新型コロナウイルス感染症–呼吸器感症を中心に–

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-09-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 笠原, 寿郎, Kasahara, Kazuo メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063892

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

【総説】

新型コロナウイルス感染症－呼吸器感症を中心に－

笠　原　寿　郎
金沢大学医薬保健学域医学系　呼吸器内科学

COVID-19 focusing on respiratory infectious

Kazuo Kasahara

は　じ　め　に

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は2019年12月に中国から報告されて，3月に世界保健機構 (WHO) が世界的な流行 (パンデミック) に至ったと発表した．全世界的に患者が急増し，本邦においては2021年4月末段階で57万人を超える陽性症例が報告されている．2020年から日本における最大問題であり，医学に携わるものの重大関心事になった．石川県をはじめ北陸地方においても患者数には波はあるもの増加してきており，いくつかの病院，介護施設でクラスターあるいは院内感染を起こし，病院機能が麻痺する事態になっている．

これまでにヒト由来コロナウイルスは4種類が同定されており，通常感冒の原因として知られてきた．2002年に中国広東省で報告された重症急性呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) はこうもりのコロナウイルスがハクビシンを介してヒトに感染し，さらにヒト―ヒト感染を誘発することで8000人を超える感染者を出した．また2012年にアラビア半島を中心に中東呼吸器症候群 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) が報告された．今回のCOVID-19は中国湖北省武漢市の海鮮市場に出入りした患者が発端となり，極めて短期間に全世界に拡散された．

SRAS，MERS，いずれもがβコロナウイルスが原因となったことが後に判明しているが，一部地域にとどまり，全世界的な流行にはならなかったが，今回のCOVID-19は全世界的な流行となり，執筆段階で1億5千万人以上の患者と，300万人を超える死亡者が出ている．本邦においても60万人近くの陽性症例と，1万人を超える死者が出た．その原因については様々あると思われるが，いわゆる“肺炎”が主であると考えられる．金沢大学附属病院は石川県の指定する感染症指定医療機関ではないものの，COVID-19の増加に対応し，高度医療機関としての責を果たすために，救急部を中心にCOVSAT結成し，重症患者の治療にあたってきた．呼吸器内科としても感染症指定医療機関の多くに人員を派遣して軽症・中等症から重症患者の診療に携わってきた．本稿では呼吸器疾患，肺炎の観点を中心にCOVID-19を概説したいと思う．

SARS-COV-2ウイルスについて

SARS-COV-2はSARS，MERSの原因ウイルスと同じβコロナウイルスに分類される動物由来のコロナウイルスであるが，現時点ではまだ宿主動物はわからない状況である．ヒト―ヒト感染，特に飛沫を介した感染が主な感染経路と考えられているが，接触感染もあるようである．空気感染は完全には否定できないものの，明らかに空気感染するというエビデンスは見られない．エアロゾル感染というはっきりとした定義の示されていない感染形式は，流行への影響も明らかにはされていない．患者病室での空間から培養可能なウイルスが検出されたとの報告もあるが，予防策なしで診療を行っても二次感染が見られなかったとする報告もある．エアロゾル感染をおこす麻疹のような疾患を比較しても感染性は低く，現在は流行の主な感染経路としては解釈されていない．WHOによれば潜伏期間は1から14日であり，曝露から5日程度で発症することが多い．問題は発症前にも感染性が発症間もない時期の感染性が高く，市中感染の原因となっている可能性が高い．これはSARSやMERSには見られない特徴である．またインフルエンザウイルス感染症がウイルス排出のピークが発病後2，3日であるのと異なり，ウイルス排出量が発症した日に高い．またウイルス排出期間もインフルエンザ(多くは5，6日，治療を行えばさらに短くなる)と比較すると10日以内と長いと考えられる．SARS-COV-2は上気道・下気道の

