

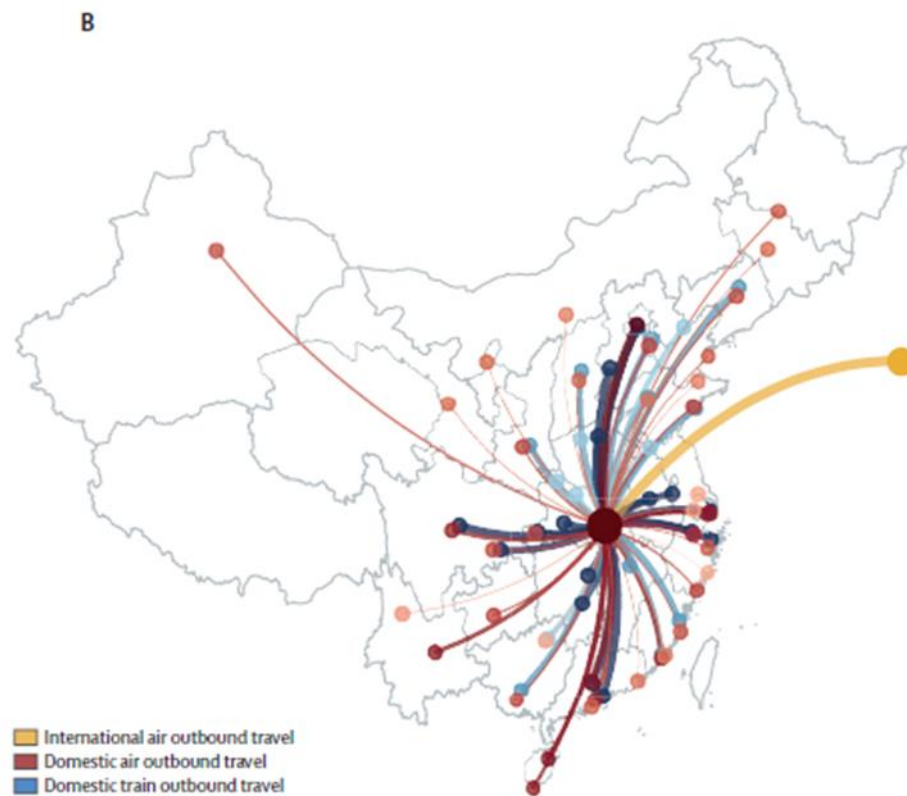
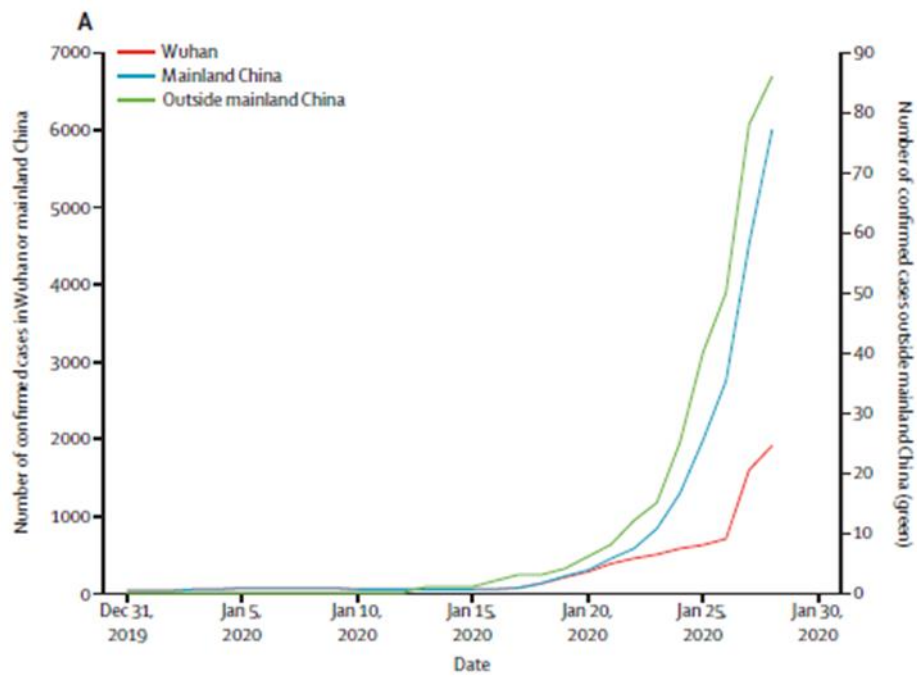
2020.2.3

現状の評価

中国国内では新型コロナウイルス肺炎の患者数、死亡者数が相変わらず増えている。一方、中国以外では2日時点で146人であるが、ほとんどが武漢の在住の中国人が渡航先で発症したケースがほとんどである。日本では武漢からの団体旅行を受けたバス運転手とツアーガイド、ドイツでも meeting を介して感染した cluster（4人のドイツ人ビジネスマン）（後述）、武漢から帰国したアメリカ人（後述）が報告されたが、いずれも感冒程度から肺炎の範囲で軽快している。フィリピンで死亡した患者は武漢から渡航した中国人で、入国したときには既に症状があったという。まだ人数が少ないので可能性レベルであるが、何故か中国国内では重症化するのに、中国在住ではない人たちは重症化しにくい傾向がある。この違いが何から来るかは不明であるが、個人的な推測では、中国に広がる大気汚染があるとみている。特にこの時期暖房のため、石炭を燃料としてつかうことがあるかもしれない。その結果、その地に暮らすと塵肺症になり、肺炎になった際、重症化しやすいのではないかと考えた（私見）。

