

翻訳①

JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY

②The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID - 19): A Chinese perspective

J Med Virol 2020 Jun;92(6):639-644.

doi: 10.1002/jmv.25749. Epub 2020 Mar 12

佐々木脩浩翻訳，東京歯科大学微生物学教室非常勤講師

2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の伝播と

診断：中国の視点

要約

中国武漢発祥の 2019 年の新しいコロナウイルス（新型コロナウイルス、SARS-CoV-2）は、この 1 ヶ月間、世界の注目を集めている。中国政府は、発生を制御するための緊急措置を講じ、2019 年の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の診断と治療の初期段階を踏み出した。しかし、SARS-CoV-2 は強力な病原性と透過性を有し、無症候性患者や母親が乳児にウイルスを伝播させることができるかどうかなど、まだ解決されていない多くの謎が残されている。我々の研究は、この感染症に関する伝播と診断をよりよく理解するために、中国で利用可能な COVID-19 のケースを抜粋して提示する。

研究ハイライト

研究には、COVID-19 の伝染と診断に関する重要な情報が含まれている

臨床報告は、臨床医にとって非常に有用である可能性がある

SARS-CoV-2 は、強力な病原性と伝播性を有する

綿棒で採取した標本が陰性の患者も COVID-19 と診断される可能性がある

はじめて

2019 年の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、中国武漢市の湿気の多い市場で始まっ

たが、市場だけがコロナウイルスの唯一の発生源ではないかもしれない 1。SARS-CoV-2 は、コロナビリダ科のサルベコウイルス亜属に属する、一本鎖で包まれた RNA を持つベータコロナウイルスである 2。RNA ゲノムは、9860 アミノ酸をコードする 29 891 ヌクレオチドの大きさである 3。また、特に世界では 26 カ国で感染例を記録しており、特に日本では最大 705 例（2 月 19 日時点）を記録している。ほとんどの国では、COVID-19 の診断と管理の経験が不足している。この記事では、中国の COVID-19 の様々な注目すべき事例を参照目的でレビューした。すべてのケースは地元の保健委員会または複数のメディアによって検証されたものである。

1. SARS-CoV-2 は強力な病原性と伝播性を持っている

患者 1 は、中国浙江省出身の 56 歳の高齢男性で、2 月 4 日に COVID-19 と診断された。彼は流行地域や症状のある人々への暴露の経歴を持っていなかった。地区公安局のビデオによると、1 月 23 日の朝、この患者と別の確認された患者は、両者ともマスクを着用していない状態で、生鮮市場で 15 秒間、同じ屋台にいた。

患者 2 と 3 は、中国浙江省出身の夫婦で、1 月 25 日と 27 日にこの病気を持っていることが確認された。患者 1 と同様に、夫婦には疫学的接触がなかった。地区公安局のビデオによると、1 月 22 日の午後、患者 2 と確認された個人は 50 秒間同じ診療所(クリニック)にいて、両者ともマスクを着用していなかった。

SARS-CoV-2 は、強力な病原性および伝播性を有し、SARS-CoV および MERS-CoV よりも感染力が強い。確認された患者に遭遇し、15 秒間または 50 秒間近くにいることは、上記の 2 つの症例で最も可能性の高いルートであるが、感染の唯一のルートではない。また、マスクがない場合には、非常に短い暴露時間内に感染する可能性がある。SARS-CoV-2 による強力な感染性は、SARS-CoV-2 が SARS-CoV S よりも高い親和性を有するアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体と結合するという、Wrapp D et al 8 が報告した最新の知見によって説明されている。もう一つの根本的な理由は、SARS-CoV-2 に感染した患者におけるウイルス核酸の脱落パターンがインフルエンザ患者と類似しており、SARS-CoV に感染した患者とは異なっているように見えるという点であり、Zou L et al 9 によって報告されている。

