

<特集「COVID-19 パンデミック発生期の教訓と次世代への提言①」>

新型コロナウイルス感染症の臨床像・治療の現状と 今後の課題，当院における取り組み

山本 千恵^{*1,2}，貫井 陽子²，高山 浩一¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態感染制御・検査医学

Clinical Features and Treatment of Coronavirus Disease 2019: Current Status and Future Challenges, and Initiatives at University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

Chie Yamamoto^{1,2}, Yoko Nukui² and Koichi Takayama¹

¹*Department of Pulmonary Medicine,*

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²*Department of Infection Control and Laboratory Medicine,*

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019: COVID-19）の流行開始から約5年が経過した。2023年5月にWHOによる緊急事態宣言が終了され、本邦でも五類移行などにより各種感染対策が緩和された。しかし免疫逃避の強い新規の変異株の流行などにより実際には真の収束には程遠い状態である。治療の進歩やワクチン、流行株の変化などにより致死率は低下した一方、免疫不全などの基礎疾患を有する患者によっては未だに脅威である。さらに罹患後長期にわたり深刻な影響を及ぼす後遺症についても徐々に明らかとなっている。本稿では主としてオミクロン株流行以降のCOVID-19の臨床像、治療の現状と後遺症を含めた今後の課題、これまでの当院における診療面での取り組みについて言及する。

キーワード：新型コロナウイルス感染症，臨床像，薬物治療，今後の課題。

Abstract

Approximately 5 years have passed since the declaration of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. The emergency declaration by the World Health Organization ended in May 2023, and various infection control measures have been eased. However, because of the emergence of new mutant strains with strong immune defenses, the actual situation is far from being truly under control. Although advances in treatment, vaccines, and changes in strains have reduced the mortality rate, it remains a threat to patients with underlying diseases, such as those who are immuno-

令和6年10月21日受付 令和6年10月25日受理

*連絡先 山本千恵 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

chiepon@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.12.783

compromised. Furthermore, the long COVID, which can have serious long-term consequences after the disease, are gradually becoming clear. In this article, we mainly discuss the clinical features and treatment of COVID-19 since the Omicron era, the current status, future issues including long COVID, and the efforts made so far in our hospital, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, in terms of medical care.

Key Words: COVID-19, Clinical presentation, Pharmacotherapy, Future challenges.

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) の流行が始まり約5年が経過した。これまでに全世界で少なくとも7億7630万人以上が罹患し、706万人以上が死亡、本邦でも2023年5月8日の五類移行までに約3353万人が罹患し、約7万人が死亡している¹⁾²⁾。ただしこれらは本邦も含め多くの国や地域で全数報告が終了した後の数値であり、実際にはさらに多くの罹患患者、死者があると推定される。2023年5月には世界保健機関 (WHO) により COVID-19 に関する「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」(PHEIC) の終了が宣言され、各種感染対策が緩和され人流も再開された。一方で2024年7月には本邦における入院患者数が1万8千人以上となり、五類移行後最多となった²⁾。新規の変異株の出現は止まらず、さらに罹患後長期間にわたり深刻な影響を及ぼす後遺症なども明らかになりつつある。このように COVID-19 は真の収束には程遠く、引き続き我々が対峙すべき課題である。今回は主としてオミクロン株流行以降の COVID-19 の臨床像、薬物治療を中心に現状と課題、および当院における取り組みを紹介する。

臨床像

1. 潜伏期間、重症化までの期間

オミクロン株の潜伏期間は1~7日 (中央値2~3日) とされ、アルファ株やデルタ株と比較し短縮している³⁾⁴⁾。2024年10月現在本邦で流行中の KP3 系統についても、これまでに流行したオミクロン株の亜系統と比較し増殖スピードが速いことから、さらなる短縮の可能性が指摘されている⁵⁾。発症から重症化までの期

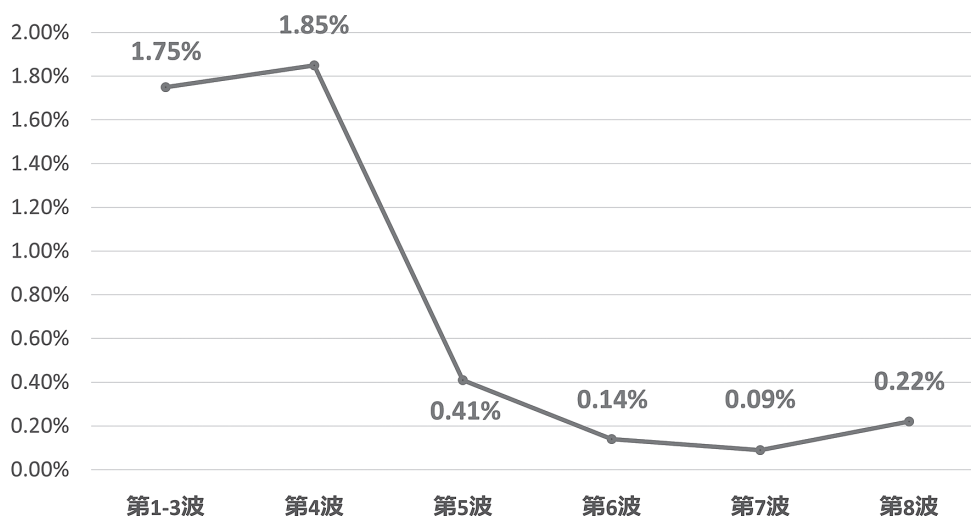
間は従来7~10日程度であったが、国内でのオミクロン株流行期 (2021年12月~2023年5月) の報告によると発症から重症化、死亡までがそれぞれ3日、7日 (中央値) と大幅に短縮している⁶⁾。重症化、死亡リスクが高い例では発症後早期の経過に注意を払う必要がある。

