63.90(59.78-67.00)	113 (57.1)[b]
Albumin, g/L	40-55	198	32.75 (29.10-35.40)	195 (98.5)[b]
Globulin, g/L	20-40	198	30.65 (28.58-33.72)	8 (4.0)[a]
Prealbumin, mg/L	200-430	187	121.00 (87.00-157.00)	164 (87.7)[b]
Urea, mM	3.6-9.5	198	4.80 (3.68-6.10)	9 (4.5)[a]
Creatinine, μM	57-111	198	72.20 (57.68-83.00)	9 (4.5)[a]
Glucose, mM	3.9-6.1	197	6.00 (5.00-7.95)	89 (45.2)[a]
CK-MB, U/L	0-24	198	15.00 (12.00-20.00)	9 (4.5)[a]
Cholinesterase, U/L	5000-12000	185	7776.00 (6427.00-9216.50)	11 (6.0)[b]
Cystatin C, mg/L	0.6-1.55	182	0.88 (0.74-1.05)	10 (5.5)[a]
LDH, U/L	120-150	198	307.50 (232.25-389.25)	194 (98.0)[a]
α-HBDH, U/L	72-182	194	252.50 (195.25-337.50)	148 (76.3)[a]
LDL, mM	2.1-3.37	195	2.06 (1.60-2.58)	94 (48.2)[b]
Infection-related indices				
hs-CRP, mg/L	0-5	194	42.40 (14.15-92.68)	166 (85.6)[a]
IL-6, pg/L	0-7	123	6.98 (5.46-9.02)	60 (48.8)[a]
ESR, mm/h	0-15	194	49.30 (40.00-66.88)	182 (93.8)[a]
Serum ferritin, ng/mL	21.8-274.66	163	594.00 (315.69-1266.16)	128 (78.5)[a]
Coagulation function				
PT, s	10.5-13.5	195	11.10 (10.20-11.90)	4 (2.1)[a]
APTT, s	21-37	195	28.70 (23.30-33.70)	19 (9.7)[a]
D-dimer, μg/mL	0-1.5	189	0.61 (0.35-1.28)	44 (23.3)[a]

ARDSの危険因子

- 年齢＞65歳
- 併存症あり(高血圧、糖尿病)
- 好中球増加、リンパ球減少
- 肝障害(Bil上昇、AST上昇)
- 腎障害(BUN上昇、Cr上昇)
- LDH高値
- 高感度CRP高値
- 凝固障害(PT延長、Dダイマー高値)

ARDSから死亡への進展危険因子

- 年齢＞65歳
- 好中球増加
- 臓器障害(LDH高値)
- 凝固障害(Dダイマー高値)

結論

2019-nCoV肺炎の重症化(ARDS、死亡)リスク因子として高齢、好中球増加、臓器障害、凝固障害が挙げられる。

Table 4. Bivariate Cox Regression of Factors Associated With ARDS Development or Progression From ARDS to Death

	Patient characteristics and findings	ARDS HR (95% CI)	ARDS *P* value	死亡 HR (95% CI)	死亡 *P* value
	Clinical characteristics				
年齢	Age (≥65 vs <65), y	3.26 (2.08-5.11)	<.001	6.17 (3.26-11.67)	<.001
	Gender (male vs female)	1.47 (0.92-2.36)	.11	0.56 (0.30-1.05)	.07
	Highest patient temperature (≥39 °C vs <39 °C)	1.77 (1.11-2.84)	.02	0.41 (0.21-0.82)	.01
併存症	Comorbidities				
	Hypertension (yes vs no)	1.82 (1.13-2.95)	.01	1.70 (0.92-3.14)	.09
	Diabetes (yes vs no)	2.34 (1.35-4.05)	.002	1.58 (0.80-3.13)	.19
	Laboratory findings				
血液	Hematologic				
	Neutrophils, 10^9/mL	1.14 (1.09-1.19)	<.001	1.08 (1.01-1.17)	.03
	Lymphocytes, 10^9/mL	0.37 (0.21-0.63)	<.001	0.51 (0.22-1.17)	.11
	CD3, 100/mL	0.83 (0.72-0.96)	.01	0.81 (0.59-1.11)	.19
	CD4, 100/mL	0.74 (0.59-0.93)	.01	0.83 (0.51-1.35)	.45
	CD8, 100/mL	0.74 (0.53-1.04)	.08	0.51 (0.24-1.09)	.08
	Biochemical				
肝機能	Total bilirubin, mg/dL	1.05 (1.02-1.08)	.001	1.07 (1.02-1.12)	.003
	AST, U/L	1.02 (1.01-1.03)	<.001	0.99 (0.98-1.01)	.45
	ALT, U/L	1.00 (1.00-1.01)	.09	1.00 (0.98-1.01)	.43
	Albumin, 10 g/L	0.49 (0.37-0.66)	<.001	0.19 (0.07-0.49)	.001
	Globulin, 10 g/L	2.32 (1.45-3.71)	<.001	1.91 (1.01-3.61)	.05
	Prealbumin, mg/L	0.99 (0.98-0.99)	<.001	1.00 (0.99-1.00)	.31
腎機能	Urea, mM	1.13 (1.09-1.18)	<.001	1.13 (1.06-1.20)	<.001
	Creatinine, 10 μM	1.05 (1.01-1.10)	.02	1.04 (0.97-1.11)	.31
	Glucose, mM	1.13 (1.08-1.19)	<.001	1.00 (0.92-1.08)	.92
	CK-MB, U/L	1.01 (1.00-1.02)	.12	0.99 (0.97-1.01)	.46
	Cholinesterase, $\times 10^3$U/L	0.81 (0.73-0.90)	<.001	0.84 (0.73-0.97)	.02
	Cystatin C, mg/L	1.69 (1.31-2.19)	<.001	1.80 (1.28-2.53)	.001
LDH	LDH, 100 U/L	1.61 (1.44-1.79)	<.001	1.30 (1.11-1.52)	.001
	α-HBDH, 100 U/L	1.74 (1.52-1.99)	<.001	1.34 (1.13-1.60)	.001
	LDL, mM	0.63 (0.44-0.88)	.008	0.84 (0.54-1.31)	.45
CRP	Infection-related indices				
	hs-CRP, mg/L (>5 vs ≤5)	4.81 (1.52-15.27)	.008	NA	NA
	IL-6, pg/L	1.02 (1.00-1.05)	.09	1.03 (1.01-1.05)	.01
	ESR, mm/h	1.01 (1.00-1.02)	.19	1.01 (0.99-1.02)	.32
	Serum ferritin, ng/mL (>300 vs ≤300)	3.53 (1.52-8.16)	.003	5.28 (0.72-38.48)	.10
	Coagulation function				
凝固	PT, s	1.56 (1.32-1.83)	<.001	1.08 (0.84-1.38)	.54
	APTT, s	0.97 (0.94-1.01)	.13	0.96 (0.91-1.00)	.06
	D-dimer, μg/mL	1.03 (1.01-1.04)	<.001	1.02 (1.01-1.04)	.002

