

施設での Covid-19 感染の伝播 (原著論文) NEJM, April 24, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 令和2年4月26日 仲田和正
Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility

著者

M. M. Arons, et al, CDC COVID-19 Investigation Team

NEJM の April 24, 2020 に米国西部ワシントン州キング郡の施設内で発症した Covid がどのように施設内で伝染していったのか、CDC (Center for Diseases Control and Prevention) とキング郡保健所 (PHSKC) による原著論文がありました。

一言で言うと「Covid は発症 6 日前から鼻・口腔咽頭培養陽性になり無症状者から感染し、症状による振り分けは意味がない。施設では検査で振り分け隔離せよ！マスク必須。」です。

施設スタッフの 1 人が Covid を発症して 23 日間で施設内罹患率 (prevalence) は入所者 76 人の実に 65%、致死率 (case fatality) なんと 26% でした。またスタッフ 138 人中 19% (26 人) が感染しました (但しスタッフの入院はなし)。

最重要点は以下の 4 点です。

- ① 施設入所者で Covid 患者数の 2 倍増加は 3.4 日 (キング郡平均 5.5 日)、致死率 26%。
- ② 発症 6 日前、無症状でも Covid は感染力強い (PCR、Ct 値 15 回)。マスクせよ！
- ③ 施設では症状よりも PCR で職員、患者の振り分け (cohorting)、隔離を行え。
- ④ 施設スタッフは発熱だけでなく非特異的症状にも注意、全員マスク着用せよ。

1. 施設入所者で Covid 患者数の 2 倍増加は 3.4 日 (キング郡平均 5.5 日)、致死率 26%。

米国で Covid-19 の最初の報告は 2020 年 1 月 20 日、米国西部ワシントン州の Snohomish 郡で始まりました。隣接したキング郡の高度看護施設 (skilled nursing facility) でアウトブレイクが始まったのは 2 月の終わりでした。

米国では入院費がべらぼうに高く例えば骨髄炎で病院へ入院しても入院期間は 1 週間ほどです。原因菌が特定され抗菌薬が決まれば高度看護施設 (Skilled Nursing Facility) へ転院します。ここでは医師と看護師が常駐しておりある程度の医療行為ができます。

小生、アメリカってハワイしか行ったことがないので地理感がありません。以前、京都洛和会総長の松村理司先生に「米国に行ったことがない」と言ったら「そいつあ今時珍しいから、今後とも是非堅持した方がいい」と励まされました。

ワシントン州キング郡をネットで調べたところ州都シアトルの存在する郡で、人口 225 万人、新潟県 (226 万人) と同じ位の人口でした。

4 月 25 日現在のキング郡の Covid 死者数は計 399 人、4 月 26 日の日本全体の死者数が 360 人です。

キング郡の高度看護施設のスタッフ 1 名が 2 月 26 日に有症状となりましたが 2 月 28 日も勤務、そして 3 月 1 日に Covid-19 陽性と判明しました。

この施設では 2 月 29 日より患者の Covid-19 の症状 (口腔等体温、咳、息切れ) を 1 日 2 回チェックし、スタッフも各シフト開始時に口腔体温、咳、息切れ、咽頭痛、その他呼吸症状を確認していました。

小生、驚いたのは体温を経口で測定していることです。体温計は患者ひとりひとり別々なのでしょうか。また体温計の拭き取りは誰がどのように行うのでしょうか？ 習慣の違いとは言え、経口体温測定による接触感染は十分あり得ます。

そう言えば、外来の直腸体温計を知らずに自分の腋下に入れている医師がいました。言うのも気の毒なのでそのままにしておきました。アルコール消毒しているし。

3 月 2 日入所者 1 名が発症、3 日に検査が行われ 5 日、Covid-19 陽性と判明したのです。同日より施設での面会禁止、施設内行事 (communal activity) も中止されました。CDC が介入、3 月 6 日よりスタッフはマスク (N95 は不足)、フェースシールド、ガウン、手袋が義務付けられ 3 月 8 日入所者全員の Covid-19 検査が行われました。

