

1. 当院に入院した COVID-19 患者の解析（続報，第 6-8 波）

加古川中央市民病院 呼吸器内科
西馬 照明，徳永 俊太郎，高原 夕，松本 夏鈴
藤井 真央，多木 誠人，堀 朱矢

【要旨】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は，頻回に変異を繰り返し，2022 年 1 月以降はオミクロン株とその亜型に置き換わっている．東播磨地域にある当院において，入院患者の重症度が下がる一方で特に小児症例を中心に爆発的に患者数が増え，しかしそれでも重症患者はいるなど，患者の内訳が大分異なってきた．本報告では 2022 年 1 月より 2023 年 2 月までの約 1 年で入院を行った COVID-19 患者の重症度を明らかにすることができた．今後感染症法 5 類に移行するにあたり今後も COVID-19 の流行状況について経過を見ていくことが重要である．

【はじめに】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は，世界中にパンデミックを引きおこし，兵庫県東播磨地域においても猛威を振るってきた．当初は重症化率・死亡率が高かったが，新規薬剤の開発やワクチン接種に加えて，3 年間のエビデンスや診療経験により比較的対応しやすくなったといえる．当院では 2020 年 4 月 5 日以降，主に軽症・中等症患者の入院受け入れをおこない，これまで約 3 年間の総計は約 2000 例にのぼる．ウイルス株は変異を繰り返し，2022 年初頭からオミクロン株に置き換わってきたが，入院患者の実情がデルタ株以前とどう変化したのか，既報と比較して明らかにする必要がある．

【目的】

オミクロン株出現後の当院の COVID-19 入院患者の背景と臨床経過を明らかにし，重症化率や死亡率を調査する．

【材料】

2020 年 4 月より 2023 年 1 月 31 日までに当院で入院した COVID-19 入院患者を対象とし，本研究には，承認を得たのちに国立国際医療研究センター COVID-19 レジストリ (COVIREGI-JP) のデータを用いた．不足データは電子カルテより抽出した．

【方法】

COVID レジストリで匿名化されたデータを用いて，患者年齢，性別，転帰，治療内容を解析し，入院患者の流行のピークごとの推移について比較検討をおこなった．なお本研究は当院の研究倫理審査委員会での承認を得た (2021-42)．

【結果】

COVID-19 は，2020/4/6 からの第 1 波の流行からいくつかの大きな波を作っており，2023 年 5 月の段階でこれまで第 8 波まで確認されている．新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症移行のため 5 月 8 日以降は更新されなくなったが，厚生労働省が公表¹⁾した新型コロナウイルス陽性患者数の第 6 波以降の経過は図 1 の通りである．

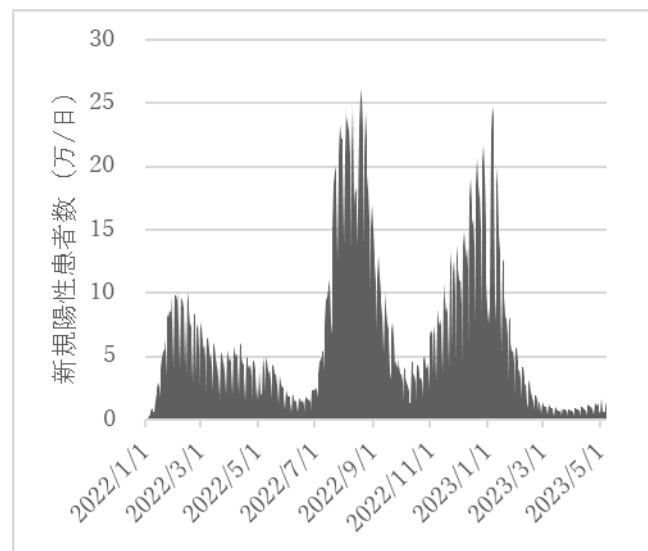


図 1：国内の新規陽性患者数

当院の入院患者は COVIREGI-JP にすべて継続登録しており，匿名化された自施設データをデータ利用申請して入手した．既報²⁾では 2021/3/31 まで当院に入院した 1010 人の報告を行ったが，本報告では 2022 年以前の第 1～5 波までとオミクロン株にほぼ置き換わった 2022 年 1 月以降の評価を行った．第 6 波は 2022/1/6 より 2022/6/24 まで，第 7 波は 2022/6/26 より

2022/10/6 まで、第 8 波は 2022/10/9 より 2023/3/31 までとしたが、なお第 8 波は COVIREJI-JP 登録をおこなった 2023/1/31 までの解析としている。

軽症・中等症が主な入院対象であり、2021 年末の第 5 波までに 727 人の入院患者があり、第 6 波は 470 人、第 7 波は 437 人、第 8 波は 359 人の入院があった（表 1）。

表 1：年齢別入院数

(年齢)	第 1-5 波	第 6 波	第 7 波	第 8 波
0～9	67	95	112	97
10～19	41	24	29	21
20～29	84	44	43	35
30～39	110	83	64	46
40～49	99	35	38	21
50～59	104	19	15	12
60～69	66	34	17	12
70～79	83	58	39	62
80～	73	78	80	73
計	727	470	437	379