中国の今後

1月31日に香港の研究チームの Lancet 誌への報告によると、「武漢から重慶、北京、上海、広東、深圳には既に100人前後の感染者が移動したとみられる。アウトブレイクのラグタイムは1〜2週間であろう」とのこと。つまり、武漢から中国全土に感染が拡大するという見方である。アメリカ等他国は中国全土に渡航制限をかけているが、日本は湖北省だけである。動向をみながら入国制限エリアを拡大することも検討するべきだと思う。

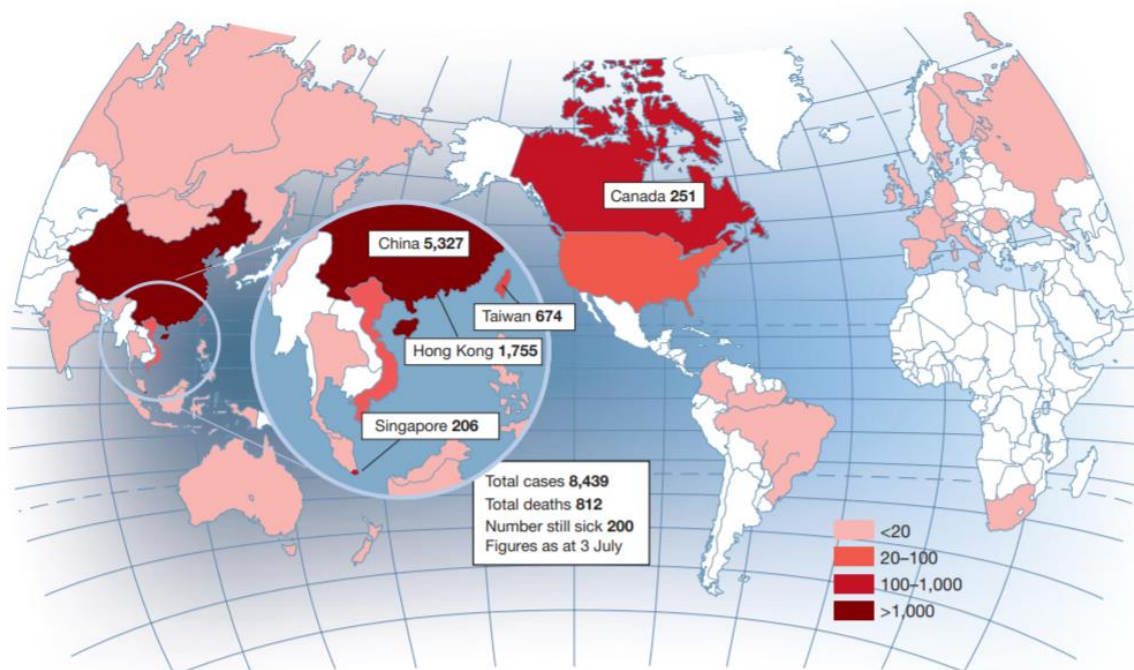


