

●原 著

当院で入院加療した新型コロナウイルス感染症患者の臨床像： 第1波と第2波の比較

藤井健太郎^a 中村 守男^{b,*} 丸木 孟知^c 土屋 悠海^c 伊藤 航人^c
谷山 大輔^c 関根 和彦^d 石井 誠^e 福永 興壺^e 菊池 隆秀^f

要旨：当院の新型コロナウイルス感染症の診療状況について4月前後の第1波と6月以降の第2波で比較検討し、第2波で致死率が低下し重症化が抑制されていた。重症化マーカーである白血球数、CRP、フェリチン、LDH、D-dimerは酸素吸入を要する中等症・重症群で有意な上昇を認め、第2波では一部は有意な低下を呈したが、第1波と同等に高値である群が存在した。第2波では軽症から中等症への悪化は抑制されていないが、中等症から重症への悪化が抑制されており、レムデシビル (remdesivir) やデキサメタゾン (dexamethasone) などの治療の早期介入が寄与している可能性が考えられた。

キーワード：新型コロナウイルス、新型コロナウイルス感染症、第1波と第2波
Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2),
Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Surge 1 and surge 2

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は、2019年12月に中国湖北省武漢市より報告された新興感染症¹⁾であり、severe acute respiratory syndrome (SARS) や Middle East respiratory syndrome (MERS) の病原体と同じβコロナウイルスに分類される severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) による感染症と定義され、ヒト-ヒト感染によって多くの国と地域で患者の増加傾向が続いている。

わが国では2020年1月に初めて感染患者が確認された後、4月以降急激な感染者数の増加を認め、1日あたりの新規感染者数がわが国全体で700人前後となった。その

後緊急事態宣言の発出と外出自粛により、2020年4月下旬をピークとして感染者数は減少に転じ、5月下旬において1日あたりの新規感染者数は20人前後まで低下した。しかし6月下旬頃より、若年層を中心に感染が再拡大し、1日あたり最大で1,000人前後の新規感染者が報告された。その後緩やかな減少傾向に転じ、2020年10月末で1日あたり400人前後の新規感染者が報告されている。

このように2020年のわが国におけるSARS-CoV-2による感染拡大は2峰性を呈しており、欧州や米国においても同様の傾向がみられる。わが国では一般に4月上旬を第1波、6月以降の感染を第2波と呼称されることが多い。米国ヒューストン都市部では、第1波と比較し第2波において致死率が低下、重症化の抑制が指摘されており²⁾、わが国においても同様に死亡率の低下が指摘されている³⁾。その理由として、SARS-CoV-2検査体制の充実により第1波では見逃されていた軽症者の診断が増加し、第2波では入院時の症状が軽い傾向にあること³⁾や、疾患に関する理解を通じて高リスク患者や高齢者の外出控えにより重症化症例が減少した可能性が指摘されている。また、COVID-19に対応するための病床、医療資源の確保が進んだことや、デキサメタゾン (dexamethasone)⁴⁾およびレムデシビル (remdesivir)⁵⁾などが臨床現場で積極的に用いられるようになったことも関与していると考えられる。しかし、第1波と第2波のCOVID-19確定患者の背景や臨床的特徴の違いについて、統計学的な検証は十分にされていない。そこで本研究では、東京都済生会中央

連絡先：中村 守男

〒108-0073 東京都港区三田1-4-17

^a 東京都済生会中央病院腎臓内科

^b 同 呼吸器内科

^c 同 総合診療・感染症内科

^d 同 救命救急センター

^e 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

^f 東京都済生会中央病院血液内科

*現所属：独立行政法人国立病院機構神奈川病院呼吸器内科

(E-mail: morionkmr@icloud.com)

(Received 27 Oct 2020/Accepted 26 Jan 2021)

病院（当院）単一施設における、第1波と第2波のCOVID-19の臨床像について比較検討した。

研究対象、方法

当院において、2020年3月20日から8月31日の間に入院し治療を行った20歳以上の成人COVID-19確定患者を対象とした。3月20日より5月2日までの入院症例を第1波、6月4日から8月31日までの入院症例を第2波と定義し、2群間における患者臨床背景および入院時検査所見について比較検討した。本研究では入院経過中に、室内気吸入時SpO₂が94%以上であり呼吸器症状を伴わないものを軽症（Mild）、同SpO₂が93%以下であり酸素投与を要したものを中等症（Moderate）、人工呼吸器もしくは集中治療室での加療を要したものを重症（Severe）と定義して入院時と入院後経過の推移を評価し、患者臨床背景および入院時検査所見について重症度別に比較検討した。第2波において認めた血液透析患者1例は、腎機能の検討からは除外した。非連続重症度別の比較検討は一元配置分散分析およびKruskal-Wallis testを用い、第1波と第2波の比較検討にはカイ二乗検定およびMann-Whitney U testを用いた。p<0.05を有意と判定した。なお、本研究の施行は、東京都済生会中央病院臨床研究倫理審査委員会にて承認された（承認番号：2020-017-01）。