2. 症状

国内でのオミクロン株流行期 (2022年4月~9月) の報告によると、主な症状の頻度は咳嗽 (62.7%)、咽頭痛 (60.7%)、鼻汁 (44.3%)、発熱 (38.8%) と上気道症状が主体であった。一方嗅覚・味覚障害の合併は3.7%に過ぎず、従来株と比較し大幅に減少傾向であった。また65歳以上の高齢者においては呼吸困難や38℃以上の発熱、経口摂取不良や強い倦怠感など、上気道症状以外の全身症状と重症化との関連が示唆されており⁷⁾、抗ウイルス薬や入院適応の参考とされたい。

3. 重症化/致死率とそのリスク因子

治療方法の確立やワクチン、流行株の変化などにより、重症化/致死率ともに低下傾向である。米国 Johns Hopkins 大学のデータを基にした解析によると、2020年冬から2022年夏にかけて COVID-19 の致死率は全世界、および本邦でそれぞれ96.8%、98.4%低下している⁸⁾。厚生労働省のオープンデータに基づいた本邦における COVID-19 の致死率の推移を図1に示す。2021年春の第4波 (アルファ株流行期) が1.85%と最も高く、五類移行前の第8波 (BA.5 系統流行期) には0.22%に低下した⁹⁾。しかし免疫不全をはじめとした基礎疾患を有する患者の重症化、致死率は未だに高く、オミクロン株流行下、ワクチンを3回以上接種した場合においても免疫不全者の重症化率は非免疫不全者の15.8倍とされる¹⁰⁾。さらに日本透析学会による



参考文献9をもとに作成

図1 本邦における COVID-19 の致死率の推移

と、本邦における透析患者の COVID-19 による致死率は第 7, 8, 9 波でそれぞれ 2.2%, 2.9%, 2.3% であり、全体の約 10 倍程度と高い水準であり、五類移行後の第 9 波においても低下傾向を示していない¹¹⁾。表 1 にこれまでに報告されている重症化リスク因子を示す¹²⁾。この中でもとくに固形臓器移植後、骨髄移植後、免疫抑制剤の使用、慢性腎臓病、造血器腫瘍などの重症化/死亡リスクが高いとされる¹³⁾。リスク因子の重複にも注意が必要であり、オミクロン株流行前の報告であるが、65 歳以上、男性、2 型糖尿病、肥満に全て該当する場合は該当しない群と比較し入院リスクが約 19 倍上昇するとされる¹⁴⁾。なお本邦におけるオミクロン株流行期(2021 年 12 月~2023 年 5 月)の解析では、重症例、死亡例の年齢中央値はそれぞれ 72 歳、86 歳であった。重症例では高血圧、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病を有する割合が高く、死亡例は 90% 以上が 70 歳以上であり、悪性腫瘍の合併例が多かった⁶⁾。これら重症化/死亡リスクが高い基礎疾患を有する例、リスクが重複する例には発症早期から抗ウイルス薬の投与を考慮すべきである。

4. ウイルス排泄期間

一般的には発症前から発症後 5~10 日間程度とされる¹⁵⁾。固形臓器移植後、B 細胞除去療法(抗 CD20 抗体製剤を含む)、造血幹細胞移植後など高度免疫不全者での長期間にわたるウイルス排泄の遷延が報告されており、感染対策上の問題となる場合がある¹⁶⁻¹⁸⁾。

COVID-19 の薬物治療

COVID-19 は発症からの時期により主な病態が異なり、それを考慮し薬物治療を検討する。これについてはオミクロン株流行以降も大きく変わっていない。発症早期のウイルス増殖期には主に抗ウイルス薬を投与し、発症後期のいわゆる“サイトカインストーム期”には適切に対象を選び免疫抑制・調整薬を投与する。

1. 抗ウイルス薬

2024 年 10 月時点における本邦で使用可能な抗ウイルス薬とその特徴を表 2 に示す。基本的に発症早期かつ軽症例において適応となるが、レムデシビルのみ中等症以上、発症早期以降も適応となる。以下にオミクロン株流行下、ワクチン接種後の各薬剤の有効性について紹介す

