

臨床の現場からの現状の分析と提案

日本学術会議 連携会員
愛知医科大学医学部 感染症科

三鴨 廣繁



COI開示

発表者名：三鴨廣繁

講演内容に関連し、発表者に開示すべき COI関係にある企業などはありません



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%	2.6%	1.4～2.5

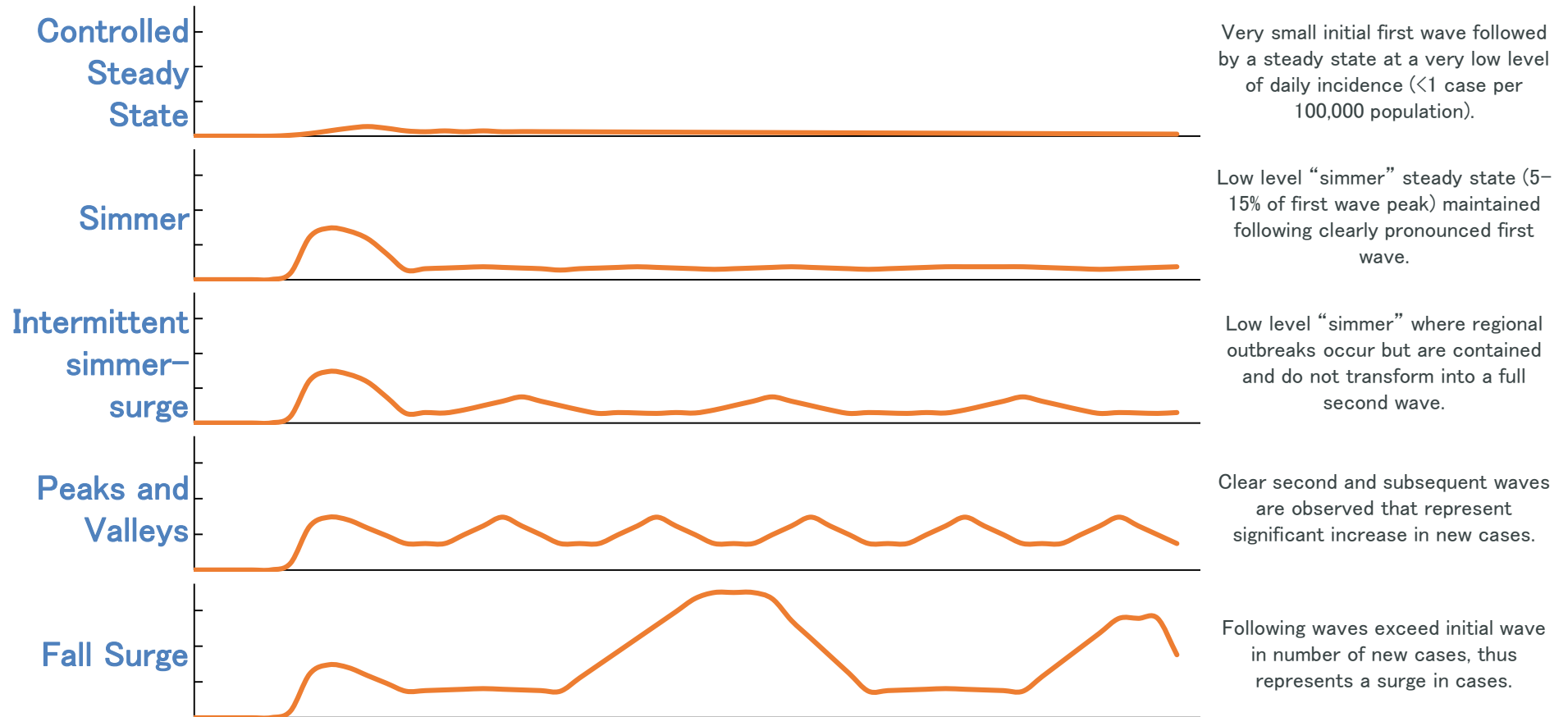


コロナウイルスによる感染症の比較

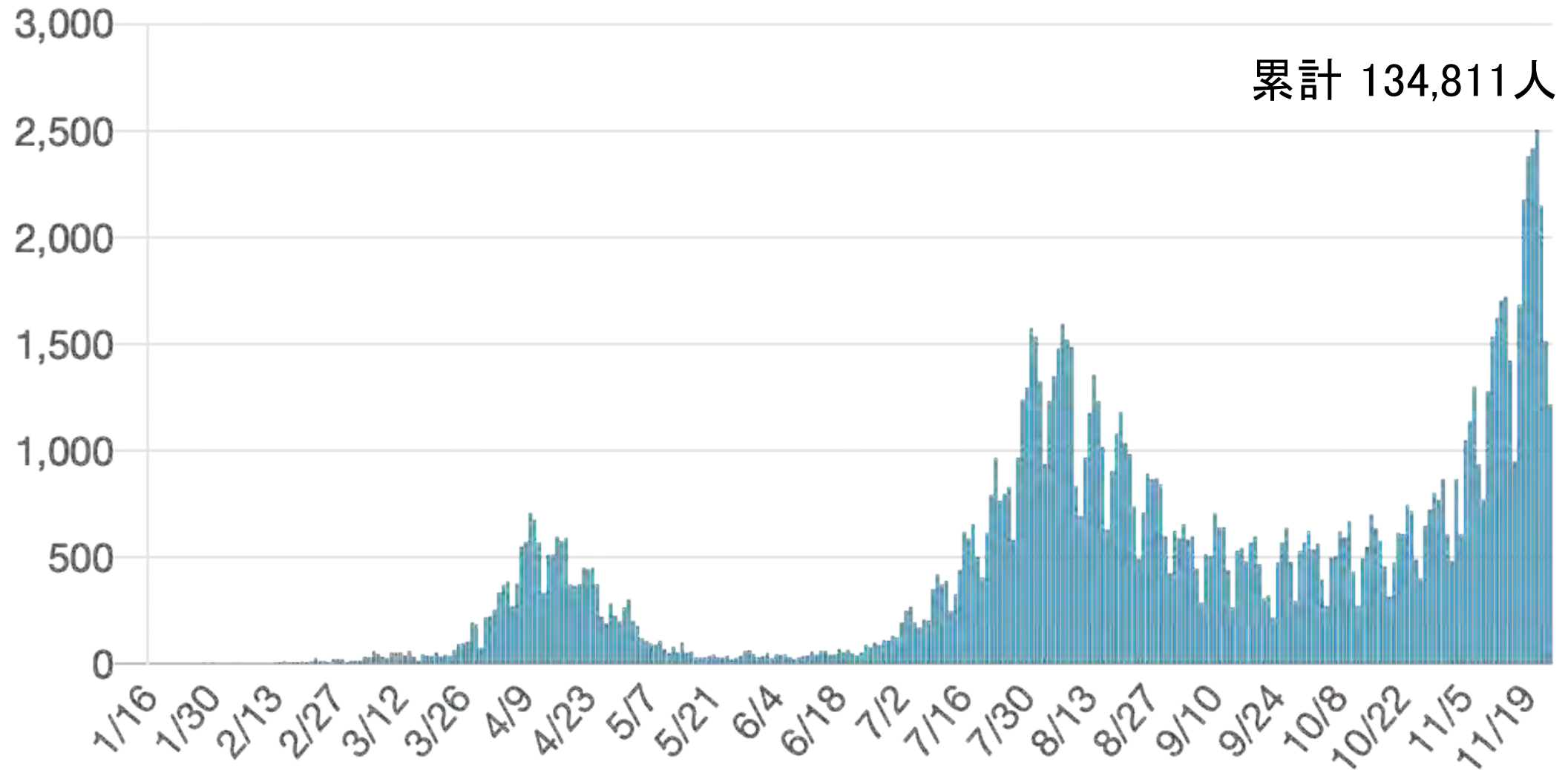
コロナウイルス	SARSウイルス	MERSウイルス	COVID-19
発生時期	2002年11月～ 2003年7月	2012年9月～ (2015年韓国)	2019年12月～
患者数	8096人	2494人	45942,902人
死亡者数	744人	858人	1,192,644人
致死率	9.6%	34.4%	(2.6%)
潜伏期間	2～10日	2～14日	1～14日
R0	3	0.8	1.4 – 2.5
流行地	中国、香港、台湾、シンガポール、カナダなど37カ国	サウジアラビア、アラブ首長国連合、韓国など27カ国	5大陸全てで発生 219カ国
備考	2類感染症	2類感染症 2020年3月現在	2/1～指定感染症 2020年11月 1日現在



COVID-19: エピカーブ(考えられるシナリオ)