職員 1 人の発症からわずか 10 日あまりで 76 人の入所者のうち実に 48 人 (63%) が COVID 陽性と判明しました。伝染の拡散スピードには驚きます。

doubling time (患者数が 2 倍になる期間) は 3.4 日 (95%CI 2.5-5.3) で、キング郡の平均 5.5 日 (95%CI 4.8-6.7) よりも速かったのです。

最初の Covid-19 検査を行った 76 人の内 48 人 (63%) が陽性でしたが、3 月 13 日時点で陽性者 48 人中、有症状 17 人 (35%)、非定型症状 4 人 (56%)、無症状 27 人 (56%) でした。

陽性で無症状の 27 人のうち実に 24 人が 1 週間後には有症状 (発熱、咳、倦怠) となりました。

なお患者を症状により次のように分類しています。

- ・有症状：37.8 度以上の熱、咳、息切れがある。
- ・非定型症状者：悪寒 (chill)、倦怠 (malaise)、昏迷 (confusion)、鼻汁、鼻づまり、筋肉痛、めまい、頭痛、吐き気、下痢。
- ・前症状者 (presymptomatic)：Covid-19 検査 1 回目陰性で 1 週後の 2 回目に陽性。
- ・無症状：症状のない者、または従来からの慢性的咳。

発症までの中央値は4日（四分位範囲：25から75%の間が3日から5日）でした。最終的にCovid-19感染の57人中15人が死亡し致死率26%でした。致死率の高さには驚きます。

一方、常勤スタッフ（full-time staff members）は最初の検査で138人中11人（8%）陽性、1週間後55人（40%）が有症状となり再検査で26人（19%）陽性でした。陽性となった26人中17人が看護スタッフ、9人がセラピスト、掃除、給食従事者でした。ただしスタッフで入院したものはいません。

2. 発症6日前、無症状でもCovidは感染力強い（PCR、Ct値15回）。マスクせよ！

PCR検査はCDC（Center for Disease Control and Prevention）で行われました。コロナウイルスはRNAウイルスです。コウモリやヒトの細胞質の中で、初めて増殖することができます。Covid感染でヒトが全員死亡したらウイルス自身が生きていくことができません。8割が軽症で済むのはCovidの成長戦略なのです。結核も感染しても発症するのは10%でたいてい肺門リンパ節腫脹（primary complex）程度で済みます。

PCRを行うにはコロナのRNAを逆転写酵素（reverse transcriptase）で一度DNAに変換してから行いますのでrRT-PCRと言います。これによりできたDNA二重鎖に熱を加えて1本鎖（denaturation）としこれにRNAの小さなプライマーを入れ（annealing）、耐熱性DNA polymeraseを加えてDNAを伸長します。

この耐熱性DNA polymeraseは米国のイエローストーン公園と、なんと伊豆河津の峰温泉で熱水中の好熱菌（*Thermus thermophyles*）から抽出されました。分子生物学の革命を起こしたPCRに欠かせぬ酵素、耐熱性DNAポリメラーゼがこんなところで出来たのです。小生、峰温泉を通る度、感動します。

好熱菌は深海でマグマに熱せられて水底から噴出する熱水の周りで見られる菌です。太古、生物はこのような熱水での化学反応により形成されたと言われます。生物の共通祖先（コモノート、commonote）はこのような過酷な環境で発生したのです。関西学院大学の福田青郎先生によると好熱菌の*Metanopyrus kandleri*はなんと摂氏122度でも生育します。

20億年以上前、生物は酸素下では生きられませんでした。オキシダントは生物にとって有害だったのです。葉緑素をもつ海藻ストロマタイト（今でもオーストラリア西海岸で生存）により少しずつ酸素が空中に蓄積し、生物は酸素に適応していったのです。

PCRはカリフォルニアのKary Mullis（キャリー・モリス）により発明されました。1983年彼女とホンダ・シビックでドライブ中、不意にPCRの原理が彼の頭に降臨したのです。道端に車を停めて手帳にメモりました。彼女はこの時、寝ていました。世紀の発明はこのようにして誕生したのです。こんなことは自分が思いつくくらいだから誰でも考えつくだらうと思ったのですが、調べたところそんな論文はなかったのです。同僚に話しても相手にされなかったとのこと。