文献⑤ Covi

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., Jingli Wang, M.D., Guohui Fan, M.S., Lianguo Ruan, M.D., Bin Song, M.D., Yanping Cai, M.D., Ming Wei, M.D., Xingwang Li, M.D., Jiaan Xia, M.D., et al.

重症Covid-19の成人入院患者に対してLopinavir-Ritonavirは有効か？

単施設前向きオープンラベルRCT：
中国(武漢、Jin Yin-tan病院)
2020年1月18日～2月3日

P	室内気でSaO2 94%以下、 またはP/F 300未満の COVID19肺炎
I	lopinavir-ritonavir 400mg/100mg 1日2回投与 ＋標準治療　14日間
C	標準治療単独　14日間
O	臨床的改善までの期間

※標準的治療：酸素療法、NIV、IMV、抗菌薬、昇圧剤、RRT、ECMO

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)
Age, median (IQR) — yr	58.0 (49.0–68.0)	58.0 (50.0–68.0)	58.0 (48.0–68.0)
Male sex — no. (%)	120 (60.3)	61 (61.6)	59 (59.0)
Coexisting conditions — no. (%)			
Diabetes	23 (11.6)	10 (10.1)	13 (13.0)
Cerebrovascular disease	13 (6.5)	5 (5.1)	8 (8.0)
Cancer	6 (3.0)	5 (5.1)	1 (1.0)
Body temperature, median (IQR) — °C	36.5 (36.4–36.8)	36.5 (36.4–37.0)	36.5 (36.5–36.8)
Fever — no. (%)	182 (91.5)	89 (89.9)	93 (93.0)
Respiratory rate >24/min — no. (%)	37 (18.8)	21 (21.6)	16 (16.0)
Systolic blood pressure <90 mm Hg — no. (%)	2 (1.0)	2 (2.0)	0
White-cell count ($\times 10^{-9}$/liter) — median (IQR)	7.0 (5.1–9.4)	7.3 (5.3–9.6)	6.9 (4.9–9.1)
4–10 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	137 (70.3)	64 (67.4)	73 (73.0)
<4 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	20 (10.3)	12 (12.6)	8 (8.0)
>10 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	38 (19.5)	19 (20.0)	19 (19.0)
Lymphocyte count ($\times 10^{-9}$/liter) — median (IQR)	0.9 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.4)	0.9 (0.5–1.2)
≥1.0 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	73 (37.4)	37 (38.9)	36 (36.0)
<1.0 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	122 (62.6)	58 (61.1)	64 (64.0)
Platelet count ($\times 10^{-9}$/liter) — median (IQR)	207.0 (158.0–284.0)	201.0 (155.0–287.0)	210.0 (163.0–269.5)
≥100 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	186 (95.4)	91 (95.8)	95 (95.0)
<100 $\times 10^{-9}$/liter — no. (%)	9 (4.6)	4 (4.2)	5 (5.0)
Serum creatinine (μmol/liter) — median (IQR)	69.5 (57.2–82.5)	70.7 (56.4–82.7)	67.4 (58.4–82.5)
≤133 μmol/liter — no. (%)	189 (96.9)	93 (96.9)	96 (97.0)
>133 μmol/liter — no. (%)	6 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.0)
Aspartate aminotransferase (U/liter) — median (IQR)	34.0 (26.0–45.0)	33.0 (25.0–42.0)	34.0 (27.0–45.0)
≤40 U/liter — no. (%)	155 (79.5)	78 (81.3)	77 (77.8)
>40 U/liter — no. (%)	40 (20.5)	18 (18.8)	22 (22.2)
Alanine aminotransferase (U/liter) — median (IQR)	33.0 (22.0–55.0)	33.0 (22.0–53.5)	34.0 (22.0–59.0)
≤50 U/liter — no. (%)	115 (59.0)	61 (63.5)	54 (54.5)
>50 U/liter — no. (%)	80 (41.0)	35 (36.5)	45 (45.5)
Lactate dehydrogenase (U/liter) — median (IQR)	325.0 (245.0–433.0)	322.0 (243.0–409.0)	327.0 (245.0–470.0)
≤245 U/liter — no. (%)	50 (25.8)	24 (25.3)	26 (26.3)
>245 U/liter — no. (%)	144 (74.2)	71 (74.7)	73 (73.7)
Creatine kinase (U/liter) — median (IQR)	69.0 (44.0–115.0)	57.0 (42.0–126.0)	72.0 (45.0–110.0)
≤185 U/liter — no. (%)	168 (86.6)	81 (85.3)	87 (87.9)
> 185 U/liter — no. (%)	26 (13.4)	14 (14.7)	12 (12.1)

