

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China
Chaolin Huang, et al, Jin Yin-tan Hospital, Wuhan, China

既に皆様お読みになったかと思いますが The Lancet, Jan.24,2019 に
武漢の 2019-nCoV 罹患患者 41 名の臨床症状のオンライン報告が出ました。
これから猖獗を極めそうな感じもしますし、病院でどう対処したらよいか
大変参考になりましたので小生なりにまとめてみました。

西伊豆でも中国の方は普通に干物工場や、アロエ畑で働かれています。
先日、腰痛で来られた中国の方は、やおらスマホを取り出して大連の
日本語のできるお姉さん呼び出して彼女を通じて症状の説明をしてくれました。
大連のアパート群を背景にした彼女の顔を見ながらこういう手があったかと感心しました。

【2019-nCoV の臨床症状、The Lancet,Jan24,2020, 最重要点 13】

- ① 第 1 例は 2019.12.1 出現、華南海鮮市場で接触、2019-novel Coronavirus と命名。
- ② 中心症状は発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛・疲労感、喀痰。胃腸症状（下痢）は 1 名！
- ③ 鼻汁・咽頭痛・くしゃみ（上気道症状）がない！
- ④ 小児例、思春期例がない！（exposure bias ?）
- ⑤ 検査:血算,PT,APTT,D-dimer,肝機能,Alb,電解質,CK,LDH,Cr,troponin,procalcitonin。
- ⑥ IL1B,IFN γ ,IP10,MCP1 の増加→Th-1 細胞活性化? 重症化はサイトカインストーム?
- ⑦ データ収集フォームを統一せよ（WHO, ISARIC の nCoV に対するデータ収集用紙）
https://isaric.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2020/01/ISARIC_nCoV_CRF_V1.1_25Jan2020.pdf
- ⑧ 41 人全員に肺炎、軽症は GGO+亜区域浸潤影、重症は肺葉/亜区域浸潤影。
- ⑨ 治療は抗菌薬、oseltamivir、ステロイド、Nasal high flow、人工呼吸器、ECMO。
- ⑩ 退院は解熱最低 10 日、X 線の改善、上気道に virus がいない時。
- ⑪ ステロイドの効果は不明。
- ⑫ 抗ウイルス治療は無効。Lopinavir+ritonavir (ノビア)の RCT 開始。
- ⑬ 医療者は N95、空気感染予防を強く推奨、曝露前後の 2019-nCoV 抗体計測！

1. 第1例は2019.12.1出現、華南海鮮市場で接触、2019-novel Coronavirus と命名。

今回の武漢での経過は、最初の患者の出現は2019年12月1日でした。

その家族に患者はいませんし、この患者と以後の患者との接触もありません。

41人のうち73% (30人) は男性、66% (27人) は華南海鮮市場との接触がありました。

華南海鮮市場は武漢の海鮮産物、wet animal (?) の卸売り(whole sale)市場です。

致命的となった最初の症例は継続的に市場において7日間の熱、咳、呼吸困難で来院、発症5日後、彼の53歳の妻も肺炎となりました。妻は市場には行っていません。

武漢の肺炎は華南海鮮市場へ行った共通の病歴があり2019年12月31日、現地保健局により疫学警報 (epidemiological alert) が発令され市場は1月1日閉鎖されました。

患者は Jin Yintan 病院へ収容され医療者は N95 マスクを着け、またエアロゾルが発生するような処置 (気管支鏡のような) については空気感染に対する予防策 (airborne precautions) がとられました。

この起因 virus の同定方法は NEJM, Jan.24,2020 の「A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019」にも詳しく説明されています。

下気道、血液、糞便検体が北京の NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens and Christophe Mérieux Laboratory に送られました。

肺胞洗浄液を遠心、上澄みをヒト上皮細胞で培養、透過電子顕微鏡で観察しました。

また肺胞洗浄液から RNA を抽出分離し 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) と

名付けられました。59例の疑い症例の内、41例で確定しました。

ウイルスのエンベロープに対する遺伝子に対するプライマー (複製時の起点となる RNA または DNA の断片) を使用する real-time RT-PCR が使われ forward primer, reverse primer, probe (検出に用いる核酸分子) の配列が決定しました。

Coronavirus は電顕で envelope 上のスパイクが太陽の火炎 (corona) のように見えるのでそう言います。Coronaviridae 科 (family) 、Nidovirales 目 (order) に属する Enveloped non -segmented positive-sense RNA virus だそうです。

Positive-sense RNA とはそのまま mRNA としてリボソームで翻訳可能なものを言います。一方 negative-sense RNA は一度ポリメラーゼで positive sense RNA に変換しないと翻訳できぬものです。

2. 中心症状は発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛・疲労感、喀痰。胃腸症状 (下痢) は1名!