表1 現在までに報告されている重症化リスク因子一覧

		エビデンスレベル	
		高	低
悪性腫瘍	悪性腫瘍（血液腫瘍を含む）		
代謝疾患	1型および2型糖尿病	肥満（ $25 \leq \text{BMI} < 30$ ）	
	肥満（ $\text{BMI} \geq 30$ ）		
心血管疾患	脳血管疾患		高血圧症
	心不全		
	虚血性心疾患		
	心筋症		
	間質性肺疾患		気管支肺異形成
呼吸器疾患	肺塞栓症		
	肺高血圧症		
	気管支喘息		
	気管支拡張症		
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）		
肝疾患	結核		
	嚢胞性線維症		
	肝硬変		B型肝炎
	非アルコール性脂肪肝		C型肝炎
腎疾患	アルコール性肝障害		
	自己免疫性肝炎		
精神神経疾患	慢性腎臓病（透析患者）		
	気分障害	薬物中毒	
運動不足	統合失調症		
	認知症		
妊娠	運動不足		
	妊娠・産褥		
喫煙	喫煙（現在および過去）		
	小児	基礎疾患のある小児	
遺伝性疾患	ダウン症候群	鎌状赤血球症	$\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症
	HIV感染症		サラセミア
免疫不全	臓器移植・幹細胞移植		
	ステロイド等の免疫抑制剤の投与		
	原発性免疫不全症候群		

参考文献12をもとに作成、一部改変

る。ニルマトレルビル／リトナビルについては、複数の報告で高齢者や基礎疾患を有する患者を中心に入院または死亡率を有意に低下させており、発症5日以内に投与された場合の推定有効

率は79.6%とするものもある¹⁹⁾²⁰⁾。レムデシビルも免疫不全者を中心とした重症化リスクの高い患者において入院または死亡リスクを84%減少させ、BQ.1/BQ.1.1/XBB.1.5系統の流行

表2 本邦で使用可能な抗ウイルス薬一覧 (2024年10月現在)

薬剤名 (商品名)	重症化リスクによる 適応の有無	対象年齢など	投与方法	腎機能正常な成人における 用法用量	推奨される 投与開始時期	併用注意・禁忌薬	腎機能による制限	妊婦への投与	オミクロン株流行期以降 に確認された効果
ニルマトレルビル/ リトナビル (パキロビット)	重症化リスクに 該当する患者のみ 投与可	成人 12歳以上かつ体重40kg 以上の小児	内服	300mg/100mg 1日2回 5日間内服	発症後5日以内	多数あり (CYP3Aを介 する薬物相互作用あ り)	eGFR<30ml/minでは推 奨されない	有益性投与	高齢者や基礎疾患を有する患者を中心に 入院または死亡率を有意に低下 ¹⁹⁾ 発症早期 (5日以内) に投与された場合の 推定有効率は79.6% ²⁰⁾ 免疫不全を中心とした重症化リスク群で 入院または死亡リスクを84%減少 ²¹⁾ BQ1/BQ.1.1/XBB.1.5系統流行期を含む 期間でも高リスク群における入院を有意 に減少 ²²⁾ 重症化リスクの高いワクチン接種者にお いて入院または死亡を減少させず ²³⁾ 死亡を減らしたが入院は減少せず ²⁴⁾
レムデシビル (ベクラー)	重症化リスクに 該当する患者のみ 投与可	成人 体重3.5kg以上の小児	点滴静注	初日: 200mg 1日1回 2~3日目: 100mg 1日1回 合計5日間点滴静注 中等症以上では5~10日間	発症7日以内 (中等症以上では 制限なし)	併用禁忌: 記載なし 併用注意: クロロキ ン、ヒドロキシクロク キン、シクロスポリン	eGFR<30ml/minでは有 益性投与 ※米国では制限なし	有益性投与	重症化リスクの高いワクチン接種者にお いて入院または死亡を減少させず ²⁵⁾ 死亡を減らしたが入院は減少せず ²⁶⁾
モルヌピラビル (ラガブリオ)	重症化リスクに 該当する患者のみ 投与可	18歳以上	内服	800mg 1日2回 5日間内服	発症5日以内	記載なし	制限なし	禁忌 投与中及び最終投与後4 日間は避妊が必要	重症化リスクの高いワクチン接種者にお いて入院または死亡を減少させず ²⁷⁾ 死亡を減らしたが入院は減少せず ²⁸⁾
エンソントレレビル (ゾコバ)	重症化リスクに該当 する患者、該当しない 患者いずれも投与可	成人 12歳以上の小児	内服	初日: 375mg 1日1回 2~5日目: 125mg 1日1回 合計5日間内服	発症3日以内	多数あり (CYP3Aを介 する薬物相互作用あ り)	eGFR<30ml/minでは有 益性投与 腎機能障害 or 肝機能障 害ありかつかつコルヒチン投 与中は禁忌	禁忌 投与中及び最終投与後 14日間は避妊が必要	発症早期 (3日以内) に投与された群にお いて主要症状が回復するまでの時間を24 時間短縮 ²⁹⁾