中国国内の毎日の新型コロナウイルス肺炎（確定）発症数の推移をプロットしてみた。



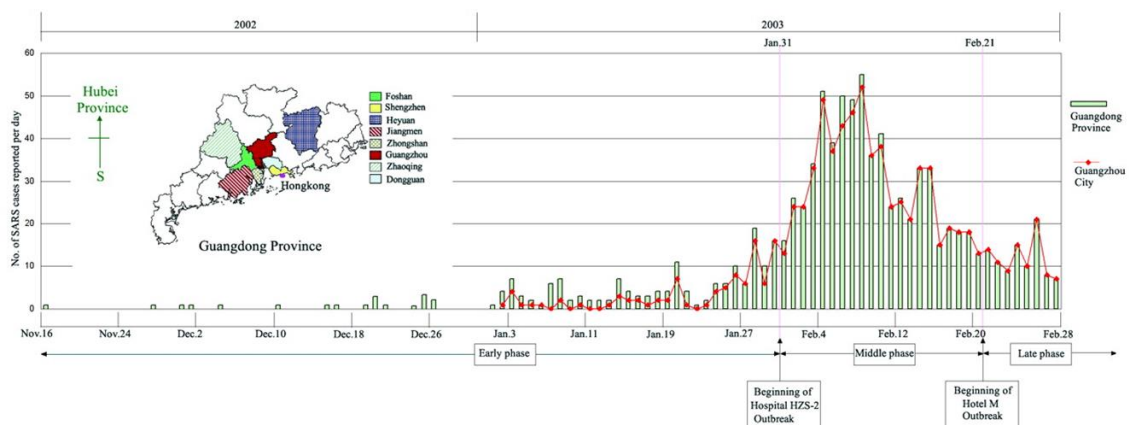
まだ峠は見えない。

SARS ではどうだったのか？

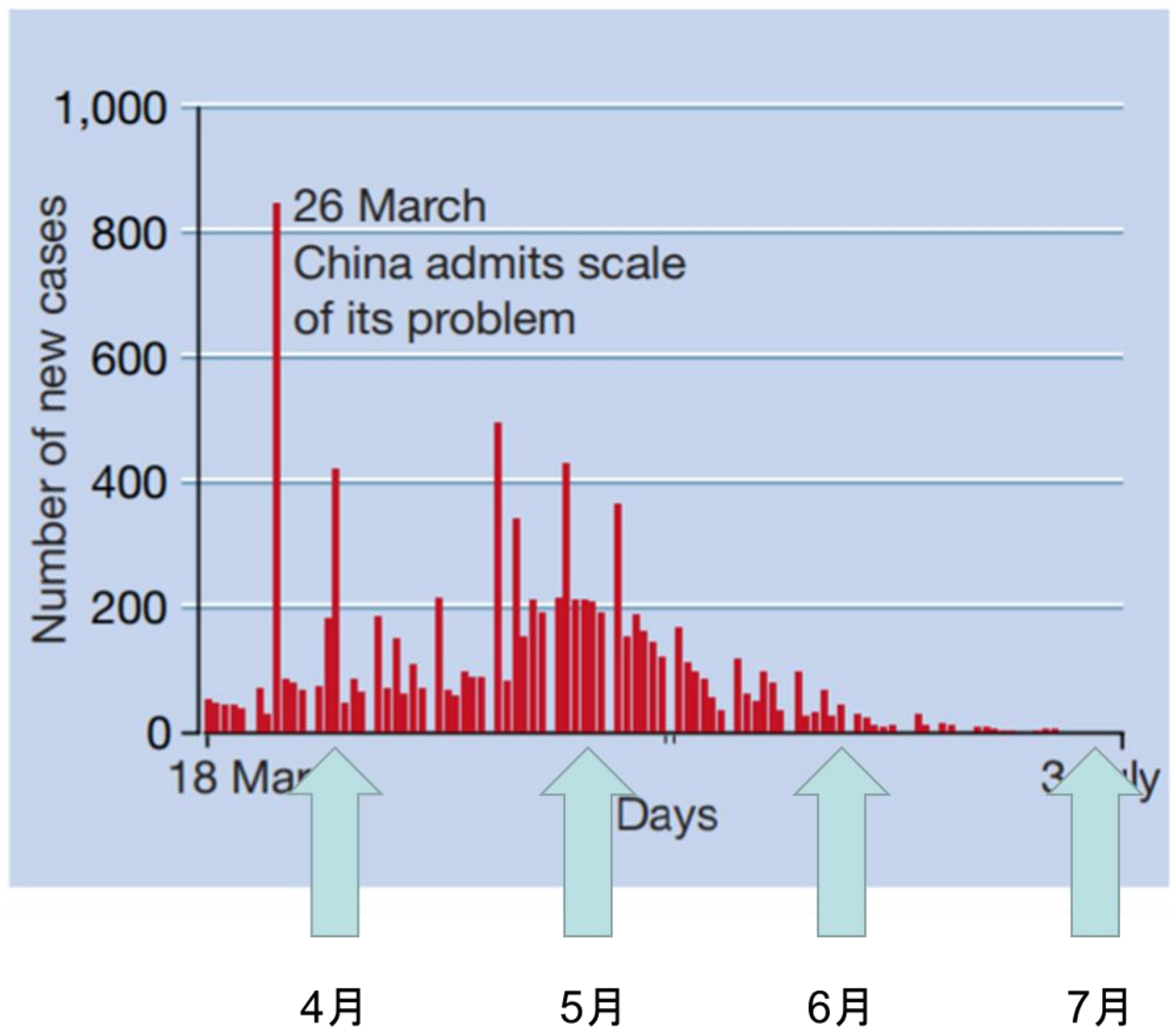


世界で 8439 人が SARS の診断を受け、812 人が死亡した。中国湖北省武漢市で発生した新型コロナウイルスによる肺炎の死者は 3 日、中国で 3 6 1 人となり、2 0 0 3 年に大流行した SARS による中国の死者 3 4 9 人を上回った。