SARS-CoV-2 は、特にファミリークラスター内でクラスター感染を引き起こすことが多い。一部の都市では、クラスター感染に関する症例が、COVID-19 の全ての確認症例の 50% から 80%を占めた 10。SARS-CoV および MERS-CoV の人から人への伝染は主に院内感染を通じて起こり、家族間の伝染は MERS 症例の 13%から 21%、SARS 症例の 22%から 39% にしか起こらなかった 11。

SARS-CoV-2 は飛沫および接触によって伝染が可能である。韓国での研究では、MERS 患者の多くの環境表面が MERS-CoV によって汚染され、患者の呼吸器サンプルの PCR で最

後に陽性反応を示した後5日以内に環境表面からウイルス RNA が検出されたことを示した 12。広州疾病対策予防センターはまた、確認された患者の家で SARS-CoV-2 を発見しており 13、これが接触伝染の証拠となっている。また、COVID-19 患者の便からは生きたウイルスが発見されている 14 が、ウイルスの便経口感染は示されていない。研究では、SARS-CoV がほとんどの SARS 患者の便で検出され得ること 15、および便内のウイルスは、少なくとも 1~2 日間室温で生き残る可能性があることが示されている 16。SARS-CoV が便経口ルートを通じて広がる可能性はあるが、まれである 17。MERS 患者では、便および尿サンプルもウイルス RNA を生み出した 18。SARS-CoV および MERS-CoV の便汚染の証拠と、ウイルスが便中で生き残る能力を考えると、SARS-CoV-2 も便口経路を介して伝染する可能性がある 19。さらに、腸および腎臓における ACE2 の発現に関して、SARS-CoV-2 はこれらの組織に感染して便に入り、それが便経口経路を介した拡散を可能にすることも考えられる 20。

ランセットはまた、感染した液滴や体液がヒトの結膜上皮を容易に汚染する可能性があるため、眼の表面を介した SARS-CoV-2 感染を無視しないように医師に注意した 21。中華人民共和国国家保健委員会（NHC）の肺炎に関する専門家パネルのメンバーである Guangfa Wang は、目だけを保護せず武漢の発熱診療所にさらされた。その後、COVID-19 の発症の 2 日前に左下眼瞼の結膜炎の症状を示した 22。

2月19日、NHC は、COVID-19 の診断と治療に関するガイドライン第 6 版（COVID-19 第 6 ガイドライン）を発表した 23。同書は、SARS-CoV-2 の伝染は主に大きな液滴と接触を介して生じると主張した。さらに、ウイルスは、ウイルスエアロゾルのレベルが高い未換気環境で広がる可能性がある。

さらに研究者は、SARS-CoV-2 の蔓延は、スーパースプレディング現象によって特徴付けることができると主張した 24。しかし、COVID-19 に苦しむ患者を治療する医療機関においてスーパースプレディング現象があったという証拠はない 6。そして、韓国のある研究は、MERS-CoV の伝染では、非隔離状態の院内日数が、通常のスプレッダーよりもスーパースプレッダーの傾向が高くなる唯一の要因であることを示した 25。したがって、スーパースプレッダーが存在するかどうかにかかわらず、SARS-CoV-2 の発生の規模を縮小するには早期の隔離が必要である。

2. SARS-CoV-2 は無症候性患者を介して伝染する可能性がある

過去数日間、多くの中国の都市で無症候性の患者が見つかった。表 1 に概要を示す。

表 1. 無症候性患者の概要

	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7	患者 8	患者 9	患者 10
性別	男性	男性	女性	女性	女性	男性	男性
年齢 (歳)	30	60	23	76	41	36	35
場 所 (州)	杭 州	河 南	山 東	山 東	黒龍江省	四 川	湖 南
疫学的 接触等	あり(関 連する 環境へ の暴露)	あり(確 認 済 感 染 者 との 接触)	あり(確 認 済 感 染 者 との 接触)	あり(確 認 済 感 染 者 との 接触)	あり(関 連する 環境へ の暴露)	あり(確 認 済 感 染 者 との 接触)	あり(関 連する 環境へ の暴露)
発熱、 咳、そ の他の 症状	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
他者へ の感染	同僚	*	*	*	*	*	親戚
感 染 者 数	*	*	*	*	*	*	7
確 認 時 刻 また は 発 症 時間	武漢に 戻った2 日後	最初の 患者確 認から 5日後	最 初 の 患 者 確 認 か ら 1 日	最 初 の 患 者 確 認 か ら 1 日	最 初 の 患 者 確 認 か ら 4 日	確 認 か ら 2 日 後に発 症	親 戚 が 確 認 さ れてか ら 4 日 後

