

令和2年9月30日

NCGMメディア 勉強会 ご挨拶

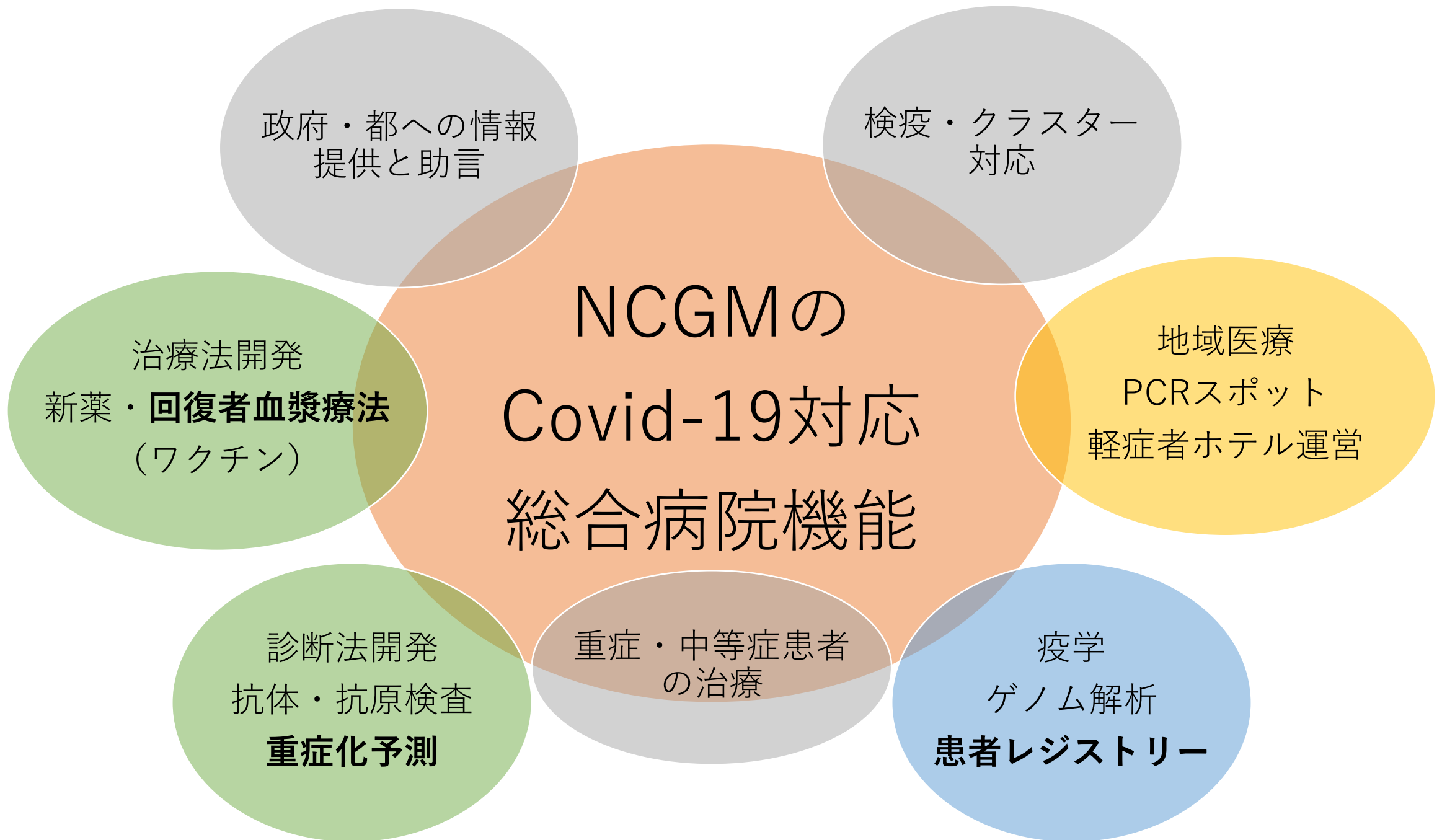
NCGM

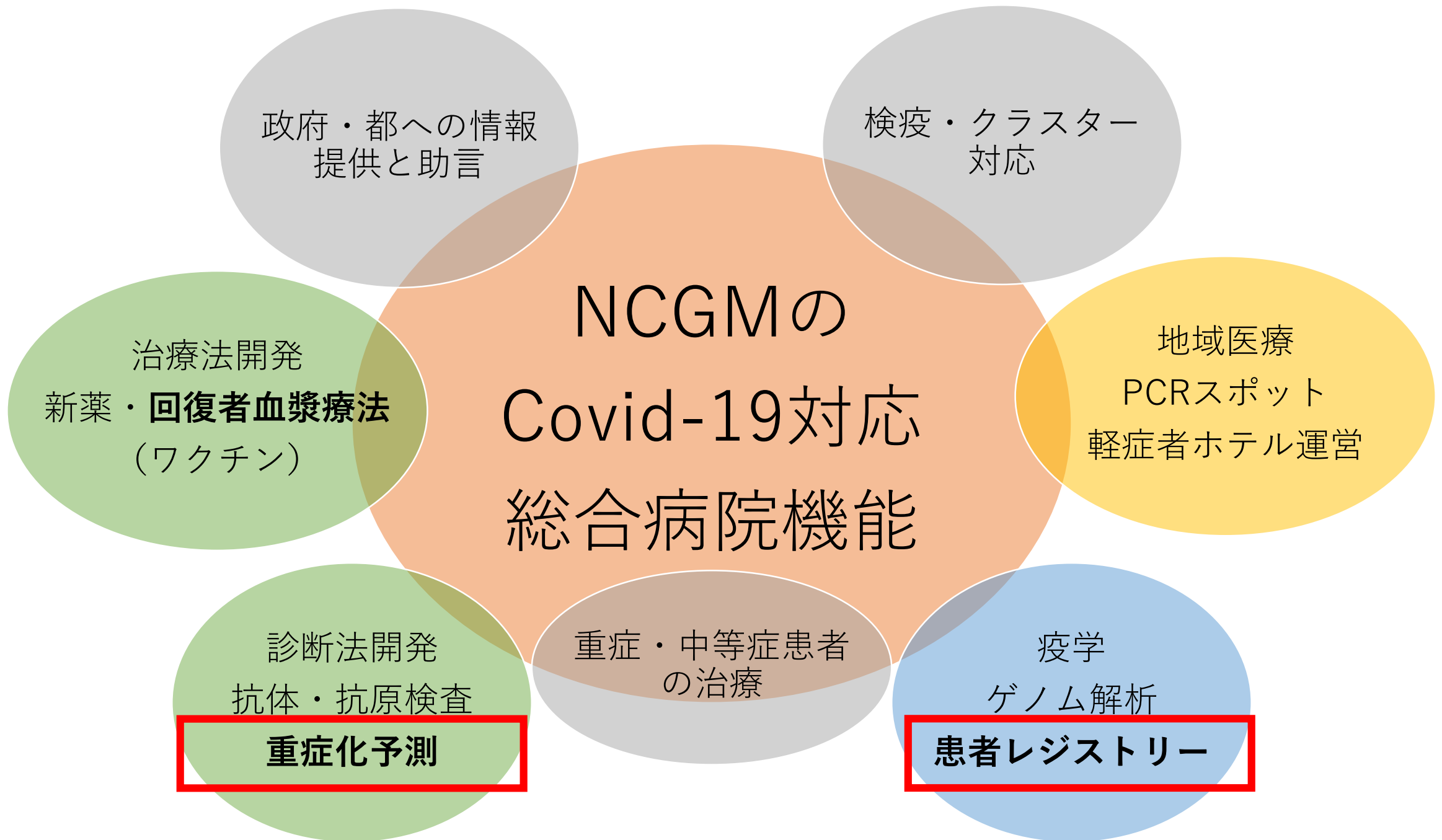
国立国際医療研究センター

理事長

國土典宏







メディア勉強会

COVID-19 レジストリ研究 解析結果

齋藤翔¹⁾, 浅井雄介²⁾, 松永展明²⁾, 早川佳代子^{1) 2)}, 大津洋³⁾,
寺田麻里^{2) 3)}, 都築慎也²⁾, 杉浦亙³⁾, 大曲貴夫^{1) 2)}

- 1) 国立国際医療研究センター 国際感染症センター
- 2) 国立国際医療研究センター AMR臨床リファレンスセンター
- 3) 国立国際医療研究センター 臨床研究センター

本日の内容

①レジストリ概要について

②中間解析結果について

レジストリ研究の概要

目的:

COVID-19患者の臨床像及び疫学的動向を明らかにする

対象:

COVID-19と診断され、
医療機関において入院管理されている症例*

期間:

2020年1月(レジストリのオープンは3月)～現在

解析・検討内容:

臨床像、経過、予後

重症化危険因子の探索

薬剤投与症例の経過と安全性

将来の予防法・治療法の開発などに活用可能な基礎データ

* 臨床試験中の症例は終了後に登録

COVID-19 レジストリのHP



COVID-19に関するレジストリ研究

COVID-19 REGISTRY JAPAN

このサイトは、日本全国の医療機関に入院されたCOVID-19患者さんの情報を収集し、病気の特徴や経過などの様々な点について明らかにすることを目的とするCOVID-19レジストリの研究について情報公開をしています。

<レジストリ進捗状況> 2020年9月28日時点

研究参加施設：802施設 レジストリ登録症例数：10084症例


10,000例突破!

お知らせ

2020年9月11日 **New** COVIREGI-JPのロゴができました。

2020年8月28日 **New** 「研究計画書」、「情報公開文書」と「審査結果通知書」の最新版を掲載しました。各文書は研究参加施設にのみ公開しています。ログインの上、[こちら](#)からご覧ください。

REDCap

症例登録はこちら 

アカウント発行がまだの方は、
まず研究参加方法についてご確認ください

本研究の対象者 (2020年9月28時点)

検査陽性者

81,181例

(内、現在入院治療等を要する者 5,498例)

退院又は療養解除者、死亡者

75,669例

入院管理された患者
(本研究の対象)

本レジストリ登録患者

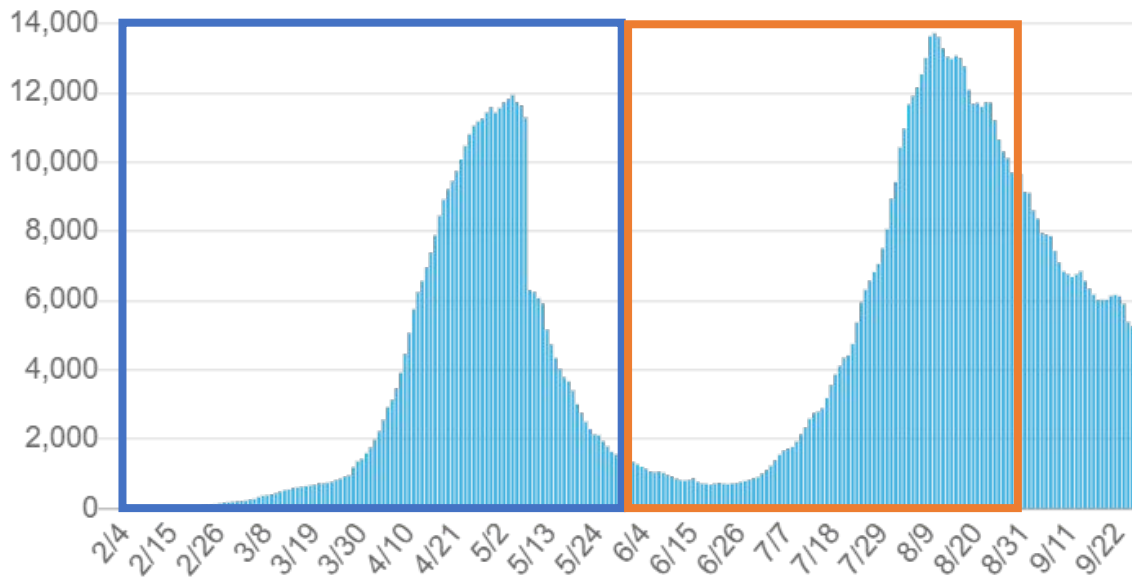
10,084例

全体の12.4%

今回の研究にて情報を収集された時期

重症化因子研究(～5/31)

第1波2波研究



第1波および第2波の患者さまの一部が登録されている

本報告の定義



第1波



第2波

	対象症例数
重症化因子研究	2638 例
第1波2波研究	6070 例

本日の内容

①レジストリ体制とシステム概要について

②中間解析結果について

中間解析の対象データ*

【登録期間】

レジストリ開設～9月4日までに登録されたデータ

【対象となる患者】

入院治療を行った患者 かつ

入院時のSARS-CoV-2が陽性であった患者

【対象施設数】

345施設**

【対象患者数】

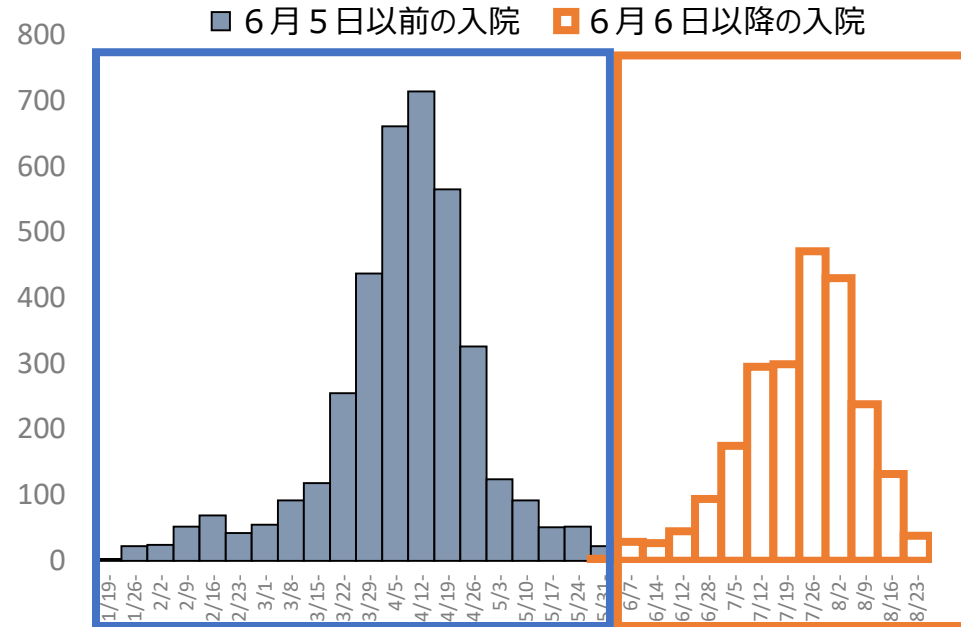
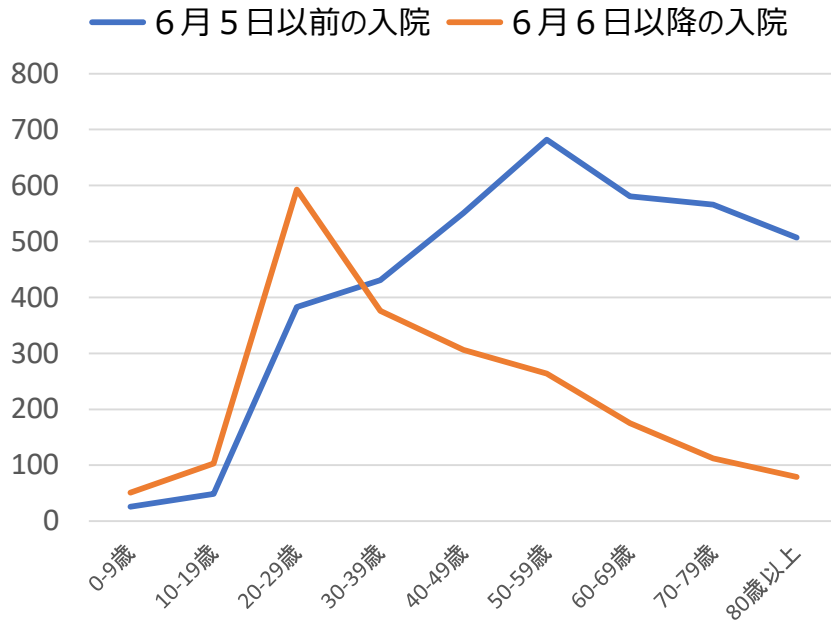
6070人**