SARS は広東省で 2002 年 11 月から既に流行がはじまっていた。今回の武漢に該当する。



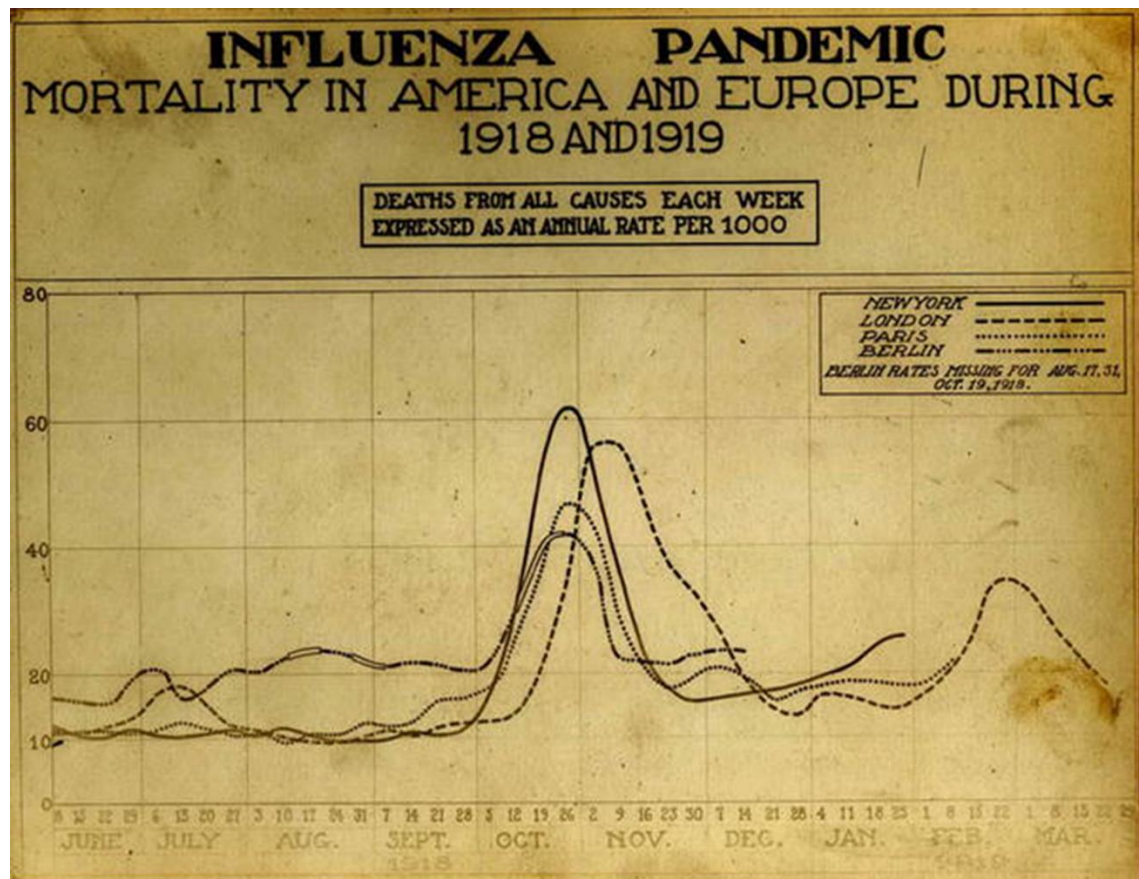
このアウトブレイクが収まりかけたあと、中国全土に広がった。



患者発症のピークは5月であった。

今回の新型コロナウイルスは潜伏期間中にも感染力があるため、これを封じ込めることは難しい。

スペイン風邪のときはどうであったか？



だいたい1カ月でピークをむかえ、半月で終息するパターンだ。であれば、中国の患者数増加も2月中にピークをむかえるのではないだろうか？

日本の今後

中国が国外団体ツアーを禁止したのは1月27日からである。最後のツアー客から日本人に二次感染があったとすると、その多くは先週発症しているはずである。症状が悪化して新型コロナウイルス肺炎の診断を受けるのが、そのまた1週間後だとすると2月3日の今週であろう。したがって、今週日本人の感染者がでなければ「弾丸は逸れた」といえるかもしれない。しかし、潜伏期間が長い場合もあり、中国からツアー客は来ない、湖北省の人は入国できないものの、商用など個人では新型コロナウイルス潜伏期間の人は入国するので、リスクがゼロになったとは言えない。

Lancet

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30260-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/fulltext)

R0: 2·68 (95% CrI 2·47–2·86)

Infected: 75 815 individuals (95% CrI 37 304–130 330) in Wuhan as of Jan 25, 2020.

The epidemic doubling time: 6·4 days (95% CrI 5·8–7·1). We estimated that in the baseline scenario, Chongqing, Beijing, Shanghai, Guangzhou, and Shenzhen had imported 461 (95% CrI 227–805), 113 (57–193), 98 (49–168), 111 (56–191), and 80 (40–139) infections from Wuhan, respectively. If the transmissibility of 2019-nCoV were similar everywhere domestically and over time, we inferred that epidemics are already growing exponentially in multiple major cities of China with a lag time behind the Wuhan outbreak of about 1–2 weeks.

Interpretation Given that 2019-nCoV is no longer contained within Wuhan, other major Chinese cities are probably sustaining localised outbreaks. Large cities overseas with close transport links to China could also become outbreak epicentres, unless substantial public health interventions at both the population and personal levels are implemented immediately. Independent self-sustaining outbreaks in major cities globally could become inevitable because of substantial exportation of presymptomatic cases and in the absence of large-scale public health interventions. Preparedness plans and mitigation interventions should be readied for quick deployment globally.

今後の予測

23日：17人 → 24日：25人 → 25日：41人 → 26日：56人 → 27日：80人 →
28日：106人 → 29日：132人 → 30日：170人 → 31日：213人 → 1日：259人 →
2日：304人 → 2日：361人

死者数の増加は徐々に鈍化してきている：現在死亡数倍化時間は 4.02 日 である。

day	date	death
1	2020/1/23	17
2	2020/1/24	25
3	2020/1/25	41
4	2020/1/26	56
5	2020/1/27	80
6	2020/1/28	106
7	2020/1/29	132
8	2020/1/30	170
9	2020/1/31	213
10	2020/2/1	259
11	2020/2/2	304
12	2020/2/3	361
13	2020/2/4	421
14	2020/2/5	489
15	2020/2/6	567
16	2020/2/7	653
17	2020/2/8	749
18	2020/2/9	844
19	2020/2/10	938