41人の患者の臨床症状は次のようなものです。

中心となるのは発熱 (98%)、咳 (76%)、筋肉痛または疲労感 (44%)、喀痰は 28%で見られました。また注意すべきは、胃腸症状はほぼないことです (下痢が1名のみ)。

【全患者 41 人の臨床症状：多い順】

- ・発熱 40 人 (98%)
 - 37.3 度以下 1 (2%)
 - 37.3-38.0 8 (20%)
 - 38.1-39.0 18 (44%)
 - 39.0 度以上 14 (34%)
- ・咳 31 人 (76%)
- ・呼吸困難 22/40 (55%)
- ・筋肉痛または疲労感 18 (44%)
- ・喀痰 11/39 (28%)
- ・頭痛 3/38 (8%)
- ・血痰 2/39 (5%)
- ・下痢 1/38 (3%)

- ・発症から呼吸困難までの日数 8.0 (5.0-13.0)
- ・入院から転送まで 5.0 日 (1.0-8.0)
- ・収縮期血圧 125.0 (119.0-135.0)
- ・呼吸数 24 回/分以上 12 (29%)

2020 年 1 月 1 日までに 2019-nCoV 患者 41 人が確定されました。73% (30 人) が男性、32%は基礎疾患があり DM20% (8 人)、高血圧 15% (6 人)、心血管疾患 15% (6 人)。年齢中央値 49.0 歳 (IQR:4 分位範囲 41.0~58.0)、66% (27 人) が華南海鮮市場との接触があり家族発生が 1 群あります。

3. 鼻汁・咽頭痛・くしゃみ (上気道症状) がない!

症状を見て気付くのは上気道炎症状 (鼻汁、咽頭痛、くしゃみ) がないことです。ふつうの感冒は、上・下気道の症状 (鼻汁、咽頭痛、咳) を呈します。ウイルスは広汎に広がるからです。

一方、細菌性肺炎は肺のみに限局し鼻汁、咽頭痛、くしゃみはふつうありません。ですから小生、咳の患者で、鼻汁、咽頭痛、くしゃみがあると言えば「あ、風邪だな」とホッと、咳・発熱のみと言うと「肺炎かも」と緊張感を持って診療しておりました。しかし 2019-nCoV は鼻汁、咽頭痛がなく細菌性肺炎みたいに発熱、咳、喀痰がメインなのです。

発症時症状は発熱 98% (40 人)、咳 76% (31 人)、筋肉痛または疲労感 44% (18 人)、喀痰 28% (39 人中 11 人)、頭痛 8% (3 人)、血痰 5% (2 人)、下痢 (1/38 人)。呼吸困難は 40 人中 55% (22 人)、呼吸困難発現中央値 8 日 (IQR5.0-13.0)。63% (26 人) にリンパ球減少。41 人全員に肺炎があり、ARDS29% (12 人)、RNAemia15%(6 人)、急性心損傷 12% (5 人)、二次感染 10% (4 人)。32% (13 人) が

ICU に入室しその各種血症インターロイキン値 (IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF α) が高値でした。

4. 小児例、思春期例がない！ (exposure bias ?)

また奇異に感じるのは小児例、思春期例がないことです。
ただこれは exposure bias かもしれないと言うのです。exposure bias とは対象症例が先入観となりデータ収集に影響を与えることです。

2020 年 1 月 2 日までに 41 例が 2019-n CoV 感染と確定、年齢 25~49 歳、34% (14 人) は 50-64 歳。年齢中央値 49.0 歳 (IQR 41.0~58.0 歳) で小児例、思春期例はなかったのです。

5. 検査:血算,PT,APTT,D-dimer,肝機,Alb,電解質,CK,LDH,Cr,troponin,procalcitonin。

臨床検査は血算、凝固状態、肝機能、CK、LDH、電解質、トロポニン、プロカルチトニンです。白血球、リンパ球が低めなくらいであり特徴がありません。血算では白血球は 6,200 (4,100-10,500) で白血球減少 (4000/mm³ 以下) 25% (10 人)、リンパ球減少 (1000/mm³ 未満) 63% (26 人) ありました。ICU 入院患者の Prothrombin time 中央値 12.2 秒 (IQR 11.2-13.4)、D-dimer 中央値 2.4mg/L(0.3-0.8)。AST(GOT)は 37%、15 人で上昇、高感度 troponin I は 5 例で上昇しておりウイルスによる心筋損傷と診断しました。

入院時の procalcitonin < 0.1ng/ml, 69%, 27 人で多くは正常でした。
ICU の 4 人は二次感染を起こしこのうち 3 人は 0.5ng/ml 以上でした。
詳細はそれぞれ 0.69ng/ml、1.46ng/ml、6.48ng/ml でした。