患者背景①

平均年齢：58歳

男性：60.3%

Lopinavir–Ritonavir群と標準治療群で血液検査所見に有意差なし

Table 2. Patients' Status and Treatments Received at or after Enrollment.*

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)
NEWS2 score at day 1 — median (IQR)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–7.0)
Seven-category scale at day 1			
3: Hospitalization, not requiring supplemental oxygen — no. (%)	28 (14.1)	11 (11.1)	17 (17.0)
4: Hospitalization, requiring supplemental oxygen — no. (%)	139 (69.8)	72 (72.7)	67 (67.0)
5: Hospitalization, requiring HFNC or noninvasive mechanical ventilation — no. (%)	31 (15.6)	15 (15.2)	16 (16.0)
6: Hospitalization, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation, or both — no. (%)	1 (0.5)	1 (1.0)	0
Days from illness onset to randomization — median (IQR)	13 (11–16)	13 (11–17)	13 (10–16)
Earlier (≤12 days of symptom onset) — no. (%)	90 (45.2)	42 (42.4)	48 (48.0)
Later (>12 days of symptom onset) — no. (%)	109 (54.8)	57 (57.6)	52 (52.0)
Mean viral load — $\log_{10}$ copies per ml at day 1	4.0±2.1	4.4±2.0	3.7±2.1
Using interferon at enrollment — no. (%)	22 (11.1)	9 (9.1)	13 (13.0)
Treatments during study period — no. (%)			
Vasopressors	44 (22.1)	17 (17.2)	27 (27.0)
Renal-replacement therapy	9 (4.5)	3 (3.0)	6 (6.0)
Noninvasive mechanical ventilation	29 (14.6)	10 (10.1)	19 (19.0)
Invasive mechanical ventilation	32 (16.1)	14 (14.1)	18 (18.0)
ECMO	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
Antibiotic agent	189 (95.0)	94 (94.9)	95 (95.0)
Glucocorticoid therapy	67 (33.7)	32 (32.3)	35 (35.0)
Days from illness onset to glucocorticoid therapy — median (IQR)	13 (11–17)	13 (12–19)	13 (9–17)
Days of glucocorticoid therapy — median (IQR)	6 (3–11)	7 (3–11)	6 (2–12)

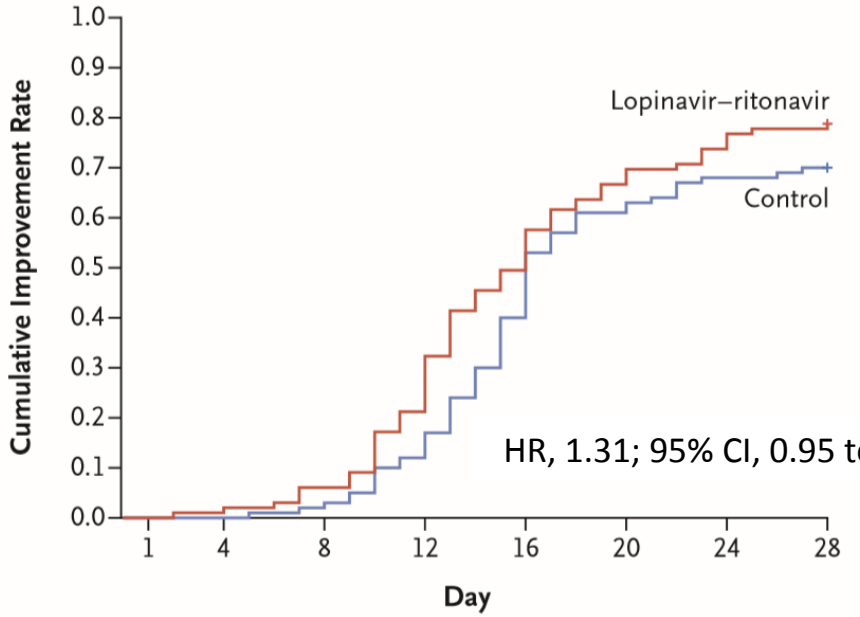
患者背景②

発症からランダム化まで：13日

ステロイドはLopinavir–Ritonavir群の33%、標準治療群の35%に投与

その他の患者背景に有意差なし

Primary Outcome



HR, 1.31; 95% CI, 0.95 to 1.85; P=0.09)

No. at Risk								
Lopinavir–ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

臨床的改善が得られるまでの期間に有意差なし

Secondary Outcome

Lopinavir-Ritonavir：標準治療

28日死亡率
19.2% vs. 25.0%(95% CI, −17.3 to 5.7)

ICU滞在日数
6日 vs. 11日(95% CI, −9 to 0)

退院までの日数
12日 vs. 14日(95% CI, 0 to 3)

Day14での臨床的改善
45.5% vs. 30.0%(95% CI, 2.2 to 28.8)

酸素療法の期間、入院日数、
死亡までの日数にも有意差なし

Table 3. Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir-Ritonavir (N=99)	標準治療 (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)
Score on seven-category scale at day 7 — no. of patients (%)				
2: Not hospitalized, but unable to resume normal activities	4 (2.0)	4 (4.0)	0	
3: Hospitalization, not requiring supplemental oxygen	29 (14.6)	12 (12.1)	17 (17.0)	
4: Hospitalization, requiring supplemental oxygen	109 (54.8)	58 (58.6)	51 (51.0)	
5: Hospitalization, requiring HFNC or noninvasive mechanical ventilation	35 (17.6)	14 (14.1)	21 (21.0)	
6: Hospitalization, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation, or both	10 (5.0)	6 (6.1)	4 (4.0)	
7: Death	12 (6.0)	5 (5.1)	7 (7.0)	
Seven-category scale at day 14 — no. of patients (%)				
2: Not hospitalized, but unable to resume normal activities	71 (35.7)	43 (43.4)	28 (28.0)	
3: Hospitalization, not requiring supplemental oxygen	32 (16.1)	8 (8.1)	24 (24.0)	
4: Hospitalization, requiring supplemental oxygen	45 (22.6)	25 (25.3)	20 (20.0)	
5: Hospitalization, requiring HFNC or noninvasive mechanical ventilation	11 (5.5)	5 (5.1)	6 (6.0)	
6: Hospitalization, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation, or both	8 (4.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	
7: Death	32 (16.1)	15 (15.2)	17 (17.0)	

