

1. COVID-19 オミクロン株入院患者の重症度解析(第3報)

西馬 照明, 徳永 俊太郎, 藤井 真央, 多木 誠人, 堀 朱矢

加古川中央市民病院 呼吸器内科

【要旨】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が2023年5月に5類感染症に移行後も感染者数は増減を繰り返し、2024年3月までに第10波まで確認された。2022年以降はオミクロン株の変異が主となり重症患者が減ったとされるが、80歳以上の高齢者や基礎疾患のある患者の入院が増え、COVID-19自体よりも併存症に伴う死亡例やADL低下による自宅復帰困難例が多いのが特徴である。院内感染例も多く、決して他の感染症と同様に扱いやすい疾患となったのではなく、引き続き感染対策を中心に適切な対応をしていく必要がある。

【はじめに】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2020年2月1日に感染症法に基づく指定感染症と指定されたのち、2021年2月13日に法律を改正し、「まん延防止等重点措置」を創設、新型インフルエンザ等感染症と位置付けられ、感染症法2類相当として全数把握対象疾患として対策がとられてきた。2022年以降に流行したオミクロン株の亜型の出現と、抗ウイルス薬やワクチンの使用により重症例や死亡例が減少したことから、2023年5月8日に5類感染症に移行され現在に至っている。感染者数は全数把握から定点把握に変更され流行状況がわかりにくくなっているが、直近の1年でも流行の大きな波が繰り返され、COVID-19の重症患者・死亡患者が絶えず継続して存在している。そのため、5類移行後の入院患者の詳細を解析する必要があり、今後も続くCOVID-19診療に注意すべき患者の実態を明らかにするため詳細を検討することにした。

【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する。特に5類感染症移行後の入院患者の実情を把握し、重症化率や死亡率を調査する。

【材料】

当院では2020年4月5日に最初の患者発生以降、

入院した全COVID-19患者のデータを国立国際医療研究センターCOVID-19レジストリ(COVIREGI-JP)に登録しており、約4年間の総計は約2500例にのぼる。2024年3月31日で登録終了のアナウンスが行われ、それまでに入院したCOVID-19患者のうちオミクロン株の流行が始まった2022年1月以降のデータを用いた。

【方法】

COVIREGI-JPに登録した匿名化されたデータを用いて、患者年齢、性別、背景、転帰、ワクチン接種の有無、治療内容を解析し、5類感染症移行された2023年5月8日前後の入院患者の推移について検討をおこなった。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】

当院は流行の発生以来、軽症・中等症のCOVID-19患者を主に受け入れを行ってきた。2023年5月の5類感染症移行までは大きな8つの流行が全数把握で確認され、以降は定点観測であるものの、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全国のデータは図1の通りである。

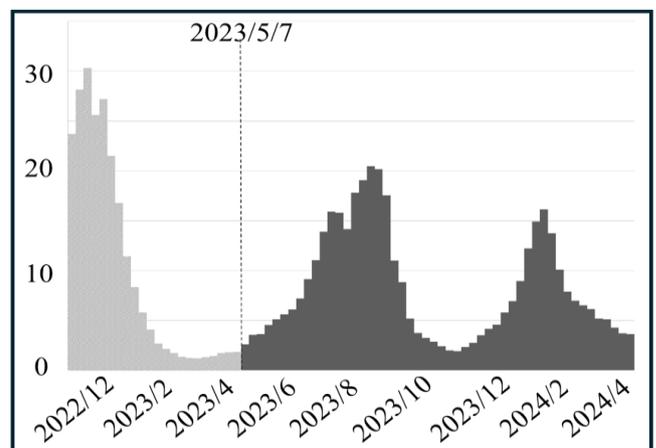


図1: 新型コロナウイルス感染症定点当たり報告数(全国)推移

COVID-19の流行時期は夏と冬の2つのピークが出現する傾向があり、この1年の間でも2つの大きな流行が繰り返されている。第9波は2023年5月12日より11月8日までで、ピークは8月下旬ごろ、第10波は2023年11月18日より始まり、ピークは2024年2月中旬ごろで、レジストリ登録終了となる3月31日時点で微減傾向である。第10波は特にインフルエンザ感染症とピークが重なったのが特徴であった。

表1に初発からの年齢別入院数の変化を示す。第1-5波はデルタ株流行の2021年12月まで(計21か月)、第6-8波はオミクロン株出現の2022年1月から2023年5月まで(計16か月)、第9-10波は5類感染症以降(計10か月)の入院患者の内訳である。

表1：年齢別入院数

(年齢)	第1-5波	第6-8波	第9-10波
0~9	67 (9.2%)	317 (23.4%)	93 (18.6%)
10~19	41 (5.6%)	77 (5.7%)	13 (2.6%)
20~29	84 (11.6%)	120 (8.8%)	8 (1.6%)
30~39	110 (15.1%)	203 (15.0%)	17 (3.4%)
40~49	99 (13.6%)	95 (7.0%)	19 (3.8%)
50~59	104 (14.3%)	49 (3.6%)	25 (5.0%)
60~69	66 (9.1%)	69 (5.1%)	48 (9.6%)
70~79	83 (11.4%)	177 (13.0%)	93 (18.6%)
80~89	57 (7.8%)	185 (13.6%)	144 (28.9%)
90~	16 (2.2%)	65 (4.8%)	39 (7.8%)
計	727 (100%)	1357 (100%)	499 (100%)