とはいえ 2 月 9 日の週には SARS を超えるであろう。

ドイツにおける無症候例からの感染

33 歳男性ビジネスマン

1 月 24 日咽頭痛、寒気、筋肉痛で発症

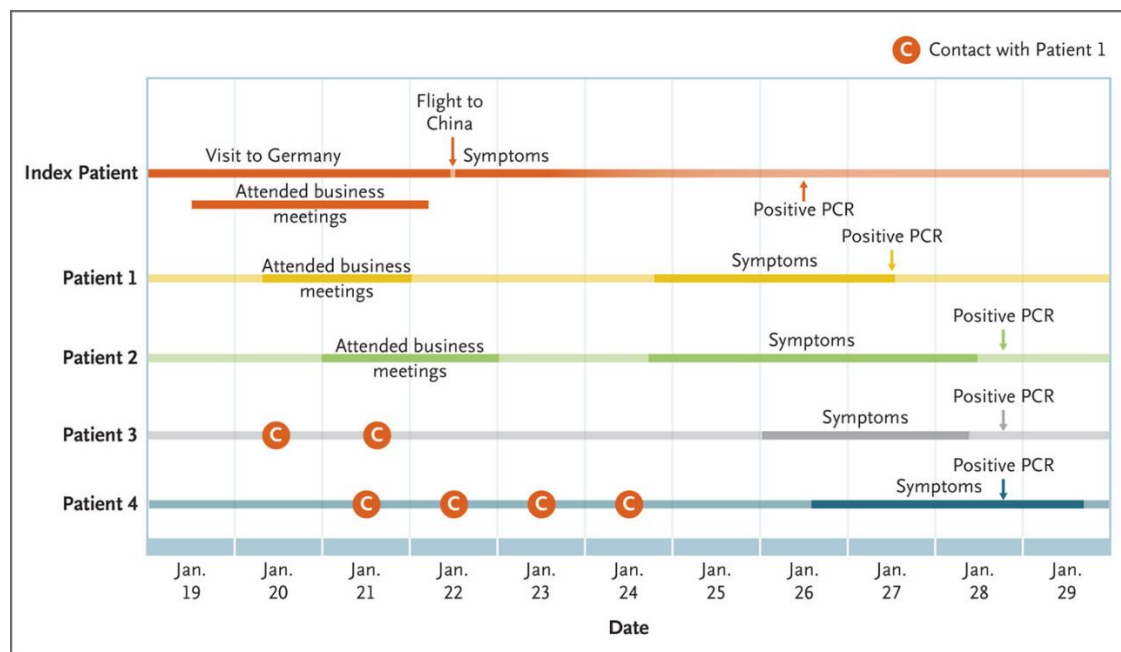
翌日、39.1 度に熱が上がった。痰のからむ咳がある。

しかし、その日の晩には体調が改善し、27 日には出勤した。

1 月 20 日と 21 日、ミュンヘンそばの会社で中国人ビジネスパートナーと会議をもった。この中国人ビジネスパートナーは上海在住で、1 月 19 日から 22 日にドイツを訪れていた。彼女の滞在中、感染の症状・徴候はなかったが、中国に帰国後の 1 月 26 日、新型コロナウイルスが陽性となった。

1 月 27 日、彼女は会社で病気のことを告げた。接触歴の調査が開始された。上記ビジネスマンは 14 日以内の海外渡航歴もなく、熱もなく元気であった。しかし、鼻咽腔検査で新型コロナウイルスが検知された（検査陽性）。

1 月 28 日 3 人の会社員が検査陽性となった。患者 2 のみが、上海からの女性と接触があり、他の 2 人は患者 1 とのみ接触があった。



患者全員で新型コロナウイルスを検知し、ミュンヘンの感染症ユニットに入院隔離された。しかし、この 4 人は誰も重症化していない。

- ドイツ国内のドイツ人間の感染例である：上海からの中国人→ドイツ人 2 人→ドイツ人 2 人。
- 無症候者からの感染があり得る：無症候性 → 無症候性 → 無症候性。
- ドイツ人 4 人はその後発症しているが、いずれも軽症で済んでいる。
- 症状が軽快したあともまだウイルスを出し続けている：PCR 陽性の中に軽症既感染例も含まれる。

このような感染パターンは子どもたちの感冒の伝搬パターンと似ているのではないだろうか？

人数が少ないので一般論に持っていくわけにはいかないが、所謂コロナウイルスの特徴である感冒で終わるパターンと、重症化するパターンの 2 種類があるようである。当然、軽症で終わったケースは病院を受診していない。しかし、サーベイランスを強化したことにより、このような軽症の存在が判ってきた。日本でも同じパターンだ。

Question 1. 重症化と感冒と 2 パターンがあるとすれば、何がこの 2 つを分けるのか？

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32004427>

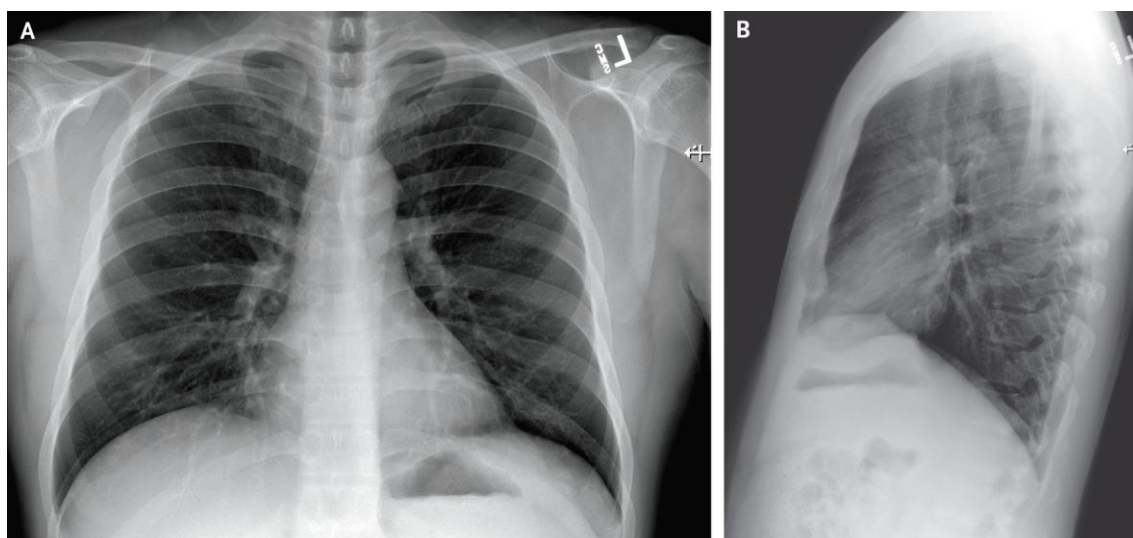
N Engl J Med. 2020 Jan 31. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print]

First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.

アメリカ 1 例目

1 月 19 日、35 歳の男性は 4 日前からの咳と熱っぽいということで、ワシントン、Snohomish 郡の救急クリニックを受診した。待合室ではマスクをしていた。20 分ほどまったあと、診察室に入り、中国武漢の家族のもとを訪れており、1 月 15 日に帰国したことを告げた。CDC のアラートをみて心配になり受診したという。

男性は中性脂肪が高い程度で、喫煙歴もなく、健康である。体温 37.2 度、血圧 134/87mmHg, 脈拍 110/分、呼吸数 16/分、酸素飽和度 96%。胸部で rhonchi を聴取したが、胸部レントゲン写真は正常であった。インフルエンザの検査は陰性であった。鼻咽腔の検査：インフルエンザ AB、パラインフルエンザ、RS ウイルス、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス（HKU1, NL63, 229E, OC43）はすべて陰性であった。