* 詳細解析結果は論文にて公表予定

** 収集項目により、多少の変動あり

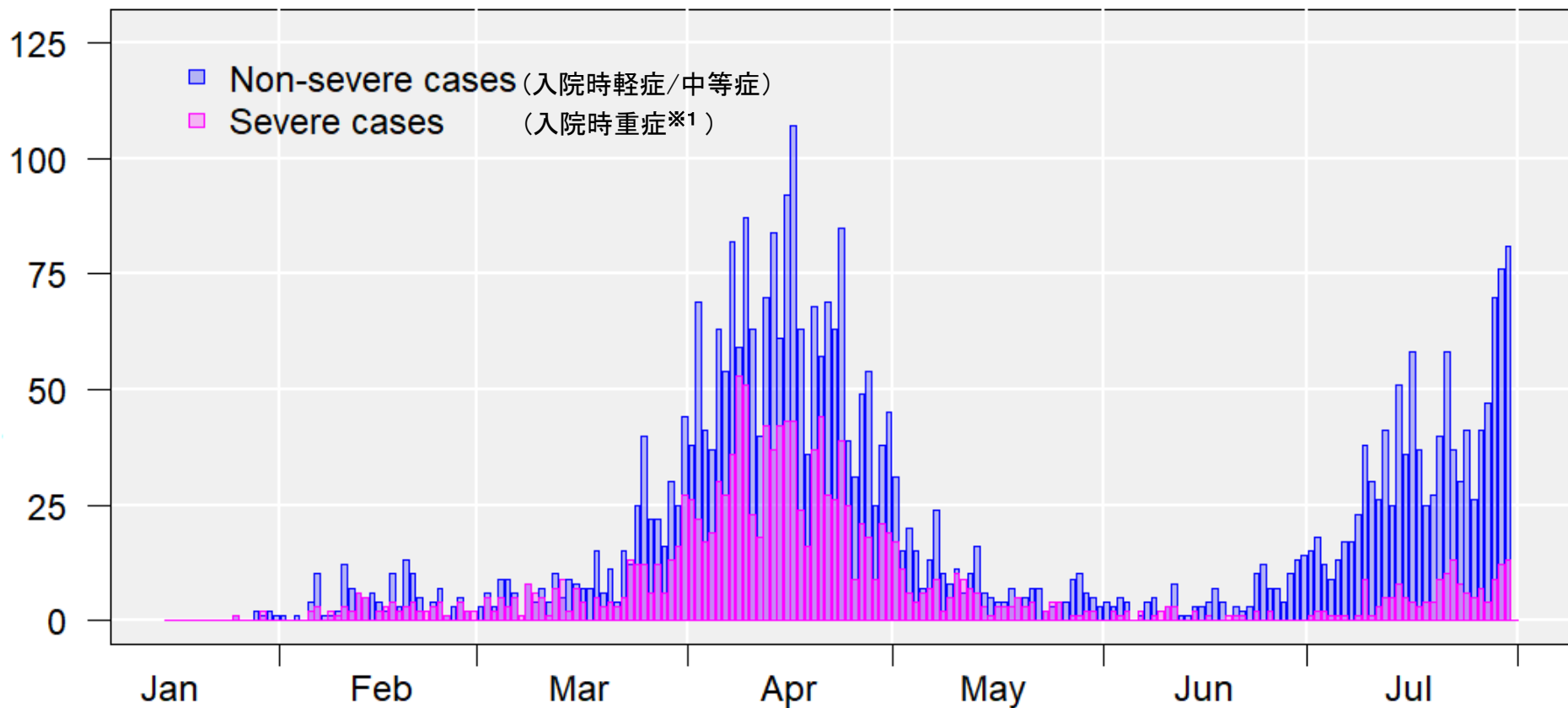
入院患者の臨床的特徴

- 協力医療機関から登録された症例は、6月6日以降に入院した症例において、6月5日までに入院した症例よりも高齢者の割合が低い。



入院患者の臨床的特徴

○ 6月以降に入院した症例において、6月以前に入院した症例よりも入院時重症例が少ない。



※1 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類

発症から入院までの日数

- 発症から入院までの日数について、6月6日以降に入院した症例は6月5日以前に入院した症例よりも短い。

発症から入院までの日数

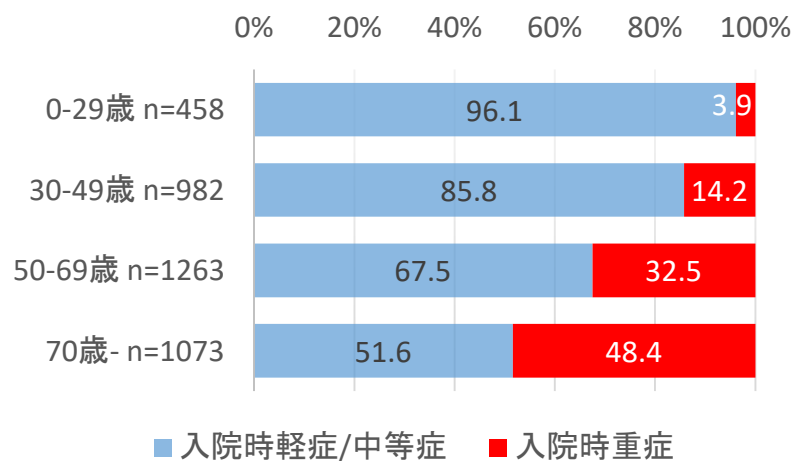
	6月5日以前の入院 (N=3336)	6月6日以降の入院 (N=2011)
平均	7.6 日	5.1 日
中央値 (四分位数範囲)	7 日 (4, 10)	5 日 (3, 7)

※ レジストリに登録された症例のうち、発症日が記録されており、入院日が発症日より遅い症例について解析

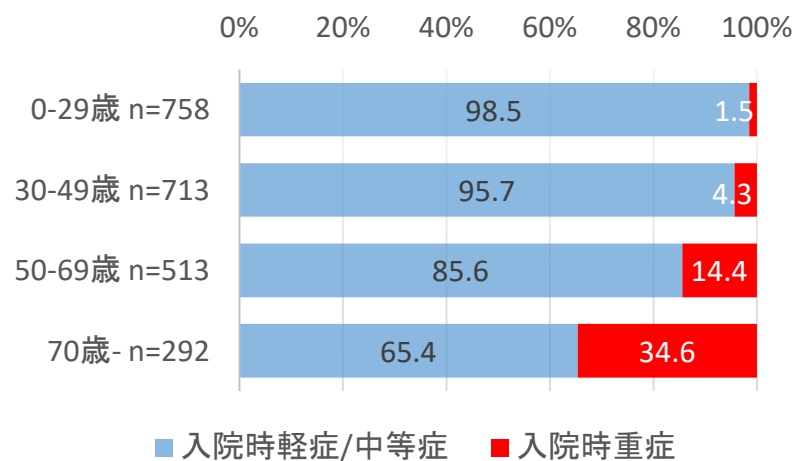
入院時重症度

- 入院時の重症度は、高齢者において重症※1である割合が高い。
- 6月以降に入院した症例は、6月以前に入院した症例に比べ、いずれの年代においても、入院時に重症である割合が低い。

6月5日以前に入院した症例の入院時の重症度の割合 (%)



6月6日以降に入院した症例の入院時の重症度の割合 (%)



- ※1 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類
- ※2 退院が完了した症例からデータの登録を行うため、直近の症例の中でも入院が長期化している症例は含まれていないことに注意が必要。

入院後に死亡する割合

- 入院後に死亡する割合は、高齢者や入院時に重症※1だった症例において高い。
- 6月以降に入院した症例は、6月以前に入院した症例と比べて、いずれの年代においても入院後に死亡する割合が低い。

入院後に死亡する割合 (世代・入院時重症度別)

入院時軽症/中等症例

	6月5日以前の入院例	6月6日以降の入院例	累計
0-29歳	0.0% (0/440)	0.0% (0/747)	0.0% (0/1187)
30-49歳	0.2% (2/842)	0.0% (0/682)	0.1% (2/1524)
50-69歳	1.1% (9/852)	0.0% (0/439)	0.7% (9/1291)
70歳-	10.6% (59/554)	5.8% (11/191)	9.4% (70/745)
計	2.6% (70/2688)	0.5% (11/2059)	1.7% (81/4747)

入院時重症例※2

	6月5日以前の入院例	6月6日以降の入院例	累計
0-29歳	5.6% (1/18)	0.0% (0/11)	3.4% (1/29)
30-49歳	2.2% (3/139)	0.0% (0/31)	1.8% (3/170)
50-69歳	10.9% (45/411)	1.4% (1/74)	9.5% (46/485)
70歳-	31.2% (162/519)	20.8% (21/101)	29.5% (183/620)
計	19.4% (211/1087)	10.1% (22/217)	17.9% (233/1304)

※1 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類

※2 退院が完了した症例からデータの登録を行うため、直近の症例の中でも入院が長期化している症例は含まれていないことに注意が必要。

退院時の状況

- 入院時に重症※1だった症例においては退院時にセルフケア能力、歩行能力が低下する割合がそれぞれ15%以上に及ぶ。
- 入院時に重症※1だった症例においてはおよそ3%が長期介護施設、療養施設への入所が必要となる。

退院時の状況	入院時における重症度 × 入院時期 (5月31日以前又は以降の入院)			
	軽症/中等症		重症	
	～2020/5/31 (N=2563)	2020/6/1～ (N=1198)	～2020/5/31 (N=1270)	2020/6/1～ (N=163)
発症前と比較した退院時のセルフケア能力の低下	123 (4.9%)	14 (1.2%)	238 (22.8%)	23 (15.3%)
発症前と比較した退院時の歩行機能の低下	110 (5.4%)	17 (1.4%)	234 (26%)	23 (15.3%)
長期介護施設・長期療養施設等への入所 (介護や療養を要する)	39 (1.5%)	6 (0.5%)	34 (2.7%)	5 (3.1%)

※1 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類

※2 退院が完了した症例からデータの登録を行うため、直近の症例の中でも入院が長期化している症例は含まれていないことに注意が必要。

※3 割合(%)の算出の際は欠損値を除外。

主な併存疾患

併存疾患	入院時における重症度 × 入院時期（6月5日以前又は以降の入院）					
	軽症/中等症			重症		
	～2020/6/5 (N=2696)	2020/6/6～ (N=2069)	Total (N=4765)	～2020/6/5 (N=1087)	2020/6/6～ (N=218)	Total (N=1305)
うっ血性心不全	57 (2.1%)	13 (0.6%)	70 (1.5%)	77 (7.1%)	6 (2.8%)	83 (6.4%)
COPD	23 (0.9%)	14 (0.7%)	37 (0.8%)	48 (4.4%)	18 (8.3%)	66 (5.1%)
COPD以外の慢性肺疾患	24 (0.9%)	8 (0.4%)	32 (0.7%)	66 (6.1%)	6 (2.8%)	72 (5.5%)
軽度糖尿病 (三大合併症なし、食事療法のみは除く)	274 (10.2%)	127 (6.1%)	401 (8.4%)	255 (23.5%)	54 (24.8%)	309 (23.7%)
重症糖尿病 (三大合併症のいずれかあり)	51 (1.9%)	13 (0.6%)	64 (1.3%)	44 (4.0%)	10 (4.6%)	54 (4.1%)
肥満 (医師の診断に基づく)	113 (4.2%)	85 (4.1%)	198 (4.2%)	77 (7.1%)	23 (10.6%)	100 (7.7%)
固形癌 (転移なし。診断より5年経過した者は除く。)	68 (2.5%)	28 (1.4%)	96 (2.0%)	62 (5.7%)	6 (2.8%)	68 (5.2%)
高血圧	366 (13.6%)	252 (12.2%)	618 (13.0%)	332 (30.5%)	91 (41.7%)	423 (32.4%)
高脂血症	212 (7.9%)	159 (7.7%)	371 (7.8%)	161 (14.8%)	49 (22.5%)	210 (16.1%)
中等度～高度腎機能障害 (Cre \geq 3mg/dL、透析中、腎移植後、尿腎症)	28 (1.0%)	8 (0.4%)	36 (0.8%)	24 (2.2%)	2 (0.9%)	26 (2.0%)

※ 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類。

※ 割合(%)の算出の際は欠損値を除外。

投薬の状況

全症例	入院時における重症度 × 入院時期（6月5日以前又は以降の入院）					
	軽症/中等症			重症		
	～2020/6/5 (N=2777)	2020/6/6～ (N=2119)	Total (N=4896)	～2020/6/5 (N=1134)	2020/6/6～ (N=237)	Total (N=1371)
ステロイド薬(シクレソニドを除く) ※入院以前からCOVID-19以外の目的で使用していた場合は除く。	116 (4.3%)	132 (6.2%)	248 (5.1%)	257 (23.1%)	94 (39.7%)	351 (26.0%)
抗凝固薬	110 (4.0%)	58 (2.7%)	168 (3.4%)	257 (22.7%)	45 (19.0%)	302 (22.0%)

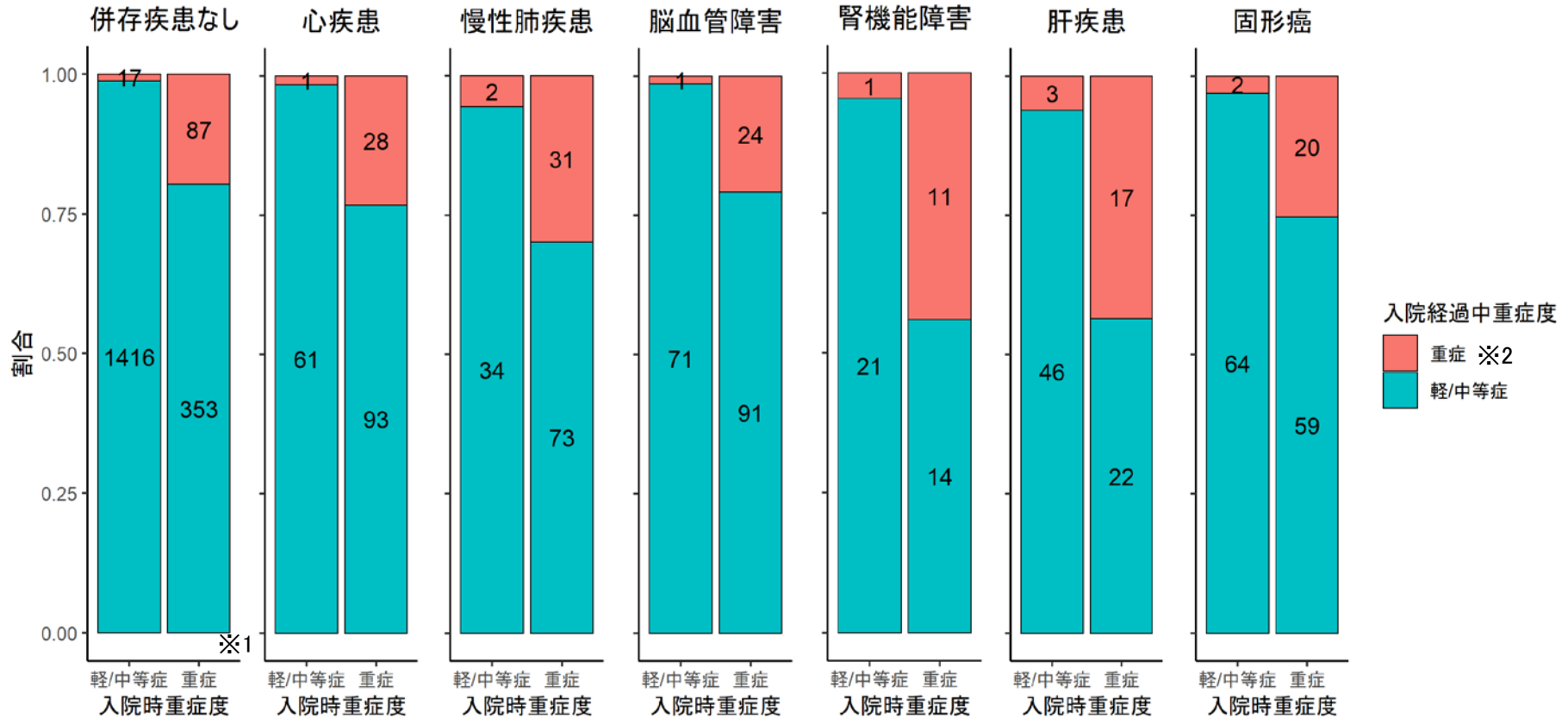
COVID-19治療目的で 薬物投与を行った症例	入院時における重症度 × 入院時期（6月5日以前又は以降の入院）					
	軽症/中等症			重症		
	～2020/6/5 (N=1409)	2020/6/6～ (N=646)	Total (N=2055)	～2020/6/5 (N=914)	2020/6/6～ (N=177)	Total (N=1091)
ファビピラビル	848 (61.4%)	332 (51.5%)	1180 (58.2%)	678 (75.4%)	101 (57.1%)	779 (72.4%)
レムデシビル	3 (0.2%)	45 (7.0%)	48 (2.4%)	8 (0.9%)	37 (21.0%)	45 (4.2%)
シクレソニド	723 (52.9%)	336 (52.0%)	1059 (52.6%)	403 (44.9%)	45 (25.4%)	448 (41.7%)
ナファモスタット	87 (7.8%)	52 (8.1%)	139 (7.9%)	104 (13.2%)	24 (13.6%)	128 (13.3%)

※ 入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する場合に入院時重症と分類。

※ 割合(%)の算出の際は欠損値を除外。

入院後の重症化因子

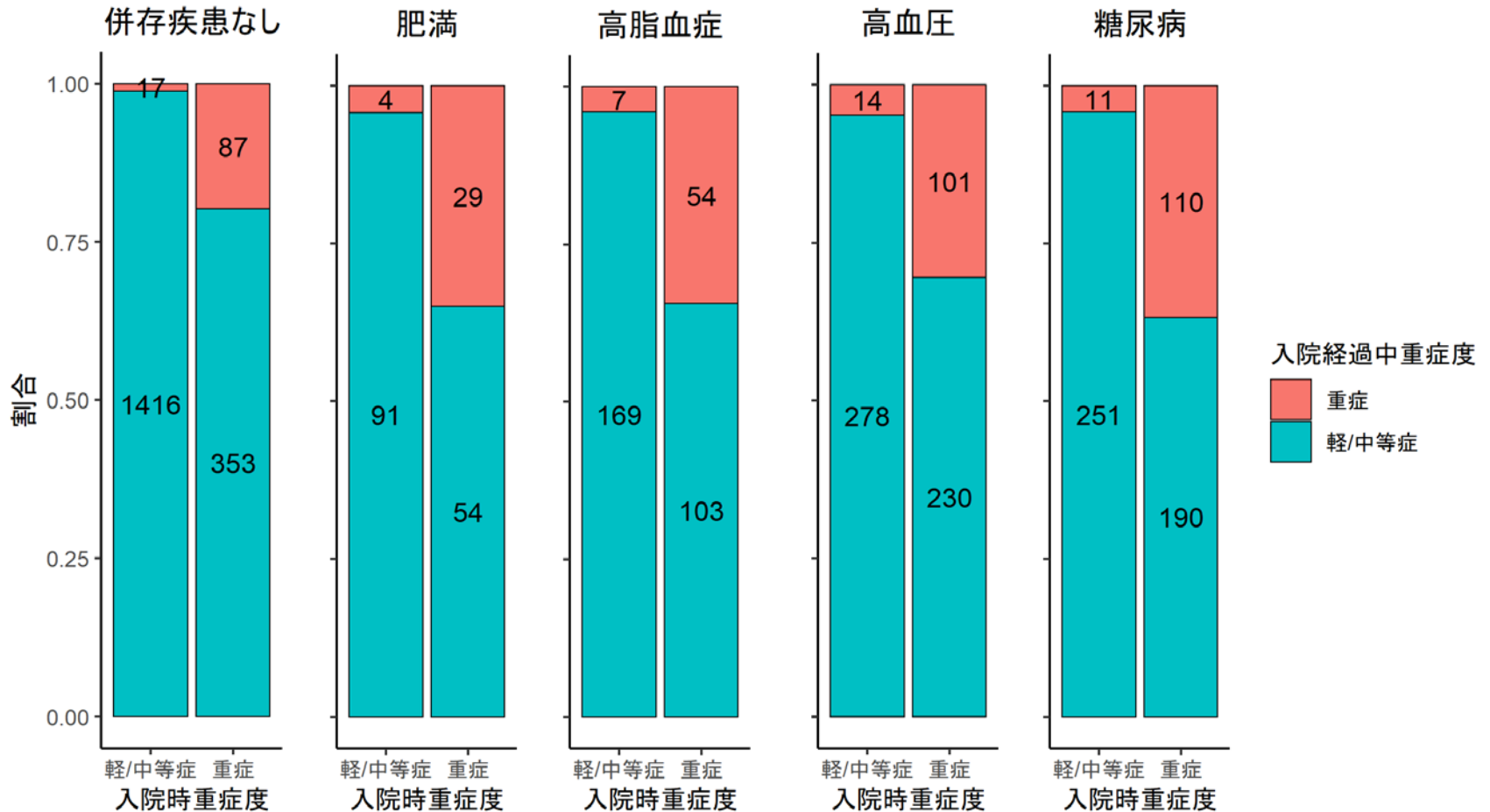
○ 併存疾患がない症例と比較し腎機能障害、肝疾患、肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病を有する症例は入院後に重症化する割合が高い傾向にある。