	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7	患者 8	患者 9	患者 10
--	------	------	------	------	------	------	-------

後 後 後

注：*取得できなかった不明な情報

1月24日、ランセットはSARS-CoV-2感染の家族クラスターを報告した。武漢への旅行歴を持つ5人の家族は、深圳（シンセン）に戻った後、COVID-19に感染していることが確認され、無症候性の子供は発熱、気道症状または下痢を呈しないが、放射線写真では肺にスリガラス陰影を有していた²⁶。その後、多くの中国の都市で無症候性の患者が発見され、そのほとんどが疫学的接触等の経験を持つ。

無症候性感染症は、免疫応答の低下や亜臨床症状が理由で起こることがあり、またはウイルスが繁殖して侵入する機会を待っているからかもしれない。そのメカニズムを理解するには、無症候性患者について、無症候性または発症前の症例の検出に役立つ免疫反応の徴候を示す血液検査だけでなく、追加の検査が必要である²⁷。ある研究は、SARS-CoVの発生時、暴露されたすべての医療従事者の7.5%は無症候性SARS陽性症例であることを示した。無症候性SARSは、肺炎SARSと比較してSARS抗体価が低く、マスク使用率が高いことと関連していた²⁸。別の研究は、実験室で確認されたMERS-CoVを有する255人の患者のうち、合計64人の患者(25.1%)は無症候性であると報告された。しかし64人のうち33人(52%)の患者がインタビューを受け、そのうち26人(79%)が少なくとも1つの呼吸器症状を報告している²⁹。この現象は、無症候性の患者が実際に症状を示さずに感染したかどうかを示す。

無症候性の人々がSARS-CoV-2を他の人に伝染させる可能性があるかどうかは不明である。COVID-19の第6ガイドは、無症候性の患者が感染源となる可能性があることを指摘した。NEJMの記事は、無症候性の中国人の患者との接触後、COVID-19と確認されたドイツ人を最初に報告した³⁰。しかし、中国人の患者はドイツで発熱し、解熱薬を服用していたことが判明した。NEJMの最近の研究では、無症候性患者で検出されたウイルス量は、症候性患者で検出されたウイルス量と類似しており、無症候性患者の感染伝播の可能性を示していると報告されている。表1は、これらの無症候性患者が他の患者に感染したり、後で症状を発症したりする可能性があることを示しているが、関与する患者の数は少ない。上記の観察の一部が偶発的である可能性があるとして、研究結果と結論を解釈する際にこれを考慮するように読者には再認識してもらいたい。

もう一つ不確実なのは、無症候性の人が大規模な感染症を引き起こす可能性があるかどうかである。韓国での研究では、韓国でのMERSの流行の際にMERSの無症候性患者が発見され、保護なしでその患者にさらされた82人はいずれも感染しなかった³¹。無症候性の患者のほとんどは、確認された患者と密接に接触していたため、密接な接触を追跡する際

にタイムリーに隔離される可能性がある。さらに、無症候性の患者の数は非常に少なかった。中国本土の疫学データによると、COVID-19 患者の 1.2%だけが無症候性である⁶。上記の理由により、このような患者は一般的に SARS-CoV-2 の大規模な伝染を引き起こさない³²。

3. SARS-CoV-2 が子宮内で伝播できるという現在の証拠はない

2月2日に武漢小児病院で生まれた乳児の患者 11 は、COVID-19 を有することが確認された母親から生まれた。臍帯血と胎盤組織を直ちに採取し、SARS-CoV-2 について検査したところ陰性であったが、生後 36 時間で採取された鼻咽頭綿棒サンプルは陽性であった³³。