Safety Outcome

Lopinavir-Ritonavir：標準治療

副作用
48.4% vs. 49.5%

Lopinavir-Ritonavir群では
消化器症状(嘔気・嘔吐・下痢)が多い

血液検査異常に有意差なし

重度の副作用
20% vs. 32.3%

重度の消化器症状は
Lopinavir-Ritonavir群でのみ認めた。

呼吸不全、AKI、二次感染は
標準治療群で多かった。

Table 4. Summary of Adverse Events in the

Event	Lopinavir-Ritonavir (N＝95)		標準治療 (N＝99)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number (percent)			
Any adverse event	46 (48.4)	20 (21.1)	49 (49.5)	11 (11.1)
Lymphopenia	16 (16.8)	12 (12.6)	12 (12.1)	5 (5.1)
Nausea	9 (9.5)	1 (1.1)	0	0
Thrombocytopenia	6 (6.3)	1 (1.1)	10 (10.1)	2 (2.0)
Leukopenia	7 (7.4)	1 (1.1)	13 (13.1)	0
Vomiting	6 (6.3)	0	0	0
Increased aspartate aminotransferase	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.1)	4 (4.0)
Abdominal discomfort	4 (4.2)	0	2 (2.1)	0
Diarrhea	4 (4.2)	0	0	0
Stomach ache	4 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	0
Neutropenia	4 (4.2)	1 (1.1)	8 (7.6)	0
Increased total bilirubin	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.0)	2 (2.0)
Increased creatinine	2 (2.1)	2 (2.1)	7 (7.1)	6 (6.1)
Anemia	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.0)	4 (4.0)
Rash	2 (2.1)	0	0	0
Hypoalbuminemia	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
Increased alanine aminotransferase	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
Increased creatine kinase	0	0	1 (1.0)	0
Decreased appetite	2 (2.1)	0	0	0
Prolonged QT interval	1 (1.1)	0	0	0
Sleep disorders and disturbances	1 (1.1)	0	0	0
Facial flushing	1 (1.1)	0	0	0
Serious adverse event	19 (20.0)	17 (17.9)	32 (32.3)	31 (31.3)
Respiratory failure or ARDS	12 (12.6)	12 (12.6)	27 (27.3)	27 (27.3)
Acute kidney injury	3 (3.2)	2 (2.1)	6 (6.1)	5 (5.1)
Secondary infection	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (6.1)	6 (6.1)
Shock	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (2.0)
Severe anemia	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
Acute gastritis	2 (2.1)	0	0	0
Hemorrhage of lower digestive tract	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0
Pneumothorax	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Unconsciousness	1 (1.1)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Sepsis	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Acute heart failure	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

結論

Lopinavir−Ritonavirでは明らかな臨床的改善は得られず、死亡率も減少しなかった。

診断の流れ

- Step 1：疑い症例に対するスクリーニング

疑い症例

① 37.5度以上の発熱かつ呼吸器症状があり、発症前14日以内に新型コロナウイルスの流行地に渡航または居住していた

② 37.5度以上の発熱かつ呼吸器症状があり、発症前14日以内に新型コロナウイルスの流行地に渡航または居住していた方と濃厚接触歴がある

③ 発熱または呼吸器症状があって、新型コロナウイルス感染症があることが確定した方と濃厚接触歴がある

上記①～③のいずれかに該当する症例

濃厚接触者

- COVID-19患者の**約2メートル以内**で**長時間**接触（例えば、ケアを行う、または、2メートル 以内に座って話しをするなど）
  - 長時間：数分以上
  - 短時間：約1～2分

- 個人防護具を着用せずに患者の分泌物や排泄物に直接接触する（例えば、咳をかけられる、素手で使用済みのティッシュに触れるなど）

医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド
第2版改訂版 (ver.2.1)　日本環境感染学会

診断の流れ

- **Step 1：疑い症例に対するスクリーニング**

- **Step 2：臨床的診断**

①臨床症状および身体所見、②血液所見

③胸部レントゲン・CT所見(肺炎疑い症例に実施)

④他の病原体を除外：インフルエンザ、マイコプラズマ、肺炎球菌、レジオネラ

- **Step 3：ウイルス学的診断**

臨床症状・検査所見

症状	発熱(98.6%)、疲労感(69.6%)、乾性咳嗽(59.4%) 食欲不振(39.9%)、筋肉痛(34.8%)、呼吸苦(31.2%) 消化器症状は少ない
潜伏期間	5.2日(～12.5日)
血液検査所見	白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、血小板減少 PT延長、Dダイマー上昇、LDH上昇 クレアチニン上昇 AST・ALT上昇
CT所見	
分布	両側性、末梢性、びまん性
陰影	GGO 病期の進行に伴いGGOは減少、浸潤影や網状影が増加する 発症2週間がピーク

ウイルス学的診断

- RT-PCR法
- 検体採取：第一選択　鼻腔、第二選択　咽頭
- ウイルス量は鼻腔の方が咽頭よりも多い

Lirong Zou, et al. N Engl J Med. 2020. PMID: 32074444

- 下気道(喀痰・気管吸引)検体が望ましいが、自己排痰がない限り<u>喀痰誘発は行わない。</u>

- ウイルス量のピークは発症後10日

治療

- 支持療法：

循環管理(輸液、循環作動薬)

呼吸管理(ARDSに準じた管理)

酸素療法(HFNC、NIV含む)

人工呼吸管理

VV-ECMO

- 薬物療法：

抗菌薬

抗ウイルス療法：**エビデンスのある薬剤はない**

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

日本国内での症例報告

- 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 (中村ら、2.5)

低酸素血症を認めた1例に**Lopinavir/Ritonavir**を投与し改善が得られた。

- COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例 (岩渕ら、3.2)