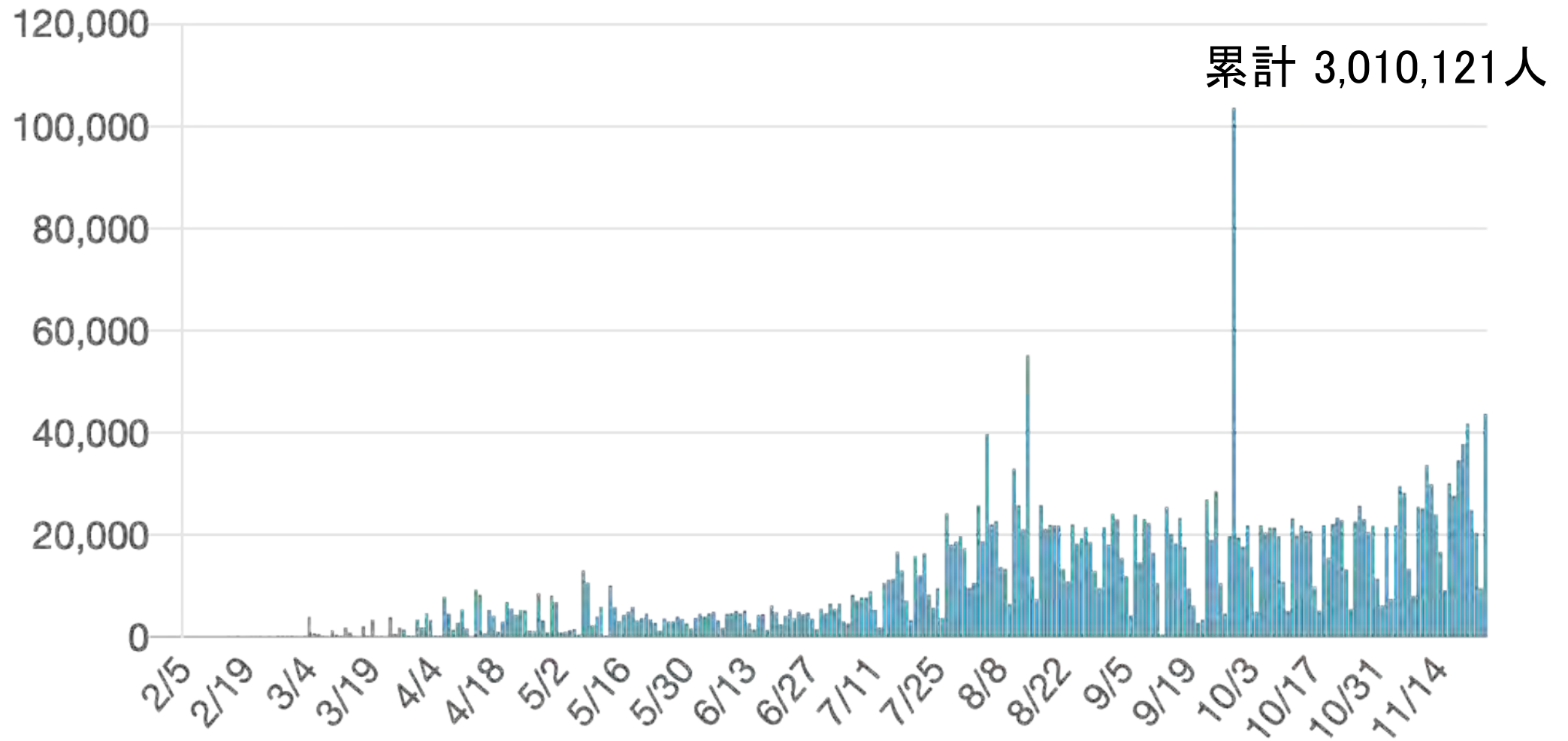
COVID-19患者数



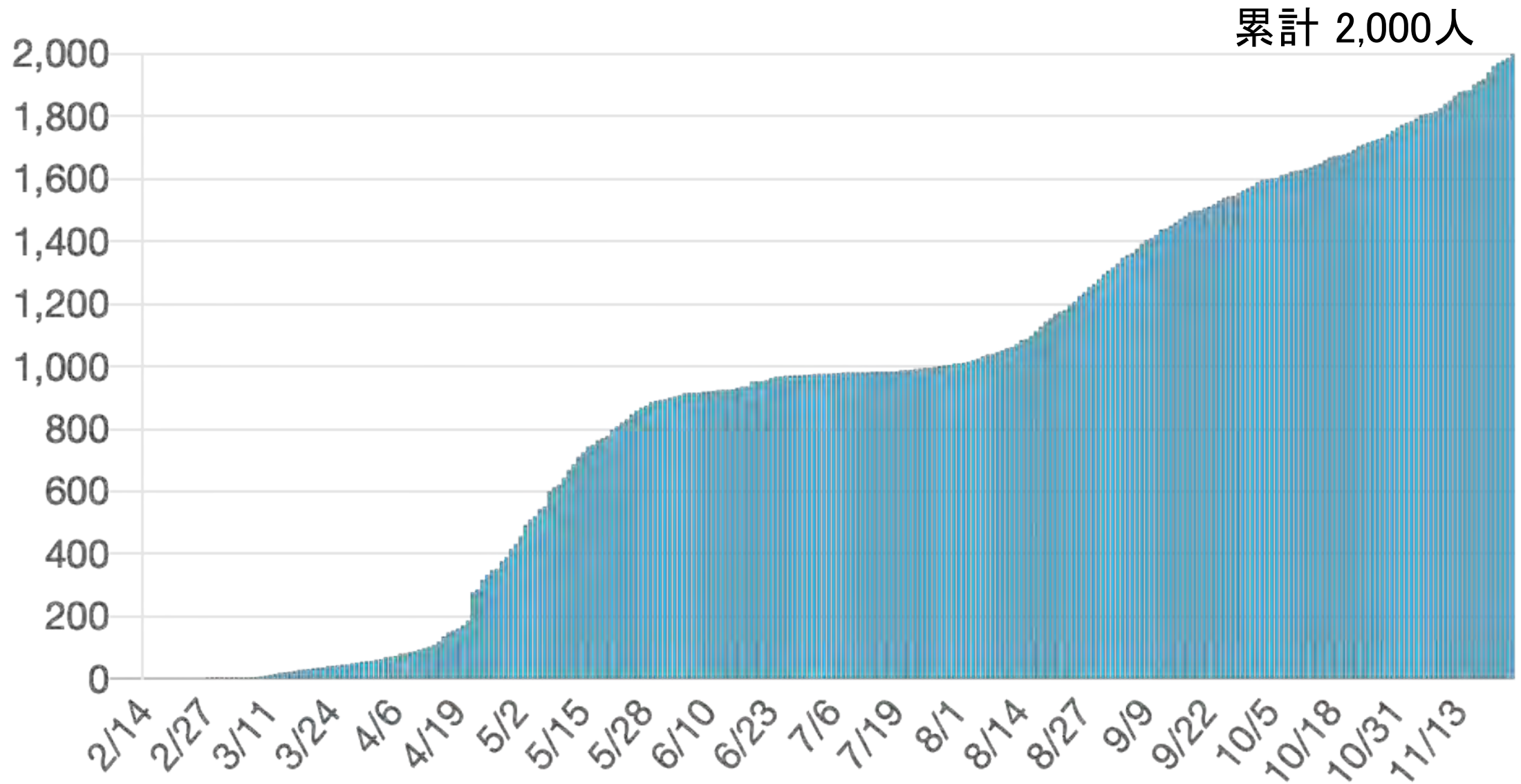
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html

2020年11月26日アクセス)