SARS-CoV-2 は新しいウイルスであり、SARS-CoV の配列と 79.0% のヌクレオチド同一性、および MERS-CoV と 51.8% の同一性を共有する³⁴。したがって、COVID-19 の母子感染のリスクは、SARS-CoV および MERS-CoV と同様である可能性がある。香港の研究では、SARS に感染した 12 人の妊婦を調査し、5 人の新生児全員が SARS に対して陰性であり、特にそのうち 3 人が母親の SARS 感染の急性期に出産され、周産期感染の深刻なリスクに直面していたことを示した³⁵。また別の記事は、MERS に感染する妊婦について報告しており、新生児ならびに臍帯血および胎盤の MERS-CoV に関連するすべての検査結果が陰性であった³⁶。

しかし、乳児は確かに COVID-19 に感染する可能性がある。JAMA の最新の研究では、COVID-19 に罹患している 1 歳未満の乳児を 9 人報告しており、そのうち最年少は生後わずか 56 日である³⁷。現在、SARS-CoV-2 が子宮内で伝染される可能性を示す証拠は存在しない³⁸。ここでは、新生児は臍帯血と胎盤の両方において病気に対して陰性であったが、出生時の咽頭部の綿棒標本を欠いていた。出生から 36 時間後に SARS-CoV-2 の陽性反応を示した綿棒を回収した。したがって、飛沫や接触による伝染の可能性は無視できない。

最近、ランセットは、COVID-19 と確認されて帝王切開で出産した妊婦 9 人について報告した³⁹。これらの患者のうち 6 人から新生児の咽頭綿棒、羊水、臍帯血、母乳サンプルを採取し、すべてのサンプルは SARS-CoV-2 の検査で陰性を示した。これは、SARS-CoV-2 の母子感染のリスクは限られていることを示す。妊娠産物または乳児中にウイルス粒子が存在しなかったためである。しかし、サンプルサイズは小さく限られているため、この結論を確認するためにはより多くの調査と証拠が必要である。

4. SARS-CoV-2 綿棒検査が陰性だった患者も COVID-19 と診断される可能性がある

中国武漢出身の男性患者 12 は、1 月 30 日に「重度のインフルエンザ A」で北京日和友好病院に入院した。彼は入院前に 3 回、中咽頭綿棒によるリアルタイム RT-PCR を受け、SARS-CoV-2 に対してすべて陰性だったが、インフルエンザ A ウイルスに陽性であった。入院後、侵襲性人工呼吸器を使用して呼吸を支援し、2 月 5 日に肺胞洗浄試験を通じて SARS-CoV-2 が陽性であることが確認された。その結果、合計 23 人のスタッフが 14 日間隔離された 40。

この症例には、COVID-19 の診断が関連する。特定のケースでは、感染症の診断基準を拡大して流行を防ぐ必要がある。NHC が武漢を訪問した 1 月中旬、COVID-19 の患者は履歴的基準によって定義されていた。すなわち、(a)中国南部の海鮮市場への暴露の履歴、(b)発熱の症状、そして(c)呼吸器または血清検体からのウイルスの完全なゲノムが、SARS-CoV-2 配列と同一であることである 41。診断基準は厳しく、ウイルスゲノム全体を配列することができる人はわずかだ。その結果、感染した多くの患者が診断を受けることができない 41。したがって、主要な病院はヒトからヒトへのウイルス感染に気付いたが、1 月 5 日から 1 月 15 日までの間に武漢で確認された症例は 41 例しかなかったため、依然として証拠は不明であり 42、流行防疫の遅れにつながった。1 月 17 日まで、専門家は感染した肺炎症例の疫学的データを分析し、一部の症例は海鮮市場への暴露歴がないことを発見した。彼らは、原因不明の肺炎患者の標本を検査するために最適化された SARS-CoV-2 核酸検出キット(RT-PCR)を採用し、診断基準を再検討した後、17 件の COVID-19 症例を確認した 43。それにより、確認された症例数は日毎に急激に増加し始め、中国政府は SARS-CoV-2 と戦い始めた。