いずれでも増殖し，重症例ではウイルス量は多く排出期間も長い傾向にある．発症後1ヶ月を超えてコロナウイルス遺伝子がPCRで検出されることもある．しかし，PCR陽性であることは感染性があることを必ずしも意味しない．現時点では感染性を発揮するのは発症前2日から発症後10日までと考えられる．2021年春からいわゆる第4波の感染拡大が起きており，その要因となっているのが，感染力が強く重症化リスクの高い変異株と言われる．厚労省によると，ゲノム解析で確定した全国の変異株感染者は4月20日までに1,646例で，その内訳は，N501Y変異英国株が1,562例(94.9%)，ブラジル株が62例 (3.8%) 南アフリカ株が22例 (1.3%) となっている．英国株と呼ばれるN501Y変異を有するコロナウイルスは，2021年4月23日発表の国立感染症研究所 (https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10320-496p01.html) の報告によれば，感染性が高く，若年者にも感染が見られ，重症化しやすいと言われているが，十分なエビデンスは集積されていない．関西圏を中心に感染が広がっているが，石川県における割合も増えている．今後も変異を繰り返す可能性があり，注意が必要である．

呼吸器感染症としてのCOVID-19

患者背景：2021年2月の段階では10歳未満 11,340例 (2.7%)，10代 26,886例 (6.5%)，20代 90,087例 (21.7%)，30代 61,289例 (14.7%)，40代 58,432例 (14.1%)，50代 53,892例 (13.0%)，60代 34,942例 (8.4%)，70代 30,975例 (7.4%)，80代以上 31,446例 (7.6%)，不明 2,516例 (0.6%)，調査中 2,913例 (0.7%)，非公表 1,674例 (0.4%). と報告されている．一般的な理解として，全世代に発症するが，前述の変異株においては若年者の感染も増える可能性がある．

臨床症状：初期症状は気道感染と何ら変わらず，咳嗽，発熱，倦怠感，呼吸困難である．初期の段階で症状から鑑別することは不可能と言わざるを得ない．本邦においては味覚障害 (17.1％)，嗅覚障害 (15.1％) と欧米に比較してやや少ない．国立国際研究センターが東京都と共同して行っているCOVIREGI－JPの2021年2月時点でのレポート (https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/012/970/31kai/2021020407.pdf) では，2020年1月から11月までに全国で15978例の症例を集積した．いわゆる第2波の症例に限ると，発熱 (37.5度以上) 47.5％，咳嗽47.0％，倦怠感34.8%，味覚異常26.9%，嗅覚異常23.9%，頭痛21.3%などとなっている．興味深いことに呼吸困難は少なく，15.2％であった．自覚症状として現れにくいのが呼吸困難であり，低酸素血症 (SpO2 90%未満) があるにもかかわらず，呼吸困難を自覚せず・通常の動作を行なってしまい，さらに低酸素が進む症例も散見され，注意が必要であろう．

検査　血液検査からは白血球増多，リンパ球の減少，CRP上昇，LDH上昇，フェリチンの上昇，Dダイマー上昇，KL-6の上昇が知られており，そのほかにもいくつかのサイトカインの上昇が見られる．Sugiyamaらは28名のCOVID-19患者の血清を使い，液性因子の網羅的解析行った．各患者で3ポイント以上の血清が得られた症例をもとに，病態の経過に沿った液性因子の変化を追跡したところ，軽症回復者と重症化患者を鑑別可能な因子として，CCL17，IFN-λ3，CXCL9，IP-10，IL-6を同定した．CCL17は，COVID-19感染初期から軽症者と将来の重症者の間で，有意な差が見られた．将来の重症者では，感染初期の軽症時から基準値よりも低い値を示し，重症化に至っても低値であった．一方で，軽症者は健常人とほぼ同等であった．残りの4因子は，感染初期では軽症者と将来の重症者に違いはないものの，重症化した患者では，その重症化が認められる数日前に急激に血液中の値が上昇した．さらにこれらの5因子がCOVID-19重症化に特異的か否かを検討する目的で，他の疾患群 (C型慢性肝炎，児童精神疾患，2型糖尿病，慢性腎不全，慢性心不全，間質性肺炎，関節リウマチ) の血清を用い解析したところ，他の疾患群ではCCL17が低値であったのは，COVID-19重症化例のみだった．これらのことから，上記5因子はCOVID-19重症化患者の層別化に有用である可能性が示された．今後の検討が期待される．