SARS-CoV-2検査PCR人数



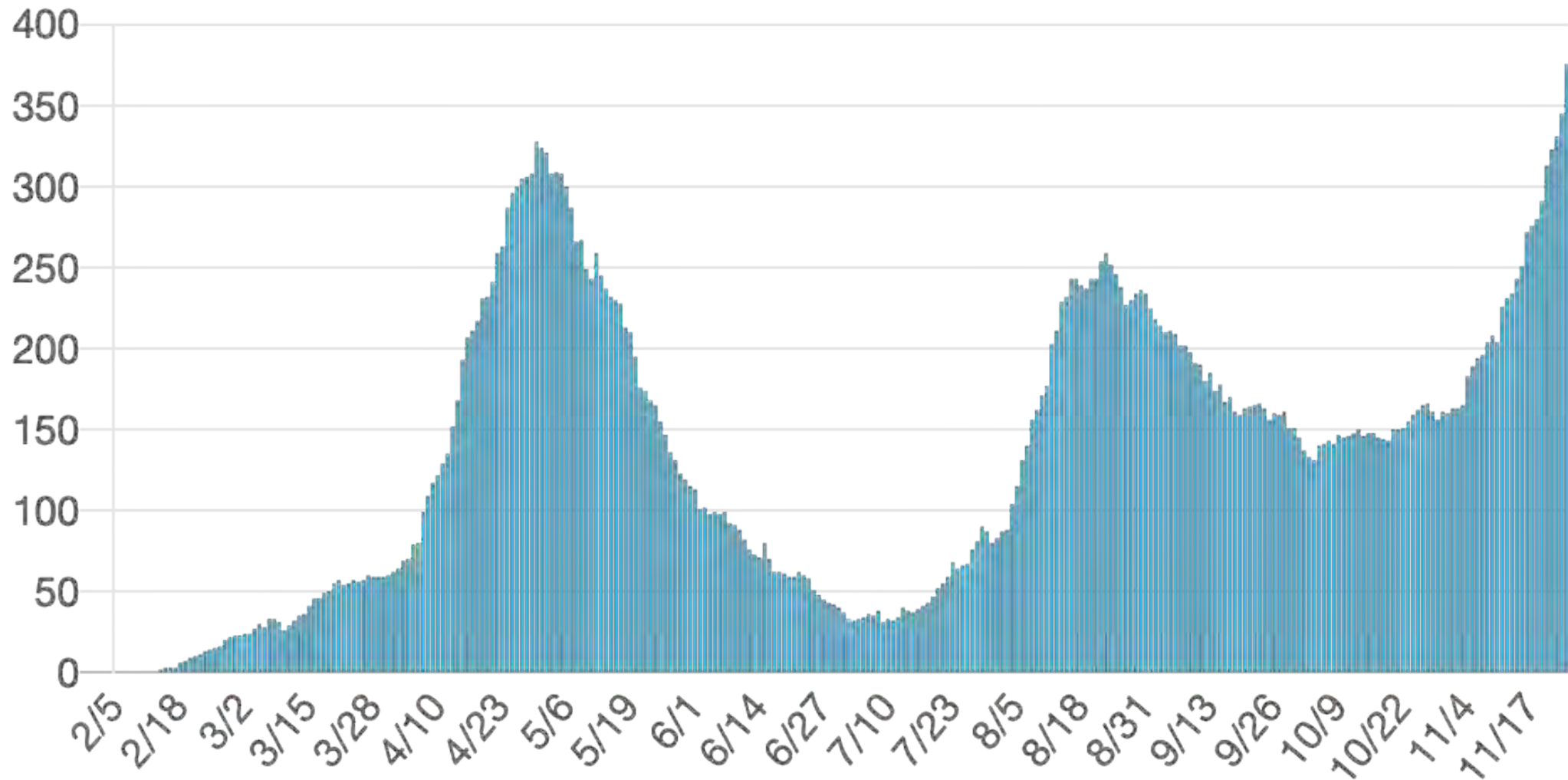
COVID-19死亡者数



https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164/08_00001.html

2020年11月26日アクセス)