NHC⁴⁴ が発行した COVID-19 の診断と治療に関するガイドライン第 5 版 (COVID-19 の第 5 ガイドライン) は、以下の基準を満たす患者が COVID-19 を有すると考えられることを示す。その基準とは、(a)疫学的履歴、(b)(i)発熱および/または気道症状の臨床特徴、(ii)放射線学的証拠、(iii)初期の低いまたは正常な白血球数または低リンパ球数である。疫学的履歴を持つ患者は、任意の 2 つの臨床特徴と合わせて疑わしい症例と診断される。疑わしい症例は、(a)リアルタイム RT-PCR で調べた呼吸器または血清検体を介した SARS-CoV-2 の陽性、もしくは(b)呼吸器または血清検体からのウイルスの完全なゲノム配列が SARS-CoV-2 配列と同一である、という病原性検出基準のいずれかをを用いて確認される。それにも関わらず、SARS-CoV-2 の PCR 結果は、検査キットの品質、および新型コロナウイルスの特性、サンプリング位置、サンプリング量、輸送および貯蔵、ならびに実験室の試験条件および人的操作に関連している。SARS-CoV-2 は、主に肺胞上皮細胞に見られる細胞表面タンパク質である ACE2 受容体と相互作用する 45。肺胞洗浄試験は SARS-CoV-2 を確認する最良の方法だが、肺胞洗浄液の検出は、侵襲性人工呼吸器を使用する重度の患者に主に使用される。痰は第二の選択肢と考えられているが、COVID-19 の多くの患者の咳は非生産的である。したがって、咽頭綿棒が最も一般的なサンプリング方法だが、咽頭に存在する小さなレベルの SARS-CoV-2 の診断を逃す可能性がある。さらに、PCR 検出は

多くの時間を要し、感染症の制御を妨げる。したがって、第 5 版の改訂版は、湖北省の臨床確認基準を追加した 47。ここでは、疑わしい症例は、(i)および(iii)の臨床特徴を有する疫学的履歴を有する患者として定義される。臨床的に確認された症例は、表 2 に記載されているように、(ii)を有する疑いのある症例として定義される。

表 2.2019 COVID-19 の診断基準 (第 5 版の改訂版)

診断基準	湖北省を除くその他の都市	湖北省
疑い	任意の 2 つの臨床特徴と一致する疫学的履歴	疫学的履歴+発熱および/または気道症状+初期の LWC/NWC/LLC
臨床的に確認	-	疑わしい + 放射線証拠
確認	疑わしい+RT-PCR または疑わしい + 完全なゲノム配列	疑わしい/臨床的に確認済み+ RT-PCR または疑わしい/臨床的に確認済み+完全なゲノム配列

略語：LLC、低リンパ球数；LWC、低い白血球数；NWC、通常の白血球数。

改訂された診断基準が採択された後、湖北省の COVID-19 症例数は 2 月 11 日と比較して 2 月 12 日に 14,840 件増加した (NHC のデータ)。ほとんどの患者が診断された後、2 月 19 日に NHC が発表した COVID-19 の第 6 ガイドラインは 23、湖北省と他の州との診断上の違いを取り消した。同時に、明確な疫学的履歴を持たない患者を、上記 3 つの臨床特性に従って疑いのある症例と診断することができた。

5. 結論

SARS-CoV-2 は、強力な病原性と透過性を有し、世界中の国々から注目を集めている。無症候性の患者によって伝染することが可能であるが、母親から子供への垂直感染は未だ不明である。臨床特徴、疫学的履歴、病原体の検出は、発生を制御するために正確な診断を時間内に行う必要がある COVID-19 の診断において重要である。SARS-CoV-2 に関する不確実性を解決するためには、無症候性および妊娠中の患者に関する追加の調査が必要である。