重症度：現在のところ，厚生労働省はCOVID-19の重症度は次のように定義している．すなわち軽症例は酸素化が保たれており (SpO_2 96%以上)，呼吸器症状がないか，咳のみで呼吸困難が見られず，画像初見では肺炎の所見がないもの．中等症I，呼吸不全なしで，SpO_2が93から96％で呼吸困難，肺炎の所見を認めるもの，中等症II，呼吸不全あり，酸素化が低下しており (SpO_2<93%)，酸素投与が必要な症例，重症はICUに入室が必要または人工呼吸が必要な症例となっている．一方東京都は独自に重症度を定義している．最も大きな違いは人工呼吸，体外式膜型人工肺が必要となった症例のみを重症と判断していることである．呼吸器内科医の立場からすると，年齢や発症前の全身状態を勘案して人工呼吸を行わない症例は現実として存在す

る．どれが良い悪いの問題ではないが，これはICU入室も同様であるが，厚生労働省の基準の方が現場の実際にあっているようにも見える．

重症化のリスクとして，いくつかの要因があげられている． 65歳以上，悪性腫瘍の合併，COPD，慢性腎臓病，2型糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満，喫煙，固形臓器移植後の免疫不全である．例えば年齢について考察すると，60-64歳の致死率が1.3％であるのに対して，70-74歳の致死率は3.3%，80歳以上の致死率は13.9%と年齢が上がるにつれて高くなる．前述した基礎疾患の有無で見ても60歳以上の基礎疾患を有する症例の致死率は12.8%でない症例の3.9%1と比較して高い．これはCOVID-19に限らない現象であると考えられるが重要な情報である．COVIREGI-JPのデータによれば，心疾患，慢性呼吸器疾患，肝疾患，脳血管疾患のある症例は，入院時において軽症であっても死亡リスクが高いと報告されている．肺炎という方向性で考えるといくつかの予後予測スコアが開発されている．中国で開発されたCOVID-GRAM[2] は年齢，基礎疾患の数，悪性腫瘍の既往，胸部X線写真の異常の有無，呼吸困難，血痰，意識障害，好中球／リンパ球比，LDH，直接ビリルビンの10項目からなる予測アルゴリズムで，Web上に入力すると致死率が計算される．イギリスで開発されたMortality Scoreはもう少し複雑で，年齢，性別，基礎疾患，呼吸数と酸素化の程度，意識障害，BUN，CRPの項目を点数化して，最小では1.2％から最大 (15以上) では61.5%と解析した．日本呼吸器学会は成人肺炎診療ガイドライン上で，重症度分類を提唱している．A-DROPと呼ばれるアルゴリズムは年齢 (男性75歳以上，女性70歳以上)，呼吸 (SpO2　90％以下)，意識障害，血圧 (収縮期血圧90mmHg以下) の5因子からなり，通常の市中肺炎の重症度分類に用いられているものであるが，これもCOVID-19の予後予測に有用であったとの報告もある[3]．

画像所見：COVID-19の画像所見は多彩である．もちろん，無症状感染者には胸部画像検査上異常が見られないものが多い．画像所見で COVID-19の特徴的所見を明らかにする試みは早くから行われてきた．しかし多くの研究は患者の選択バイアス，潜在的に盲検がされていないこと，併存する気道・肺疾患などによる潜在的な交絡によりかなり制限されている．北米放射線学会 (Radiology Society of North America, RSNA) の報告によれば，COVID-19の症候性患者の約10.6％がCTで所見なしと推定している．発症後時間経過とともにCTで以上が見つかるが，それでも1.2から4.0％が無所見と推定される．最も多く見られる所見としてすりガラス陰影がある(図1A)．すりガラス陰影とはCT