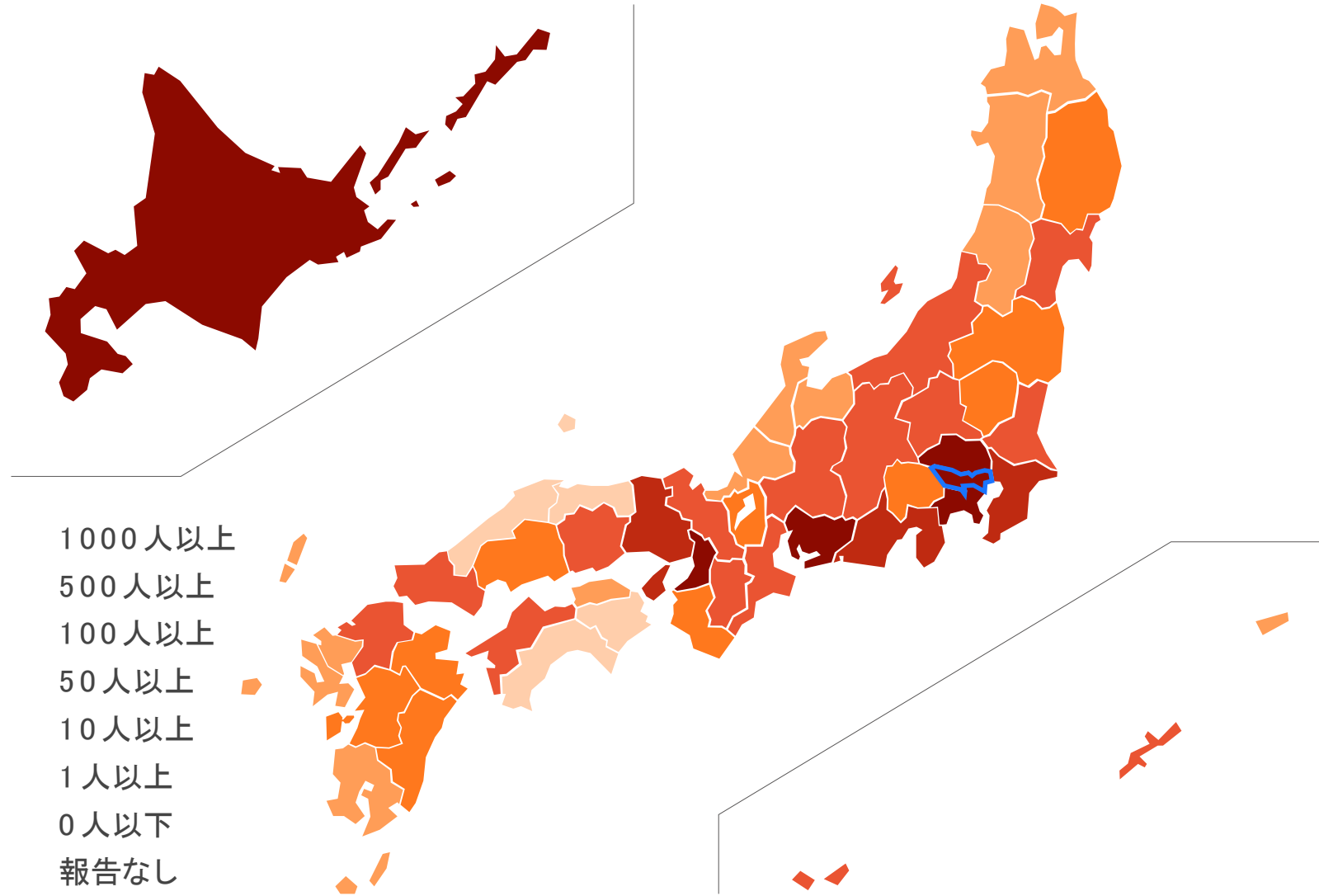
COVID-19重症者数



https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html

2020年11月26日アクセス)

COVID-19: 国内の発生状況(2020.11.26.)



地域差



COVID-19の現状

【世界での現状】

- ヨーロッパで感染が急拡大している(ウイルス変異の可能性)
- 世界各国でも感染が持続している

【日本での現状】

- 全国的に感染が増加している
- 地域差が存在する
- あらゆる年代層で感染が認められる
- クラスターが全国で報告されている
- 3密の状態で伝播されている
- 症状が多彩で、発熱、呼吸器症状だけで判断することが難しい



政府の分科会がまとめた感染状況の指標

ステージ1
感染者の
散発的発生



ステージ2
感染者の
漸増



ステージ3
感染者の
急増



ステージ4
爆発的な
感染拡大

	医療提供体制等の負荷		監視体制	感染の状況		
	病床のひっ迫具合		PCR 陽性率	10万人 あたり 新規報告数	直近一週間 と先週一週 間の比較	感染経路 不明割合
	病床全体	うち重症 者用病床				
ステージ3 の指標	最大確保病床の占有率が20%以上、 または現時点の確保病床数の占有率が25%以上		10%	15人以上 (1週間)	直近一週間 が先週一週間より多い	50%
ステージ4 の指標	最大確保病床の占有率が50%以上			25人以上 (1週間)		

誰がステージを決めるのか責任の所在が明らかでない



COVID-19に対する医療体制



医療体制：どの医療モデルが最適なのか？

- 神奈川モデル

病院による役割分担

- 大阪・愛知モデル

コロナ専用病院の設置

大学・基幹病院は重症に特化

- 岐阜モデル

自宅療養は原則〇

首長と議論し、地域により適正なモデルを考える必要性



COVID-19に対する治療



COVID-19治療薬

抗ウイルス薬

レムデシビル
シクレソニド
ファビピラビル
カモスタット
ナファモスタット
イベルメクチン
ネルフィナビル
セファランチン
Convalescent plasma
(Hydroxy)chloroquine
Interferon
Lopinavir/ritonavir
Nitazoxanide
Ribavirin