ウイルス検査は、鼻咽頭、気管支肺胞洗浄液、喀痰、吸入痰に対し、一般ウイルスすなわち、インフルエンザ、鳥インフルエンザ、respiratory syncytial virus, アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、SARS-CoV, MERS-CoV を real-time RT-PCR で確認しました。ルーチンの細菌、真菌検査も行ないました。

2019-nCoV の検出には Direct-zol RNA Miniprep kit (R2050; Zymo research, Irvine, CA, USA)を用いて患者血漿 80 μ l からウイルス全 RNA を抽出したあと、増幅は Real-time RT-PCR(わずかな RNA を逆転写酵素で cDNA に変換した後、耐熱性 DNA ポリメラーゼで cDNA を増幅する) を用いました。
著者らは血中の virus を検出したわけではないので「viremia」という言葉でなく「RNAemia」としています。

6. IL1B,IFN γ ,IP10,MCP1 の増加→Th-1 細胞活性化? 重症化はサイトカインストーム?

また全患者に血漿サイトカインの測定を行ないました。入院してから検査までの中央値4日 (IQR2-5) です。

測定器は Human Cytokine Standard 27-Plex Assays panel と Bio-Plex 200 systems (Bio-Rad,Hercules, CA,USA)で項目は以下の通りです。

IL1B,IL1RA,IL2,IL4,IL5,IL6,IL7,IL8,IL9,IL10,IL12p70,IL13,IL15,IL16,EL17A,Eotaxin (CCL11),basicFGF2,GCSF,GMCSF,IFN γ ,IP10,MCP1,MIP1A,MIP1B,PDGFB, RANTES,TNF α ,VEGFA。

ICU 入院患者の cytokine は非 ICU 患者より高値でした。

IL1B,IL1RA,IL7,IL8,IL9,IL10,basicFGF,GCSF,IFN γ ,IP10,MCP1,MIP1A, MIP1B,PDGF,TNF α ,VEGF は ICU,非 ICU 患者ともに高値でした。

一方、IL5, IL12p70, IL15, Eotaxin,RANTES は健常人と変わりませんでした。

ICU 患者と非 ICU 患者とでは IL2,IL7,IL10,GCSF,IP10,MCP1,MIP1A,TNF α が ICU 患者で高値でした。

SARS-CoV と MERS-CoV の異常に高い病原性の原因ははっきりしませんでした。肺損傷は血清中の Proinflammatory cytokines 増加 (IL1B,IL6,IL12,IFN γ ,IP10,MCP1) と相関し、MERS-CoV でも IFN γ ,TNF α ,IL15,IL17 の増加がありました。

2019-nCoV では IL1B,IFN γ ,IP10,MCP1 の増加がみられこれが T-helper-1 細胞活性化につながるとみられます。

ICU 入院患者では非 ICU 入院患者に比し GCSF,IP10,MCP1,MIP1A,TNF α 増加が見られ cytokine storm が示唆されました。一方、T-helper-2 を活性化して炎症を抑える IL4,IL10 の増加も見られこれは SARS-CoV との違いでした。

今後、解剖または生検が解明の鍵となるかもしれません。

上記のようにサイトカインが増加していることからステロイドが使用されたのですがその効果ははっきりしませんでした。

7. データ収集フォームを統一せよ (WHO, ISARIC の nCoV に対するデータ収集用紙)

https://isaric.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2020/01/ISARIC_nCoV_CRF_V1.1_25Jan2020.pdf

入院データは 2019 年 12 月 16 日から 2020 年 1 月 2 日のデータです。

データ収集フォームを統一して疫学的、臨床症状、臨床検査、X 線の特徴、治療

アウトカムを収集、電子カルテとリンクしました。下記の WHO、ISARIC のフォームを

利用すると良いそうです。なお ISARIC とは The International Severe Acute Respiratory

And Emerging Infection Consortium です。このようなアウトブレイクでは WHO が全面的に協力します。

【WHO、ISARIC のデータ収集フォーム】

https://isaric.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2020/01/ISARIC_nCoV_CRF_V1.1_25Jan2020.pdf
nCoV Acute Respiratory Infection Clinical Characterisation Data Tool, WHO, ISARIC

8. 41 人全員に肺炎、軽症は GGO+亜区域浸潤影、重症は肺葉/亜区域浸潤影。

CT 異常は全例で見られました。41 例のうち 98%、40 人は両側肺の浸潤が見られました。ICU 入院患者の典型的所見は bilateral multiple lobular and subsegmental areas of consolidation でした。ICU 非入院患者の所見は bilateral ground-glass opacity と subsegmental areas of consolidation でした。Consolidation が改善した後は bilateral ground-glass opacity となりました。