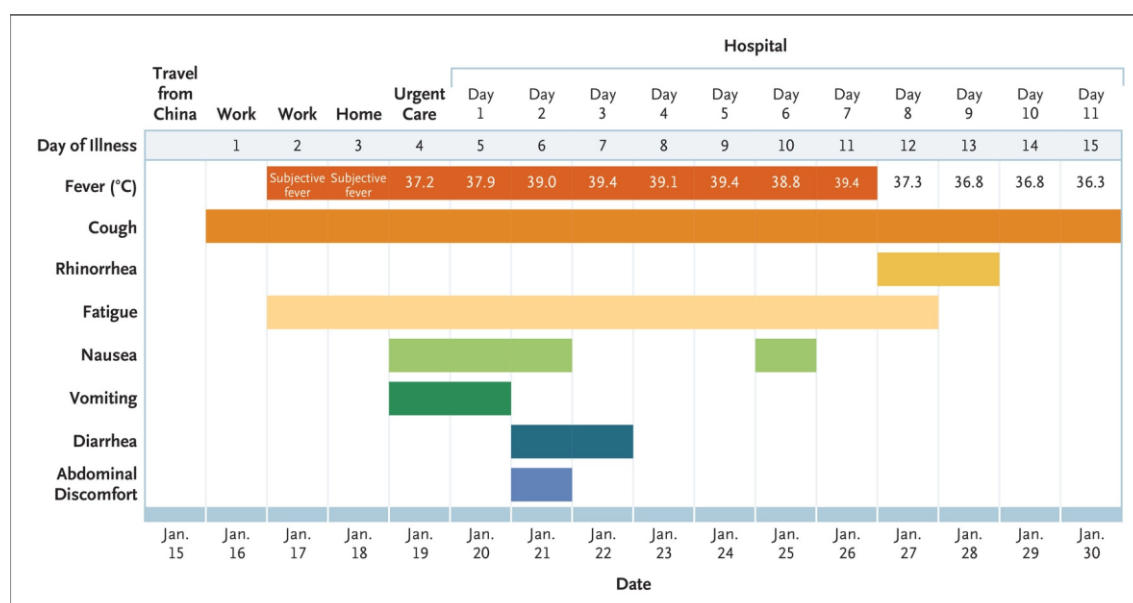


武漢の渡航歴があるということで、医師は CDC により知らされたワシントン保健局に連絡をした。海鮮市場にもいかなかったし、中国滞在中病気の人との接触はないが、CDC スタッフは、“person under investigation” のケース定義に該当する点、同意した。CDC のガイドラインに従い、血清、鼻腔、咽頭の綿棒によるぬぐい液を採取した。検体採取後、患者は家に帰り、地域の保健所による監視下（active monitoring）、自宅検疫となった。

1 月 20 日、CDC は患者の鼻腔および咽頭ぬぐい液から RT-PCR で 2019-nCoV を検知した。地域の専門スタッフ協力のもと、地域医療センター空気感染隔離ユニットに入院した。医療スタッフは、接触、飛沫、空気感染に準拠して目の保護も実施した。

入院中、患者は乾性咳嗽、2日間続く嘔気、嘔吐があった。一方、息切れ、胸の痛みはなかったという。バイタルサインは正常範囲。身体所見で、乾いた粘膜をしていた（??口腔粘膜が乾燥していたということ?）。その他の身体所見で特記事項はなかった。入院後、2リッターの点滴と吐き気留めが使われた。

入院2～5日（発症後6～9日）、患者の容体は安定していたが、頻脈を伴う間欠的発熱を認めた。



患者は乾性咳嗽が続いていると訴え、疲れているように見えた。入院2日目の午後、軟便と腹部違和感を訴えた。その日の晩も軟便だった。鼻腔、咽頭、便の検体で2019-nCoVが陽性であったが、血清中のウイルスは陰性であった。

この時期の治療は基本的に支持療法であった。対症的に解熱剤、咳止め、点滴である。入院6日間は継続された。

軽度の血液検査値の軽度の異常あり。

Measure	Reference Range	Illness Day 6, Hospital Day 2†	Illness Day 7, Hospital Day 3	Illness Day 9, Hospital Day 5	Illness Day 11, Hospital Day 7	Illness Day 13, Hospital Day 9	Illness Day 14, Hospital Day 10
White-cell count (per μ l)	3800–11,000	"Slight decrease"	3120‡	3300‡	5400	5600	6500
Red-cell count (per μ l)	4,200,000–5,700,000	—	4,870,000	5,150,000	5,010,000	4,650,000	5,010,000
Absolute neutrophil count (per μ l)	1900–7400	—	1750‡	1700‡	3700	3800	3200
Absolute lymphocyte count (per μ l)	1000–3900	—	1070	1400	1400	1400	2100
Platelet count (per μ l)	150,000–400,000	"Adequate"	122,000‡	132,000‡	151,000	150,000	239,000
Hemoglobin (g/dl)	13.2–17.0	12.2‡	14.2	14.8	14.8	13.5	14.2
Hematocrit (%)	39.0–50.0	36.0‡	42.0	43.0	43.0	39.3	42.0
Sodium (mmol/liter)	136–145	134‡	136	138	138	135‡	138
Potassium (mmol/liter)	3.5–5.1	3.3‡	3.6	3.4‡	3.6	4.1	3.9
Chloride (mmol/liter)	98–107	99	101	105	106	100	103
Calcium (mg/dl)	8.7–10.4	—	8.5‡	9.3	9.0	8.6‡	9.3
Carbon dioxide (mmol/liter)	20–31	—	26	24	25	23	36‡
Anion gap (mmol/liter)	5–16	—	9	9	7	12	9
Glucose (mmol/liter)	65–140	104	103	120	96	148§	104
Blood urea nitrogen (mg/dl)	9–23	15	10	13	13	22§	18
Creatinine (mg/dl)	0.7–1.3	1.0	1.06	1.06	0.88	1.08	0.84
Total protein (g/dl)	5.7–8.2	—	6.9	7.1	6.8	6.9	6.8
Albumin (g/dl)	3.2–4.8	—	4.2	4.7	4.5	2.9‡	4.4
Total bilirubin (mg/dl)	0.3–1.2	—	1.0	1.1	1.5§	0.8	1.0
Procalcitonin (ng/ml)	<0.05	—	—	<0.05	<0.05	—	—
Alanine aminotransferase (U/liter)	10–49	—	68§	105§	119§	219§	203§
Aspartate aminotransferase (U/liter)	≤33	—	37§	77§	85§	129§	89§
Alkaline phosphatase (U/liter)	46–116	—	50	68§	88§	137§	163§
Fibrinogen (mg/dl)	150–450	—	477§	—	—	—	—
Lactate dehydrogenase (U/liter)	120–246	—	250§	465§	—	—	388§
Prothrombin time (sec)	12.2–14.6	—	11.9‡	11.9‡	—	—	12.7
International normalized ratio	0.9–1.1	—	0.9	0.9	—	—	1.0
Creatine kinase (U/liter)	62–325	—	353§	332§	—	—	—
Venous lactate (mmol/liter)	0.4–2.0	—	1.3	1.7	—	—	—