※1 入院時重症:入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する症例

※2 入院中に挿管・ECMO(体外式膜型人工肺)が必要であった症例

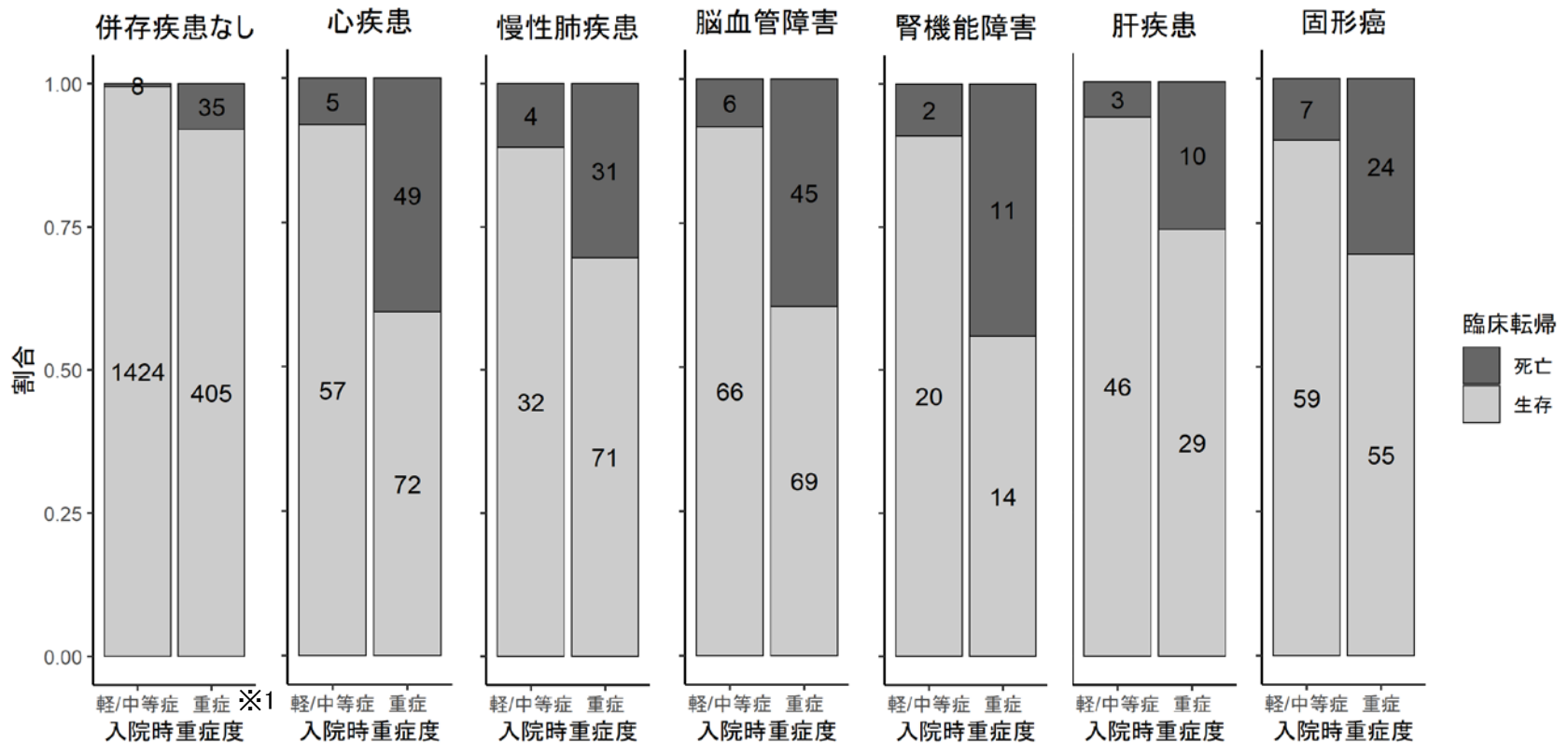
入院後の重症化因子



※分類は前スライドと同様

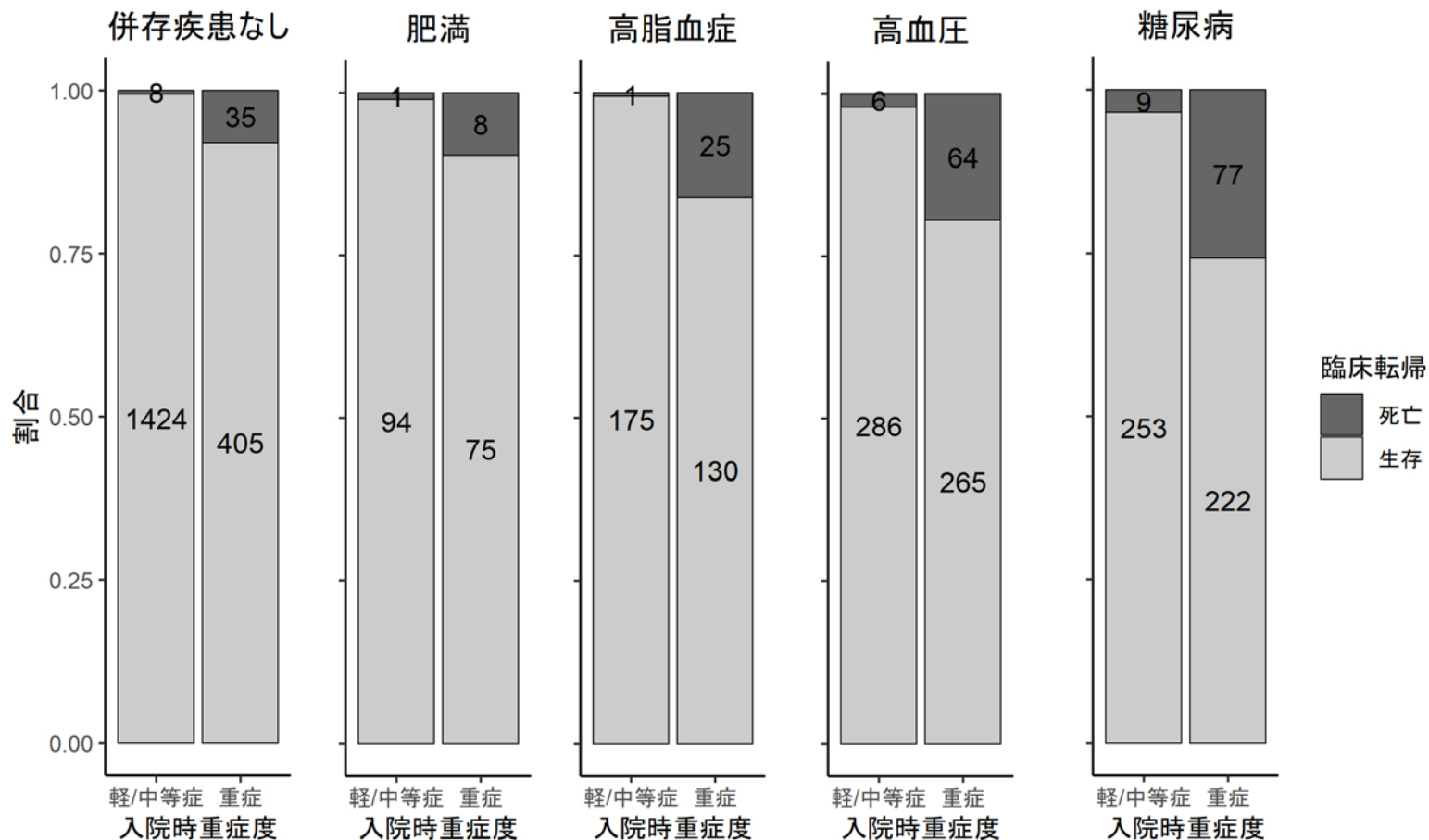
死亡因子

- 併存疾患がない症例と比較し、心疾患、慢性肺疾患、脳血管障害、腎機能障害を有する症例は死亡する割合が高い傾向にある。
- 重症化因子と死亡因子は異なる可能性がある。



※1 入院時重症:入院時に酸素投与、人工呼吸器管理、SpO₂ 94%以下、呼吸数24回/分以上 のいずれかに該当する症例

死亡因子



※分類は前スライドと同様

結語

- 第2波の一部を含む国内のCOVID-19入院患者のレジストリデータを用いた解析を行った。
- 第1波においては重症者が多くかった。
- 第2波においては発症から入院までの期間が短縮した。
- 第2波においては全年齢層で入院時に重症者が占める割合が低下した。
- 第2波においては全年齢層において死亡率が低下した。
- 心疾患、慢性肺疾患、脳血管障害、腎機能障害を有する場合、死亡する割合が高い傾向にあった。
- 肥満や高脂血症については入院後に重症化する割合は高いが、死亡する割合は前記の疾患より低かった。

今後の展望

疫学研究としてさらなる知見の創出

- ✓ 重症化・死亡関連因子のさらなる解析、薬剤の有効性、生活習慣の関与など
- ✓ 様々な横断研究・縦断研究や長期的予後評価のためのレジストリへの利活用

医薬品医療機器開発への活用

- ✓ 実際の症例の実態に基づく、医薬品・医療機器開発に資するデータ

検体バンクとの連携

- ✓ 臨床情報と検体情報の融合によるさらなる研究発展

定期的に解析を行い、政策に寄与する

COVID-19の予後予測因子の検討

杉山真也

木下典子、大曲貴夫、溝上雅史

国立国際医療研究センター

COVID-19 海外動向

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY OF MEDICINE
CORONAVIRUS RESOURCE CENTER

[Home](#)
[Tracking](#)
[Testing](#)
[Tracing](#)
[By Region](#)
[News & Resources](#)
[About](#)

Tracking Home
Critical Trends
Global Map
U.S. Map
Data in Motion


COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) ☰

Global Cases

30,071,314

Cases by Country/Region/Sovereignty	
4,874,411	US
5,118,293	India
4,455,388	Brazil
1,081,152	Russia
744,400	Peru
736,377	Colombia
684,113	Mexico
655,572	South Africa
625,651	Spain
601,713	Argentina
454,268	France
441,180	Chile
413,149	Iran
384,887	United Kingdom
344,264	Bangladesh
328,144	Saudi Arabia
307,389	Iraq
304,386	Pakistan
290,039	Turkey
293,023	Italy
276,289	Philippines
269,048	Germany
232,628	Indonesia
179,356	Israel

Admin0
Admin1
Admin2



Cumulative Cases
Active Cases
Incidence Rate
Case-Fatality Ratio
Testing Rate

Global Deaths

944,887

197,633 deaths	US
134,935 deaths	Brazil
83,198 deaths	India
72,179 deaths	Mexico
41,794 deaths	United Kingdom
35,658 deaths	Italy
31,103 deaths	France
31,051 deaths	Peru
30,400 deaths	Spain
23,808 deaths	Iran
23,665 deaths	

Global Deaths
Global Recovered

US State Level Deaths, Recovered

33,070 deaths, 75,962 recovered	New York US
16,057 deaths, 34,546 recovered	New Jersey US
14,826 deaths, 594,817 recovered	Texas US
14,804 deaths, recovered	California US
13,086 deaths, recovered	Florida US
9,260 deaths, 109,397 recovered	Massachusetts US
8,624 deaths, recovered	Illinois US
7,893 deaths, 121,296 recovered	Pennsylvania US
6,955 deaths, 85,513 recovered	Michigan US
6,474 deaths, recovered	Georgia US
5,409 deaths, 33,381 recovered	

US Deaths, Recovered

188


countries/regions

Lancet Inf Dis Article; Here. Mobile Version: Here. Data sources: Full list, Downloadable database; GitHub, Feature Layer. Lead by JHU CSSE, Technical Support: Epi-ling Alliance and JHU AP, Financial Support: JHU, NSF, Bloomberg Philanthropies and Soennix Nierchee Foundation. Resource support: Slack, GitHub and AWS. Click [here](#) to donate to the CSSE dashboard team, and other JHU COVID-19 Research Efforts. [FAQ](#). Read more in this [blog](#). [Contact Us](#).

Cases and Death counts include confirmed and probable (where reported). Recovered cases are estimates based on local media reports, and state and local reporting when available, and therefore may be substantially lower than actual.

Last Updated at (M/D/YYYY)

9/18/2020 12:23 午後



Daily Cases
Daily Deaths
Cumulative Cases
Cumulative Deaths
Log Cases

COVID-19国内動向

新規感染者数

9月17日23時55分更新

データ提供:JX通信社/FASTALERT

国内の発生状況

現在感染者数
6,294
(前日比 -213)

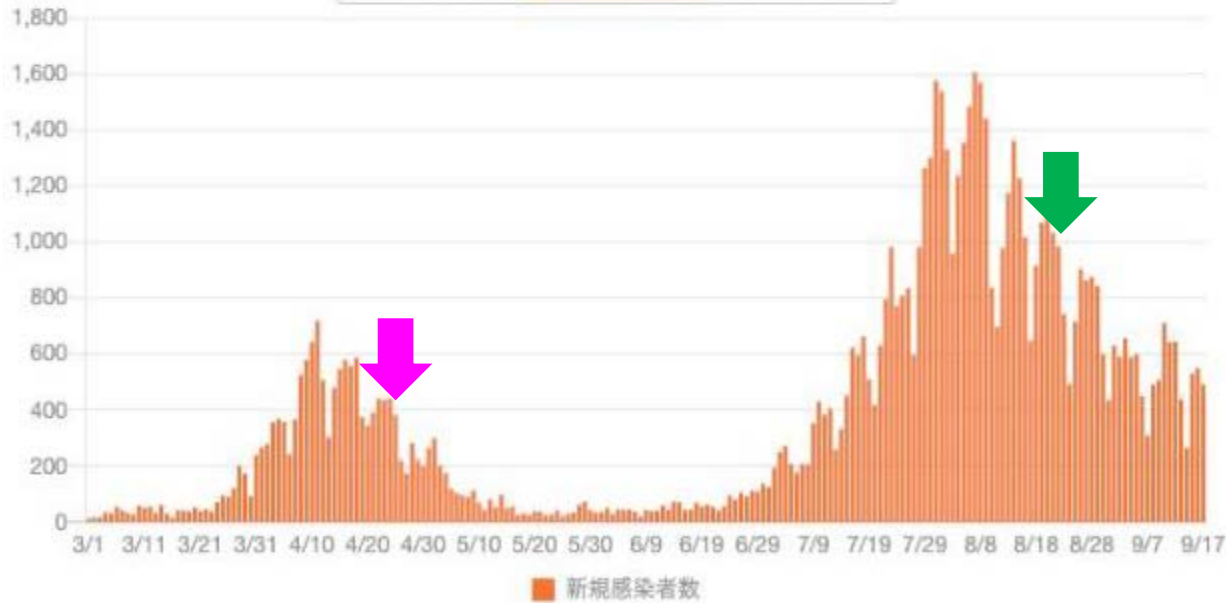
新規感染者数
492
(前日比 -59)

累計感染者数
77,604

死亡者数
1,489
(前日比 +9)

退院者数
69,821
(前日比 +696)

現在 新規 累計



ECMO使用者数



※現在感染者数は累計感染者数から退院者数と死亡者数を減じた数値です ※横浜港に到着したクルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス」を除きます

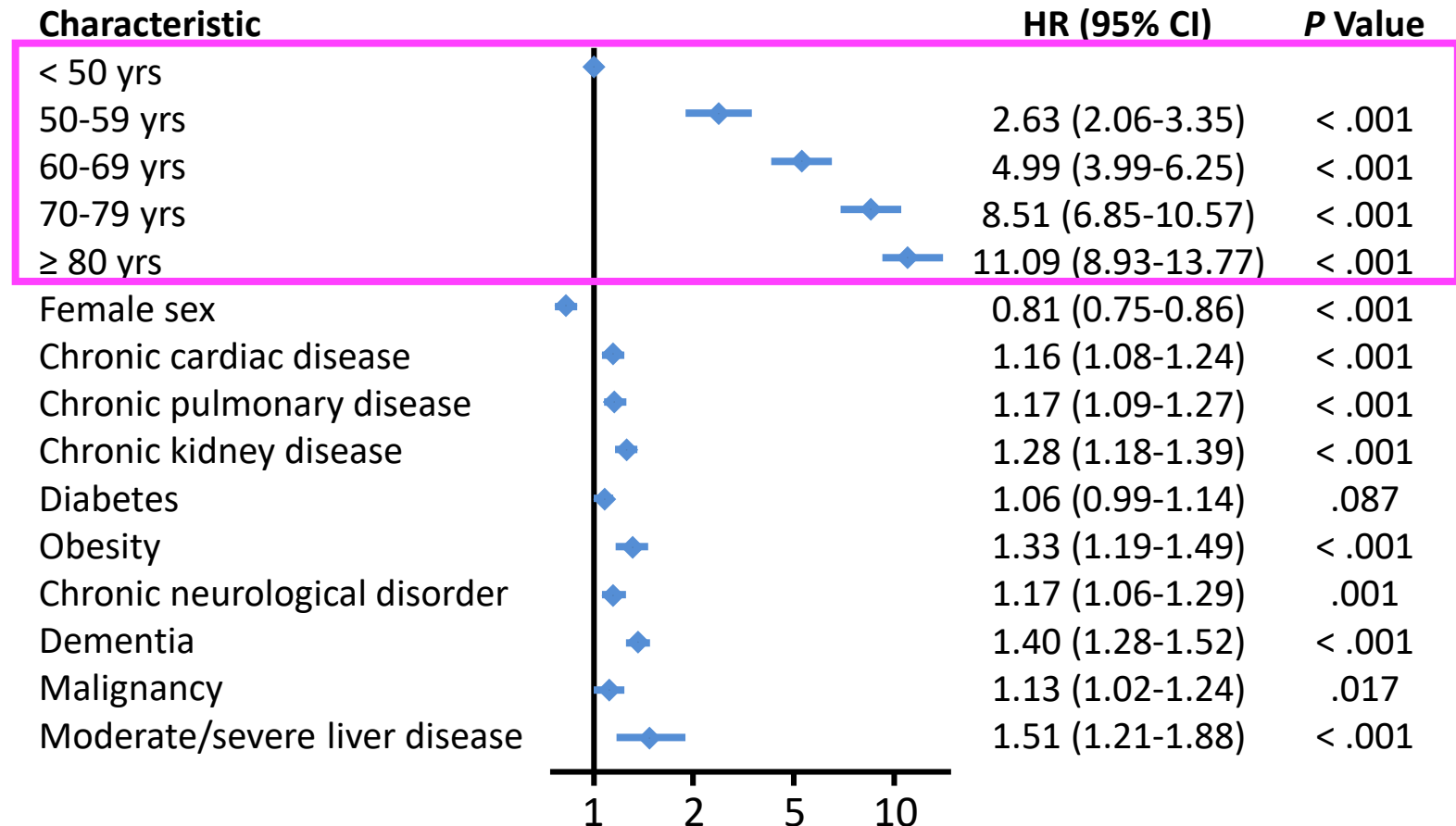
NIHガイドライン(米国)