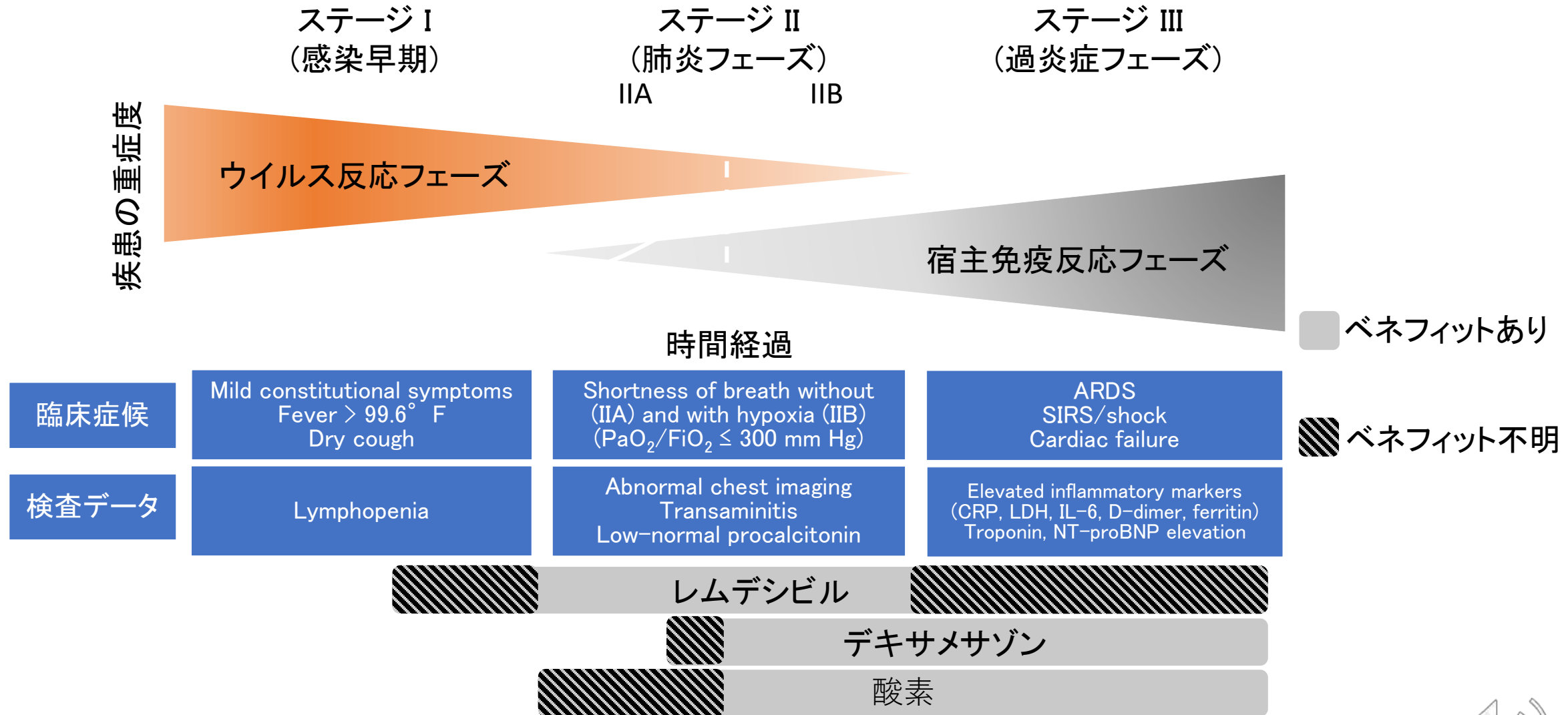
免疫調整薬

コルチコステロイド (eg, dexamethasone)
IL-6 inhibitors (eg, トシリズマブ)
JAK inhibitors (eg, バリシチニブ)
IL-1 inhibitors (eg, anakinra)
Intravenous immunoglobulin

Barlow. Pharmacotherapy. 2020; 40: 416.
McCreary. Open Forum Infect Dis. 2020; 7: ofaa105.
Sanders. JAMA. 2020; 323: 1824.

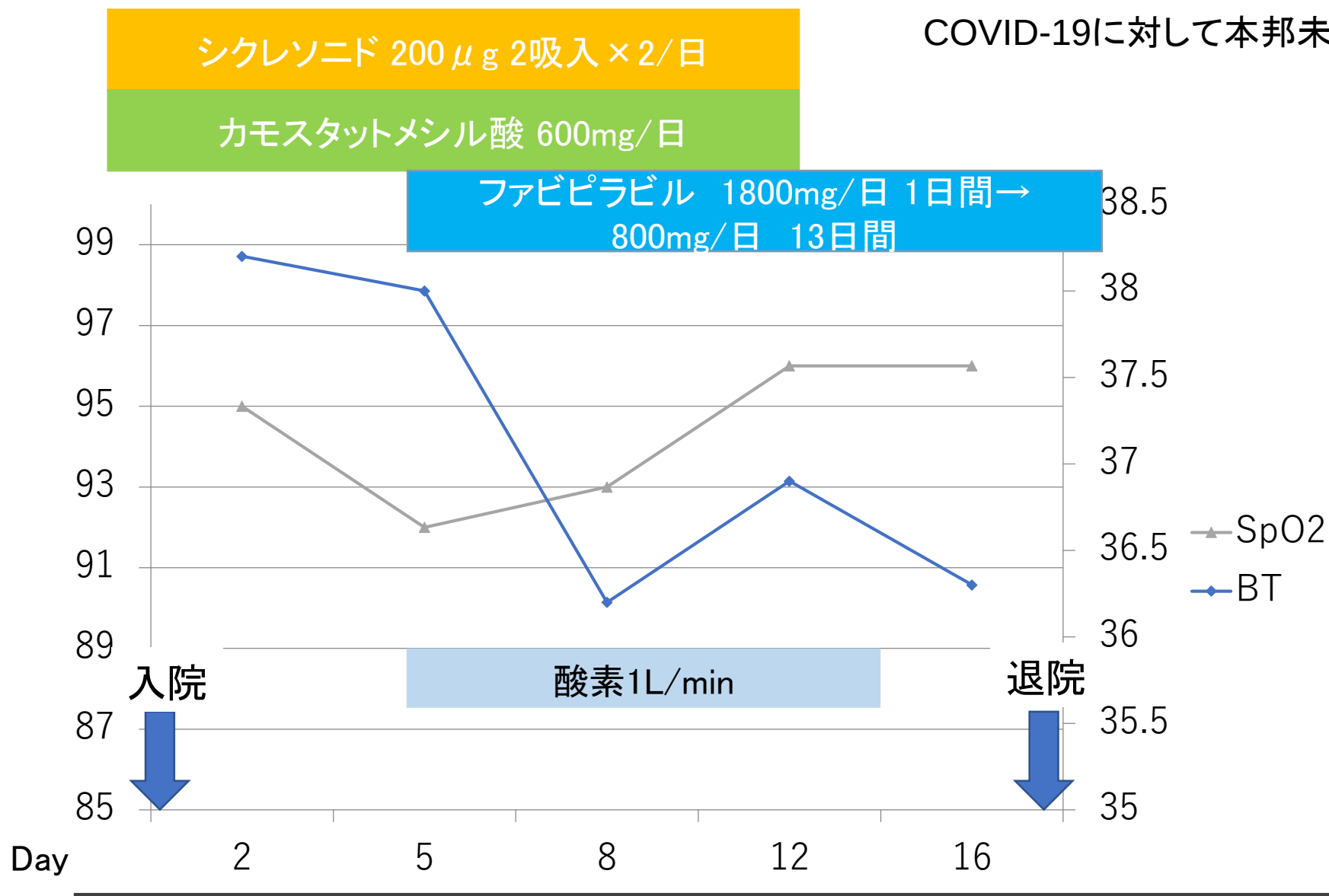
revised

ステージ別にCOVID-19治療を考える



症例 1 (シクレソニド+カモスタット+ファビピラビル)