* To convert the values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250. To convert the values for blood urea nitrogen to millimoles per liter of urea, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for total bilirubin to micromoles per liter, multiply by 17.1.

† Results are from point-of-care blood analyzer (iStat) testing.

‡ The value in the patient was below normal.

§ The value in the patient was above normal.

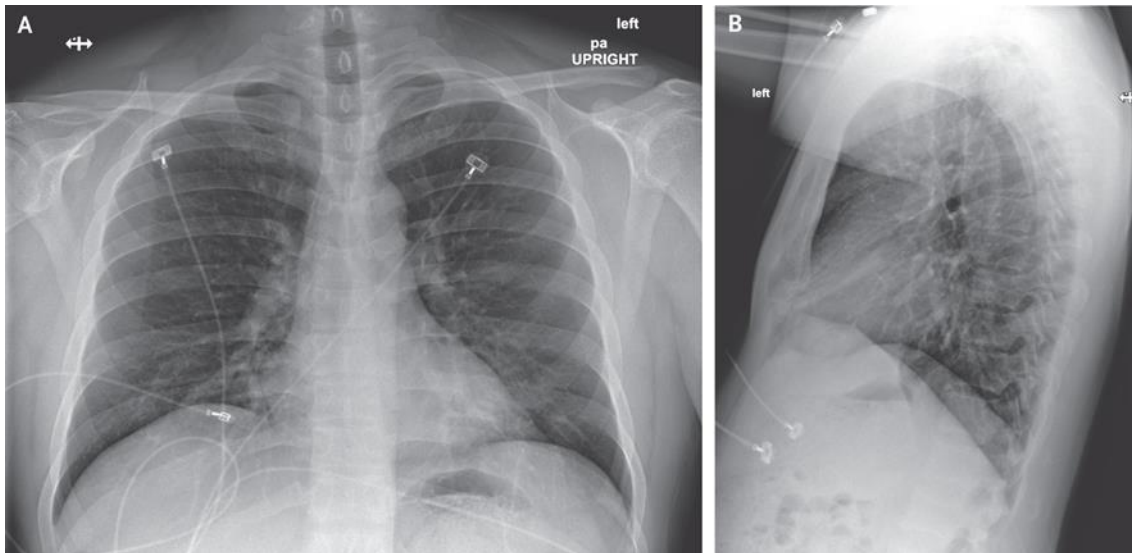


Figure 3. Posteroanterior and Lateral Chest Radiographs, January 22, 2020 (Illness Day 7, Hospital Day 3).
No acute intrathoracic plain-film abnormality was noted.