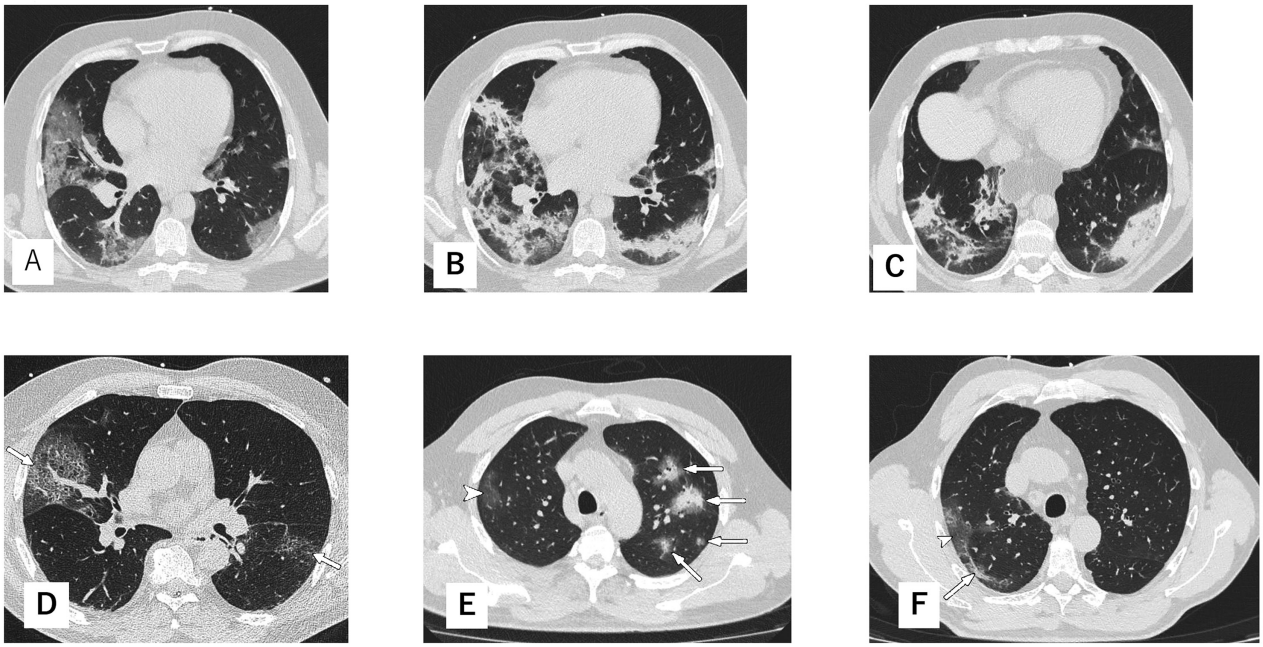

図1．COVID-19のCT画像所見．図1A．両側肺に肺葉不一致性のすりガラス陰影を認める．図1B．Aと同一の症例の10日後のCT．図1C．さらに病勢が進行し，浸潤影に移行している．図1D．右肺にCrazy-paving パターン (メロンの皮様の陰影）を認める．図1E. 左上葉にHalo sign(矢印) を認める．図１F．肺底部，胸膜に近い部分にLinear opacityを認める (矢印)．
北米放射線学会ホームページより引用，著者が改訂

画像で，淡い濃度上昇領域で，内部に肺血管が透過できる程度のものである．このすりガラス陰影が，肺葉とは一致して，または一致せずに見られ，症例の70％以上と言われている．すりガラス陰影は片側性，びまん性，末梢優位，中枢性，いずれでも認められることがある．既存の肺疾患にも影響される．病勢の進行，重症化に伴い，linear opacity（線形に広がる比較的濃い陰影，図1F），浸潤影（図1B, C）（濃い濃度上昇領域，内部に血管影が透過できない陰影）が見られる．Crazy-pavingパターン（図1D），気管支透亮像，胸膜肥厚，網状影も見られること稀ではない．充実性の結節の辺縁をすりガラス影がリング状に取り囲むHalo sign（図1E）も見られる．認められにくい所見としては胸水，リンパ節主張，空洞化陰影がある．一般的には発症後5日目ごろまでは無所見，またはすりガラス陰影が主体であったものが，進行期（5から8日）にはすりガラス陰影が拡大し，網状影が拡大し，9-13日ごろ病性が最も重篤な時期に至ると，すりガラス陰影が浸潤影に進行してくる．回復期に至っても繊維化が残存することは多いとされる．当然ながら，これらの経過は抗ウイルス治療や，ステロイドなどによる介入で変化してくるので，画像の経過も一様ではない．COVID-19の肺病変もウイルス性肺炎である以上，いわゆる非定型肺炎と画像だけで鑑別するのはかなり困難であろうと考えられる．その他の状況，検査所見を踏まえて診断することが必要であろう．現状ではCOVID-19の呼吸不全の原因精査として気管支鏡を用いた検査は行われる機会は少ないが，我々が経験した症例では，抗原検査からCOVID-19と診断し，咽頭ぬぐい液などの検体からコロナPCR陰性であった症例に気管支鏡を行ったところ，肺炎があるにも関わらずウイルスは証明出来ず，気管支肺胞洗浄液ではリンパ球が増多しており，ウイルス関連の免疫原性の肺病変と考えられた症例を経験している（論文投稿中）．以上が示すように，COVID-19の画像診断は容易とは言えず，ウイルス性肺炎を含む非定型肺炎の画像所見と大きく異ならないと考えられるので，慎重な読影が必要と思われ，また更なる知見の集積が必要である．