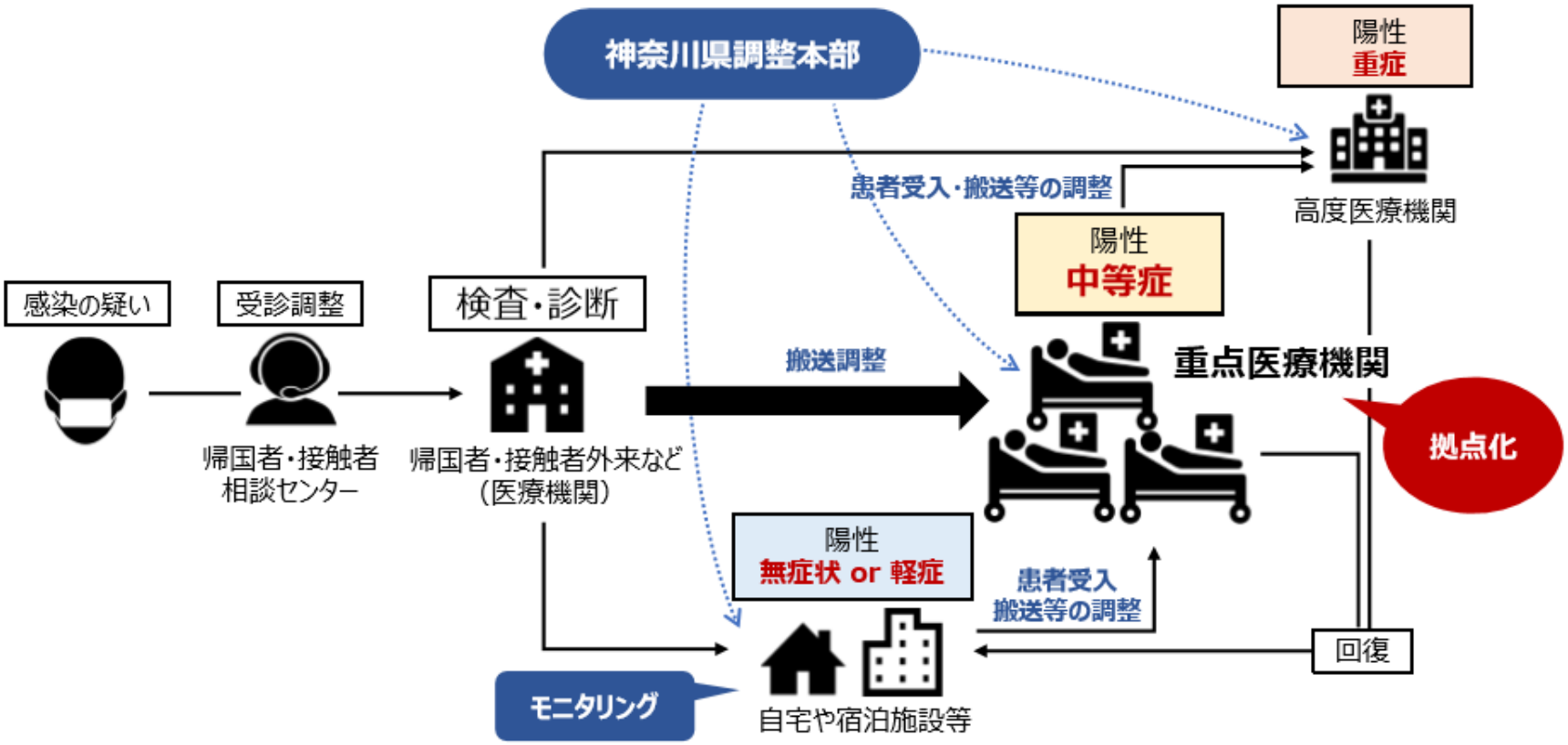
低酸素血症を認めた3例に**シクレソニド**を投与し改善が得られた。

- ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例 (3.10)

低酸素血症を認めた2例に**ヒドロキシクロロキン**を投与し改善が得られた。

パンデミック発生時の
ICUの役割とは？

移行期・蔓延期の緊急医療体制
「神奈川モデル」



神奈川県ホームページより

フェーズに対応した病床確保

	フェーズ0 **現在**	フェーズ1 **移行期**	フェーズ2 **蔓延期**
重症患者数	～20人	20～100人	100～300人
病床確保	-	**60～300床**	
中等症患者数	～100人	100人～500人	500人～2500人
病床確保	-	**240～2500床**	
新型コロナ感染症医療体制	感染症指定医療機関	高度医療機関 **重点医療機関** (軽症者の自宅・宿泊施設療養)	高度医療機関　拡充 **重点医療機関　拡充** 軽症者の自宅・宿泊施設療養
他の医療体制	平時医療継続	一部医療の抑制	一部医療抑制の継続・拡大