※薬剤添付文書 (2024年10月現在) および参考文献19-24, 26をもとに作成

期を含めた期間においても高リスク群における入院を有意に減少させた (調整ハザード比 0.39, 95% Confidence Interval [CI] 0.23-0.67, p<0.001)²¹⁾²²⁾. 一方モルヌピラビルは重症化リスクの高いワクチン接種者において入院または死亡を減らさず、または死亡を減らしたものの入院は減少させなかったとする報告がある²³⁾²⁴⁾. ただし75歳以上でワクチン接種が不十分である患者に対しては入院、死亡を減少させる可能性が示唆されており²⁵⁾, これらに該当する例で他薬剤が使用できない場合などに選択肢となりうる. エンソントレレビルは発症早期 (3日以内) に投与された群において症状が回復するまでの時間を24時間早めた²⁶⁾. 重症化抑制効果については、国内のレセプトデータを基にした後ろ向き研究で有効性を示す報告があるものの、さらなる検討が必要と考える²⁷⁾.

2. 免疫抑制・調整薬

こちらはオミクロン株流行以降も大きく変更はない. 対象は基本的に低酸素血症を呈する例 (中等症Ⅱ以上) である. 低酸素血症を呈するCOVID-19症例において、デキサメタゾン6mg/日10日間までの投与が有意な死亡率低下を示し、とくにその効果は侵襲的人工呼吸管理を要する患者で最大となる. 一方で低酸素血症を認めない群、および発症早期に投与された群においては予後改善効果を示さず、さらに抗ウイルス薬を併用せずステロイド単独で治療、または抗ウイルス薬よりも先にステロイドを投与した群では逆に予後を悪化させる可能性が指摘されている²⁸⁻³⁰⁾. このため対象や投与タイミング、抗ウイルス薬と投与順に注意が必要である. ステロイドパルス療法については侵襲性人工呼吸管理を要する例でのステロイドパルス療法による死亡率の低下が報告されている一方、その他の群では逆に死亡率を上昇させ、かつCOVID-19以外の感染による肺炎や高血糖を増加させている³¹⁾³²⁾. 統一された見解はないが、現時点では少なくとも侵襲的人工呼吸管理を要さない例では避け、要する例では基礎疾患や発症からの時期などを踏まえて個別に検討するのが妥当と考える. その他の免疫調整薬として

JAK 阻害剤であるバリシチニブ、抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブが使用可能である。バリシチニブは原則レムデシビルとの併用が必要であり、腎機能により用法用量の調節、投与中の血栓塞栓予防に留意する。またトシリズマブはステロイド非併用群においては逆に死亡率の上昇を認めており、原則ステロイドと併用する³³⁾。

3. 抗凝固療法

呼吸不全合併例、重症例が血栓リスクとなり、抗凝固療法が推奨される。また男性、ADL 不良、D ダイマーが正常上限の 3~4 倍以上となるような症例においても抗凝固療法を考慮する¹²⁾。未分化ヘパリンの投与量は確立されていない。重症例に対し治療量が予後を改善させるか否かについては意見が分かれており、かつ日本人を含むアジア人は欧米人と比較し COVID-19 による血栓症の合併頻度が低く³⁴⁾、抗凝固療法による出血リスクが高いことに注意する³⁵⁾。本邦の診療の手引きでは低用量（1 万単位/日または 200 単位/kg/日）からの投与開始、適宜 APTT などによる調整が提案されている¹²⁾。なお元々投与されていた抗凝固薬を中止する必要

はない。

4. 中和抗体薬

2024 年 10 月現在本邦ではカシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ、チキサゲビマブ/シルガビマブの 3 剤が特例承認されている。ただしオミクロン株流行期は BA.1 や BA.2 系統を除きはほぼ全ての系統でこれらの中和抗体薬の作用が減弱しているとされ³⁶⁾、現在は抗ウイルス薬を優先して使用する。

5. 免疫不全患者における薬物治療

抗 CD20 抗体などによる B 細胞除去療法、キメラ抗原受容体 T 細胞療法、造血幹細胞移植後などの血液腫瘍患者、固形臓器移植後、原発性免疫不全患者を含む高度免疫不全者において、長期間にわたってウイルス排泄が遷延するだけでなく、一度軽快した肺炎が再燃するなど非典型的な経過を辿る場合がある¹⁸⁾。これらに対する治療方針は確立していない。抗ウイルス薬の長期投与、複数回の抗ウイルス薬の投与、2 種類の抗ウイルス薬の併用、回復者血漿、免疫グロブリンなどによるウイルス排泄の長期化予防または患者の軽快が報告されているが¹⁶⁾¹⁷⁾³⁷⁻⁴⁰⁾、いずれも Case report または Case series