分類	Stage	Characteristics
無症候	Asymptomatic or presymptomatic infection	<ul style="list-style-type: none">Positive test for SARS-CoV-2 but no symptoms
軽症	Mild illness	<ul style="list-style-type: none">Varied symptoms (eg, fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain) but no shortness of breath, dyspnea, abnormal imaging
中等症I	Moderate illness	<ul style="list-style-type: none">SpO₂ ≥ 94% and lower respiratory disease evidenced by clinical assessment or imaging
中等症II	Severe illness	<ul style="list-style-type: none">SpO₂ < 94%, PaO₂/FiO₂ < 300, respiratory rate > 30 breaths/min, or lung infiltrates > 50%
重症	Critical illness	<ul style="list-style-type: none">Respiratory failure, septic shock, and/or multiorgan dysfunction

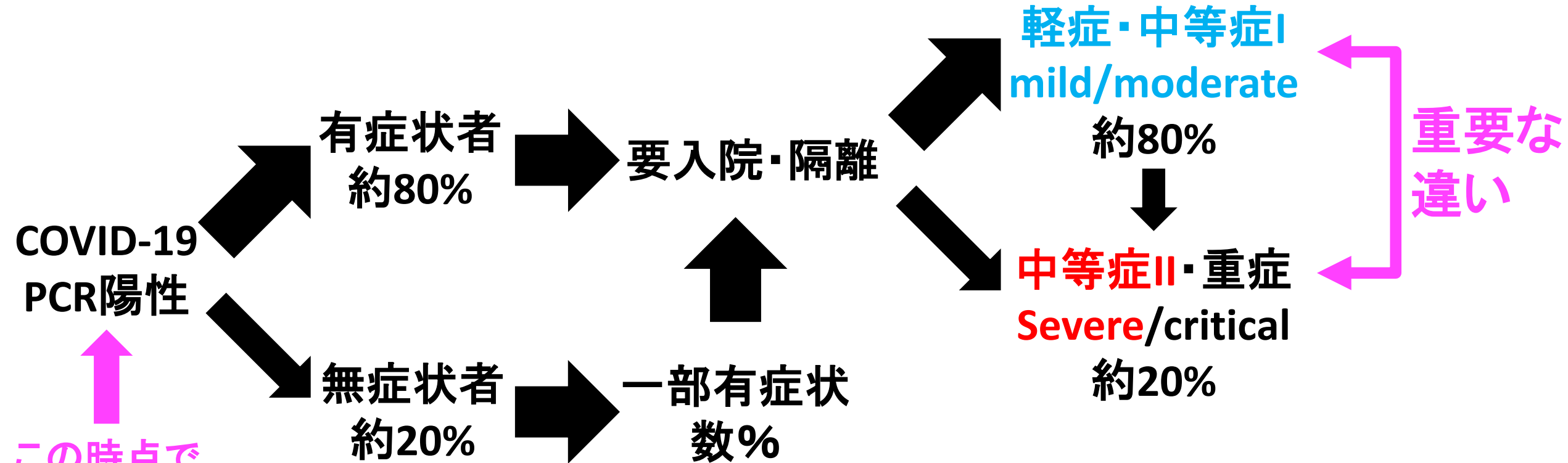
COVID-19重症化に関わる因子(英国)

- Prospective observational cohort study of hospital admissions in England, Wales, and Scotland during February 6 - April 19, 2020 (N = 20,133)
 - Significantly increased risk of mortality among **older patients, men, and those with chronic comorbidities**

Multivariate Survival Analysis



目的



この時点で
転帰を知りたい

- 医療資源の有効活用
- 重症患者の囲い込み

「問題点」

- 入院患者の増加と医療崩壊のリスク
- 軽症から急激に重症化
- 突然死の発生

目的

- **血液検査で迅速、簡便な診断**
- **液性因子の網羅的な解析**
- **重症化の経時的な変化を捉える**

檢討項目一覽

-
- CCL1
 - CCL2
 - CCL3
 - CCL4
 - CCL5
 - CCL7
 - CCL8
 - CCL11
 - CCL13
 - CCL15
 - CCL17
 - CCL19
 - CCL20
 - CCL21
 - CCL22
 - CCL23
 - CCL24
 - CCL25
 - CCL26
 - CCL27
 - CX3CL1
 - CXCL1
 - CXCL2
 - CXCL5
 - CXCL6
 - CXCL9
 - CXCL10
 - CXCL11
 - CXCL12
 - CXCL13
 - CXCL16
 - IFN- α 2
 - IFN- γ
 - IFN- λ 1
 - IFN- λ 2
 - IFN- λ 3
 - IL-1 α
 - IL-1 β
 - IL-2
 - IL-3
 - IL-4
 - IL-5
 - IL-6
 - IL-7
 - IL-8
 - IL-9
 - IL-10
 - IL-12 (p40)
 - IL-12 (p70)
 - IL-13
 - IL-15
 - IL-16
 - IL-17
 - IL-18
 - IL-1Ra
 - IL-2R α
 - FGF2
 - G-CSF
 - GM-CSF
 - HGF
 - LIF
 - M-CSF
 - MIF
 - PDGF-BB
 - SCF
 - SCGF- β
 - TNF- α
 - TNF- β
 - TRAIL/ TNFSF10
 - VEGF
 - β -NGF
-

スクリーニング群 (NCGM:2020年1月~3月)

患者背景 (入院直後の検査値)

Variable	Mild/Moderate n=16	Severe/Critical n=12	p value
Age (y) (IQR)	46.5 (41.0, 55.8)	59.5 (48.0, 72.3)	0.15
Sex M/F (n)	12/4	9/3	1.0
Temperature (°C)	37.6±1.0	37.9±0.8	0.33
Pulse (bpm)	82.2±16.6	83.8±9.2	0.76
Respiratory rate (breaths/min)	17.8±2.1	20.3±5.6	0.11
SpO ₂ (%)	96.0±2.1	95.4±1.6	0.42
ALB (g/dL)	4.2±0.3	3.2±0.6	<0.001
AST (U/L)	29.4±16.5	45.8±28.2	0.09
ALT (U/L)	32.8±29.3	48.2±44.5	0.28
LDH (U/L)	194.7±97.2	352.8±185.6	0.01
CRE (mg/dL)	0.9±0.2	1.2±1.4	0.45
CRP (mg/dL)	1.6±2.9	9.1±4.3	<0.001
WBC (10 ³ /μL)	5.1±1.9	6.0±2.6	0.37
Neu (%)	64.3±15.0	79.4±8.8	0.016
Lym (%)	26.0±12.4	24.0±21.3	0.77
PLT (10 ⁴ /μL)	20.1±4.7	16.8±8.9	0.21
HIV + (%)	12.5	0	1.0
HBV + (%)	6.3	8.3	1.0
CKD (%)	0	16.7	0.48
HT (%)	18.8	58.3	0.03
T2DM (%)	12.5	25.0	0.39
DL (%)	25.0	25.0	1.0
Smoker (%)	25.0	25.0	1.0
COPD (%)	0	16.7	0.48
CABG (%)	0	8.3	0.24
HA (%)	12.5	8.3	0.72
ACEi/ARB (%)	18.8	8.3	0.44
βB (%)	0	8.3	0.24

軽症	Mild: 肺炎なし(軽症)
	Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)
重症	Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)
	Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

ALB:アルブミン

AST:肝機能マーカー

ALT:肝機能マーカー

LDH:炎症マーカー

CRE:腎機能マーカー

CRP:炎症マーカー

WBC:白血球数

Neu:好中球

Lym:リンパ球数

PLT:血小板

CKD:慢性腎不全

HT:高血圧

T2DM:2型糖尿病

DL:脂質異常症

COPD:慢性閉塞性肺疾患

CABG:冠動脈バイパス

HA:不整脈

ACEi/ARB:ACE阻害薬等

βB:ベータ阻害薬

結果

COVID-19病態との関連因子

Category A	Category B
CCL17	IFN-λ3
	IP-10
	CXCL9
	IL-6

Category A: 早期に**severe**化を予測する因子
Category B: **severe**化の兆候を捉える因子

Mild: 肺炎なし(軽症)

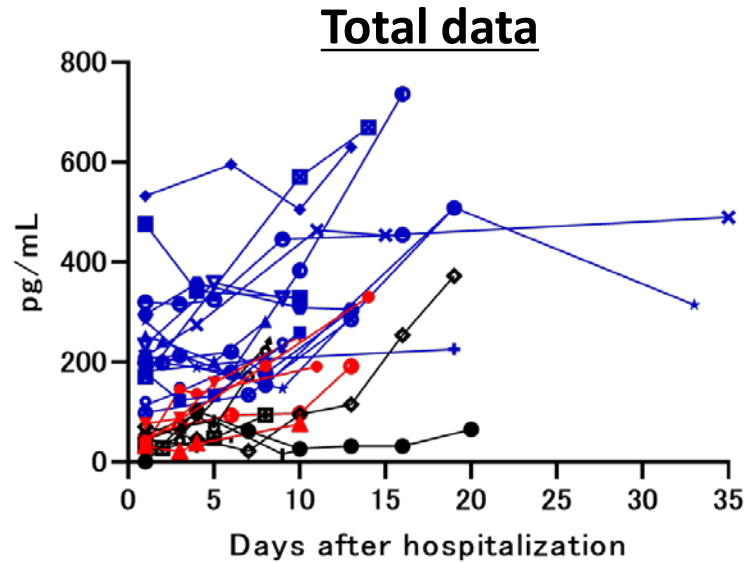
Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

重症化の予測因子として、
CCL17とIFN-λ3を同定したことは世界初

CCL17 (Cat-A)



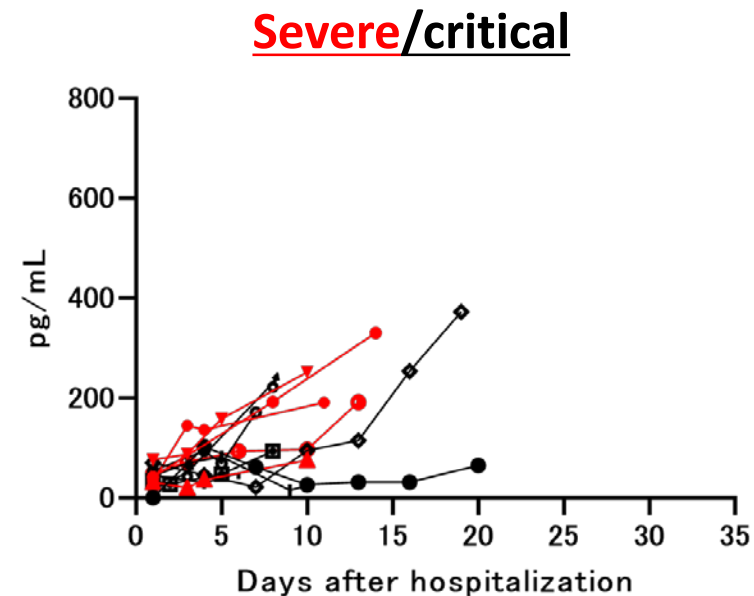
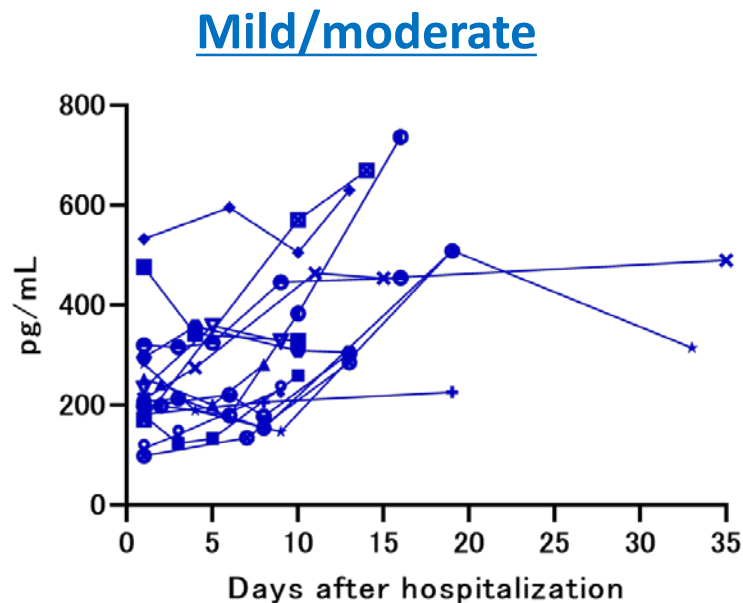
Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

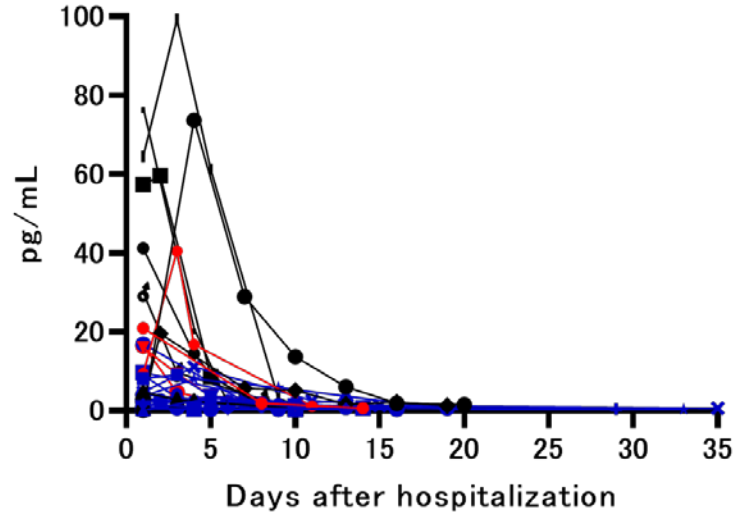
Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

Mild/moderate: 一定の値よりも高い
Severe/critical: 一定の値よりも低い



IFN- λ 3 (Cat-B)

Total data



Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

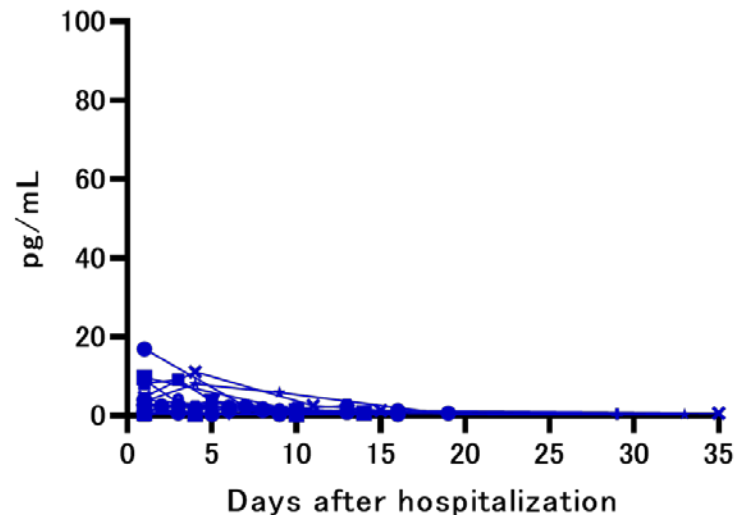
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

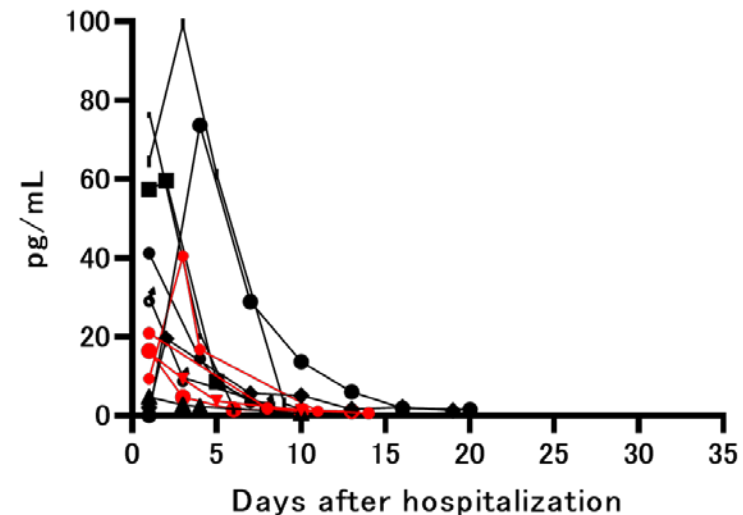
Mild/moderate: 低い値を維持

Severe/critical: 一過性の上昇がある

Mild/moderate

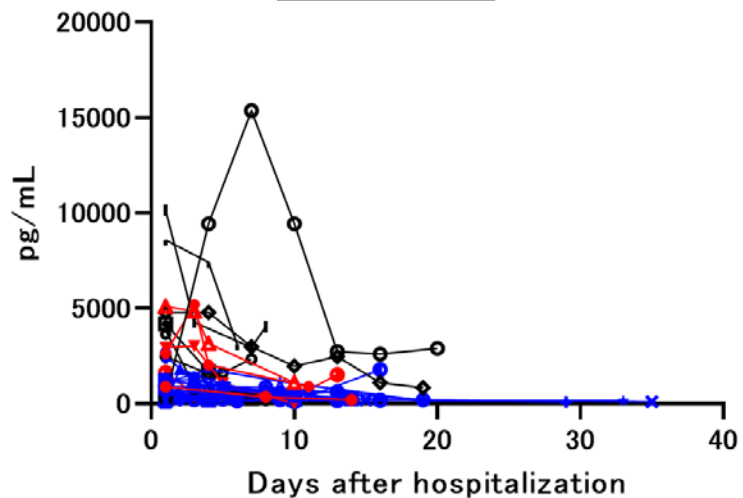


Severe/critical



IP-10 (Cat-B)

Total data



Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

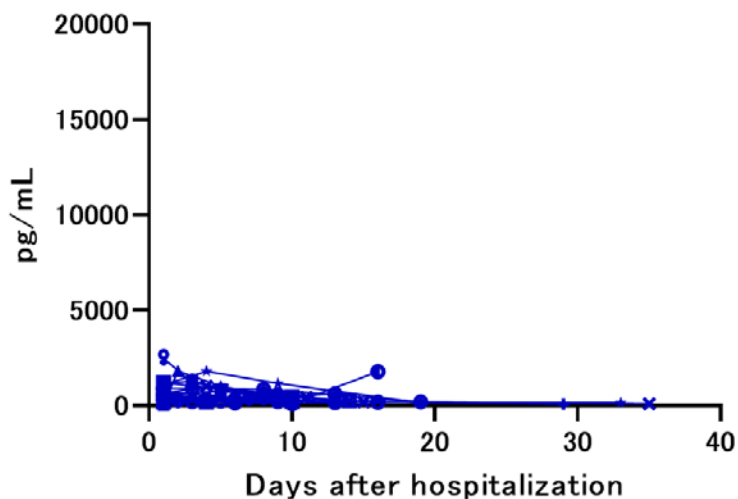
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