神奈川県ホームページより

パンデミック発生時の院内指揮系統

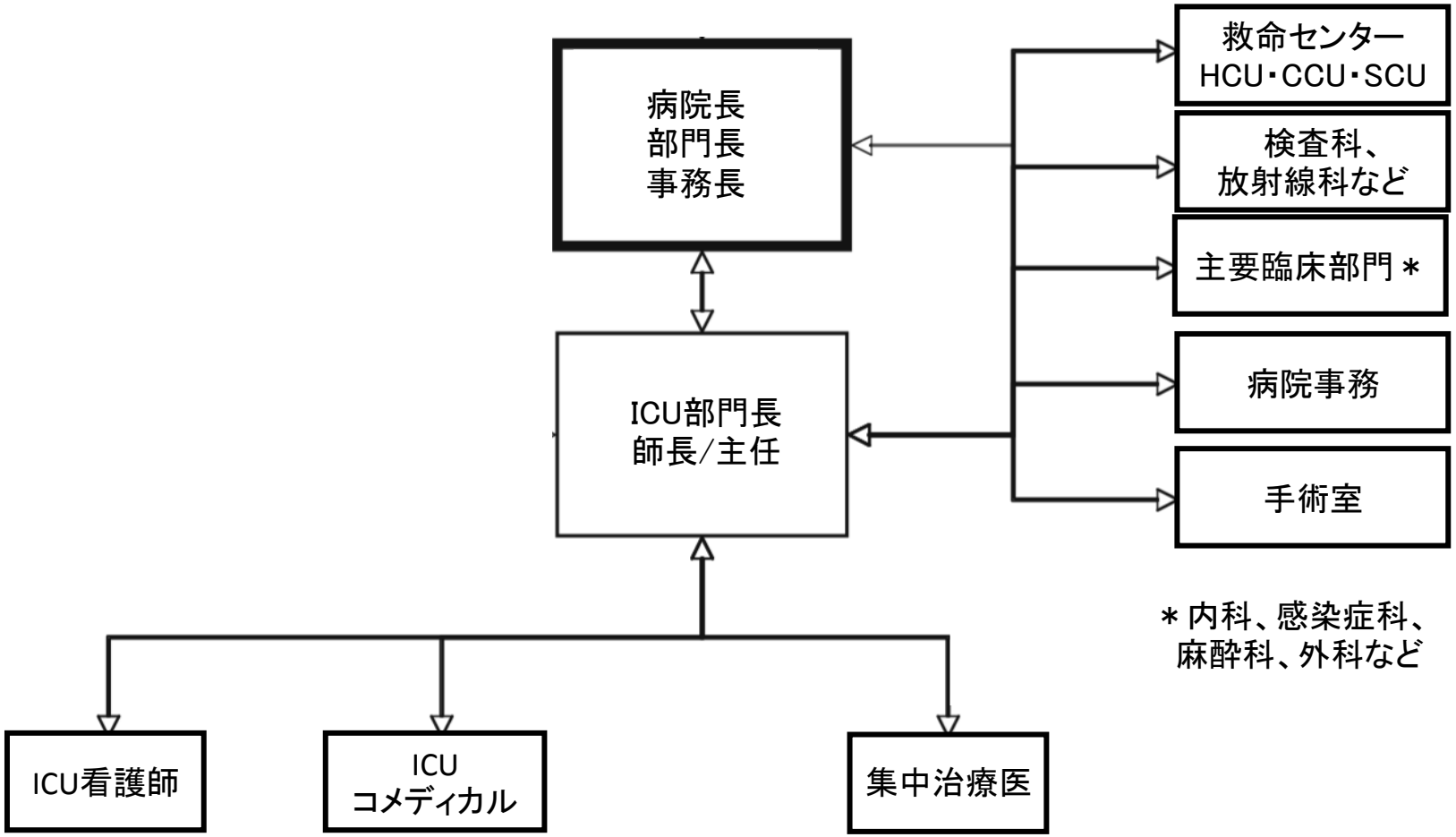
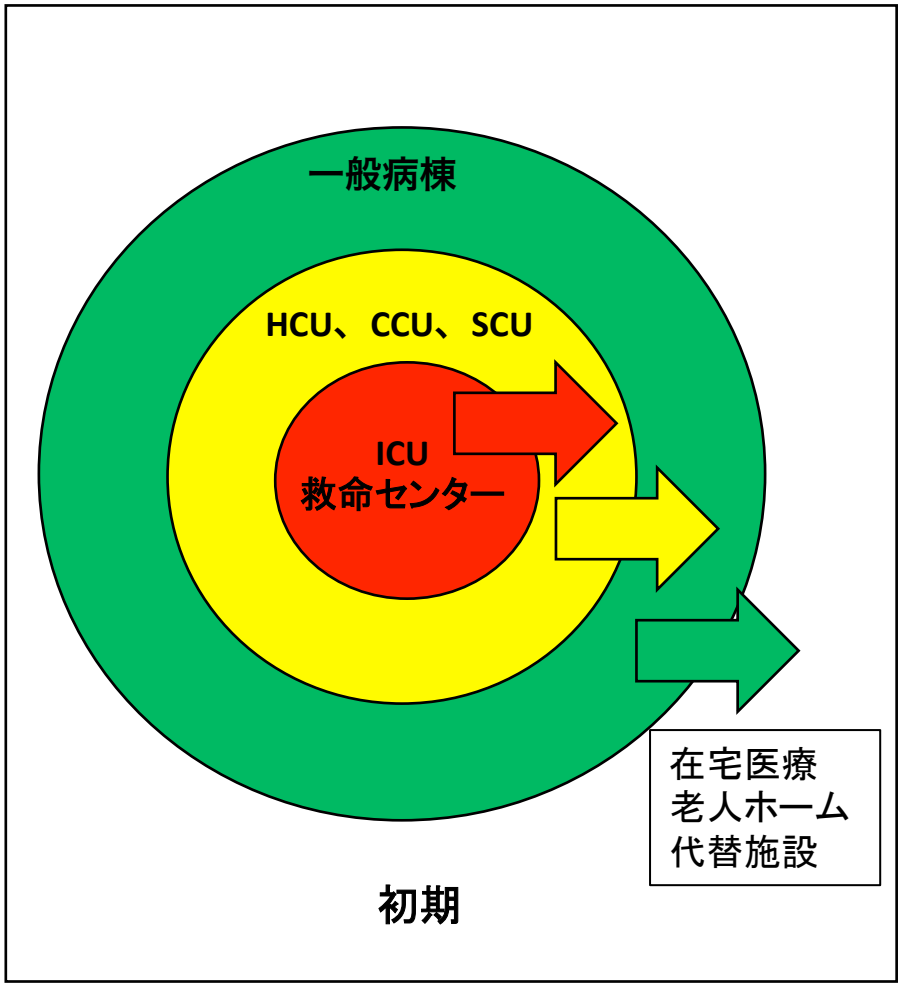


図　Intensive Care Med. 2010 Mar;36(3):428-43. PMID:2013509　改変

ベッドコントロール



- 非緊急の予定手術の延期、または中止
- 非人工呼吸患者を他病棟で管理
- ICU入退室基準の再検討
- ICU退室の円滑化
- モニタリングのみ必要な患者は他病棟で管理