結 果

65例が対象となり、15例が第1波、50例が第2波に該当し、対象患者の平均年齢は48.6歳であった。男性/女性は53/12例であり、第1波、第2波ともに男性例が80%以上を占めた（Table 1）。

1. 患者背景

COVID-19確定患者背景を、第1波と第2波に分けてTable 1およびFig. 1に示す。第2波では若年の感染例が多く、年齢の中央値（四分位範囲）は第1波で65（39～74）歳であったが、第2波で44（29～56）歳と低下の傾向を示した。発症から入院までの日数は、2群間で有意差を認めなかった。患者入院経路は、第1波は自院外来からの入院が80%であったが、第2波は保健所からの要請による受け入れが76%となり、有意に変化していた。入院時における重症度は、いずれも2群間に有意差を認めなかった。入院後の症状の悪化について、第1波では軽症から中等症への悪化および重症への悪化をいずれも11%に認め、中等症から重症への悪化を25%に認めた。第2波では軽症から中等症への悪化は16%であったが、軽症から重症への悪化は0%であり、中等症から重症への悪化は9%にとどまった。最終的な転帰として、重症例の割合は27%から4%に有意に減少した。第1波では27%に人工呼吸器が、13%にextracorporeal membrane

oxygenation（ECMO）が使用され、致死率は20%であったが、第2波では人工呼吸器使用例は全体の4%、ECMO使用例はなく、致死率も2%と有意に低下した。基礎疾患は、第1波では糖尿病や高血圧等を有する症例が多く、基礎疾患を有さない症例は20%にとどまっていたが、第2波では基礎疾患を有さない症例は36%に増加した。喫煙歴および肥満（BMI≥25）は、第1波・第2波ともに40%前後と高かった。第1波では全例が有症候であったが、第2波では6%の症例が無症候性であった。症候としては両群とも発熱が最多であった。

COVID-19確定患者背景について、最終的転帰における重症度の比較の観点よりFig. 1およびTable 2に示す。入院までの日数は軽症、中等症、重症いずれも中央値5日以内であり、3群間における有意差は認めなかった。入院経路は、軽症では保健所からの要請が最多であり、中等症は自院外来からの入院と保健所からの要請がほぼ同数であり、重症は自院外来からの入院が最多であった。最終的転帰が中等症の症例において35%が入院時軽症であり、重症の症例において17%が入院時軽症、33%が入院時中等症であった。中等症例は軽症例より有意に肥満を呈する症例が多く、高度肥満症例も中等症に多くみられたが、重症例では軽症例と有意差を認めなかった。

2. 入院時検査所見

COVID-19確定患者の入院時検査所見について、最終的転帰における重症度の比較の観点よりTable 2およびFig. 2に示す。また、第1波と第2波の比較の観点より、Table 3およびFig. 3に示す。

軽症例と比較し、中等症例、重症例では白血球数、CRP、フェリチン、LDH、D-dimerが有意に高値であった。AST、BNP、APTT、KL-6は、軽症例と重症例の2群間において重症例が有意に高値・延長していた。尿酸値は中等症・重症例で高値の傾向、リンパ球数は低値の傾向であったが、有意差は認めなかった。いずれの値も中等症例と重症例の2群間に有意差は認めなかった。

第1波と第2波で比較し、白血球数はほぼ同等であったが、第2波では正常症例が多い一方で、第1波と比較して高値を呈する症例を多く認めた。リンパ球数は第2波で有意に高値であった。CRPは第2波では陰性例が多く、第1波より有意に低値であったが、CRP 10mg/dL以上の著明な上昇を呈する中等症例を6例認めた。フェリチンもCRPと同様の傾向を呈していたが、2群間に有意差は認めなかった。トランスアミナーゼ値は2群間に有意差を認めなかったが、第2波でAST、ALTともに上昇を呈した一群を認めた。LDHは第2波で正常例が多く有意に低値であった。KL-6は第1波では測定例が4例のみであり、第2波との比較が困難であった。クレアチニン値、尿酸値はともに2群間に有意差は認めなかった。BNPは値

Table 1 Comparison of surge 2 and surge 1 background, comorbidity, and severity at COVID-19 hospitalization