COVID-19に対して本邦未承認



現時点では単剤療法は懐疑的

現時点では併用療法（カクテル療法）が現実的



治療に関する医療従事者のジレンマ



WHOよりCOVID-19に対するガイドライン “A living WHO guideline on drugs for covid-19”

●2020年10月15日に公開されたWHO主導のSOLIDARITY試験
中間報告を元に策定。

●COVID-19患者の重症度に関わらず、レムデシビルを使用しない
ことが推奨(弱い推奨)された。

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>; this version posted October 15, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

1

MedRxiv (October 15) version

Repurposed antiviral drugs for COVID-19 —interim WHO SOLIDARITY trial results

WHO Solidarity trial consortium*

*A complete list of SOLIDARITY Trial investigators is provided in the Supplementary Appendix.

Hongchao Pan, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D., Marissa Alejandria M.D., M.Sc., Ana Maria Henao-Restrepo, M.D., M.Sc., César Hernández García M.D., Ph.D., Marie-Paule Kieny Ph.D., Reza Malekzadeh M.D., Srinivas Murthy M.D., C.M., Marie-Pierre Precious M.D., Ph.D., Srinath Reddy M.D., D.M., Mira Rosen Porugu M. D., Vasee Sahityanoorthy B.M.B.Ch., Ph.D., John-Arne Rottingen M.D., Ph.D., and Soomya Swaminathan M.D., as the members of the Writing Committee, assume responsibility for the content and integrity of this article.

International Steering Committee *National PI: *National Coordinator; †Executive Group; § Discovery add-on study.
Albania: University Hospital Centre, Tirana N Cemo*; **National Agency for Medicines and Medical Devices** N Strani†; **Argentina:** Fundación del Centro de Estudios Infecciosos G. Lopardo*, National Academy of Sciences of Buenos Aires M Rosen Porugu†; **Austria:** § **Belgium:** § **Brazil:** Oswaldo Cruz Foundation EP Nunes*, PPS Reges†; **Canada:** University of British Columbia S Murthy†; **Public Health Agency of Canada** M Salvador†; **Colombia:** National University of Colombia CA Alvarez-Moreno*, Ministry of Health ML Mesa Rubi†; **Egypt:** National Hepatology and Tropical Medicine Research Institute M Hossainy*; **Ministry of Health and population** H Zaid†; **Finland:** Helsinki University Hospital and South Karelian Central Hospital, Lappeenranta KAO Tikkinen*; Finnish Institute for Health and Welfare and University of Finland, Helsinki M Perola†; **France:** Hospices Civils de Lyon, Lyon T Aden†; §; Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Paris MP Kieny†; § **Honduras:** National Autonomous University of Honduras MT Medina*, Secretaría de Salud de Honduras N Cerezo†; **India:** ICMR National AIDS Research Institute, Pune S Godbole†; **Public Health Foundation of India** KS Reddy†; **Indonesia:** National Institute of Health Research and Development I Irmansyah*; RSCIP Persahabatan, Jakarta MR Rasmini†; **Iran (Islamic Republic of):** Digestive Disease Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran R Malekzadeh†; †; **Ireland:** ICR Clinical Research Facility, University College, Cork J Eastaugh*; Department of Health T Maguire†; **Italy:** University of Verona E Tacconelli*; Italian Medicines Agency N Magnani†; **Kuwait:** Infectious Diseases Hospital A Alhasawi*; **Ministry of Health A Al-Bader†; Lebanon:** Rafic Hariri University Hospital P Abi Hanna*; **Ministry of Public Health R Hamer†; Luxembourg:** §; **Lithuania:** University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius L Jancoriene*; L. Griskevicius†; **Malaysia:** Penang Hospital TS Chow*, Hospital Sungai Buloh, Jalan Hospital S Kumar†; **North Macedonia:** University Clinic of Infectious Diseases and Febrile Conditions M Stevanovskij*; **Ministry of Health S Manevska†; Norway:** Oslo University Hospital P Asknes*, A Baran-Duc†; Research Council of Norway JA Rottingen†; **Pakistan:** Shaukat Khanam Memorial Cancer Hospital and Research Centre M Hassan†; **Peru:** Universidad Peruana Cayetano Heredia FJ García*, E Getzner†; **Philippines:** National Institutes of Health, University of the Philippines, Manila MM Alejandria†; †; **Saudi Arabia:** Ministry for Preventive Health NO Ashari Alotaibi*, A. Smith†; **South Africa:** University of the Witwatersrand J Nel†; **Wits Reproductive Health and HIV Institute** H Rees†; **Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa** Q Abdool Karim†; **Spain:** Hospital Clinico San Carlos, UCM, IJISC, Madrid A Portales*; **Agency of Medicine and Medical Devices** C Hernández-García†; **Switzerland:** Lausanne University Hospital O Mammi††.

Writing committee affiliations: Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford (H.P. and R.P.); Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (CAPRISA), Durban, South Africa (Q.A.K.); National Institutes of Health, Manila, University of the Philippines, Manila (M.M.A.); Agency of Medicine and Medical Devices, Madrid, Spain (C.H.G.); Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, France (M.P.K.); Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran (R.M.); University of British Columbia, Vancouver, Canada (S.M.); Public Health Foundation of India, New Delhi, India (K.S.R.); National Academy of Sciences of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina (M.R.P.); Research Council of Norway, Oslo, Norway (J.-A.R.); World Health Organization, Geneva, Switzerland (A.-M.H.-R., M.-P.P., V.S.M., S.S.).