治療：執筆段階でCOVID-19の治療薬として承認されているもの，未承認であるが資料されている薬剤など様々ある．表1に現状をまとめた．レムデシベルはいくつかの臨床試験が行われ，異なった結果が出ている．SOLIDATRITY試験[4]では入院が必要とされる患者を対象に2700例以上の患者にレムデシベルが投与されたが，致死率に差は見られなかった．プラセボ対象で行われたACTT-1試験[5]は2020年2月に開始された．計1000例以上が登録されて，回復までの期間を主要評価項目として行われた．レムデシベル投与群で，回復までの期間は10日，プラセボ群で15日とレムデシベル群で有意に早かった．サブグループ解析ではECMOを必要とするような重症例には効果が見られなかった．以上のような結果から，中等症までの症例には有用と判断されて2020年5月7日に特例承認，2021年1月7日に適応拡大されている．英国で行われた入院患者を対象とした大規模多施設無作為化オープンラベル試験[6]

表1．COVID-19に対する治療薬および治験中の薬物

一般名	商品名	製造販売元	COVID-19に対する承認状況	備考
レムデシベル	ベクルリー	ギリアド・サイエンシズ	承認済み	回復まで期間の短縮
デキサメタゾン	デカドロン，デキサート	日医工など	承認済み	重症患者における致死率の低下
トシリツマブ	アクテムラ	中外製薬/ロッシュ	適応外で使用可能	
ファピビラビル	アビガン	富士フィルム	適応外で使用可能	第III相試験のやり直し中
ナファモスタット	フサン	日医工など	未承認	特定臨床研究が実施中
カモスタット	フオイパン	小野薬品	未承認	治験中
イベルメクチン	ストロメクトール	MSD	未承認	医師主導治験が実施中
サリルマブ	ケブザラ	サノフィ	未承認	治験中
シクレソニド	オルベスコ	帝人ファーマ	未承認	特定臨床研究が実施されて無効の可能性が高い
ネルフィナビル	ビラセプト	日本たばこ	未承認	医師主導治験が実施中
バリシチニブ	オルミエント	イーライリリー	未承認	レムデシベルに追加効果あり，さらに治験中