		Surge 1 (n = 15)	Surge 2 (n = 50)	<i>p</i> value
Background	Male (%)	13 (87)	40 (80)	0.559
	Female (%)	2 (13)	10 (20)	0.556
	Age, median (IQR)	65 (39-74)	44 (29-56)	0.090
	BMI, median (IQR)	25.2 (22.6-27.8)	23.1 (21.4-26.1)	0.321
	Days from onset to admission, median (IQR)	5.0 (4-10)	4.5 (6-3)	0.096
Hospitalization route	Public health center (%)	3 (20)	38 (76)	<i>0.001</i>
	Outpatient of Tokyo Saiseikai Central Hospital (%)	12 (80)	9 (18)	<i>0.000</i>
	Transfer from other hospital (%)	0 (0)	3 (6)	0.331
Severity at initial evaluation	Mild (%)	9 (60)	38 (76)	0.225
	Moderate (%)	4 (27)	11 (22)	0.707
	Severe (%)	2 (13)	1 (2)	0.067
Severity at final evaluation	Mild (%)	7 (47)	32 (64)	0.229
	Moderate (%)	4 (27)	16 (32)	0.695
	Severe (%)	4 (27)	2 (4)	<i>0.008</i>
	Died in hospital (%)	3 (20)	1 (2)	<i>0.011</i>
Deterioration during	Mild to moderate (%)	1 (11)	6 (16)	0.542
	Mild to severe (%)	1 (11)	0 (0)	<i>0.000</i>
Hospitalization	Moderate to severe (%)	1 (25)	1 (9)	0.423
	Mild or moderate to severe (%)	2 (15)	1 (2)	<i>0.000</i>
Intensive care	Respirator (%)	4 (27)	2 (4)	<i>0.008</i>
	ECMO (%)	2 (13)	0 (0)	<i>0.009</i>
Comorbidities	Diabetes (%)	6 (40)	10 (20)	0.115
	Hypertension (%)	7 (47)	14 (28)	0.175
	Hyperuricemia (%)	4 (27)	7 (14)	0.251
	Malignancy (%)	1 (7)	3 (6)	0.925
	Heart disease (%)	2 (13)	3 (6)	0.350
	Lung disease (%)	3 (20)	2 (4)	<i>0.041</i>
	CKD (%)	2 (13)	2 (4)	0.187
	Smoking (%)	7 (47)	21 (42)	0.749
	Obesity (%)	7 (47)	19 (38)	0.548
	None (%)	3 (20)	18 (36)	0.245
Symptoms	Fever (%)	15 (100)	43 (86)	0.125
	Cough (%)	9 (60)	15 (30)	<i>0.035</i>
	Dyspnea (%)	6 (40)	6 (12)	<i>0.014</i>
	Diarrhea/nausea (%)	1 (7)	4 (8)	0.865
	None (%)	0 (0)	3 (6)	0.331

Surge 1 for admissions between March 20 and May 2, 2020 (15 patients), and surge 2 for admissions between June 4 and August 31, 2020 (50 patients). Mild: patients whose saturation of oxygen was $\geq 94\%$ on room air. Moderate: patients whose saturation of oxygen was $\leq 93\%$ on room air. Severe: patients who had respiratory failure or septic shock and were treated in an intensive care unit at initial or final evaluation. Median with IQR. COVID-19: coronavirus disease 2019, IQR: interquartile range, BMI: body mass index, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, CKD: chronic kidney disease.

のばらつきが大きいものの、第2波で有意に低値であった。APTTは第1波と第2波で有意な差異を認めなかったが、D-dimerは第2波で有意に低値であった。ただし第2波においても $1\mu\text{g/mL}$ 程度に上昇している症例を約半数に認めた。一方、最終的重症度における中等症・重症例に限定すると、第1波および第2波における2群間で入院時検査所見に有意差は認められなかった (Fig. 3)。CT所見は、第1波では全例にすりガラス影を中心としたCOVID-19に特徴的な画像所見を認めていたが、第2波で

は軽症例を中心に22%の症例において肺炎像を認めなかった。

3. 入院後治療内容

第1波および第2波における治療内容の比較を Table 4 に示す。第1波では治療の主軸はファビピラビル (favipiravir) であり、47%の症例に用いたが、第2波では腎障害のためレムデシビルを用いることができない症例に限定し使用する方針としており、12%へ有意に低下した。また第1波では一般抗菌薬の投与を80%の症例で行って