9. 治療は抗菌薬、oseltamivir、ステロイド、Nasal high flow、人工呼吸器、ECMO。

全員に肺炎が見られました。多い合併症は ARDS29%、12 人。RNAemia 15%、6 人、心筋損傷 12%、5 人、二次感染 10%、4 人。

41 人の内、32% (13 人) は ICU 入院し high-flow nasal cannula またはそれ以上の器具を用いました。人工呼吸器は 10%、4 人で使用、5%、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) は 2 人に行いました。

全員に予防的抗菌薬投与、oseltamivir 投与を行いませんでした。22%、9 人にステロイドを投与しました。抗菌薬に何を使ったのかは書かれていません。

10. 退院は解熱最低 10 日、X 線の改善、上気道に virus がいない時。

2020 年 1 月 22 日現在、68%、28 人が退院、15%、6 人が死亡しました。退院の判断は解熱最低 10 日、X 線学的改善、上気道サンプルで virus のいない時としました。

11. ステロイドの効果は不明。

サイトカインが増加していることからステロイドが使用されました。しかし SARS-CoV、MERS-CoV でのステロイド使用は死亡率を改善せず逆にウイルスのクリアランスを遅らせました。従って WHO の暫定 (interim) ガイドラインでは全身投与はルーチンに行うべきでないとしています。

今回ステロイドは非 ICU 症例のごく少数に、重症 ARDS の半分以下で低～中等量を使用しました。ステロイドが有用なのか無効なのかはつきりしません。

1 2. 抗ウイルス治療は無効。Lopinavir+ritonavir (ノービア)の RCT 開始。

抗ウイルス治療 (oseltamivir) は無効でした。

SARS-CoV では lopinavir と ritonavir(ノービア)が有用でした。

またサウジアラビアの MERS-CoV に対しては interferon beta-1b、lopinavir、ritonavir が使用されました。

MERS-CoV と SARS-CoV に対しては remdesivir(広域抗ウイルス nucleotide prodrug)が臨床前のエビデンスがありました。

今回、2019-nCoV に対する lopinavir、ritonavir のランダム比較試験が始まりました。

1 3. 医療者は N95、空気感染予防を強く推奨、曝露前後の 2019-nCoV 抗体計測！

2019-nCoV の症状は SARS-CoV と似ており重症者は ARDS となり ICU 入院管理を要しました。入院から ARDS 発症までは最短 2 日です。死亡率は高く 41 人中 15%、6 人が死亡しました。2020 年 1 月 24 日現在、2019-nCoV 確定した患者は 835 人であり 25 例が死亡しています。ヒト-ヒト感染が存在しその効率が上がっているのではと懸念されます。

医療者には N95 等、空気感染予防を強く推奨しています。とくに医療者の感染に備え、「医療者の発熱、呼吸器症状発現には綿密な観察」を要します。

一旦疑ったら呼吸器検体検査を直ちに行います。

また医療者は曝露前後の 2019-nCoV 抗体上昇を確認します。

それでは、「The Lancet ,2019-nCoV の臨床症状」要点 13 の怒涛の反復です。

【2019-nCoV の臨床症状、The Lancet,Jan24,2020, 最重要点 13】

- ① 第 1 例は 2019.12.1 出現、華南海鮮市場で接触、2019-novel Coronavirus と命名。
- ② 中心症状は発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛・疲労感、喀痰。胃腸症状（下痢）は 1 名！
- ③ 鼻汁・咽頭痛・くしゃみ（上気道症状）がない！
- ④ 小児例、思春期例がない！（exposure bias ?）
- ⑤ 検査:血算,PT,APTT,D-dimer,肝機能,Alb,電解質,CK,LDH,Cr,troponin,procalcitonin。
- ⑥ IL1B,IFN γ ,IP10,MCP1 の増加→Th-1 細胞活性化? 重症化はサイトカインストーム?
- ⑦ データ収集フォームを統一せよ（WHO, ISARIC の nCoV に対するデータ収集用紙）
https://isaric.tghn.org/site_media/media/medialibrary/2020/01/ISARIC_nCoV_CRF_V1.1_25Jan2020.pdf
- ⑧ 41 人全員に肺炎、軽症は GGO+亜区域浸潤影、重症は肺葉/亜区域浸潤影。

- ⑨ 治療は抗菌薬、oseltamivir、ステロイド、Nasal high flow、人工呼吸器、ECMO。
- ⑩ 退院は解熱最低 10 日、X 線の改善、上気道に virus がいない時。

- ⑪ ステロイドの効果は不明。
- ⑫ 抗ウイルス治療は無効。Lopinavir+ritonavir (ノビア)の RCT 開始。
- ⑬ 医療者は N95、空気感染予防を強く推奨、曝露前後の 2019-nCoV 抗体計測！