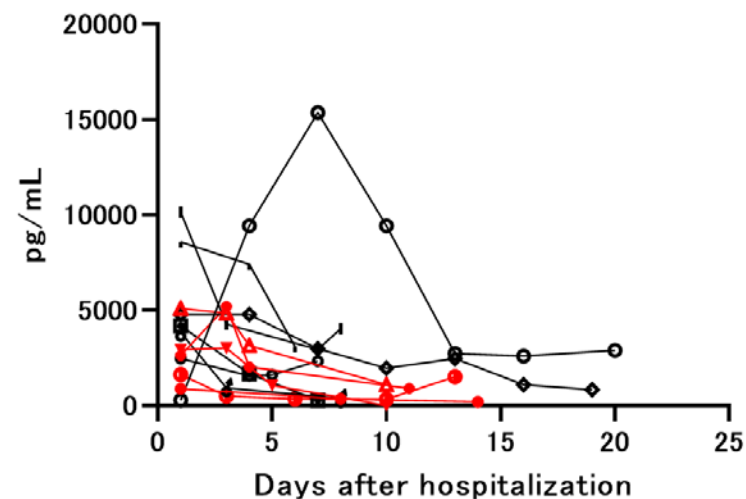
Mild/moderate: 低い値を維持

Severe/critical: 一過性の上昇がある

Mild/moderate

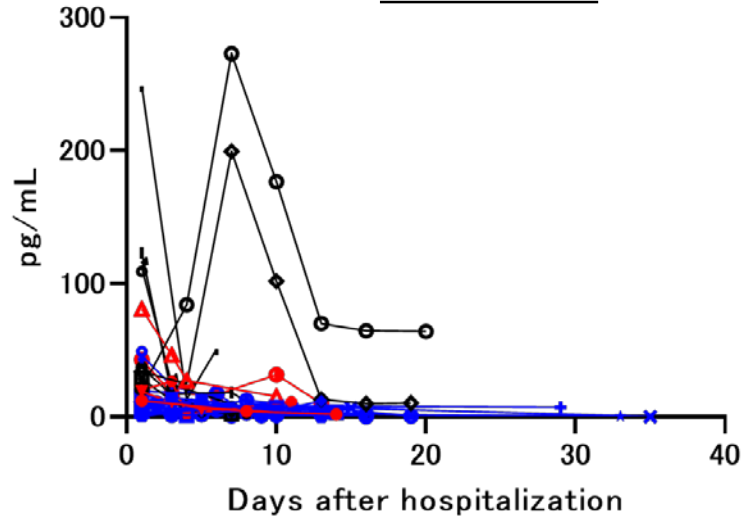


Severe/critical



IL-6 (Cat-B)

Total data



Mild: 肺炎なし(軽症)

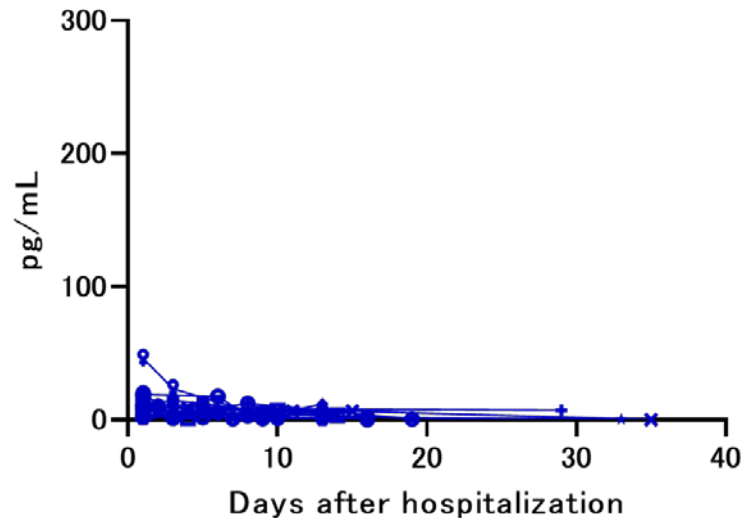
Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

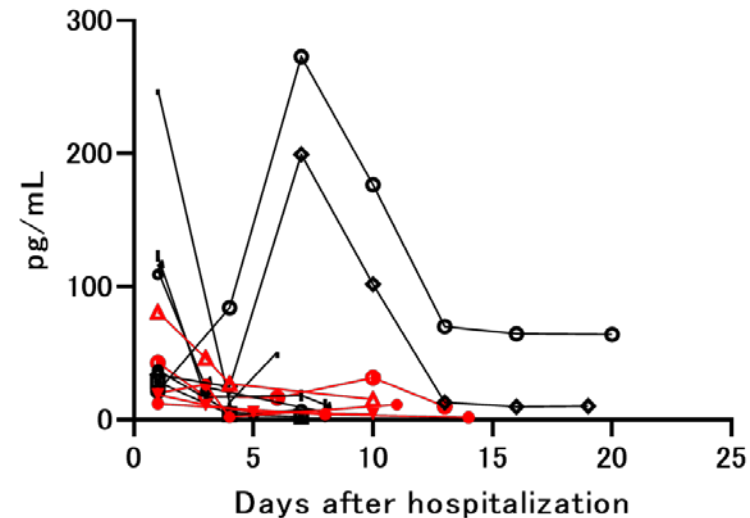
Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

Mild/moderate: 低い値を維持
Severe/critical: 一過性の上昇がある

Mild/moderate

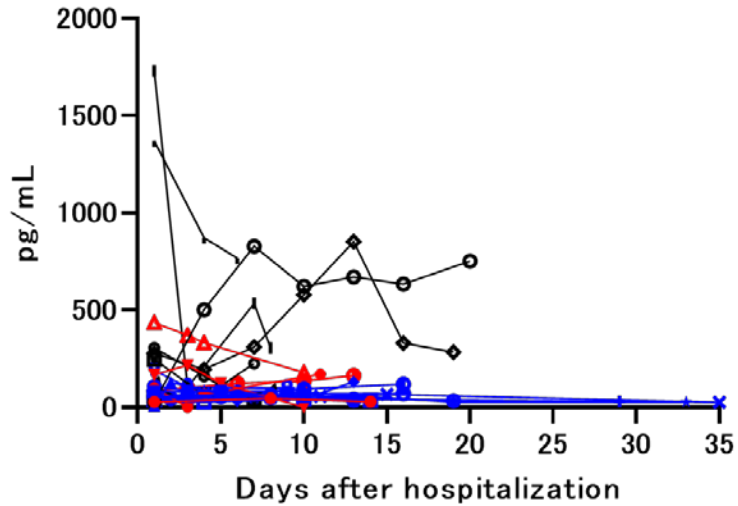


Severe/critical



CXCL9 (Cat-B)

Total data



Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

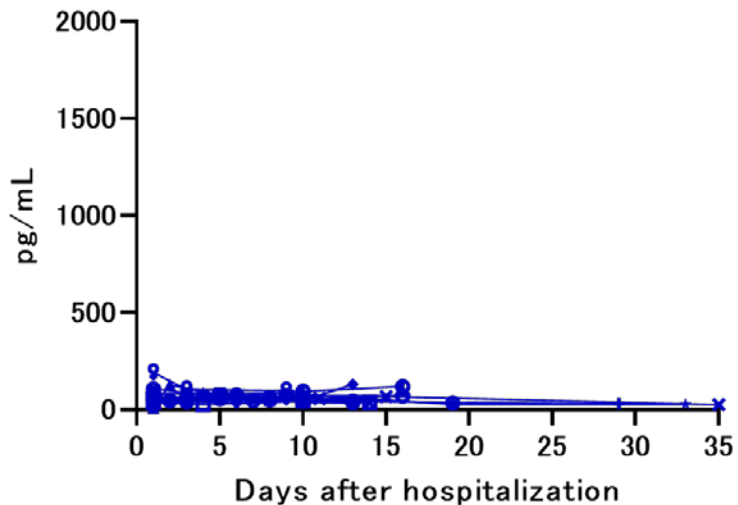
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

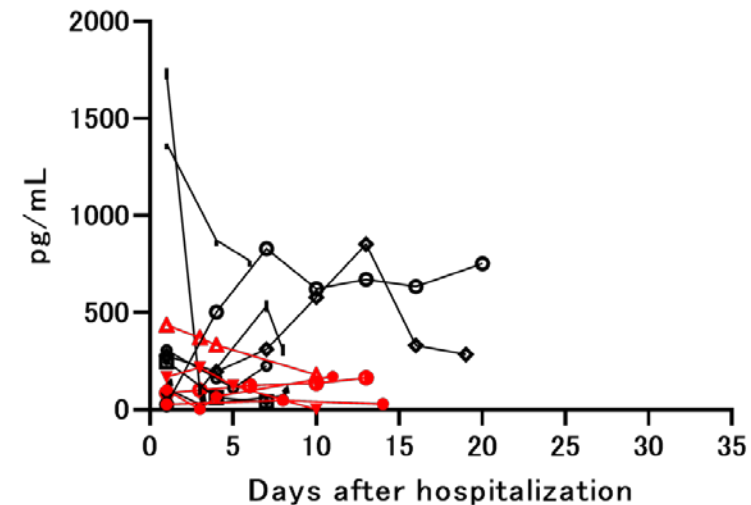
Mild/moderate: 低い値を維持

Severe/critical: 一過性の上昇がある

Mild/moderate



Severe/critical



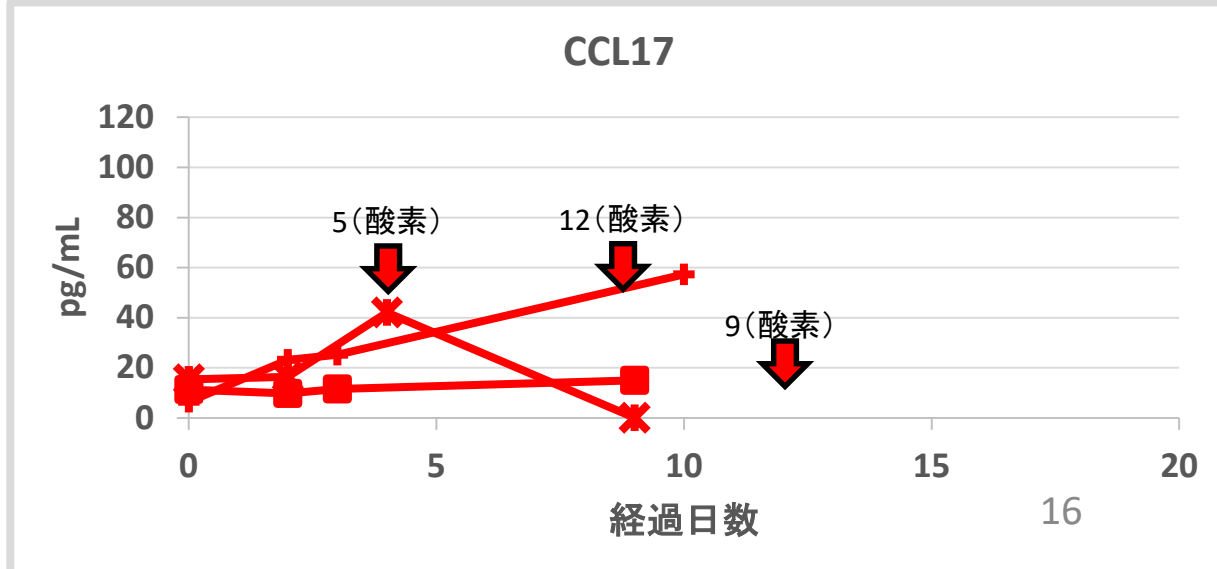
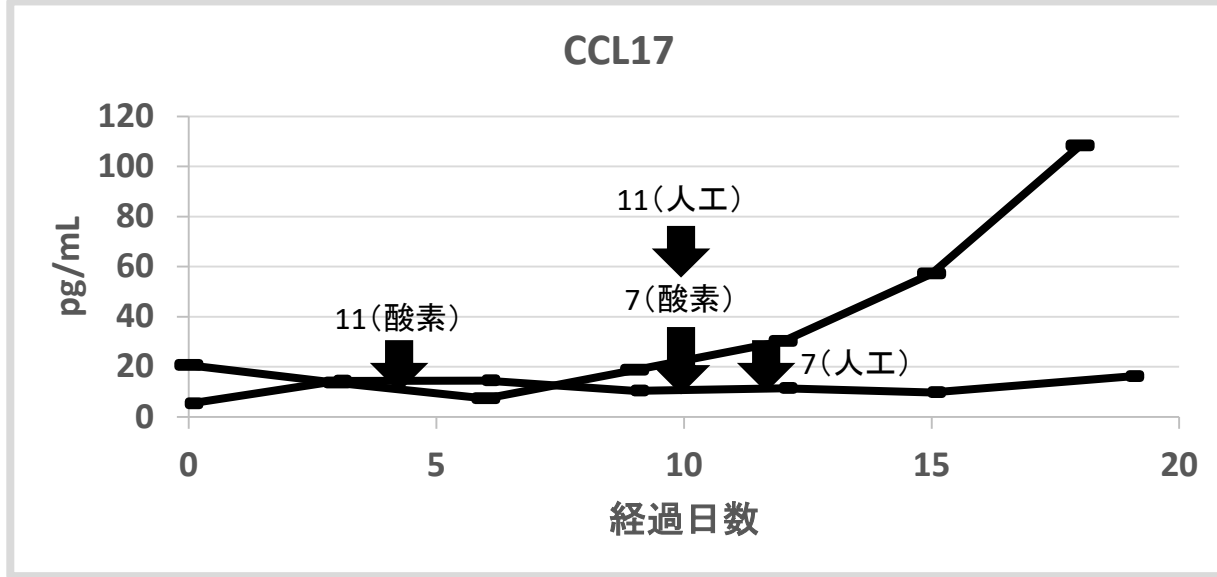
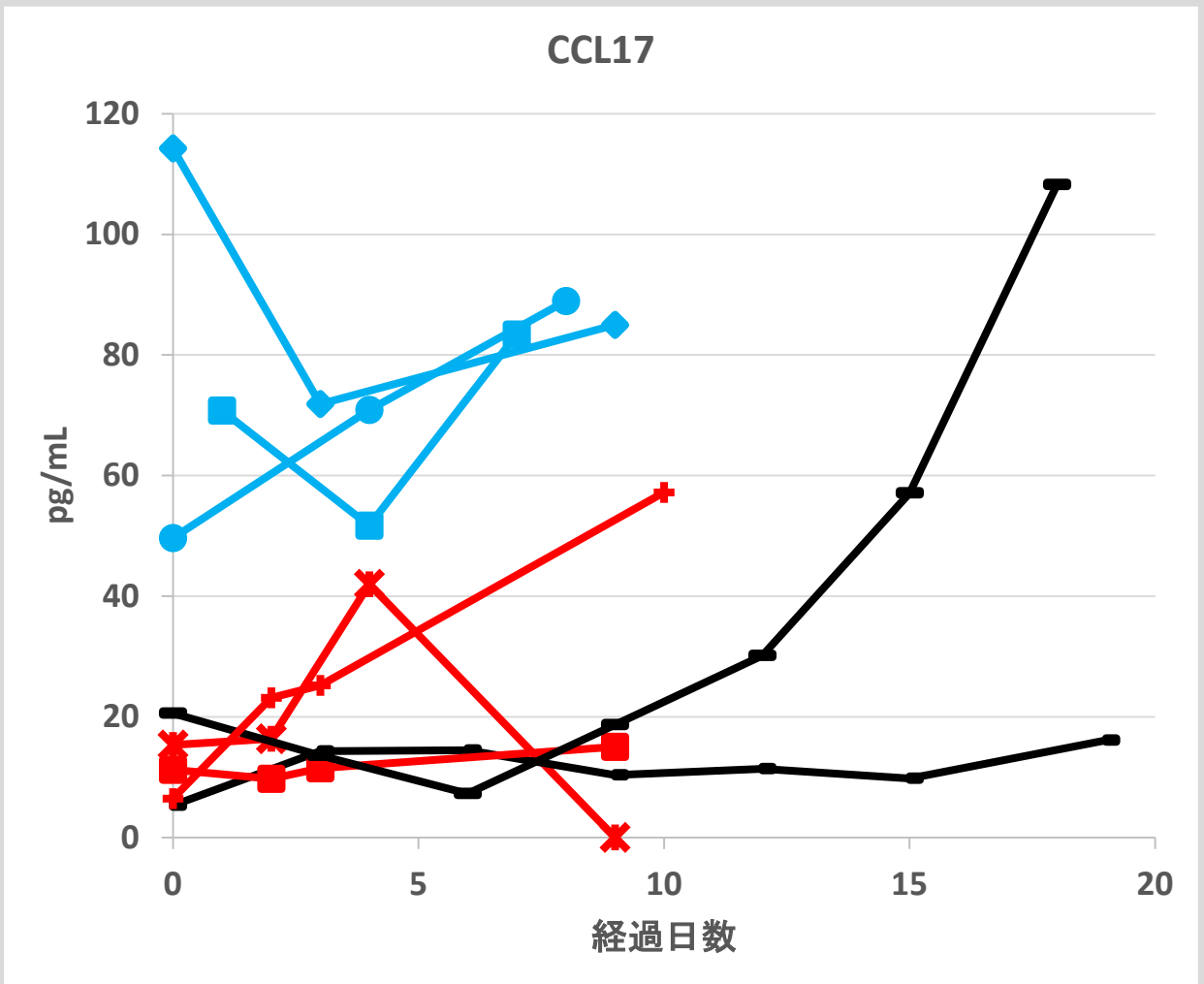
CCL17と重症化の経過

Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)