2021 年まではワクチン接種の普及により第 5 波で高齢者入院が減少する傾向を認めたが、全体を合わせるとほぼすべての年代が均等であった。しかし第 6 波以降は小児および高齢者の割合が徐々に増えていく傾向を認めた（表 2）。そのため小児患者の付添入院が増えたほか、ADL 低下を伴う患者や院内感染の症例の増加が特徴であった。

表 2：入院患者の内訳

	第 1-5 波	第 6 波	第 7 波	第 8 波
小児 (0-14 歳)	92 (12.7%)	112 (23.8%)	135 (30.9%)	117 (30.8%)
小児付添 入院	32	70	96	73
妊婦	44	50	23	12
高齢者 (75 歳-)	103 (14.1%)	106 (22.5%)	104 (23.8%)	112 (29.6%)
ADL 低下 患者#	5** (1.8%)*	61 (13.0%)	81 (18.5%)	41 (10.8%)
院内感染	1	16	12	30

#ADL 低下とは、セルフケア能力、歩行能力、食事形態のいずれかが低下している患者を指す。

*COVIREGI-JP では 2021/7 以降に ADL 低下の項目が追加されたため第 5 波のうち 282 人中の値となる。

転帰については、15 歳未満の小児症例は死亡症例がなく短期間で退院する患者がほとんどであったため、15 歳以上について表 3 で示す。2021 年の第 5 波までと比較すると、宿泊療養が減る一方で、施設などの転院が増えており、高齢者の増加が原因と考えられた。専門施設への重症者転院や死亡者数については第 5 波と比べて減少傾向であったが、全体的な割合はそれほど変わらず死亡率は 3%前後を推移した。妊婦の入院数は自宅療養がふえたためか、第 7 波以降は減少した。

表 3：15 歳以上の患者の転帰

	第 1-5 波	第 6 波	第 7 波	第 8 波
15 歳以上	635	358	302	262
帰宅	516 (81.2%)	275 (76.8%)	222 (73.5%)	193 (77.5%)
宿泊療養	61 (9.6%)	10 (2.8%)	2 (0.7%)	4 (1.6%)
療養転院 +施設	35 (5.5%)	57 (15.9%)	68 (22.5%)	40 (16.1%)
重症転院 +死亡	45 (6.9%)	16 (4.5%)	12 (4.0%)	12 (4.8%)
死亡のみ	23 (3.6%)	14 (3.9%)	10 (3.3%)	7 (2.8%)

治療内容については表 4 に示すとおり、重症患者が減ったためか、レムデシベル、バリシチニブ、ステロイドを用いる症例が減少し、相対的にモルヌピラビルの投与例が増えた。抗体製剤は第 8 波で投与症例はついにゼロになった。

表 4：治療内容の変化

	第 1-5 波	第 6 波	第 7 波	第 8 波
計	635	358	302	262
無治療者	200	174	178	149
レムデシベル	329	113	73	44
バリシチニブ	182	67	11	2
ステロイド	102	96	30	4
抗体製剤	16	29	3	0
モルヌピラビル	0	42	46	56

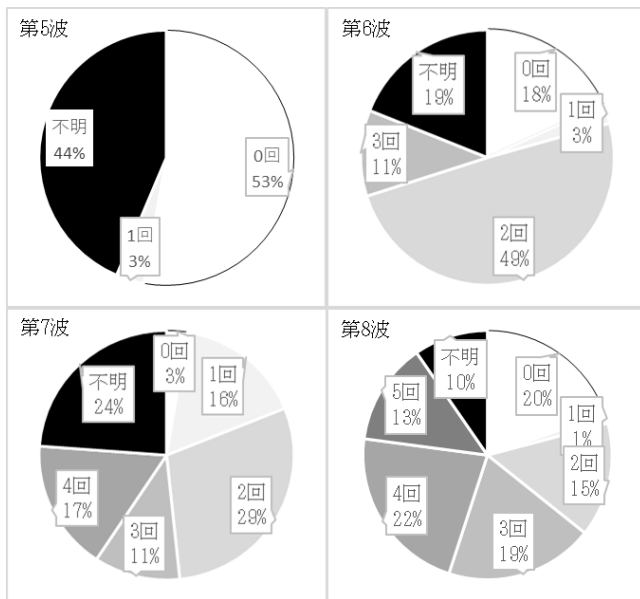


図1：新型コロナワクチンの接種回数

新型コロナワクチン接種は第5波の流行前から開始されたが、第5波では未接種の人がほとんどであったが、第6波のオミクロン株の流行以降はワクチン接種にもかかわらず入院となっている（図1）。ただ第8波ではワクチン未接種の人が増えており、これまで罹患していなかった人にまで幅広く流行したものと考えられる。