Address correspondence and reprint requests to WHO R&D Blueprint at 20 Avenue Appia, 1211 Geneva, Switzerland or blueprint@who.int.

NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice.



COVID-19の診断



新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針

厚生労働省は、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針（第2版）」を公表した。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

病原体検査の指針

第2版

国立感染症研究所 国立国際医療研究センター

全国保健所長会 地方衛生研究所全国協議会 日本感染症学会

日本環境感染学会 日本臨床衛生検査技師会 日本臨床微生物学会

厚生労働省健康局結核感染症課



新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針

新型コロナウイルス感染症にかかる各種検査										
検査の対象者		核酸検出検査			抗原検査（定量）			抗原検査（定性）		
		鼻咽頭	鼻腔*	唾液	鼻咽頭	鼻腔*	唾液	鼻咽頭	鼻腔*	唾液
有症状者 （症状消退者含む）	発症から 9日目以内	○	○	○	○	○	○	○ ((※1)	○ ((※1)	× (※2)
	発症から 10日目以降	○	○	— ((※4)	○	○	— ((※4)	△ ((※3)	△ ((※3)	× (※2)
無症状者		○	— ((※4)	○	○	— ((※4)	○	— ((※4)	— ((※4)	× (※2)

本指針では各検査法と検体種について使い方が示されている
特に、鼻腔ぬぐい液が検体種として並べられている点が新しい



臨床医は抗体検査が早期に臨床応用されることも期待



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

あるいはトータルIg

疫学調査に有用だけではなく、診断にも有用
臨床的有用性についての詳細な検討が必要



ワクチン



古典的プラットフォーム

全粒子不活化ワクチン

例：ポリオワクチン
新型コロナワクチン：
PiCoVacc(Phase I)



生ワクチン

例：MMRワクチン
新型コロナワクチン：
臨床前試験



蛋白サブユニットワクチン

例：インフルエンザワクチン
新型コロナワクチン：
VX-CoV2373(Phase I/II)



ウイルス様粒子ワクチン

例：HPVワクチン
新型コロナワクチン：
臨床前試験



新世代プラットフォーム

ウイルスベクターワクチン

例：VSV-エボラワクチン
新型コロナワクチン
AZD1222, Ad5-
nCoV(Phase I/II/III)



DNAワクチン

例：未承認
新型コロナワクチン：
INO-4800(Phase II)



RNAワクチン

例：未承認
新型コロナワクチン：
mRNA-1273,
BNT162(Phase I/II)



抗原提示細胞ワクチン

例：未承認
新型コロナワクチン：
LV-SMENP-DC,
COVID-19/
aAPC(Phase I/II)



開発中の新型コロナワクチンの種類 (Nature Materials volume 19, pages810-812(2020))



新世代プラットフォームのワクチン

ワクチンタイプ	開発者(国・地域)
mRNAワクチン	モデルナ(米)／米国立アレルギー感染症研究所
	ビオンテック(独)／上海復星医薬(中国)／米ファイザー(米)
	インペリアル・カレッジ・ロンドン(英)
	キュアバック(独)
	中国人民解放军・軍事医学研究院／ワルバックス(中国)
DNAワクチン	イノビオ・ファーマシューティカルズ(米)
	ジェネクシン(韓国)
	アンジェス／大阪大学／タカラバイオ(日本)
	カディラ・ヘルスケア(インド)
ウイルスベクターワクチン	アストラゼネカ／オックスフォード大学(英)
	カンシノ・バイオロジクス(中国)
	国立ガマレヤ疫学・微生物学研究所(ロシア)
	ジョンソン・エンド・ジョンソン(米)傘下のヤンセンファーマ
	メルク(米)など



ワクチンには期待するが不安もある

- 短期的有効性は示されているが、長期的有効性（有効性の持続期間）、B細胞免疫記憶が残るかなどが明らかになっていない。
- ワクチン接種に伴う長期的な有害事象が明らかでない。



COVID-19の後遺症



COVID-19の後遺症

- COVID-19から回復した後（発症から平均2ヶ月後）も87.4%の患者が何らかの症状を訴えており、特に倦怠感や呼吸苦の症状が続いている方も存在する。
- 関節痛、胸痛、咳、嗅覚障害、目や口の乾燥、鼻炎、結膜充血、味覚障害、頭痛、痰、食欲不振、咽頭痛、めまい、筋肉痛、下痢などさまざまな症状がみられる。
- 32%の患者で1～2つの症状があり、55%の患者で3つ以上の症状がみられた。
- 4割の人が生活の質が低下している。



COVID-19の後遺症に関する調査も必要

①肺の後遺症：治癒しており、PCR検査でも陰性になっているのに、呼吸困難感など呼吸器症状が持続する、息苦しくて日常生活にも支障をきたす、というケースがあるほか、肺線維症という基質的变化を引き起こす恐れがあり、肺に完治不能な障害を受ける可能性が指摘されている。

②神経系に与える影響：認知障害：記憶障害、味覚・嗅覚異常

③心的外傷後ストレス障害(PTSD)：うつ病、不安、不眠症などの精神医学的後遺症を発症することがあり、回復した後も数年先まで続く可能性がある。

④腎臓への後遺症：COVID-19の重症患者の2～4割が急性腎不全など腎臓の障害をきたす。治癒した後も腎臓への後遺症を残すケースがある。



感染症専門医が不足

- 医育機関に感染制御部は設置されていても感染症科が設置されていない大学が存在する。
- 感染症専門医育成の偏在。

感染症医が必要とされるシステムを作ることが必要ではないか。
具体的には、感染対策加算要件に、常勤の感染症専門医が必要など。





ご清聴いただきありがとうございました