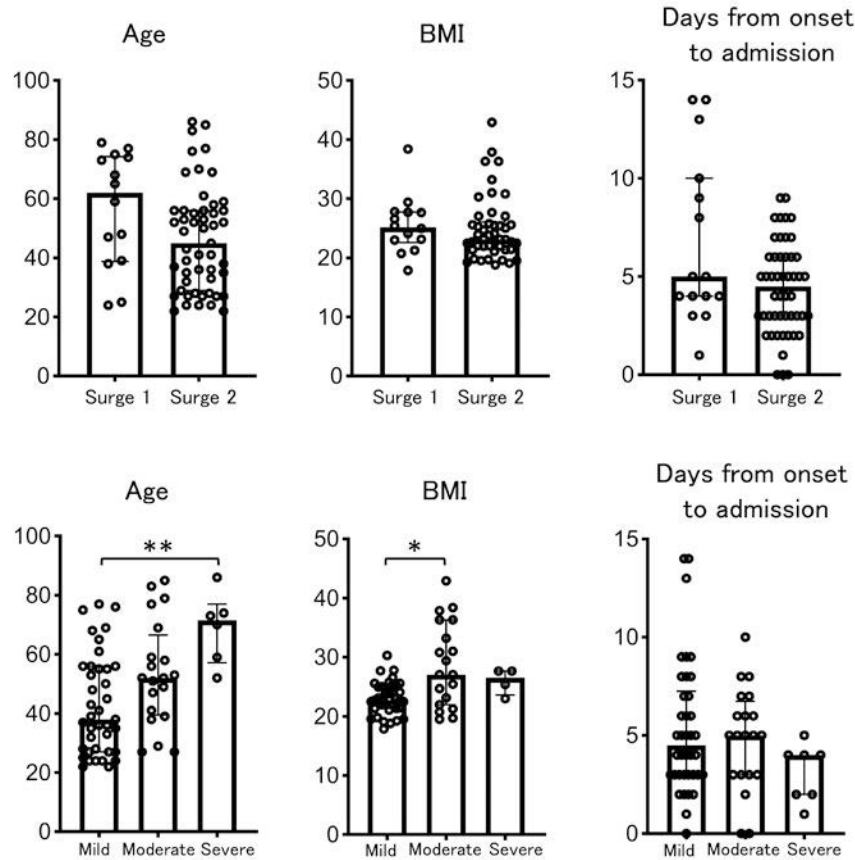


Fig. 1 Comparison of surge 2 and surge 1 and comparison of severity at final evaluation on background of COVID-19 hospitalizations. Median with interquartile range. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$. Surge 1 for admissions between March 20 and May 2, 2020 (15 patients), and surge 2 for admissions between June 4 and August 31, 2020 (50 patients). Mild: patients whose saturation of oxygen $\geq 94\%$ on room air. Moderate: patients whose saturation of oxygen $\leq 93\%$ on room air. Severe: patients who have respiratory failure, septic shock and are treated in an intensive care unit. BMI: body mass index.

いたが、第2波では6%のみであった。第2波では、酸素吸入を要した中等症以上の症例に対してレムデシビル、ステロイド、ヘパリン (heparin)、ナファモスタット (nafamostat) を積極的に用いたことから、これらの薬剤の使用が増加し、レムデシビルは0%から28%と有意に増加し、ステロイドは13%から22%、ヘパリンは20%から40%と増加の傾向を示した。

考 察

2020年4月以降、わが国におけるCOVID-19確定診断のためのPCR検査体制および医療機関のCOVID-19診療体制は大きく変遷した。PCR検査実施可能件数は著しく拡充され、基礎疾患を有さない軽症例では、民間施設を用いた宿泊療養が行われるようになった。このような、診療体制の変遷に伴い入院対象となる患者像も変遷し、COVID-19感染患者の全体像という視点から臨床的特徴

や変化を捉えることを困難にしている。検査体制の拡充の結果、全国的に「第2波」におけるCOVID-19の入院患者数は「第1波」と比較して大幅に増加したが、致死率は著減し、わが国において5月末時点における致死率は5.8%、6月以降では、8月19日時点で0.9%と示され、さらに70歳以上では、第1波24.5%から第2波8.7%へ低下したことが報告された³⁾。本研究においても、50歳未満および50歳以上の両群で、第2波では入院時における中等症以上の症例が減少傾向であった。入院経路は、第1波ではPCR検査体制が十分に整っていなかったため保健所からの入院要請は少なく、自院外来からの入院後に診断される症例が主体であり、第2波では確定診断後の保健所からの入院要請に大きく推移した。しかし発症から入院までの日数は第1波と第2波の2群間および重症度別の3群間でも有意差を認めず、入院経路や受け入れ状況によるバイアスの影響は限定的であったと考えられる。

Table 2 Comparison of severity at final evaluation on background and laboratory data from COVID-19 hospitalizations

		Mild (n = 39)	Moderate (n = 20)	Severe (n = 6)
Background	Age, median (IQR)	38 (27–56)	52 (40–67)	72 (57–77)
	BMI, median (IQR)	22.8 (21.4–25.1)	27.0 (22.0–36.3)	26.5 (23.6–27.7)
	Days from onset to admission, median (IQR)	4.5 (3.0–7.3)	5.0 (3.0–6.8)	4.0 (2.0–4.0)
Hospitalization route	Public health center (%)	32 (82)	9 (45)	0 (0)
	Outpatient of Tokyo Saiseikai Central Hospital (%)	7 (18)	10 (50)	4 (67)
	Transfer from other hospital (%)	0 (0)	1 (5)	2 (33)
Severity at initial evaluation	Mild (%)	39 (100)	7 (35)	1 (17)
	Moderate (%)		13 (65)	2 (33)
	Severe (%)			3 (50)
Laboratory data	WBC [μ L] (IQR)	4,500 (3,900–5,600)	5,850 (4,650–7,575)	7,000 (5,450–10,575)
	Lymphocyte [μ L] (IQR)	1,432 (1,088–1,806)	1,122 (736–1,429)	781 (516–1,037)
	CRP [mg/dL] (IQR)	1.6 (0.3–1.9)	8.0 (2.0–12.3)	11.8 (10.2–13.1)
	Ferritin [ng/mL] (IQR)	320 (103–473)	770 (338–1,223)	1,553 (483–3,068)
	AST [U/L] (IQR)	32 (19–39)	41 (30–55)	104 (38–162)
	ALT [U/L] (IQR)	31 (15–38)	45 (21–69)	67 (27–140)
	LDH [U/L] (IQR)	200 (160–223)	293 (241–347)	540 (295–730)
	KL-6 [U/mL] (IQR)	190 (152–219)	268 (173–298)	464 (238–775)
	Cr [mg/dL] (IQR)	0.8 (0.6–1.0)	1.4 (0.8–1.2)	1.7 (0.7–2.3)
	UA [mg/dL] (IQR)	5.3 (4.1–6.3)	5.6 (4.9–7.4)	6.1 (4.1–8.4)
	BNP [pg/mL] (IQR)	6.9 (0–4.8)	15.9 (0–18.8)	30.3 (9.8–53.0)
	APTT [sec] (IQR)	29.2 (26.2–30.3)	30.9 (27.7–33.9)	35.7 (31.3–39.0)
	D-dimer [μ g/mL] (IQR)	0.8 (0.6–0.9)	1.5 (0.9–1.6)	2.9 (1.8–4.3)