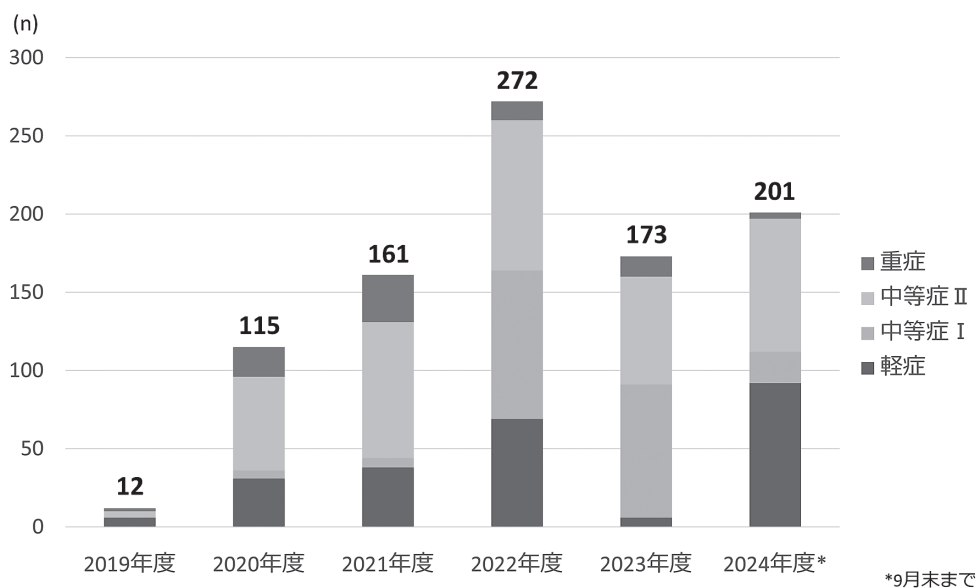


図2 京都府立医科大学附属病院における年度別の COVID-19 入院患者数の推移（疑似症や既感染と判断された症例は除く）

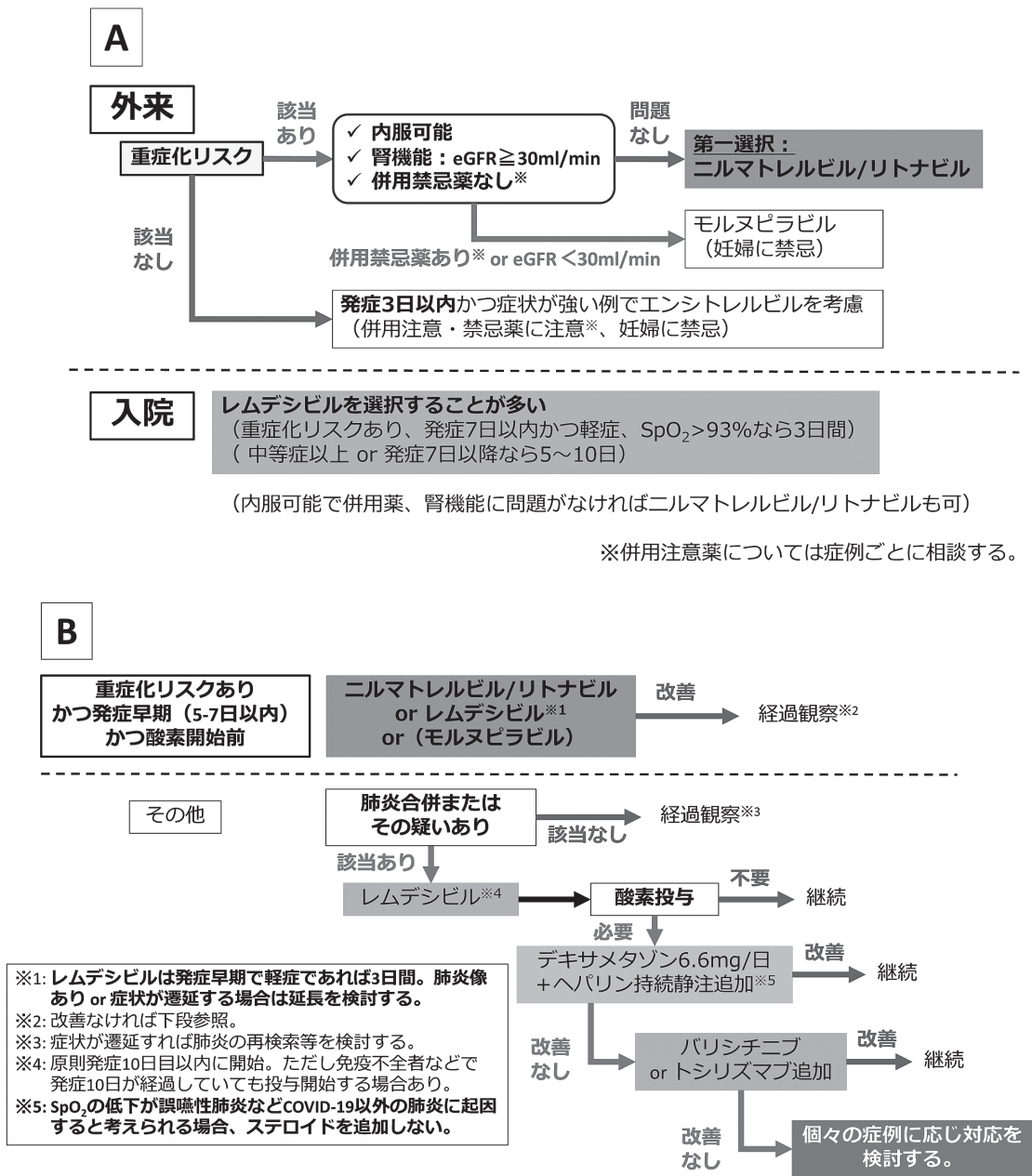


図3 京都市立医科大学附属病院「COVID-19 薬物治療のめやす」(一部抜粋, 改変あり)
 (A) 抗ウイルス薬選択のフロー (B) 免疫抑制・調整薬を含む薬物治療全体のフロー

に留まり、今後のさらなる検討が望まれる。

罹患後症状 (いわゆる後遺症)

COVID-19 罹患後に疲労感・倦怠感, 息切れ,

記憶障害, 集中力低下, 睡眠障害などさまざまな症状が遷延する場合がある。本邦におけるオミクロン株流行期の20~69歳を対象とした研究では、感染後2ヶ月時点での罹患後症状の合

併頻度は11.8%であり、罹患後症状を有する患者の8.5%が感染から約半年が経過後も日常生活に深刻な支障があると回答している⁴¹⁾。健康な若年ボランティアを対象とした研究においても、COVID-19が軽症であっても罹患後1年にわたり認知機能、とくに記憶とタスクの実行能力が有意に低下するという報告もあり⁴²⁾、働く世代の我々においても決して他人事ではない。またCOVID-19罹患後3年は急性心筋梗塞、脳血管障害、死亡などの主要血管イベントのリスクが全体で2倍、入院症例においては3.85倍高まり、COVID-19罹患が糖尿病などの心血管リスクと並ぶ強力な心血管疾患のリスク因子になりうるとする報告もある⁴³⁾。これらの発症機序は不明であるが、ウイルスの持続感染、自己免疫機序、微小血栓、腸内細菌叢の変化などが推定されている⁴⁴⁾。現時点で確立された治療はなく、今後のさらなる検討が切に望まれる。

当院における取り組み

1. これまでの入院患者数