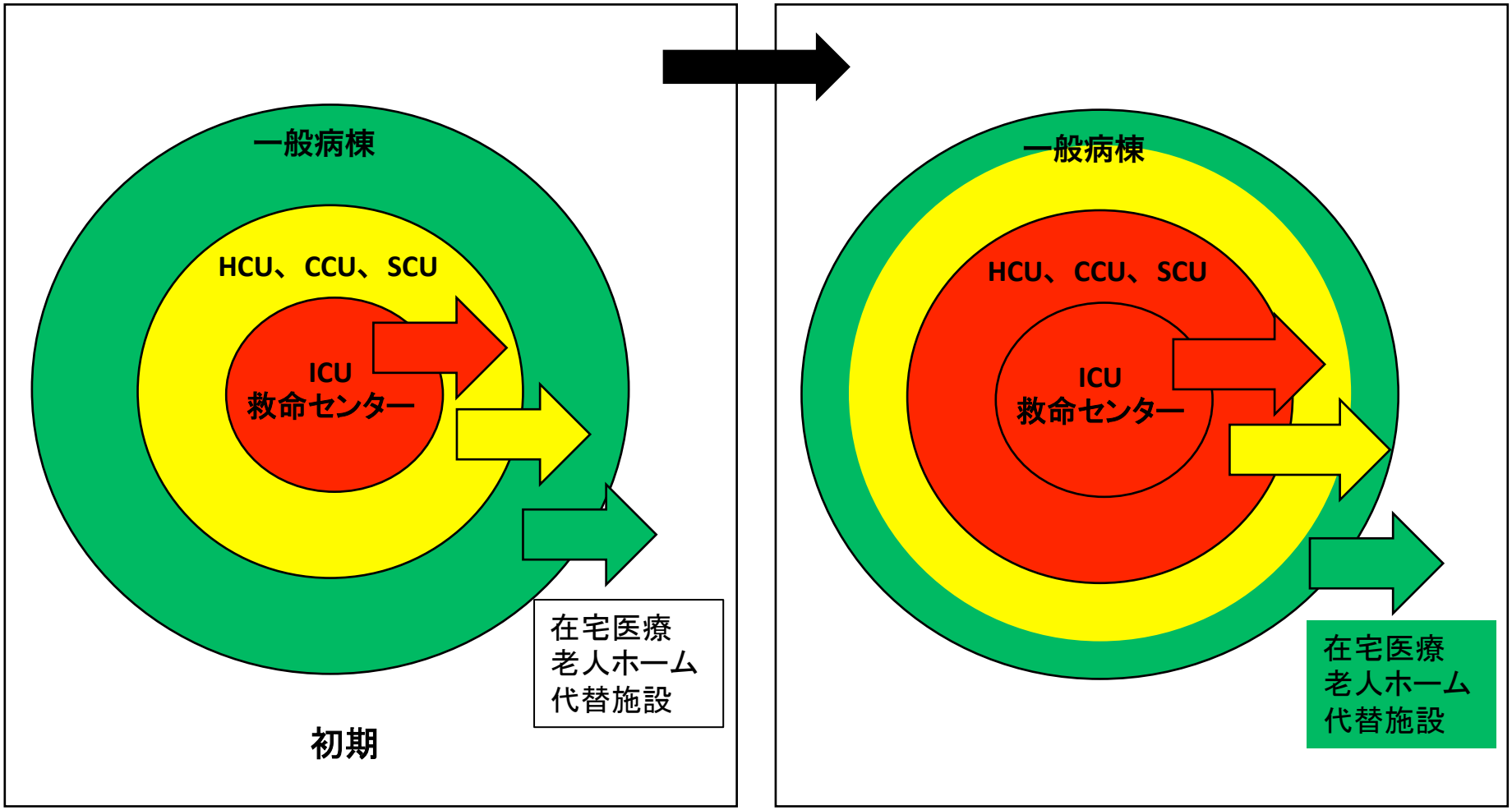
救急部門またはリカバリーでの長期滞在

HCUやCCUへの入室

重症患者
普段はHCU等の適応患者
普段は一般病棟の適応患者

図　Chest, 133 (5 Suppl), 32S-50S May 2008, PMID 18460505 改変

ベッドコントロール



- 重症患者
- 普段はHCU等の適応患者
- 普段は一般病棟の適応患者

図　Chest, 133 (5 Suppl), 32S-50S May 2008, PMID 18460505 改変

医療資源の分配

トリアージシステムの例

Principle	Specification	Point System*			
		1	2	3	4
Save the most lives	短期予後 (SOFA score)	SOFA score < 6	SOFA score 6-8	SOFA score 9-11	SOFA score ≥12
Save the most life-years	長期予後 (併存症の状態評価)	…	長期予後に影響のある主要な併存症	…	予後1年未満の重度の併存症

主要な併存症の例 (長期予後に著明な影響)	重度に生命を制限する併存症 (多くは予後1年未満)
中等度のアルツハイマー病や認知症 予後10年未満の悪性疾患 NYHA Class Ⅲ　心不全 中等度の慢性肺疾患(COPD、IPF) 75歳未満の末期腎不全 重症多枝病変 非代償性肝硬変	重度のアルツハイマー病や認知症 緩和的治療のみ受けている癌患者 NYHA Class Ⅳ　心不全 重度の慢性肺疾患(COPD、IPF) MELD score≧20の肝硬変、移植非適応 75歳以上の末期腎不全

医療資源(人工呼吸器、病床)が不足している場合に、誰に何を分配するか？

患者集団への利益を最大化することが目標
「Doing the greatest good for the greatest number」

その他の考慮事項
・ライフサイクル
(小児期、若年成人期、中年期、老年期)
・社会的役割

JAMA. Published online March 27,

医療資源の分配

Use Raw Score from Multi-principle Scoring System to Assign Priority Category	
Level of Priority and Code Color	**Priority score from Multi-principle Scoring System**
RED **Highest priority**	**Priority score 1-3**
ORANGE **Intermediate priority** (reassess as needed)	Priority score 4-5
YELLOW **Lowest priority** (reassess as needed)	Priority score 6-8

前頁トリアージシステムの点数の合計

赤：Critical careから利益を得る可能性が最も高いため、不足に直面した場合、他のすべてのグループよりも優先される。
オレンジ：優先度が中程度。赤のグループのすべての患者にCritical care資源が割り当てられた後、利用可能な資源があれば受け取る。
黄色：優先度が最も低く、赤とオレンジのグループのすべての患者にCritical care資源が割り当てられた後に利用可能な資源がある場合受け取る。
Critical careを受けられない患者への心理的サポートや緩和ケア。

JAMA. Published online March 27,

スタッフを守るためには

- 感染制御(個室管理)
- 労働安全衛生、スタッフのケア
- 個人用防護具(PPE)遵守
- エアロゾル発生リスクのある処置時はN95マスク
- スタッフへの教育