Median with IQR. WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, KL-6: sialylated carbohydrate antigen KL-6, Cr: creatinine, UA: uric acid, BNP: brain natriuretic peptide, APTT: activated partial thromboplastin time.

Table 3 Comparison of surge 2 and surge 1 laboratory data at initial evaluation on COVID-19 hospitalization

		Surge 1 (n = 15)	Surge 2 (n = 50)	<i>p</i> value
Laboratory data	WBC [μ L] (IQR)	5,200 (4,100–6,400)	4,900 (4,000–6,450)	0.587
	Lymphocyte [μ L] (IQR)	901 (662–1,212)	1,271 (946–1,611)	0.020
	CRP [mg/dL] (IQR)	6.5 (3.7–12.8)	1.1 (0.3–5.9)	0.005
	Ferritin [ng/mL] (IQR)	514 (349–800)	342 (174–543)	0.148
	AST [U/L] (IQR)	18 (18–35)	29 (21–46)	0.284
	ALT [U/L] (IQR)	27 (20–43)	28 (18–45)	0.592
	LDH [U/L] (IQR)	289 (223–388)	210 (170–289)	0.010
	KL-6 [U/mL] (IQR)	194 (158–576)	196 (160–252)	0.727
	Cr [mg/dL] (IQR)	0.9 (0.6–1.2)	0.9 (0.7–1.0)	0.608
	UA [mg/dL] (IQR)	6.1 (4–7)	5.3 (4.3–6.5)	0.576
	BNP [pg/mL] (IQR)	11.6 (3.7–46.0)	0.0 (0.0–7.5)	0.006
	APTT [sec] (IQR)	30.4 (29.3–32.0)	29.4 (26.1–31.9)	0.214
	D-dimer [μ g/mL] (IQR)	1.4 (1.0–4.1)	0.9 (0.6–1.1)	0.007
CT findings	None (%)	0	11 (22)	0.046
	Ground-glass opacities (%)	15 (100)	36 (72)	0.021
	Consolidation (%)	5 (33)	15 (30)	0.806

Median with IQR.