2024年9月末までの当院の年度別の入院患者数を図2に示す。これまで軽症例242名、中等症Ⅰ211名、中等症Ⅱ401名、重症80名、計934名が入院し、うち49名が死亡退院した。

2. 診療体制

当初はC2病舎(現EICU)、D3病舎、E5病舎、救急医療部/救急医療科、集中治療部、総合診療科、感染症科を中心に入院管理を行っていたが、2023年10月からはCOVID-19専用病棟を廃止し、入院主科も基本的に各診療科に移行、各一般病棟で感染対策のうへCOVID-19診療を継続している。重症例については各診療科と感染症科、救急医療部/救急医療科、集中治療部、EICUなどが引き続き連携し対応にあたっている。

3. 当院における薬物療法の実際

院内マニュアル「COVID-19薬物治療のめやす」を作成し、電子カルテ上に掲載し全職員が常時閲覧可能な状態としている。図3にその一部を紹介する。各薬剤の適応は基本的に前述の通りだが、肺炎および呼吸不全を合併している例であっても、呼吸不全の主な要因が誤嚥性肺炎などCOVID-19による肺炎以外であると考えられる場合にはステロイドを含めた免疫抑制・調整薬を投与していない。ステロイドパルス療法を行うことは少なく、侵襲的人工呼吸管理を要する例などでは一般的な急性呼吸窮迫症候群に準じた量(例:mPSL1~2mg/kg/日、ヒドロコルチゾン200mg/日またはデキサメタゾン20mg/日程度から開始し漸減、終了など)⁴⁵⁾を投与している。背景肺に間質性肺炎を有し、急性増悪を疑う例などでは個別に検討しているが、発症後早期の例では極力避けている。いずれも判断に悩む場合は主科と感染症科が連携し診療に当たっている。

おわりに

COVID-19に対する各種感染対策が緩和され、治療の進歩や流行株の変化などにより重症化、致死率は低下傾向にある。ただし免疫不全など基礎疾患を有する者にとっては未だに脅威であり、後遺症による深刻な影響も懸念される。引き続き疫学や臨床像、治療方針などを把握したうえで対応にあたる必要がある。