では，デキサメタゾン群は，標準治療群と比較して，致死率が減少したことが示された．この研究には6,425人が参加し．デキサメタゾン群の21.6％，対照群の24.6％が，試験登録後28日以内に死亡した．重症例に特に有用で，デキサメタゾン群の29.0％が試験登録後28日以内に死亡したのに対し，標準治療群では40.7％であった． ファビピラビルは藤田医科大学が中心となって治験を行ったが，無症状，軽症患者89名を対象に実施した無作為化オープンラベル試験で，通常投与群(1日目から投与)と6日目から投与した遅延投与群解熱までの期間が通常投与群で2.1日，遅延投与群で3.2日であった．有意差に達しなかった．前期のレムデシベルやデキサメタゾンの試験と比較すると明らかに症例数が少なく，有用な可能性が高いにも関わらず承認されていないことは残念である．現在再度の治験を行う予定である．トシリズマブは遺伝子組換えヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体で，アクテムラの商品名で関節リウマチの治療薬として臨床応用されている．4つの無作為化臨床試験が行われ，うち一つでは人工呼吸管理と死亡を減少させたが，総死亡率を減少させなかった．査読前のREMAP-CAP 試験では心肺支持療法開始24時間以内の症例約800例が参加し，トシリズマブ群 (353名)，サリルマブ群 (48名)，標準療法 (402名) の3群を比較した．21日目までの心肺支持療法不要期間の中央値はトシリズマブ群とサリルズマブ群で有意に長かった．英国で行われたRECOVERY試験では，対象患者4,116人 (14％に侵襲的人工呼吸管理，41％に非侵襲的人工呼吸管理，45％に酸素投与，82％に全身性ステロイド投与) のうち，トシリズマブ群 (2,022人) の29%，対照群 (2,094人) の33%が28日以内に死亡し，トシリズマブ群で有意に致死率が低かった．ファビピラビル，トシリズマブは日本医師会が発行する「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」にも適応外使用の例として記載され実地診療でも用いられている．

ワクチン：コロナウイルスに対するワクチンは「ゲームチェンジャー」として期待が高まっている．実際にアストラゼネカ社のワクチンの接種を進めたイギリスでは患者数の減少が知られている．本邦においてはまだ数％の接種率ではあるものの，今後の効果が楽しみである．現在諸外国を含めて承認・投与されているワクチンは数多くあるが，一部を表3に示した．米ファイザーと独ビオンテックのmRNAワクチンは，昨年12月に英国，米国，欧州などで承認 (緊急使用許可や条件付き承認を含む) され，これまでに40カ国以上で承認を得た．このワクチンBNT162b2[7]は，ナノパーティクルに包含されたヌクレオシド修飾DNAワクチンで，SARS-COV-2のスパイク蛋白の全長をコードしている．43548人という多数の参加を得て，21720人にはBNT162b2が，21728人にプラセボが3週間隔で2回接種された．2回接種7日後までCOVID-19に罹患しなかった36523例ではその後の経過観察で，プラセボ群では162例の，BNT162b2群では8例のCOVID-19が発症した．発症を95%減少させたとしている．また時系列でみても1回の投与でもある程度の発症予防効果は見られる．この効果は年齢，性別，人種を問わず認められた．有害事象は注射部位の疼痛 (66-83％，年代によって差が見られ，若年者ほど高い)，倦怠感，頭痛，悪寒，筋肉痛などである．アナフィラキシーに対する薬物の使用はBNT162b2群では20-45%の参加者に用いられ，プラセボ群でも10-14%に用いられた．試験参加者に因果関係の明らかな死亡者はいなかった．総合して安全で有効と評価され，現在本邦でも高齢者を対象に接種が進められている．有効性が認められることを切望している．

米モデルナのワクチンも昨年12月に米国で緊急使用が認められ，今年1月には欧州でも承認を取得した．英アストラゼネカのワクチンは，英国やインド，欧州などで承認を取得している．ロシアは昨年8月，国立ガマレヤ研究所が開発したウイルスベクターワクチン「スプートニクV」を承認した．中国は昨年12月末，シノファームの不活化ワクチンを，今年2月にシノバックの同ワクチンを承認した．シノバックのワクチンはチリやインドネシアでも緊急使用が認められている．インド政府も今年1月，バラート・バイオテクが開発した国産の不活化ワクチンを承認した．2021年2月には，米ジョンソン・エンド・ジョンソンのウイルスベクターワクチンが米国で緊急使用許可を取得した．同社のワクチンは1回接種で85%の重症化予防効果を示し

表2．新型コロナウイルスワクチン

製造元	タイプ	
ファイザー	mRNA	承認済み
アストラゼネカ	ウイルスベクターワクチン	承認済み
モデルナ	mRNA	承認済み
シノファーム	不活化ワクチン	承認済み
J&J	ウイルスベクターワクチン	承認済み
キュアバック	mRNA	第III相
ノババックス	組換えタンパク	第III相
アンジェス	DNA	第II/III相
シオノギ	組換えタンパク	第I/II相
第一三共	組換えタンパク	第I/II相