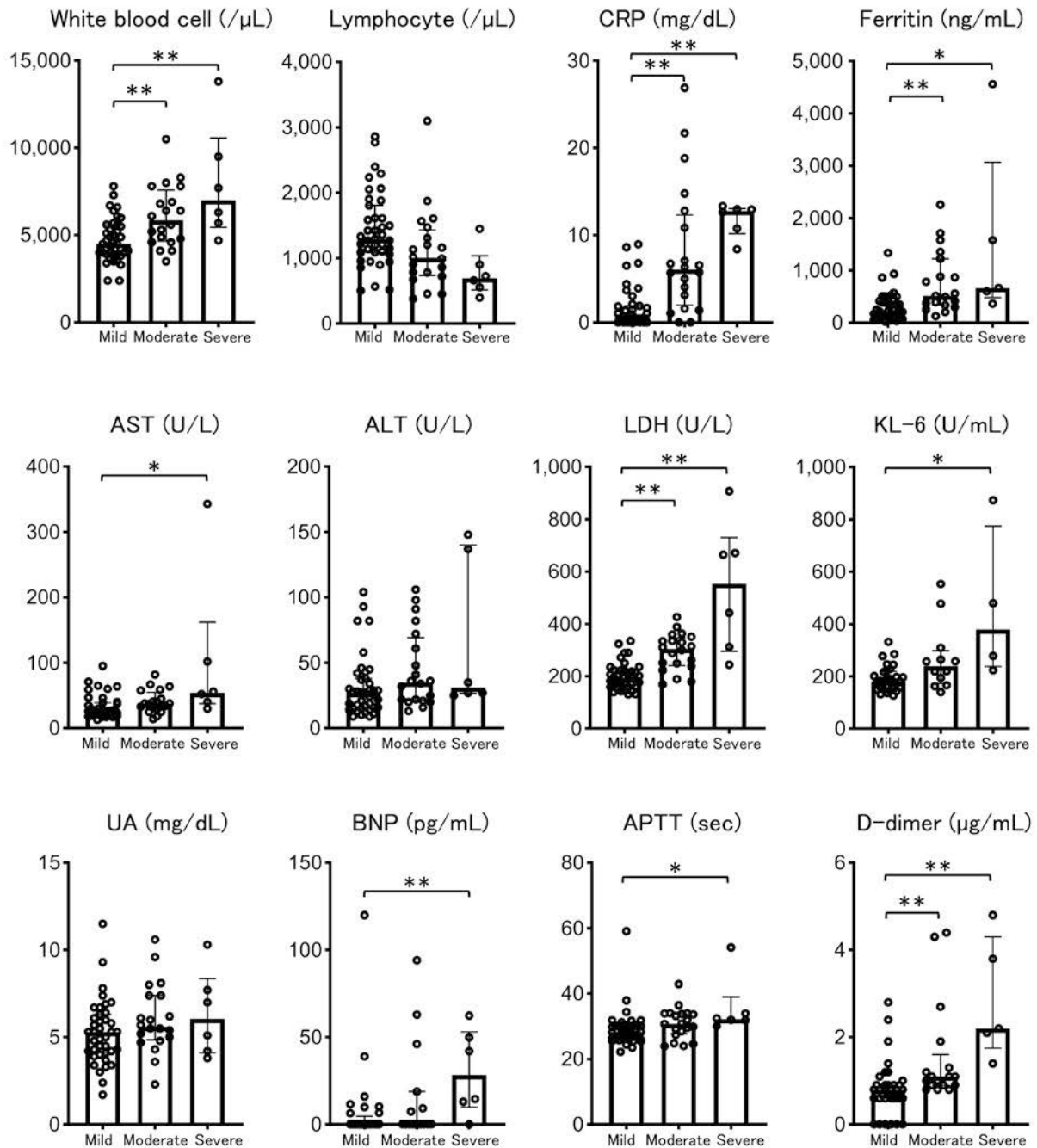


Fig. 2 Comparison of severity at final evaluation on laboratory data of COVID-19 hospitalizations. Median with interquartile range. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$. CRP: C-reactive protein, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, KL-6: sialylated carbohydrate antigen KL-6, UA: uric acid, BNP: brain natriuretic peptide, APTT: activated partial thromboplastin time.

第2波における軽症化の傾向は、検査の拡充に伴い第1波では診断に至らなかった軽症例を含むことで、より実態に近い感染数を捉えることができた可能性が示唆される。

さらに本研究では、第2波で重症例が低下している背景を調べるため、患者背景と「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第3版」⁴⁾で示される重症化マーカーについて評価した。重症例で増加した白血

球数、CRP、フェリチン、LDH、D-dimerは、いずれも既報の死亡症例に準じた結果であったが、これらの値は集中治療を要さなかった中等症例においても、すでに有意に上昇していた。高尿酸血症はCOVID-19における重症化および死亡のリスクとなる⁵⁾が、本研究でも、有意差は認めなかったものの、中等症・重症例で入院時の尿酸値は高値の傾向であった。また第1波と第2波の比較に