  患者入室時や処置時のシミュレーション

  手指衛生、PPEの着脱トレーニング

  治療

個人用防護具の適正使用

【通常の場面】

着用

脱衣

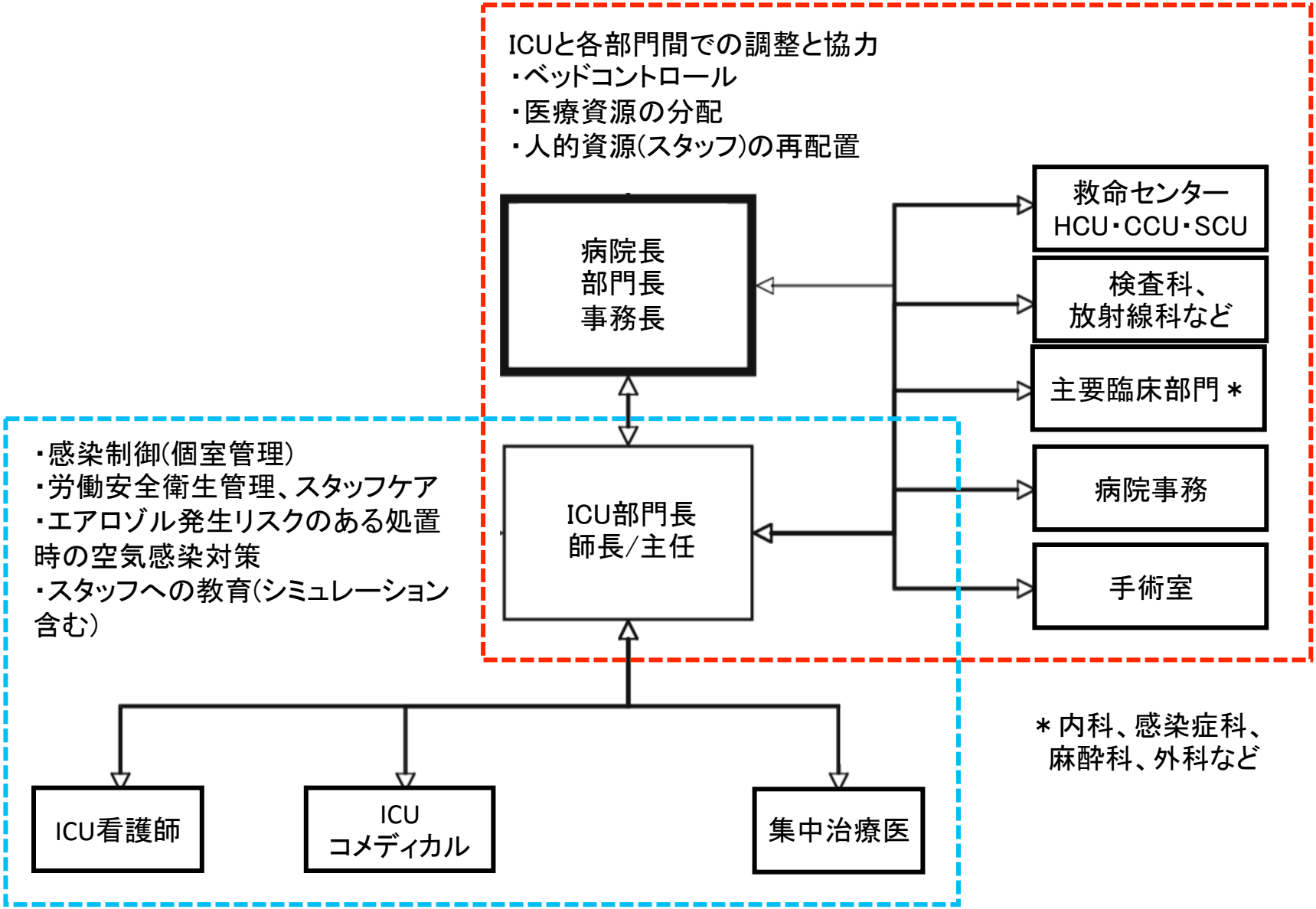
医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド
第2版改訂版 (ver.2.1)　日本環境感染学会

【N95 マスクの着用を要する場面※】

※気管挿管, NPPV, 気管切開, 心肺蘇生, 用手換気, 気管支鏡検査など一時的に大量のエアロゾルが生じる処置の実施時

医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド
第2版改訂版 (ver.2.1)　日本環境感染学会

パンデミック発生時のICUの役割



海外のガイドライン

DISCLAIMER. The information contained herein is subject to change. The final version of the article will be published as soon as approved on ccmjournal.org.

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Waleed Alhazzani[1,2], Morten Hylander Møller[3,4], Yaseen M. Arabi[5], Mark Loeb[1,2], Michelle Ng Gong[6], Eddy Fan[7], Simon Oczkowski[1,2], Mitchell M. Levy[8,9], Lennie Derde[10,11], Amy Dzierba[12], Bin Du[13], Michael Aboodi[6], Hannah Wunsch[14,15], Maurizio Cecconi[16,17], Younsuck Koh[18], Daniel S. Chertow[19], Kathryn Maitland[20], Fayez Alshamsi[21], Emilie Belley-Cote[1,22], Massimiliano Greco[16,17], Matthew Laundy[23], Jill S. Morgan[24], Jozef Kesecioglu[10], Allison McGeer[25], Leonard Mermel[8], Manoj J. Mammen[26], Paul E. Alexander[2,27], Amy Arrington[28], John Centofanti[29], Giuseppe Citerio[30,31], Bandar Baw[1,32], Ziad A. Memish[33], Naomi Hammond[34,35], Frederick G. Hayden[36], Laura Evans[37], Andrew Rhodes[38]

Affiliations

[1] Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada
[2] Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada
[3] Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care, Copenhagen, Denmark
[4] Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)
[5] Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia
[6] Department of Medicine, Montefiore Healthcare System, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA
[7] Interdepartmental Division of Critical Care Medicine and the Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada
[8] Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island, USA
[9] Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA
[10] Department of Intensive Care Medicine, University medical Center Utrecht, Utrecht University, the Netherlands
[11] Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands
[12] Department of Pharmacy, New York-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York, USA
[13] Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing
[14] Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
[15] Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
[16] Department of Anesthesia and Intensive Care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy
[17] Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy
[18] Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
[19] Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA
[20] Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK
[21] Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates
[22] Population Health Research Institute, Hamilton, Canada

主に感染制御、治療について言及

ANZICS

オーストラリア・ニュージーランド集中治療医学会（ANZICS）

COVID-19ガイドライン

バージョン1

2020年3月16日

Japanese translation by Japanese Society of Intensive Care Medicine
Committee of International Affair and Committee of Infection Control
日本語監訳
志馬伸朗　広島大学大学院 救急集中治療医学
藤谷茂樹　聖マリアンナ医科大学救急医学

日本語翻訳
小山洋史　湘南鎌倉総合病院集中治療部
清水敬樹　東京都立多摩総合医療センター　救命救急センター
上松敬吾　愛媛県立中央病院　集中治療室・麻酔科
林淑朗　亀田総合病院集中治療部
池山貴也　あいち小児保健医療総合センター 集中治療科

主にパンデミック発生時の
システムアプローチについて言及

まとめ

- 新型コロナウイルス感染症(COVID19)の疫学、感染経路、臨床症状、検査所見、治療について概説した。
- 日本国内においても感染がピークをすぎたとは言えない状況である。パンデミック発生時のICUの役割について考察した。