謝辞

当院がこれまでCOVID-19の診療を継続してこられたのは、ひとえに関係いただいた全ての皆様のご協力のおかげです。著者一同、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

著者一同、開示すべき利益相反はない。

文 献

1) World Health Organization (WHO), Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological Updates and

Monthly Operational Updates <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>

- situation-reports (最終アクセス:2024年10月15日)
- 2) 厚生労働省ホームページ 新型コロナウイルス感染症について 新型コロナウイルス感染症の国内発生状況等について https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1 (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 3) 国立感染症研究所ホームページ SARS-CoV-2の変異株 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) の潜伏期間の推定: 暫定報告 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10903-b11529-period.html> (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 4) Galmiche S, Cortier T, Charmet T, et al. SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe*, 4: e409-e417, 2023.
 - 5) Kaku Y, Yo MS, Tolentino JE, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3, LB.1, and KP.2.3 variants. *Lancet Infect Dis*, 24: e482-e483, 2024.
 - 6) 国立感染症研究所感染症疫学センター第六室 新型コロナウイルス感染症対策本部 新型コロナウイルス感染症重症例および死亡例の疫学像と死因, 重症化に関連する因子 https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/PDF/covid_severe_death_2.pdf (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 7) Nakakubo S, Kishida N, Okuda K, et al. Associations of COVID-19 symptoms with omicron subvariants BA.2 and BA.5, host status, and clinical outcomes in Japan: a registry-based observational study. *Lancet Infect Dis*, 23: 1244-1256, 2023.
 - 8) Horita N, Fukumoto T. Global case fatality rate from COVID-19 has decreased by 96.8% during 2.5 years of the pandemic. *J Med Virol*, 95: e28231, 2023.
 - 9) 厚生労働省ホームページ データからわかる新型コロナウイルス感染症情報 <https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html> (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 10) Bahremand T, Yao JA, Mill C, Piszczek J, Grant JM, Smolina K. COVID-19 hospitalisations in immunocompromised individuals in the Omicron era: a population-based observational study using surveillance data in British Columbia, Canada. *Lancet Reg Health Am*, 20: 100461, 2023.
 - 11) 日本透析医会 新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ オミクロン株 XBB 系統流行後の透析患者における重症度と致死率について https://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20230922_Providing_medicalcare_dialysispatients.pdf (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 12) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第10.1版 <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 13) Agrawal U, Bedston S, McCowan C. et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet*, 400: 1305-1320, 2022.
 - 14) Ando W, Horii T, Uematsu T, Hanaki H, Atsuda K, Otori K. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Sci Rep*, 11: 17968, 2021.
 - 15) 国立感染症研究所ホームページ SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第1報): 感染性持続期間の検討 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10880-covid19-66.html> (最終アクセス:2024年10月15日)
 - 16) Yamamoto C, Taniguchi M, Furukawa K. et al. Nirmatrelvir Resistance in an Immunocompromised Patient with Persistent Coronavirus Disease 2019. *Viruses* 2024; 16: 718.
 - 17) Tanino Y, Nishioka K, Yamamoto C. et al. Emergence of SARS-CoV-2 with Dual-Drug Resistant Mutations During a Long-Term Infection in a Kidney Transplant Recipient. *Infect Drug Resist*, 17: 531-541, 2024.
 - 18) Machkovech HM, Hahn AM, Garonzik Wang JG. Et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: significance and implications. *Lancet Infect Dis*, 24: e453-e462, 2024.
 - 19) Cruciani M, Pati I, Masiello F, Pupella S, Angelis VD. Nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19: an overview of systematic reviews. *J Antimicrob Chemother*, 79: 477-497, 2024.
 - 20) Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. *Lancet Infect Dis*, 23: 806-815, 2023.
 - 21) Rajme-López S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*, 9: ofac502, 2022.