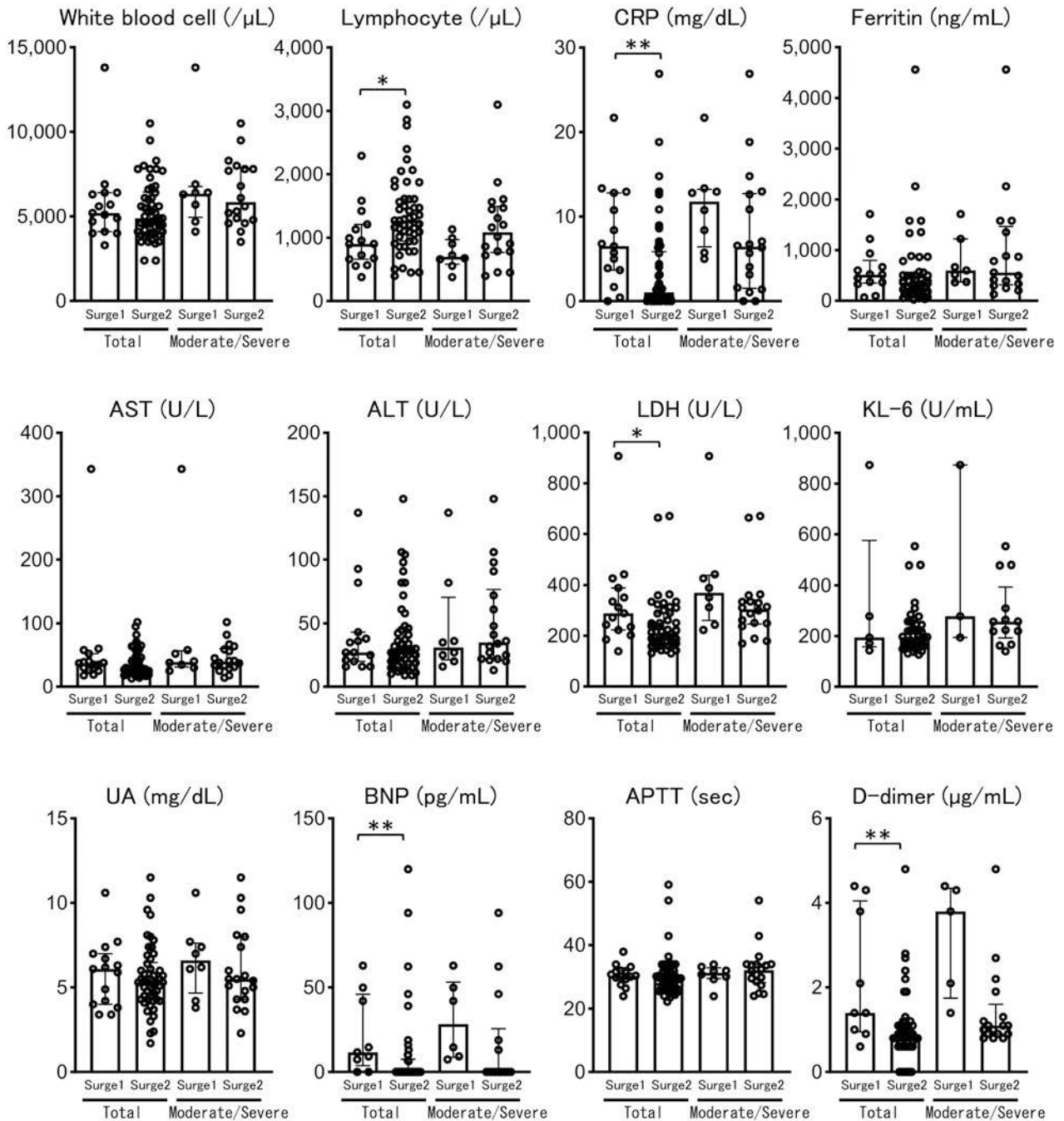


Fig. 3 Comparison of surge 2 and surge 1 for all patients and moderate/severe cases at final evaluation on laboratory data at admission. Median with interquartile range. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

において、第2波ではリンパ球数が有意に高値、CRP、LDH、D-dimerは有意に低値であった。患者年齢が第2波で低下し軽症例が増加傾向であることが、主な要因であると考えられる。一方、検査所見や年齢の分布を俯瞰的に捉えたと、第2波ではCRP陰性例が多い一方、10mg/dL以上の高値を呈している症例やフェリチン1,000ng/mL以上の高値を呈する例が散在していたが、軽症から中等症にとどまっていた。このように、第2波では重症化マ

ーカーが高値を示しても、入院後に重症化に至らない患者群を認めており、また中等症・重症例に限定した入院時検査所見の比較にて、第1波と第2波で重症化マーカーはいずれも有意差を呈さなかった。

これらより、第2波では軽症例が増加傾向にある一方で、入院時検査所見から捉えたとCOVID-19確定患者の病勢自体が軽症化していると捉えるのは性急であると考えられる。しかし、第2波ではCOVID-19確定患者の入

Table 4 Comparison of surge 2 and surge 1 on treatment for COVID-19 hospitalizations during admission

	Surge 1 (n = 15)	Surge 2 (n = 50)	p value
Favipiravir (%)	7 (47)	6 (12)	0.003
Remdesivir (%)	0 (0)	14 (28)	0.021
Steroid (%)	2 (13)	11 (22)	0.462
Heparin (%)	3 (20)	20 (40)	0.155
Nafamostat (%)	1 (7)	23 (46)	0.006
Tocilizumab (%)	0 (0)	1 (2)	0.581
Ciclesonide (%)	1 (7)	1 (2)	0.359
Hydroxychloroquine (%)	0 (0)	0 (0)	
Antibiotics (%)	12 (80)	3 (6)	0.000

院が急増した一方で重症例の比率および絶対数は増加しておらず³⁾⁶⁾, 第2波でも軽症から中等症への悪化を第1波と同等に認めたが, 重症への悪化が著減していた. すなわち, 第2波では軽症患者や中等症患者に対する入院後治療により, 入院患者の重症化の抑制に成功していると推測される. 当院では, 酸素吸入を要した中等症以上の症例では, 原則レムデシビル, ステロイド (デキサメタゾン), ヘパリン, ナファモスタットの投与を行っている. レムデシビルは重症例において53例中36例 (68%)で臨床的改善を認めたことが報告され⁷⁾, 5日間投与が中等症例においても臨床的有効性があることが示された⁸⁾. デキサメタゾンはRECOVERY試験⁹⁾において, 酸素吸入あるいは侵襲的換気を要したCOVID-19確定患者の28日死亡率を低下させた. また本症では血栓症イベントが多く, D-dimer高値例が予後不良であることが示され¹⁰⁾, 酸素吸入を要した症例やD-dimer高値例ではヘパリンなどを用いた抗凝固療法が行われている. このような集学的治療が確立されたことが, 第2波の入院時に軽症・中等症を呈した症例が入院後に重症化することを抑制したと考えられる. なお, 酸素吸入を要さない症例に対するステロイド投与は予後を改善させないため推奨されておらず, COVID-19の治療方針は酸素投与の有無, すなわちわが国の「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第3版」における中等症Iと中等症IIで大きく治療方針が異なっている. COVID-19の重症度分類は各国で異なっているが, 治療方針に主眼をおいた国際的なCOVID-19重症度分類の統一が望まれる.