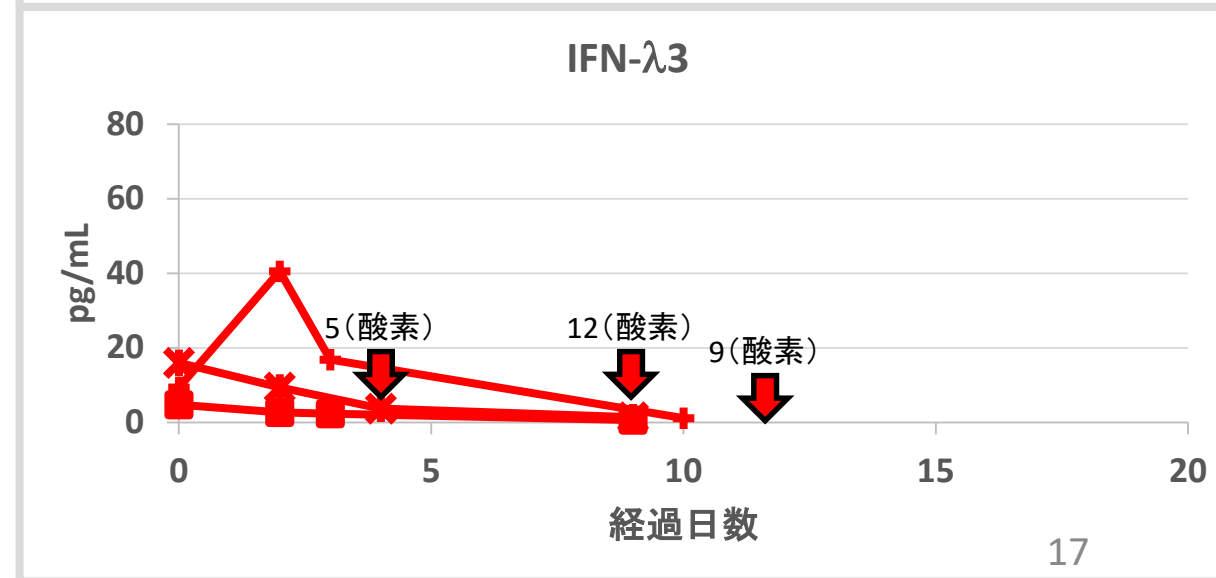
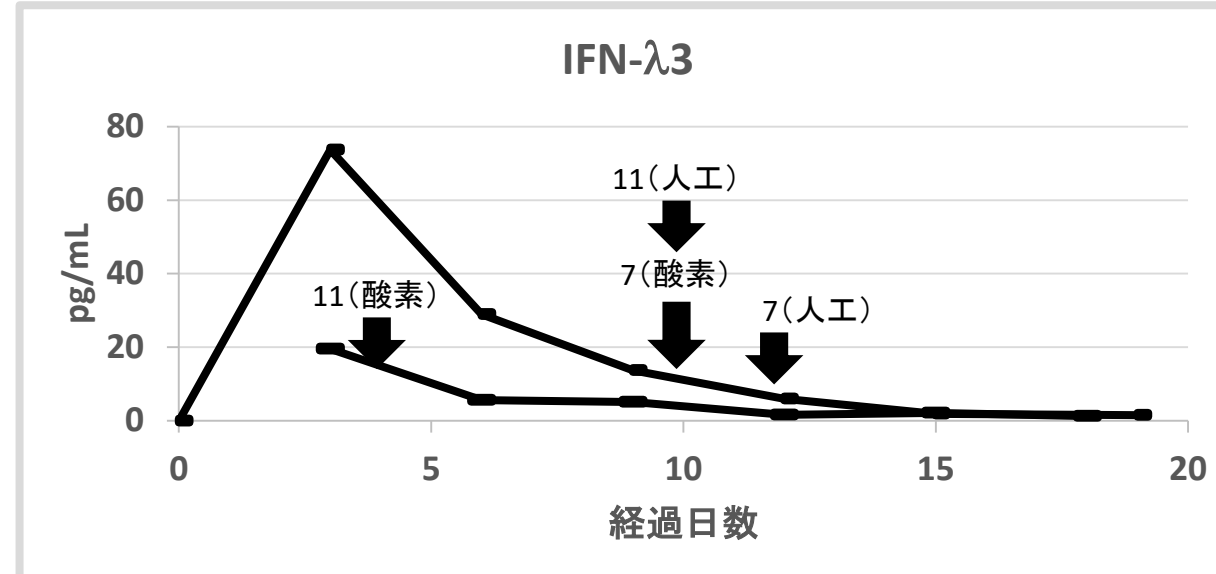
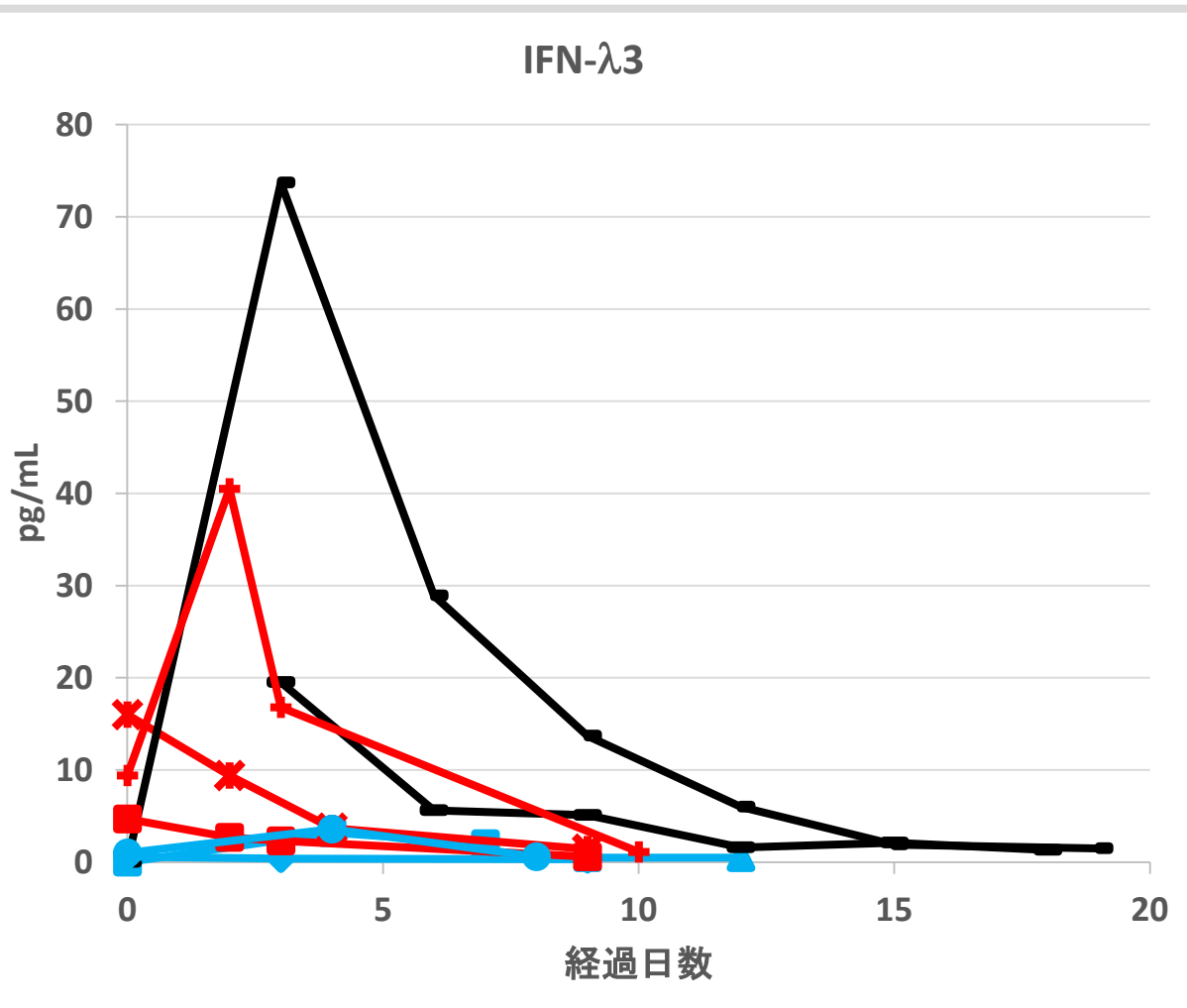
IFN-λ3と重症化の経過

Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

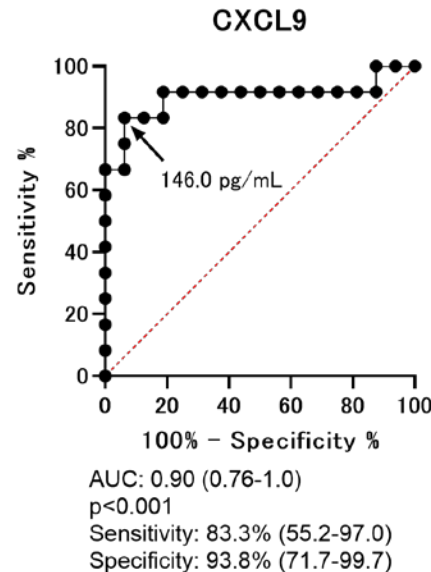
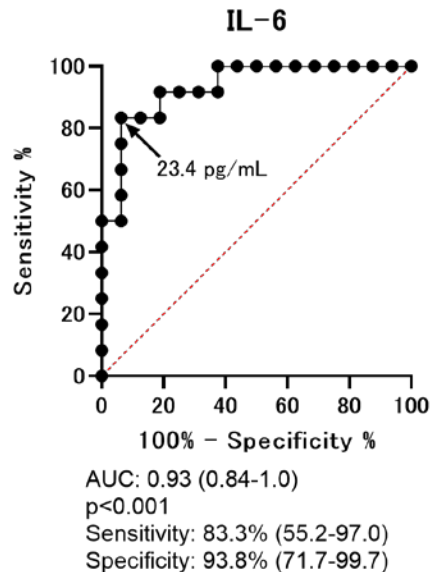
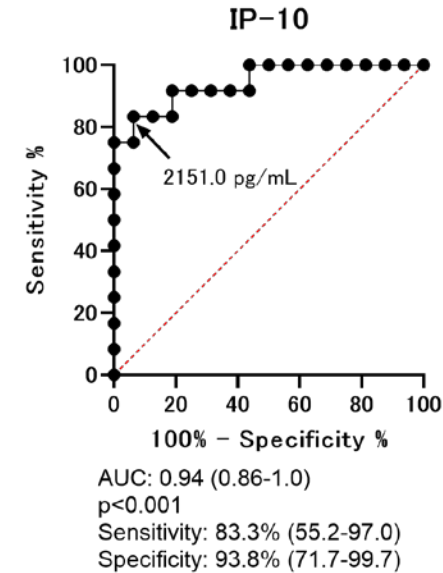
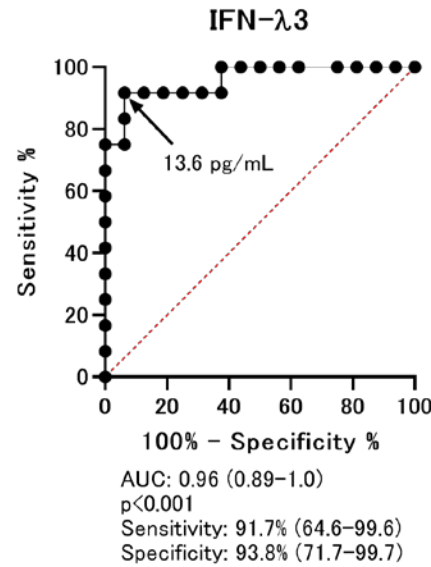
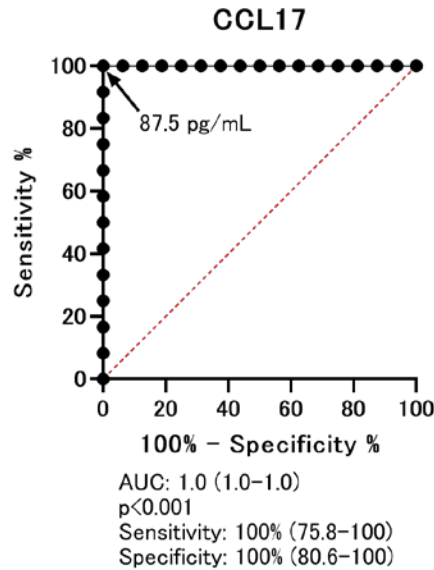


各因子と重症化の関連解析

	Variable	Mild/Moderate	Severe/Critical	p value
		n=16	n=12	
Cat-A	CCL17	246.8±116.9	43.0±22.8	<0.001
	IFN-λ3	5.4±4.5	41.6±29.6	<0.001
Cat-B	IL-6	3.0±2.6	25.0±23.2	<0.001
	IP-10	237.9±159.5	1360.8±1025.5	<0.001
	CXCL9	20.9±9.3	135.0±135.9	0.002

pg/mL pg/mL

ROC解析(カットオフ値)



Mild/moderateとSevere/criticalを
分ける最適な血中濃度を算出

バリデーション(NCGM:2020年3月~7月)

患者背景(入院直後の検査値)

	Mild/Moderate	Severe/Critical	Univariate	Multivariate
Variable	n=46	n=12	p value	p value
Age (y) (IQR)	43.5 (29.3, 59.3)	67.5 (50.3, 73.3)	0.003	
Sex M/F (n)	30/16	10/2	0.23	
Temperature (°C)	37.4±0.9	38.3±1.0	0.005	
Pulse (bpm)	83.1±13.8	79.4±18.6	0.44	
Respiratory rate (breaths/min)	17.7±2.3	20.0±3.9	0.02	
SpO ₂ (%)	97.1±1.2	96.6±1.1	0.22	
ALB (g/dL)	3.9±0.6	3.4±0.4	0.004	
AST (U/L)	35.4±21.6	66.8±38.1	<0.001	
ALT (U/L)	39.2±30.9	51.1±39.6	0.27	
LDH (U/L)	241.5±79.6	403.2±111.0	<0.001	
Creatinine (mg/dL)	0.9±1.2	0.9±0.2	0.95	
CRP (mg/dL)	3.6±4.4	10.0±3.9	<0.001	
WBC (10 ³ /μL)	6.0±3.7	5.5±2.3	0.69	
Neutrophils (%)	69.6±11.1	79.6±7.9	0.005	
Lymphocytes (%)	22.0±9.1	14.3±5.4	0.006	
PLT (10 ⁴ /μL)	23.3±9.5	18.8±5.7	0.12	
CCL17 (pg/mL)	185.7±84.3	64.2±26.3	<0.001	0.009

バリデーション結果

CCL17

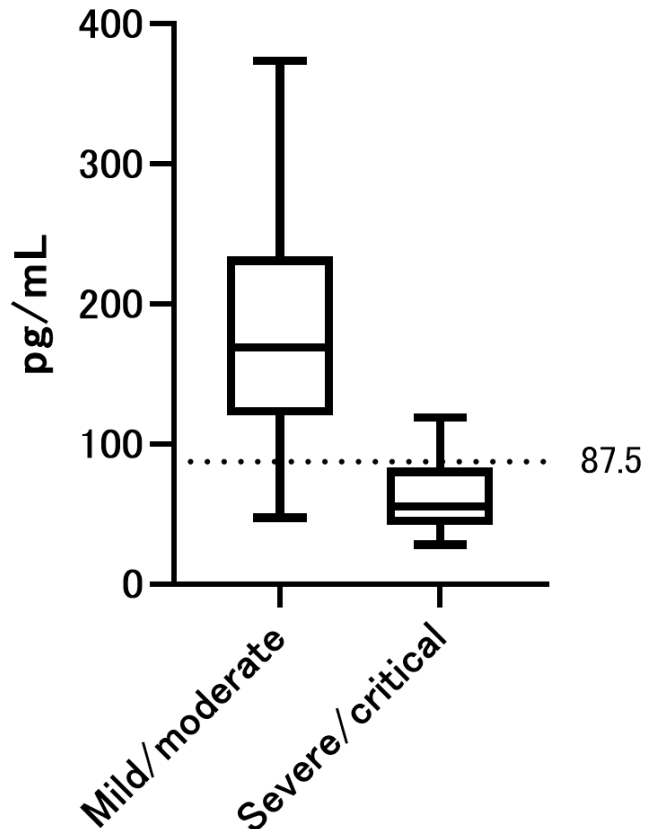
Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

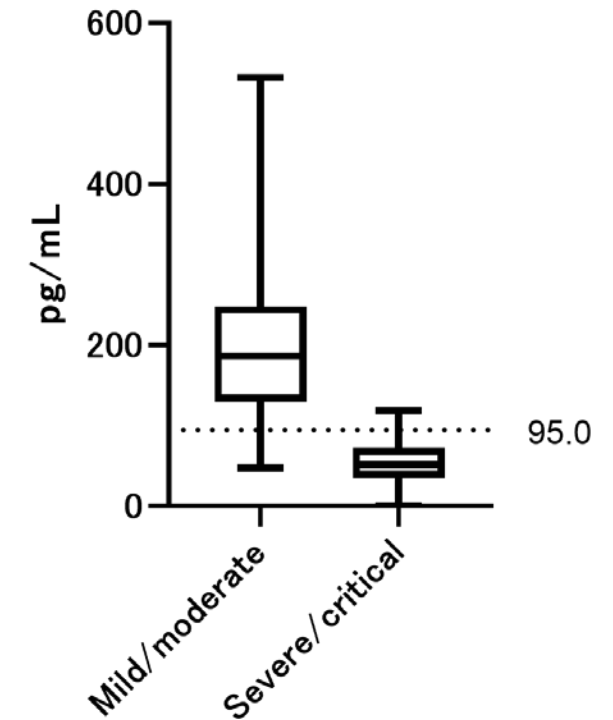
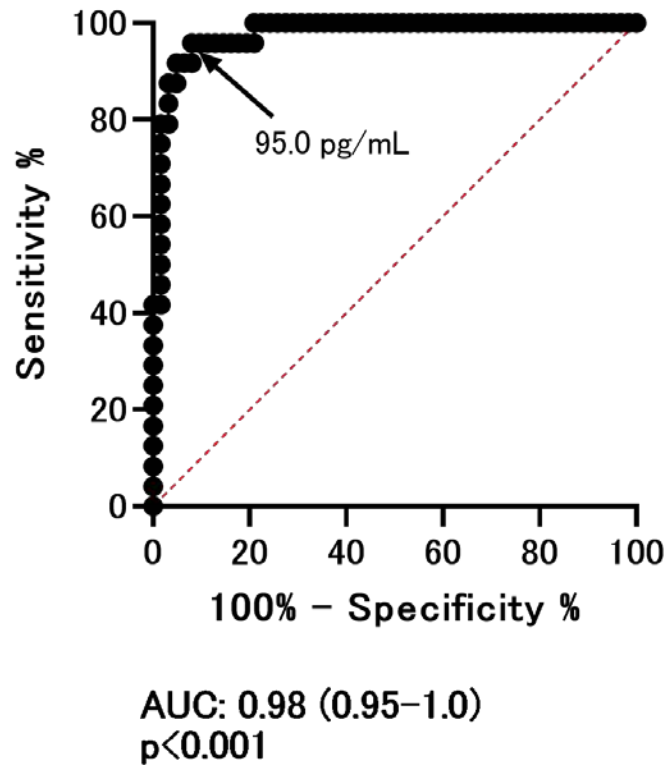
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

Validation cohort



Combined data

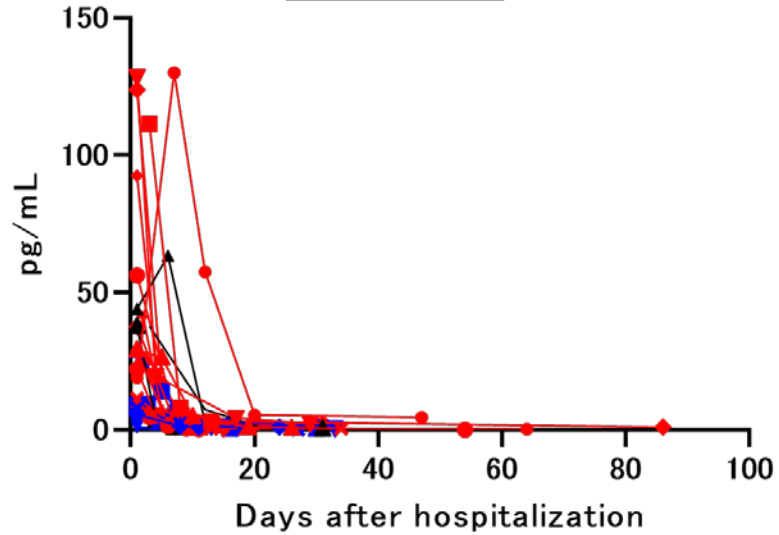


Cut-off value: 95.0 pg/mL
Sensitivity: 91.9% (95%CI 82.2-97.3)
Specificity: 95.8% (95%CI 78.9-99.9)
PPV: 98.3% (95%CI 90.8-100)
NPV: 82.1% (95%CI 63.1-93.9)