た上，通常の冷蔵庫の温度で最大3カ月間保存が可能で，接種拡大の追い風になると期待されている．アストラゼネカとJ＆Jのワクチンをめぐっては，接種後に血小板減少を伴う血栓症を発症したケースが複数報告されており，欧米の規制当局が調査を行っている．欧州医薬品庁 (EMA) は4月7日，アストラゼネカのワクチンについて，接種後の血栓との関連性がある可能性があるとの認識を表明し，ワクチンのベネフィットは副反応のリスクを上回っていると発表していた．EMAによると，血栓症の大半は60歳以下の人で発生しており，欧州では同社ワクチンの接種を高齢者層に限定する動きある．日本では，2月14日にファイザーとビオンテックのワクチンが特例承認を取得し，医療従事者から接種が始まり，高齢者に拡大されている．2月5日にはアストラゼネカが，3月5日にはモデルナのワクチンを日本で供給する武田薬品が，それぞれ承認申請を行っている．GSKと独キュアバックは，複数の変異株に対応できる多価mRNAワクチンの共同開発で提携．来年の実用化を目指し，開発を始めた．モデルナやファイザー/ビオンテックも，変異株に対応した新たなワクチンの開発を進めている．組換えタンパクワクチンを共同開発しているサノフィとGSKは，昨年行った第1/2相試験で高齢者に十分な免疫反応が得られなかったとし，抗原を改良した上で今年2月に新たな第2相試験を開始した．順調にいけば今年4～6月に第3相試験に入り，10～12月の実用化が見込まれる．日本国内においては大阪大学とアンジェスの共同開発した，DNAワクチンが臨床第2/3相試験に入っており，2相の部分は投与が終了したと発表されている．

このように全世界的にコロナワクチンの開発が進められているが，そのエビデンスについては限定されているのも事実である．例えば，担癌の症例については比較試験が行われておらず，現場は混乱しているといってもよい．しかしながら，固形腫瘍の患者さんでは，大手術を受ける症例においても数日の間隔をあける事を推奨しており，細胞障害性抗癌剤や免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けている症例においては特に制限を設けず，接種できるときに接種を進めている．ただし，有害事象の観点から，ある程度の間隔をあけ，有害事象ががんに対する薬物療法，ワクチンのいずれに起因するかわかりやすいようにする工夫が必要とされる．血液腫瘍において骨髄移植やCAR-T両方を行う場合は予定の3か月前に行うことを推奨している[8]．また変異株に対する効果も査読前論文のいくつかは効果が弱まることを示唆しているが[9]，実診療においてどれぐらいの影響があるかは不明のままである．

最　後　に

COVID-19の最近の情勢について概説した．2020年の1月ごろから情報が出回り，3回の非常事態宣言を経て，社会環境が一変するほどの大きな出来事となった．COVID-19に対する知見は日々更新されている．さらにCOVID-19による社会情勢の変化もめまぐるしく，本稿執筆時には最新の情報を盛り込んだが，発刊時にはすでに時代遅れになっていることと思われる．ワクチンの接種，治療薬の開発が速やかに進み，COVID-19の診療が進んでいることを希望する．

参　考　文　献

1）Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S. et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. Gene. 766: 145145, 2021

2）Liang W, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med 180(8): 1081-1089, 2020

3）Fan G, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. Eur Respir J 56(3): 202113, 2020

4）Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. N Engl J Med 384(6): 495-511, 2020

5）Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. N Engl J Med 383(19): 1813-1826, 2020

6）Horby P, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med 384(8): 693-704, 2020

7）Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 383(27): 2603-2615, 2020

8）Corti C, Crimini E, Tarantino P, Pravettoni G, Eggermont EMM, Delaloge S, Curiglianoa G. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients: a call to action. Eur J Cancer 148: 316-327, 2021

9）Collier DA, De Marco A, Isabella Ferreira ATM, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 sensitivity to mRNA vaccine-elicited, convalescent and monoclonal antibodies. Version 4. medRxiv. Preprint. 2021 Feb 15. doi: 10. 1101/2021. 01. 19. 21249840