当院では, レムデシビルやデキサメタゾンなどの薬剤に加えて, 患者本人の同意を得たうえでナファモスタットの投与を行った症例が多いことが特徴的である. 本剤は重症例に対してファビピラビルとの併用を行うことによる臨床的有効性が示唆されており¹¹⁾, 多施設共同単盲検ランダム化比較試験が進行中である. ナファモスタットはSARS-CoV-2の細胞感染過程において重要な役割を

果たすタンパク質分解酵素である transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) を阻害することにより, ウイルスの細胞内への侵入を阻止する可能性が指摘されており¹²⁾, *in vitro*ではMERSコロナウイルスの細胞内への侵入を阻止することが証明されている¹³⁾. このような観点から我々は軽症・中等症例において積極的な投与を行っているが, ナファモスタット単独での有効性および軽症・中等症における有効性は報告されていない. 現段階において, ナファモスタットがCOVID-19重症化の抑制に寄与していることを示すエビデンスは乏しく, 今後の検討課題である.

本研究では当院のCOVID-19診療における第1波と第2波について比較検討し, 第2波において死亡率が低下, 重症化が抑制されていたが, 同様の傾向は他国およびわが国でも報告されている. 第2波においてCRPなどが中央値としては低下していたが, 依然として高値を呈する群が存在しており, 第2波においてSARS-CoV-2が弱毒化し, COVID-19が軽症化したとは必ずしも言えない. また本疾患は, 入院時は軽症であっても入院後に急激な悪化を呈する例が存在するなど, 臨床経過が多様であり, 新たな知見を得るためには, 統計学的なマクロの比較でデータを捉えるだけではなく, 個々の症例における臨床経過を丁寧に比較検討することも重要と思われる. 本研究は単施設における限られた症例数の後方視的検討で, COVID-19の臨床上的実態を必ずしも正確に反映していない可能性が限界として挙げられる. また, 2020年12月よりわが国におけるCOVID-19確定患者数が急増し, 第3波に直面しているが, 政府施策であるGo Toトラベルキャンペーンや入国制限の緩和措置の影響, 日本国民の危機感の低下を背景にしており, 医療現場におけるCOVID-19の実情は日々変化し続けている. 今後, 本疾患の予後および臨床経過を正確に捉えるためには, 多施設共同で症例を継続して集積し検討を行う必要がある.

謝辞: 本研究の進行や検討に多大なるご助言を賜りました, 慶應義塾大学医学部感染症学教室 長谷川直樹教授, 英文を校正していただいた東京都済生会中央病院患者支援センター国際連携室 吉原雅美氏に厚く感謝申し上げます.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 2) Vahidy FS, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during initial peak and resur-

- gence in the Houston metropolitan area. *JAMA* 2020; 324: 998–1000.
- 3) 第8回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00093.html (accessed on February 14, 2021)
 - 4) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第3版. 2020.
 - 5) Ishii M, et al. Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan: a multi-center retrospective study. *J Infect* 2020; 81: e3–5.
 - 6) Fan G, et al. Decreased case fatality rate of COVID-19 in the second wave: a study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis* 2020; 00: 1–3.
 - 7) Grein J, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2327–36.
 - 8) Spinner CD, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1048–57.
 - 9) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
 - 10) Vidali S, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00260–2020.
 - 11) Doi K, et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care* 2020; 24: 392.
 - 12) Sanders JM, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323: 1824–36.
 - 13) Yamamoto M, et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6532–9.

Abstract

Clinical aspects of coronavirus disease 2019 patients admitted to Tokyo Saiseikai Central Hospital —a comparison between surge 2 and surge 1 patients

Kentaro Fujii^a, Morio Nakamura^{b,*}, Taketomo Maruki^c, Yumi Tsuchiya^c, Kazuto Ito^c, Daisuke Taniyama^c, Kazuhiko Sekine^d, Makoto Ishii^e, Koichi Fukunaga^e and Takahide Kikuchi^f

^aDepartment of Nephrology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital

^cDepartment of General Internal Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital

^dEmergency & Critical Care Center, Tokyo Saiseikai Central Hospital

^eDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

^fDepartment of Hematology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

* Present address: Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Kanagawa Hospital

We retrospectively assessed the clinical status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) who were admitted to the Tokyo Saiseikai Central Hospital. Sixty-five patients were enrolled and categorized into either surge 1: patients admitted between March 20 and May 2, 2020 (n = 15) or surge 2: patients admitted between June 4 and August 31, 2020 (n = 50). Fatalities and severity were significantly lower in surge 2. Although the C-reactive protein, lactate dehydrogenase, and D-dimer tests, which are indicators of aggravation, showed a tendency to be lower in surge 2, the patients with sustained high levels of these indicators did not present clinical aggravation. An increase in cases of younger patients and those with less severity, as well as improvements in the laboratory testing system, may have improved the rates of fatality and severity. Moreover, early intervention with drug therapy against COVID-19, such as remdesivir and dexamethasone, may have contributed to the aggravation suppression in surge 2.