1993年彼は日本国際賞を受賞したのですが、彼は女好きで美智子妃殿下に「Sweetie（かわいこちゃん）」と声を掛けたとのこと。

同年彼はノーベル化学賞を受賞しました。

ノーベル賞受賞の知らせが届いた時、彼は海岸でサーフィンをしていました。彼はサーフィンやドライブの時に研究のアイデアを思いつくのだそうです。新聞記者達は海岸で彼を探し出すのに苦労したとのこと。

以前、ノーベル生理医学賞を受賞した利根川進氏のエッセイを読みました。科学の世界はあまりに広大なので、重箱の隅を突こうとしたらいくらでも突けます。またそういうどうでもいい研究をする学者が多すぎると言うのです。何が重要で何が重要でないのか見極める能力が学者として一番重要だとのこと。

Covid 検出にはPCR サイクルを 25 回から 40 回、6 時間ほど繰り返して DNA を増やします。DNA は 2 の 25 乗から 2 の 40 乗個になります。遺伝子マーカーは N1、N2 viral nucleocapsid protein gene region としました。DNA には蛍光標識を付けますので DNA が増えてくると蛍光により分かります。DNA がはっきり確認できるまでの PCR のサイクル数を Ct 値 (threshold cycle) と言います。Covid のサイクル数 (Ct) 中央値は 25.0 (四分位範囲 21.3 から 28.2) でした。

この論文の表を見るとなんと発症 6 日前でも鼻咽頭スワブ検体の PCR サイクル数が 15 回程度 (Ct 値 15) で済んでいるのです。つまり PCR15 サイクル、1 個の DNA が 2 の 15 乗個になった時にすでに DNA を検出できたということです。つまり最初から DNA の数が多かったという事です。すなわち Covid は発症 6 日前から既に十分な感染力を持っているのです。無症候者が人に感染させぬようマスクをすることの重要性が判ります。

3. 施設では症状よりも検査で職員、患者の振り分け (cohorting)、隔離を行え。

Covid 陽性者の半数以上は最初の検査時、無症状です。

しかし Covid ウイルス産生は初期に最も多いのです。無症状の彼らが感染源となったと考えられます。

というわけで有症状者の振り分けによる感染コントロールでは不十分だと言うのです。また発症後7日以上ウイルス産生する者もいます。隔離終了は症状に基づくより検査 (test-based strategy) の方がよさそうです。もし検査を使用しないなら隔離期間を延ばした方がよいだろうとのこと。

無症状者、前症状者が発症前からウイルスを生じて飛沫、エアロゾル感染を起こしておりハイリスクの施設で感染に重要な役割を果たします。またスタッフが施設内感染を広げる可能性が高いのです。Covid 陽性のスタッフの65%は症状が出てからも勤務しており、そのうちの17%の初期症状は、熱もなく軽い非特異的の症状しかなかったのです。

ですから「施設では症状よりも検査に基づいてプレコーション、隔離を行うべきだ」というのです。症状とウイルス産生の間の相関は乏しいのです。このようなことは一般住民に対しては医療資源的に到底無理でしょう。施設内では迅速に検査を繰り返してプレコーション、患者の振り分け (cohorting) を行えと言うのです。

4. 施設スタッフは発熱だけでなく非特異的の症状にも注意、全員マスク着用せよ。

今後施設スタッフには非特異的の症状のスクリーニング、全員のマスク着用 (universal use of face masks) が求められます。症状だけにに基づく戦略には効果がありません。また老人には認知症、慢性の咳があるため Covid-19 の初期診断が難しいのです。「症状とウイルス産生の間の相関は乏しい」のです。

それでは NEJM 原著論文「施設での Covid-19 感染の伝播」最重要点の怒涛の反復です。

- ① 施設入所者で Covid 患者数の2倍増加は3.4日 (キング郡平均5.5日)、致死率26%。
- ② 発症6日前、無症状でも Covid は感染力強い (PCR、Ct 値15回)。マスクせよ！
- ③ 施設では症状よりも PCR で職員、患者の振り分け (cohorting)、隔離を行え。
- ④ 施設スタッフは発熱だけでなく非特異的の症状にも注意、全員マスク着用せよ。