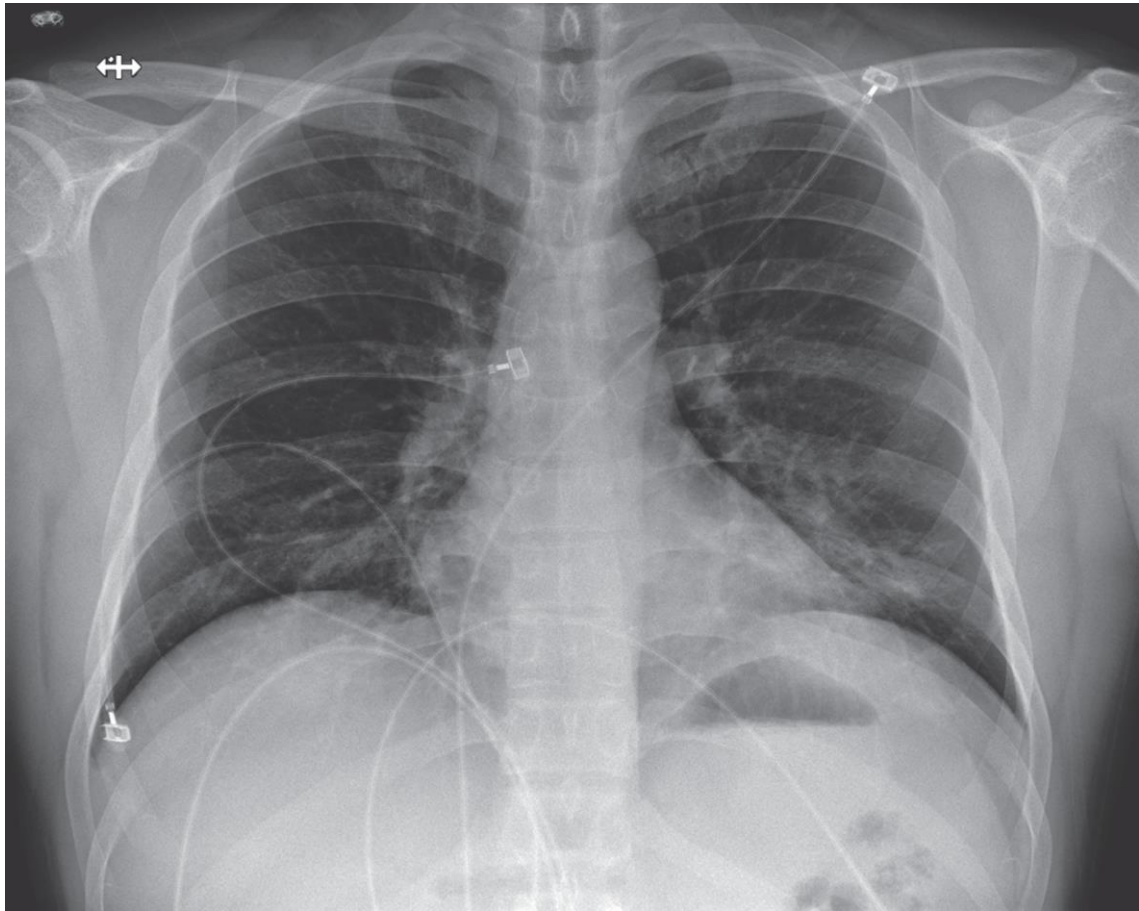


Figure 4. Posteroanterior Chest Radiograph, January 24, 2020 (Illness Day 9, Hospital Day 5).

Increasing left basilar opacity (不透明) was visible, arousing concern about pneumonia.
入院 5 日、左下葉に肺炎像あり。

酸素飽和度は 90%であった。

入院第 6 病日より 2 リッターの酸素開始。院内感染を考慮し、バンコマイシンとセフェム系抗生剤の投与を開始した。

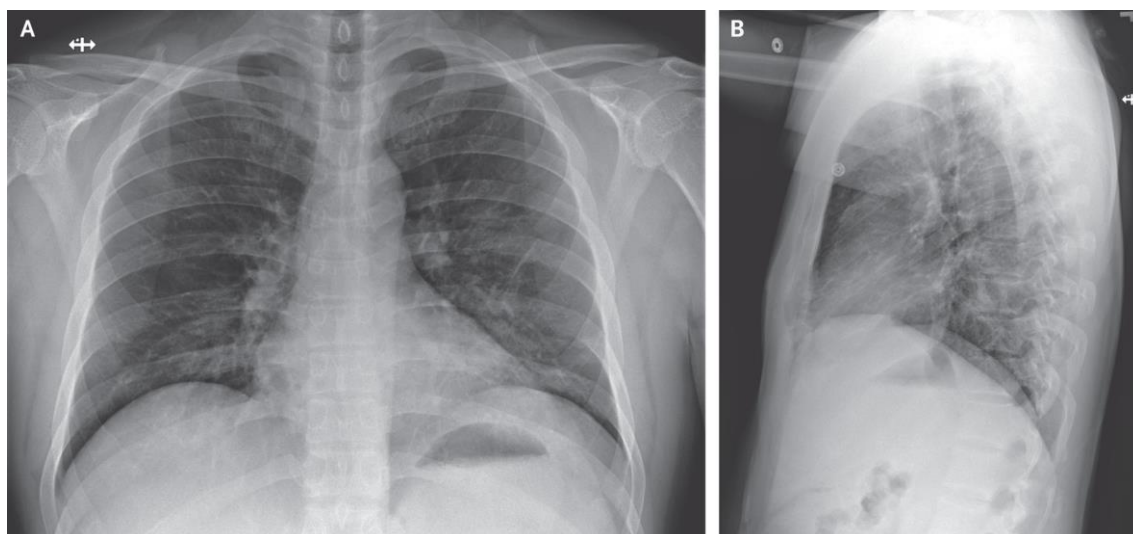


Figure 5. Anteroposterior and Lateral Chest Radiographs, January 26, 2020 (Illness Day 10, Hospital Day 6).

Stable streaky opacities in the lung bases were visible, indicating likely atypical pneumonia; the opacities have steadily increased in density over time.

入院第 6 病日において、両肺下部に線状の陰影を認め、非定型肺炎と合致した。両側にラ音を聴取した。胸部レントゲン写真所見から考えて酸素を投与しているが、発熱の持続、ウイルスの持続的検知、重症肺炎の報告から考えて抗ウイルス薬を試験的に投与してみることとした。第 7 病日より Remdesivir を静脈投与し、特に有害事象は発生しなかった。MRSA が陰性であったことから、バンコマイシンは第 7 病日夜より中止し、セフェム系抗生剤は翌日より中止した。

第 8 病日より患者の臨床症状は改善した。酸素投与は中止。酸素飽和度 96%。両側の入陰影は消失した。食欲は改善し、乾性咳嗽、鼻水以外の症状は消失した。1 月 30 日、患者は入院中であるが、熱もなく咳以外の症状は落ち着いてきた。

患者の初期症状は軽かったが、ウイルスはしっかり検知された。

患者は海鮮市場、医療機関、武漢で症状のある人のもとを訪れていない。

1 月 30 日まで二次感染をだしていない。

中国では重症肺炎、呼吸不全、ARDS、心傷害、死亡といった合併症が多く報じられている。これらのケースは肺炎の診断がベースにあるため、より重大な結果にバイアスをもってつながらる。

この患者は軽度の咳嗽、間欠的微熱、発症 4 日目は肺炎の影はみられなかった。しかし、発症 9 日目には肺炎に進展した。これらの発症初期にみられた症状は普通の風邪、特に冬においては鑑別が難しい。

本症例は 9 日目に肺炎に進展したが、8 日目に呼吸困難が出現する報告と合致する。

Later onset of dyspnea at a median of 8 days from onset