- 22) Molina KC, Webb BJ, Kennerley V, et al. Real-world evaluation of early remdesivir in high-risk COVID-19 outpatients during Omicron including BQ.1/BQ.1.1/XBB.1.5. *BMC Infect Dis*, 24: 802, 2024.
- 23) Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA. et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*, 28; 401: 281-293, 2023.
- 24) Wong CKH, Au ICH, Lau KTH, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*, 400: 1213-1222, 2022.
- 25) Najjar-Debbiny, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Molnupiravir in High-Risk Patients: A Propensity Score Matched Analysis. *Clin Infect Dis*, 76: 453-460, 2023.
- 26) Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y. et al. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 7: e2354991, 2024.
- 27) Takazono T, Fujita S, Komeda T. et al. Real-World Effectiveness of Ensitrelvir in Reducing Severe Outcomes in Outpatients at High Risk for COVID-19. *Infect Dis Ther*, 13: 1821-1833, 2024.
- 28) Horby P, Lim WS, Emberson JR. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384: 693-704, 2021.
- 29) Wong CKH, Lau KTK, Au ICH. et al. Optimal Timing of Remdesivir Initiation in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Administered With Dexamethasone. *Clin Infect Dis*, 75: e499-e508, 2022.
- 30) Shionoya Y, Taniguchi T, Kasai H. et al. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *PLoS One*, 16: e0256977, 2021.
- 31) Moromizato T, Sakaniwa R, Tokuda Y, Taniguchi K, Kenji Shibuya. Intravenous methylprednisolone pulse therapy and the risk of in-hospital mortality among acute COVID-19 patients: Nationwide clinical cohort study. *Crit Care*, 27: 53, 2023.
- 32) RECOVERY Collaborative Group. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 401: 1499-1507, 2023.
- 33) Shankar-Hari M1 2, Vale CL, Godolphin PJ. et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 326: 499-518, 2021.
- 34) Yamashita Y, Hara N, Obana M. et al. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan-A Case Series Study. *Circ J*, 85: 309-313, 2021.
- 35) Chiang CE, Wang KL, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*, 111: 789-797, 2014.
- 36) Planas D, Bruel T, Staropoli I. et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6, and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *Nat Commun*, 14: 824, 2023.
- 37) Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C. et al. Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*, 77: 280-286, 2023.
- 38) Orth HM, Flasshove C, Berger M. et al. Early combination therapy of COVID-19 in high-risk patients. *Infection*, 52: 877-889, 2024.
- 39) Huygens S, Gharbharan A, Serroukh Y. et al. High-titer convalescent plasma plus nirmatrelvir/ritonavir treatment for non-resolving COVID-19 in six immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*, 78: 1644-1648, 2023.
- 40) Maruki T, Nomoto H, Iwamoto N. et al. Successful management of persistent COVID-19 using combination antiviral therapy (nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir) and intravenous immunoglobulin transfusion in an immunocompromised host who had received CD20 depleting therapy for follicular lymphoma. *J Infect Chemother*, 30: 793-795, 2024.
- 41) Iba A, Hosozawa M, Hori M. et al. Prevalence of and Risk Factors for Post-COVID-19 Condition during Omicron BA.5-Dominant Wave, Japan. *Emerg In-*

- fect Dis, 30: 1380-1389, 2024.
- 42) Trender W, Hellyer PJ, Killingley B. et al. Changes in memory and cognition during the SARS-CoV-2 human challenge study. *eClinicalMedicine*, 76: 102842, 2024.
- 43) Hilser JR, Spencer NJ, Afshari K. et al. COVID-19 Is a Coronary Artery Disease Risk Equivalent and Exhibits a Genetic Interaction With ABO Blood Type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024 Oct 9. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321001. Online ahead of print.
- 44) Peluso MJ, Deeks SG. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell*, 187: 5500-5529, 2024.
- 45) Sinha S, Patnaik R, Behera S. et al. Steroids in acute respiratory distress syndrome: A panacea or still a puzzle? *World J Crit Care Med*, 13: 91225, 2024.

著者プロフィール



山本 千恵 Chie Yamamoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学／同分子病態感染制御・検査医学教室・助教

略 歴：2010年3月 愛媛大学医学部医学科卒業

2010年4月 愛媛大学医学部附属病院 初期研修医

2012年3月 愛媛大学医学部 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座

2013年4月 愛媛県立中央病院 呼吸器内科

2014年3月 愛媛大学医学部 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座

2016年4月 京都第二赤十字病院 呼吸器内科

2018年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

2019年3月 市立福知山市民病院 呼吸器内科

2022年4月～現職

専門分野：感染症，呼吸器内科学

- 主な業績：1. Yamamoto C, Taniguchi M, Furukawa K, Inaba T, Niiyama Y, Ide D, Mizutani S, Kuroda J, Tanino Y, Nishioka K, Watanabe Y, Takayama K, Nakaya T, Nukui Y. Nirmatrelvir Resistance in an Immunocompromised Patient with Persistent Coronavirus Disease 2019. *Viruses*, **16**: 718, 2024.
2. Yamamoto C, Nukui Y, Furukawa K, Taniguchi M, Yamano T, Inaba T, Kikai R, Tanino Y, Yamada Y, Teramukai S, Takayama K. SARS-CoV-2 RT-PCR as a universal screening on planned admission in asymptomatic patients. *J Infect Chemother*, **30**: 668-671, 2024.
3. Tanino Y, Nishioka K, Yamamoto C, Watanabe Y, Daidoji T, Kawamoto M, Uda S, Kirito S, Nakagawa Y, Kasamatsu Y, Kawahara Y, Sakai Y, Nobori S, Inaba T, Ota B, Fujita N, Hoshino A, Nukui Y, Nakaya T. Emergence of SARS-CoV-2 with Dual-Drug Resistant Mutations During a Long-Term Infection in a Kidney Transplant Recipient. *Infect Drug Resist*, **17**: 531-541, 2024.