バリデーション結果

IFN-λ3

Total data



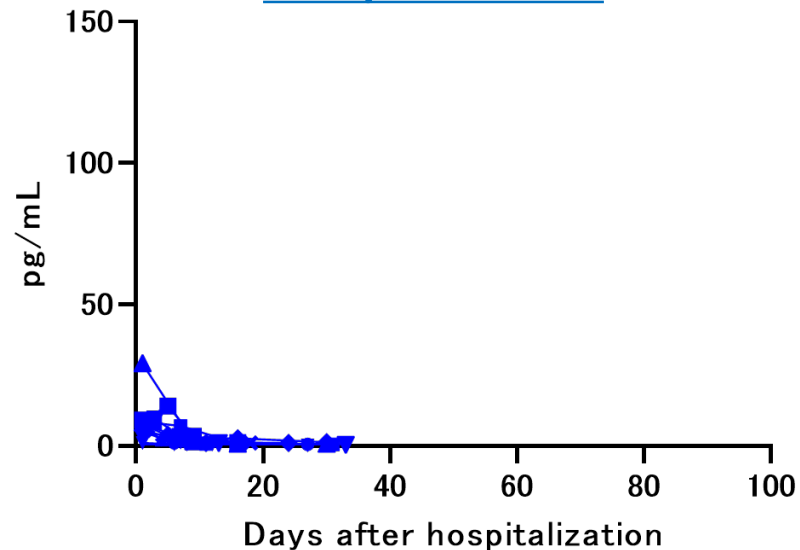
Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

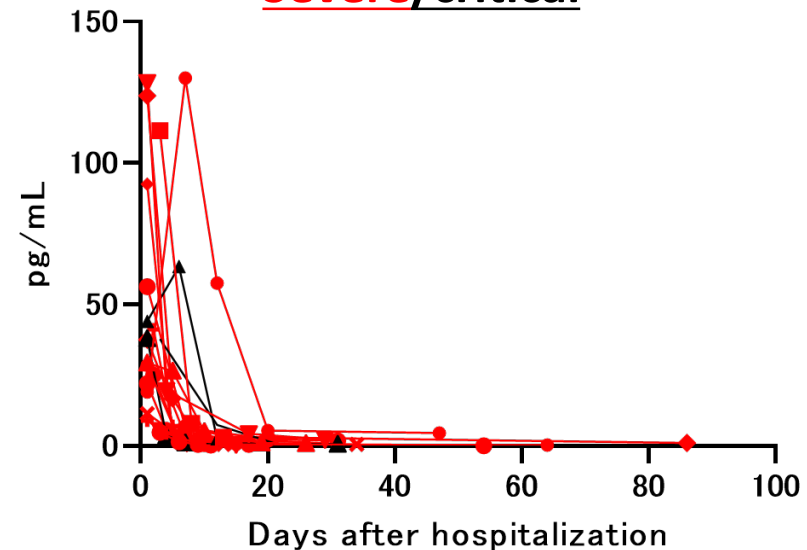
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

Mild/moderate



Severe/critical



バリデーション結果

IFN-λ3

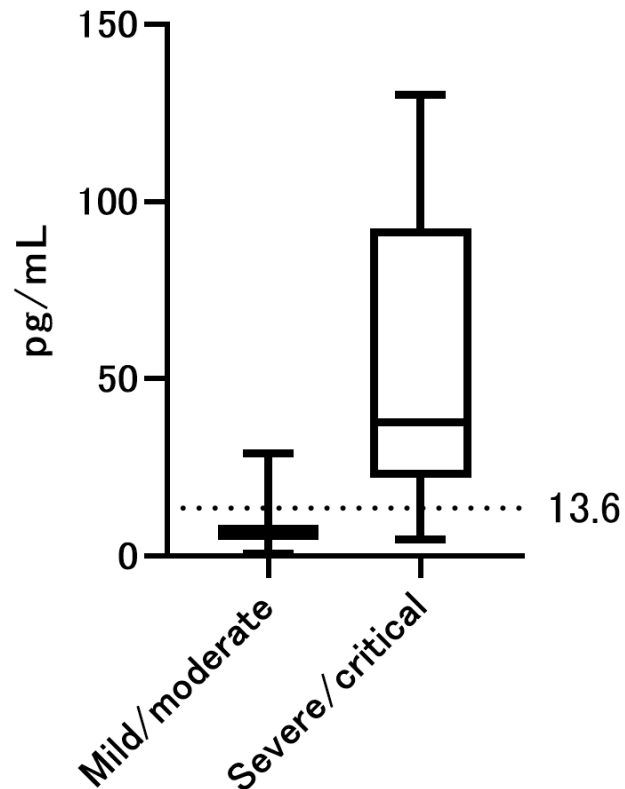
Mild: 肺炎なし(軽症)

Moderate: 酸素需要なし、肺炎あり(中等症I)

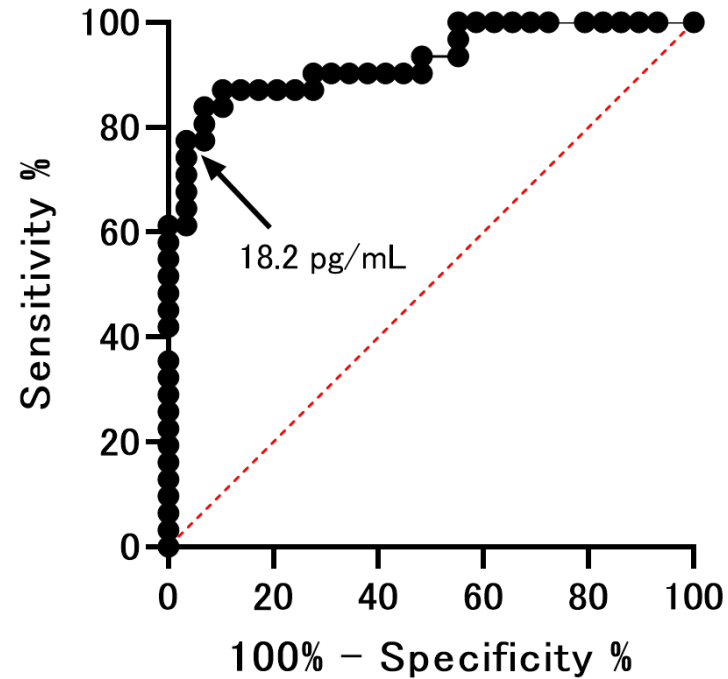
Severe: 酸素需要あるの肺炎(中等症II)

Critical: 人工呼吸、集中治療管理(重症)

Validation cohort



Combined data

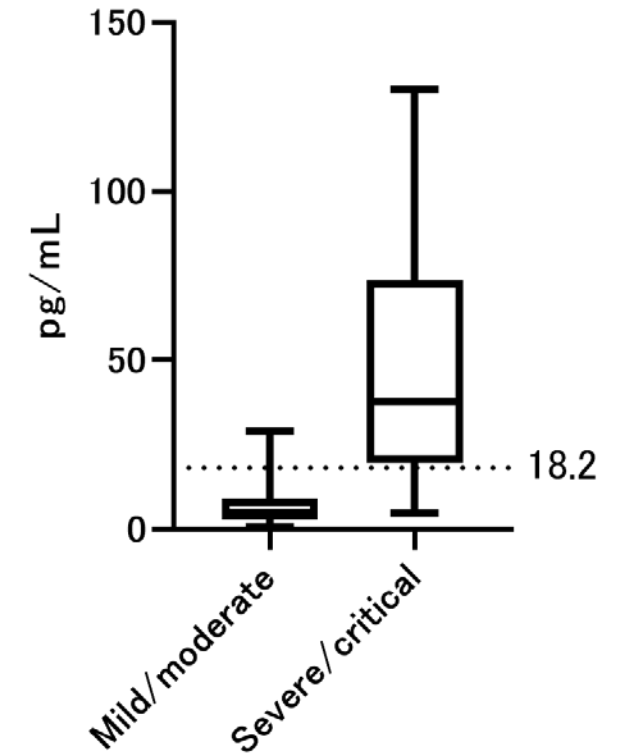


AUC: 0.93 (0.86 - 0.99)

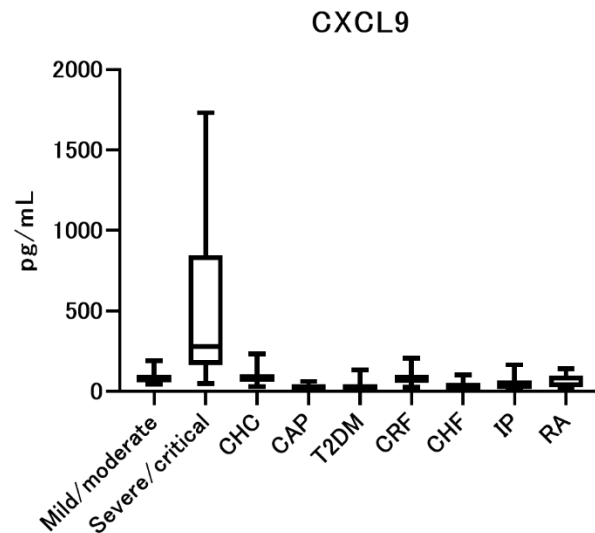
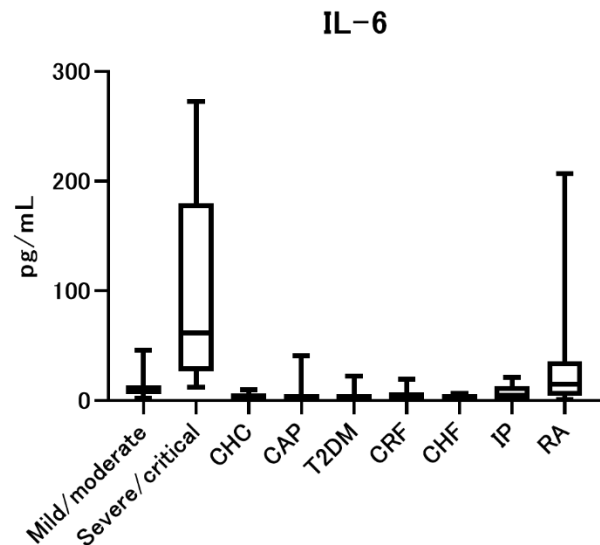
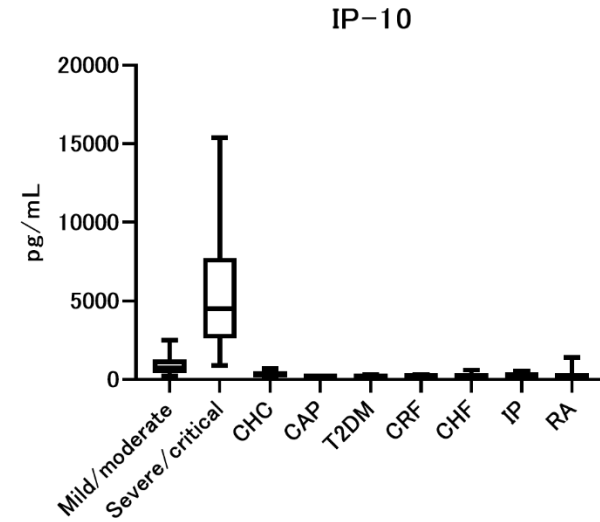
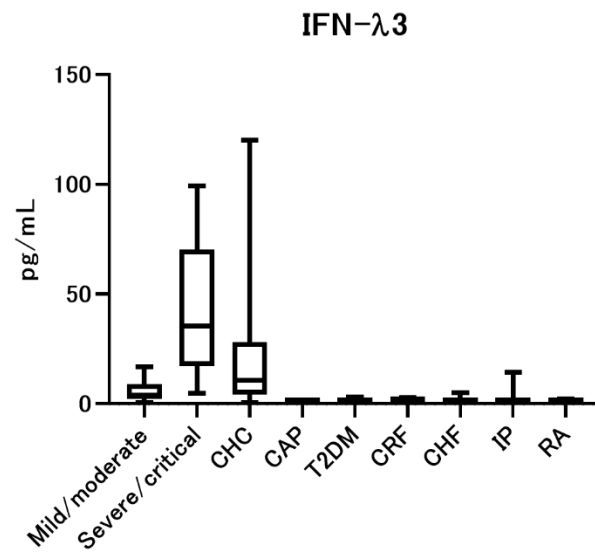
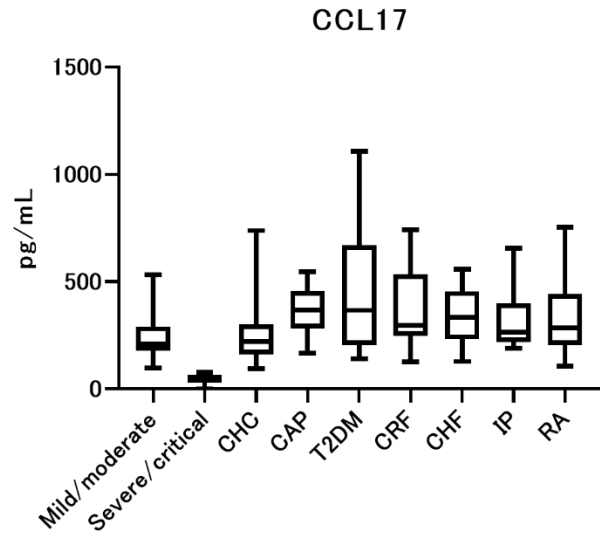
$p < 0.001$

Sensitivity: 77.4% (60.2 - 88.6)

Specificity: 96.6% (82.8 - 99.8)



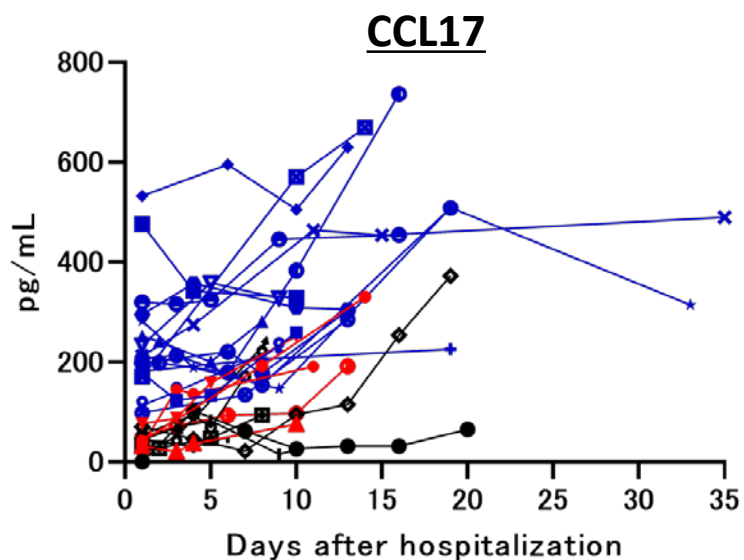
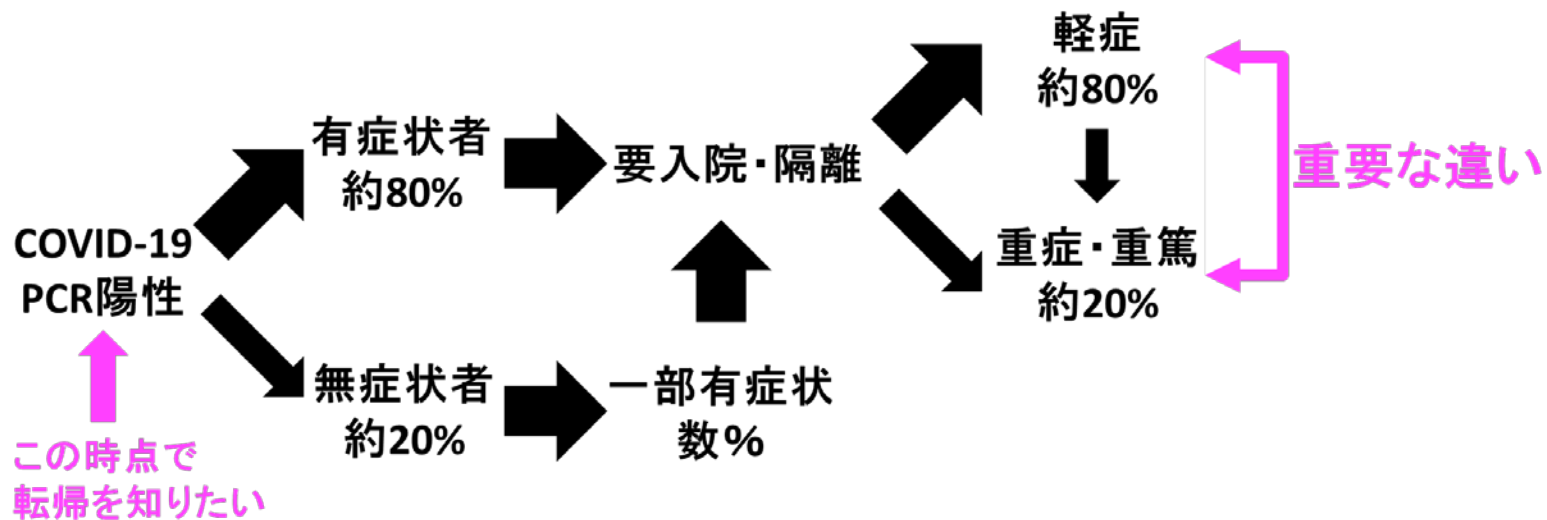
COVID-19以外の疾患での測定値



CHC: C型慢性肝炎
CAP: 児童精神疾患
T2DM: 2型糖尿病
CRF: 慢性腎不全
CHF: 慢性心不全
IP: 間質性肺炎
RA: 関節リウマチ

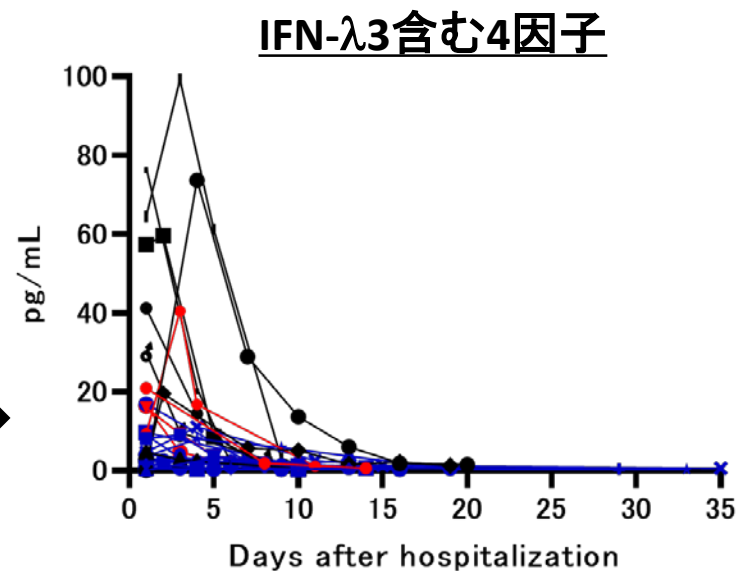
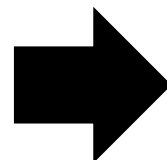
サマリ

Category A	Category B
CCL17	IFN-λ3
	IP-10
	CXCL9
	IL-6



ホテル等

要観察・入院



CCL17

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
© 1996 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 271, No. 35, Issue of August 30, pp. 21514-21521, 1996
Printed in U.S.A.