【考察】

COVID-19 感染のピークは2023年3月までに第8波までが確認されている。ウイルス株は2週間ごとに変異を繰り返しており、東播磨地域ではウイルス株の検査は行っていないが、神戸市や東京都など他の自治体で公開されたデータからは新規変異株と流行のピークは一致する。当地域で発生した第5波以降の感染状態との比較は以下のとおりである。

第5波（2021/6/22-2021/10/25）：緊急事態宣言はまん延防止等重点措置に切り替わったが、新規変異株であるデルタ株流行期と重なった。新型コロナワクチン効果で高齢者の比率は減った。ピークは8月20日。

第6波（2022/1/6-6/24）：デルタ株よりさらに二次感染リスクの高い変異株のオミクロン株を中心として急拡大した。亜系統であるBA.1とBA.2が連続して置き換わっていき長期間の感染となった。兵庫県では1月27日より3月21日までまん延防止等重点措置がとられた。新型コロナワクチン3回目開始。小児・親子入院が増えた。ピークは2月13日。

第7波（2022/6/26-10/6）：オミクロン株の亜系統

BA.5へと置き換わり、再び感染リスクの高い変異株が急拡大した。新型コロナワクチン4回目開始。9/26より感染症法に基づく医師の届出（発生届）の対象が65歳以上や入院を要する者などに限定された。ピークは8月20日。

第8波（2022/10/9-2023/3/31）：オミクロン株の亜系統BA.5の比率は下がり、BA.2のさらに亜系統であるXBBやXBB.1.5など多様な分布となった。オミクロン株対応の5回目の新型コロナワクチンが開始された。ピークは1月10日。

2021年5月より開始された新型コロナワクチンの効果は第5波のデルタ株の流行期に高齢者の感染が減少し有効であったが、それ以降に登場したオミクロン株はその伝播力と免疫逃避によりワクチン接種や既感染者にも感染するようになった³⁾。そのため2022年以降の流行期には爆発的に広がって家庭内でも一人が感染すれば一家全員がかかる事例が多くなり、特に子どもとその付き添いの患者が一気に増えたのが特徴であった。一方で身体への免疫応答が限定的であり炎症性サイトカインの発現が減少し、肺に常在するT細胞の活性化が減少して軽症になることが多い⁴⁾。

COVID-19治療は厚生労働省から出された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き⁵⁾を元に、重症度別に治療方針を立てている。2020年3月に第1版が出され、2023年2月10日の第9.0版まで現在は改訂されている。治療薬のアップデートとしては、中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブに加えて、2022年8月に発症抑制目的でのチキサゲビマブ/シルガビマブが特例承認された。しかしオミクロン株はそれらに有効性が減弱する⁶⁾ため投与する症例は限られており使用頻度は激減した。その一方で内服抗ウイルス薬としては、モルヌピラビルについて、ニルマトレルビル/リトナビルが2022年2月に特例承認され、また国産であるエンシトレルビルが2022年11月に緊急承認され選択肢が増えた。重症例ではトシリズマブが2022年1月に追加承認されたが、使用した症例は限定されている。

当院では第8波では重症者が減る一方で、無治療患者が56.9%（149/262名）と半数を越えていて、主に基礎疾患のある患者にモルヌピラビルが多く使われた。しかしモルヌピラビルはワクチン未接種の患者への有効性が示されている⁷⁾が既接種患者での効果は限定的⁸⁾で、有効性が高いと言われるニルマトレルビル/リトナビルも同様である⁹⁾。さらに治療効果は1日の短縮に過ぎない。2023年5月9日以降、新型コロナウイルス感染症は5類感染症となり、外来治療への比重が増

えてくるためエンシトレルビルを含めた3剤をどう使っていくかが課題の一つである。

【結論】

2022年以降のオミクロン株の流行により重症患者は減少した一方で持病を持った高齢者が増え、死亡率自体はそれほど減少していない。ただコロナワクチンの有効性は一定程度示されており、ワクチン接種を推奨しつつその効果については適宜評価していく必要がある。

【謝辞】

本研究に関し、COVIREGI-JP 入りに多大な貢献した臨床研究・治験センターおよびCOVID-19診療に関与したすべての医療スタッフに深謝します。

【文献】

- 1) 厚生労働省 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>
- 2) 西馬照明, 徳永俊太郎, 藤井真央ほか. 当院に入院したCOVID-19患者の2年間の解析. 加古川市民病院機構誌 2022 : 7 :
- 3) Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 omicron variant in southern Africa. Nature 2022; 603, 679-86.
- 4) Suryawanshi RK, Chen IP, Ma T, et al. Limited cross-variant immunity from SARS-CoV-2 Omicron without vaccination. Nature. 2022; 607, 351-5.
- 5) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第9.0版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 6) Birnie E, Biemond JJ, Appleman B, et al. Development of resistance-associated mutations after sotrovimab administration in high-risk individuals infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. JAMA. 2022; 328, 1104-7.
- 7) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med. 2022; 386, 509-20.
- 8) 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. 2023 ; 401, 281-93.

- 9) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, non-hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022; 386, 1397-1408

【Keyword】

COVID-19, オミクロン株, 新型コロナウイルス