Molecular Cloning of a Novel T Cell-directed CC Chemokine Expressed in Thymus by Signal Sequence Trap Using Epstein-Barr Virus Vector*

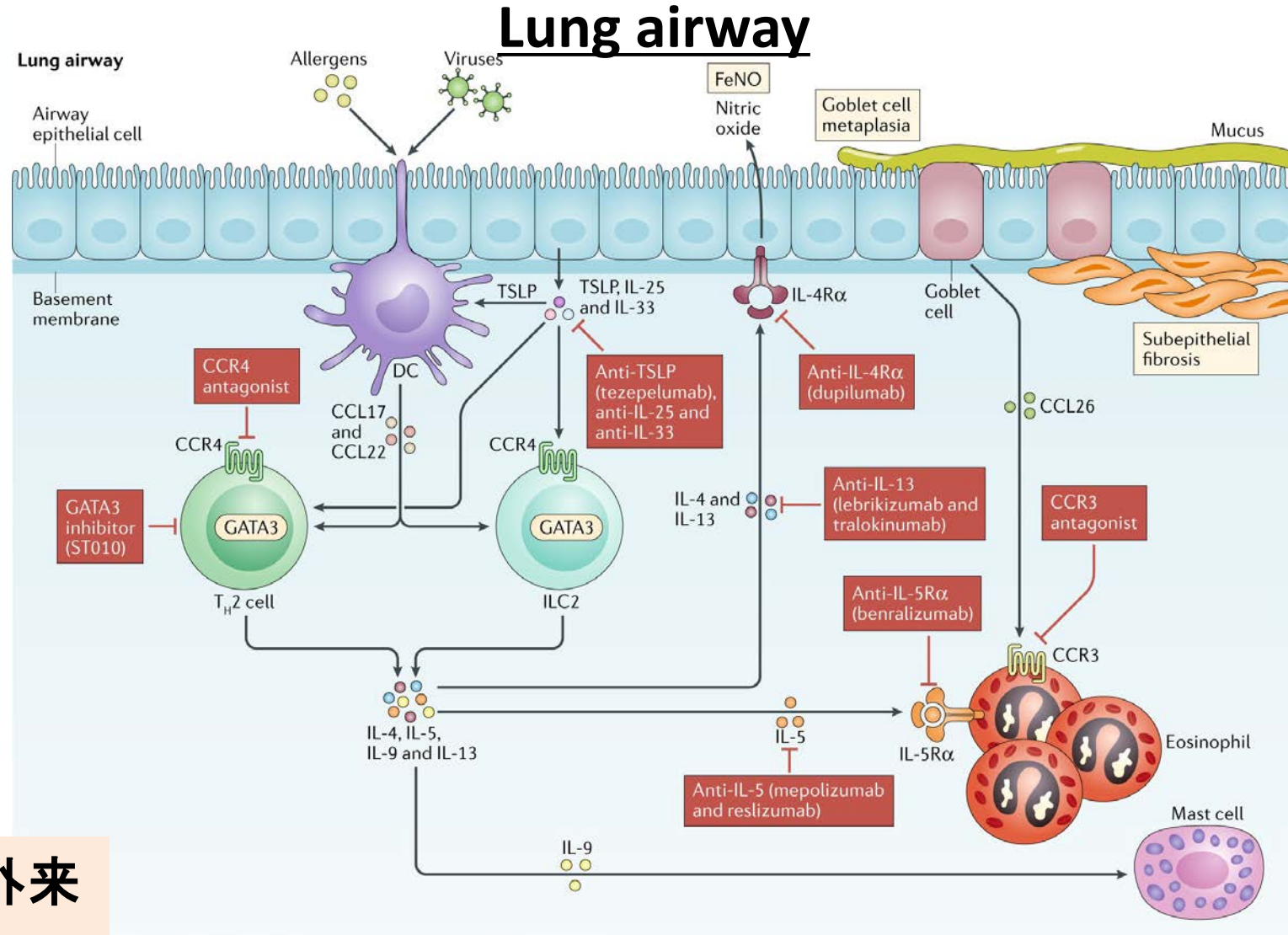
(Received for publication, April 30, 1996, and in revised form, June 12, 1996)

Toshio Imai[‡], Tetsuya Yoshida, Masataka Baba, Miyuki Nishimura, Mayumi Kakizaki, and Osamu Yoshie

From the Shionogi Institute for Medical Science, 2-5-1 Mishima, Settsu-shi, Osaka 566, Japan

Imai T et al. J Biol Chem 1996

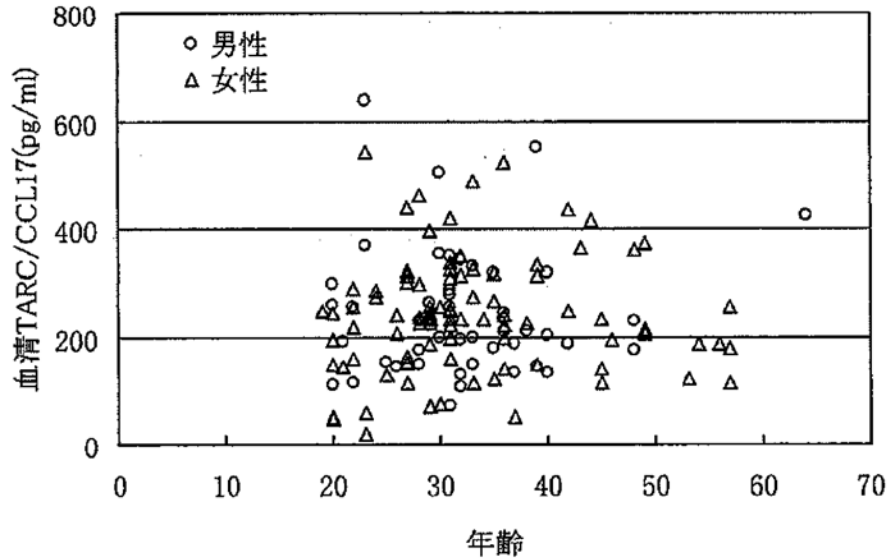
CCL17を合成する主な細胞種 樹状細胞 線維芽細胞



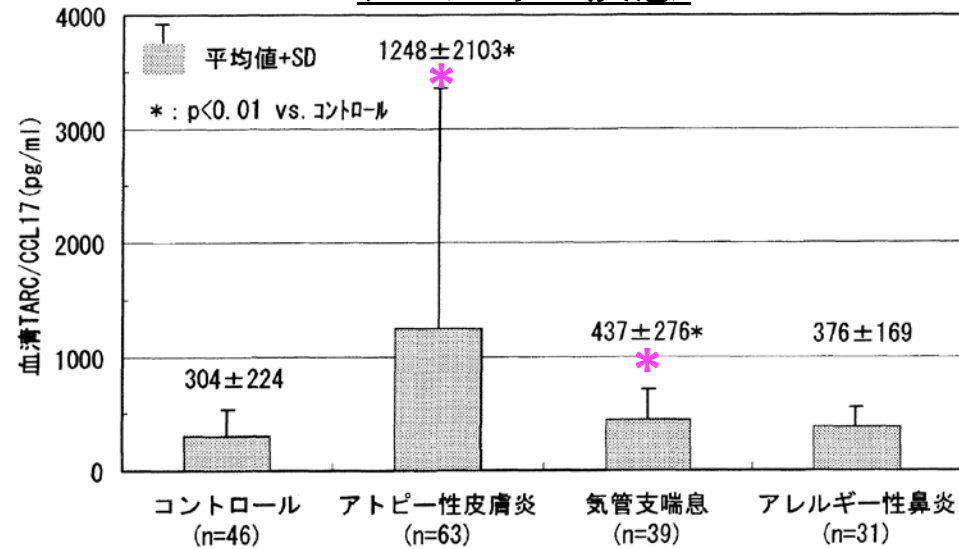
肺ではアレルギー、ウイルス等の外来物に対して免疫応答する

CCL17の関連する疾患

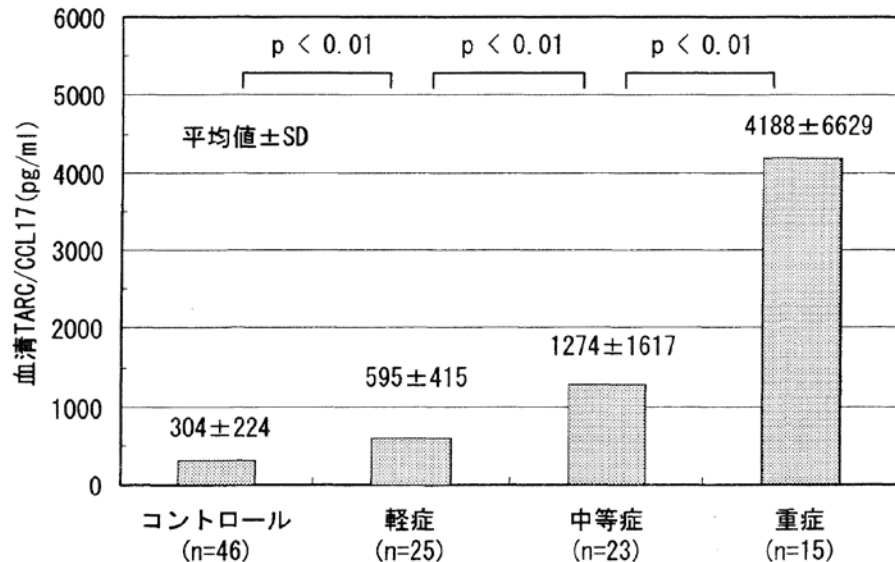
CCL17産生量



アレルギー疾患

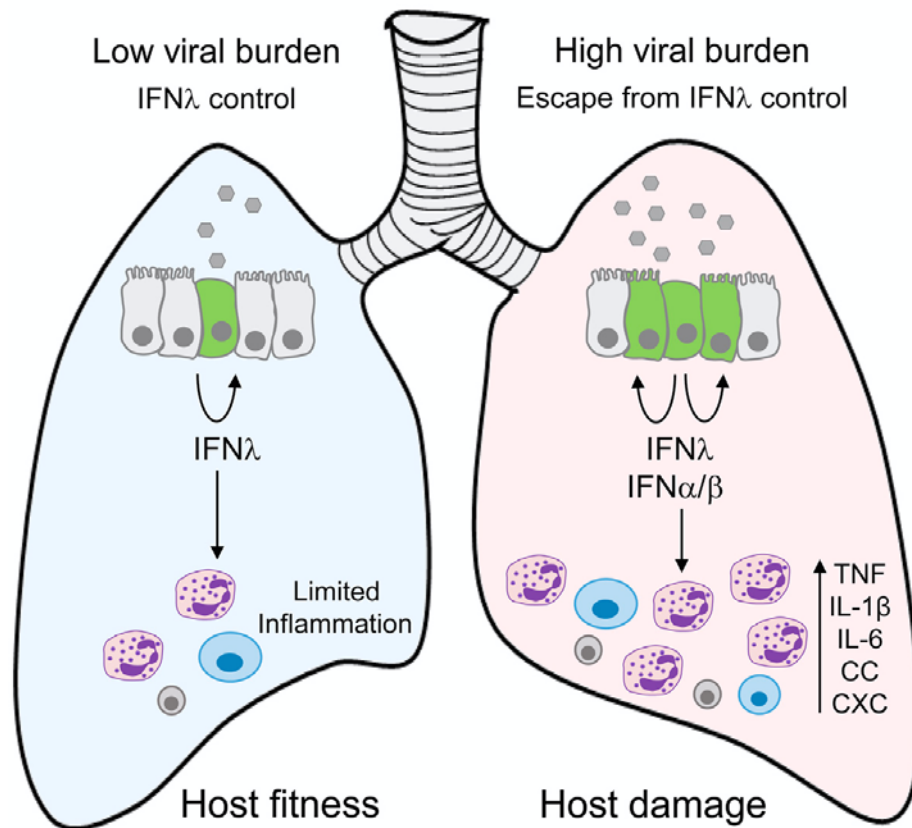


アトピー性皮膚炎



- CCL17の増加はアレルギー疾患を増悪化
- COVID-19ではCCL17の低下で重症化
- COVID-19とCCL17の関係は、今回初報告
- CCL17が低下する疾患はこれまでに報告がない

IFN-λsと呼吸器疾患の関連



Galani IE et al. Immunity 2017

IFN lambda family



- 遺伝子配列が最大で96%以上同じ
- 個々の分離測定が困難

- COVID-19、ARDS等の重症肺疾患でIFN-λsが関係することは既知(マウス)
- 我々の解析技術は、IFN-λsを分けて測定
- IFN-λ3がCOVID-19重症化に重要なことは今回初報告(ヒト)

現在と今後

今後の課題

- 無症候性患者の検討
- 多数の患者での検討

検査マーカー

- 検査マーカーの特許申請済み
 - 検査マーカーの前向き研究の実施
- 全国の多施設共同研究で実用性の確認

治療開発

- 創薬のための研究展開
- CCL17の減少の仕組みを解析→重症化阻止へ
- IFN- λ 3、CXCL9、IP-10、IL-6の中和、阻害→重症化阻止

謝辞

国立国際医療研究センター

センター病院呼吸器内科

杉山温人
放生雅章
泉信有
高橋仁
鈴木学
橋本理生

ACC

瀧永博之
土屋亮人

DCC

早川佳代子
忽那賢志
石金正裕
斎藤翔
井手聡
中本貴人
野本英俊

国府台病院

柳井秀勝
狩野俊和
宇佐美政秀

研究所

考藤達哉
西田奈央

新型コロナウイルス対策は 「受け身」から「攻勢」へ

国立国際医療研究センター
ゲノム医科学プロジェクト長
溝上 雅史

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬及びその候補（厚労省HP 9/7版より改変）

1. 新型コロナウイルス感染症の治療薬として使用が認められているもの

1-1. ベクルリー（レムデシビル）

RNAポリメラーゼ阻害薬であり、エボラ出血熱の治療薬として開発。5月7日特例承認

1-2. デカドロン（デキサメタゾン）

重症感染症や間質性肺炎などの薬として国内で承認を取得。ステロイド薬

1-3. ヘパリン

COVID-19患者では、サイトカインストームや血管内皮障害などにより血栓のリスクありその予防薬

2. 治験実施中のもの

2-1. アビガン（ファビピラビル）

新型又は再興型インフルエンザとして国内で承認を取得しているRNAポリメラーゼ阻害薬

2-2. アクテムラ（トシリズマブ/ケブザラ）（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体。第III相試験で、臨床的重症度の改善等統計的な有意差は認めず

2-3. オルミエント（バリシチニブ）

関節リウマチの薬として国内で承認済のJAK阻害剤 NIHの国際共同治験（我が国も参加）レムデシビルとの併用試験が実施中

2-4. ビラセプト（ネルフィナビル）

HIV感染症の薬として国内で承認を取得しているプロテアーゼ阻害薬。感染研で基礎開発、長崎大学中心に医師主導治験中

3. 特定臨床研究を実施中のもの

3-1. オルベスコ（シクレソニド）

気管支喘息の薬として国内で承認を取得している、吸入ステロイド製剤、国立国際医療研究センターを中心に特定臨床研究を実施中

3-2. フサン（ナファモスタット）

急性膵炎の薬として承認承認されているプロテアーゼ阻害薬。東京大学を中心に特定臨床研究を実施中

4. その他

4-1. ストロメクトール（イベルメクチン）

腸管糞線虫症や疥癬に対して承認。北里大学で医師主導治験の実施を検討中

4-2. (製品名未定) (血漿分画製剤)

新型コロナウイルス感染症から回復した患者から採取した血漿から新型コロナウイルスに特異的な抗体を濃縮し製剤化

4-3. フオイパン（カモスタット）

慢性膵炎の薬として国内で承認済のプロテアーゼ阻害薬

4-4. カレトラ（ロピナビル/リトナビル）

HIV感染症の治療薬として国内で承認済

第9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（9月24日）

サーベイランスデータを活用した重症化リスク、死亡リスク推定（暫定・期待値のみ）

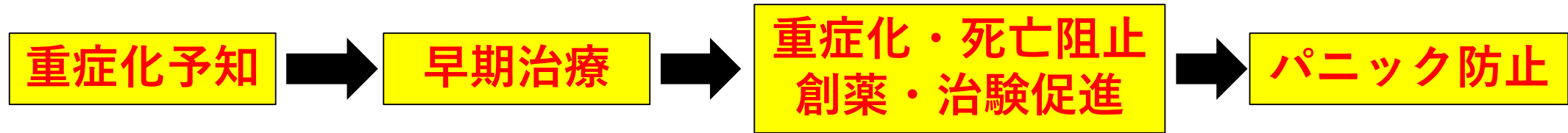
年齢群	1-4月発症		6-7月発症	
	重症化率 (%)	確定患者致 死率(%)	重症化率 (%)	確定患者致 死率(%)
10歳未満	0.69	0.00	0.00	0.00
10代	0.90	0.00	0.00	0.00
20代	0.80	0.00	0.05	0.00
30代	1.23	0.36	0.16	0.00
40代	3.18	0.61	0.56	0.09
50代	5.73	1.18	1.33	0.17
60代	11.97	5.49	4.24	0.74
70代	15.38	17.05	3.33	3.96
80代	10.75	30.72	4.03	10.75
90代以上	4.37	34.50	1.16	13.95

1/3~1/10 ↓

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00093.html

早期発見すれば、酸素・ステロイド・ヘパリンで、コロナの死亡は防げる？

COVID-19感染者の一般的経過と重症化予知マーカーの臨床応用



AMED事業名 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「COVID-19の予後予測因子の開発とその臨床応用に向けた研究（研究代表者：杉山真也）」

「全国25施設共同前向き試験」

日本語名：COVID-19の予後予測因子の同定と臨床応用に関する研究

英語名：Prospective study to Reveal Early Diagnostic-markers

at an Initial-stage of COVID-19 onset

(PREDICT study)