第5波までは入院患者の年代はほぼ均等であったが、第6波以降は小児および高齢者の割合が増え、第9-10波ではさらに80歳代以降の入院が急増していた。20-30歳代の減少はおそらく小児の付き添い入院となる親世代の入院がなくなったためと考えられる。

表2：第9-10波の入院患者の内訳

	第9波 2023.5-11	第10波 2023.11-2024.3
男：女	168：141	120：70
小児(0-14歳)	61 (19.7%)	39 (20.5%)
妊婦	11 (3.6%)	2 (0.6%)
高齢者(75歳-)	146 (47.2%)	90 (47.3%)
ADL低下患者 [#]	86 (14.1%)	52 (27.4%)
院内感染	31 (10.0%)	38 (13.0%)
計	309	190

[#]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。

表2では第9波と第10波に分けて比較した。男女比や年齢層は変わらない一方で、入院前のADLが低下した患者の割合が第10波では約3割を占め、また院内感染例が多い傾向であった。

表3：15歳以上の入院患者の転帰

	第6-8波	第9波	第10波
15歳以上	978	248	151
帰宅	733 (74.9%)	149 (60.1%)	100 (66.2%)
宿泊療養	17 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
療養転院+ 施設入所	189 (19.3%)	85 (34.2%)	44 (29.1%)
重症転院+	39	14	7
死亡	4.0%	5.6%	4.6%
死亡のみ	32 (3.3%)	13 (5.2%)	7 (4.6%)

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歳以上の転帰を表3で示す。宿泊療養はなくなり、施設入所やリハビリ転院が第9波以降は増加し全体の約3割を占め、高齢者の増加により自宅退院困難患者が増えていた。死亡者数は5類感染症移行後、数は減っているものの入院者数に対する死亡の割合は高くなっていった。死亡原因の主病名については、第6-8波では32例中20例がCOVID-19であったのに対し、第9波では13例中3例、第10波では7例中1例であり、併存症で死亡する例が目立っていた。

表4：15歳以上の入院患者の投薬内容

	第6-8波	第9波	第10波
計	978	248	151
無治療者	510	103	83
レムデシビル	253	95	27
モルヌピラビル	166	53	34
ニルマトレルビル/リトナビル	1	0	5
バリシチニブ	83	6	3
ステロイド	149	25	13
抗体製剤	34	0	0

治療内容については表4に示すとおりである。第9波以降は、オミクロン株に対する効力低下のため抗体製剤の使用はゼロであった。レムデシビルやステロイドの使用例も減少していたが、軽症例に主に使用されるモルヌピラビルだけが約2割程度常に使用されていた。モルヌピラビルが投与されたのは、第6-8波166例中、療養転院+施設入所が43例、重症・死亡が2例、第9波53例中、それぞれ18例、2例に対して、第10波34例中、それぞれ13例、2例と死亡例は少ないが帰宅困難な経過となった割合が増えた。

表5：15歳以上の入院患者のワクチン接種回数

ワクチン 接種回数	第6-8波	第9波	第10波
0	191	40	9
1	11	2	1
2	266	12	7
3	203	23	16
4	98	27	20
5	33	33	13
6	0	44	20
7	0	0	19
不明	176	67	46
計	978	248	151

表5はワクチン接種回数を示す。オミクロン株対応ワクチンは2022年9月から供給され、2回接種済の人から接種がされている。ワクチン未接種のCOVID-19患者の予後については、第6-8波では191例中、療養転院+施設入所が36例、重症・死亡が11例であったのに対し、第9波ではそれぞれ15例、0例、第10波ではそれぞれ3例、1例であった。数は少ないものの、未接種者の半数は回復程度が悪くなる傾向であった。

【考察】

新型コロナウイルス感染症の5類感染症への移行により厚生労働省は以下の4つの変更ポイントを示した。
①政府として一律に日常における基本的感染対策を求めることはない。
②感染症法に基づく、新型コロナ陽性者及び濃厚接触者の外出自粛は求められなくなる。
③限られた医療機関でのみ受診可能であったのが、幅広い医療機関において受診可能になる。
④医療費等について、健康保険が適用され1割から3割は自己負担いただくことが基本となるが、一定期間は公費支援を継続する。

これからの感染対策は個人・事業者の判断が基本で、他の感染症と同じ考え方で通常生活に戻すものである。一方で検査や治療に自己負担が発生することから受診控えや投薬拒否が発生し、外出制限がなくなりマスク着用者が減ったため感染リスクが上昇してくると思われる。表1に示した定点観測では第9・10波は第8波のピークと比べて低いように見えるが、検査を受けない患者も増えているので全体を示しているとは限らず検査バイアスを考慮する必要がある。

現在流行しているオミクロン株は第6波以降多彩な変異を繰り返しており、BA.1株、BA.2株、BA.5株と数ヶ月ごとに優位株が入れ替わってきた。第9波はXBB系統(XBB.1.5系統、XBB.1.9系統、XBB.1.16系統など)が主体となったあと、その亜系統であるEG.5.1系統が増加し、直近の第10波はオミクロンBA.2.86株の子孫株であるJN.1系統が主流であり²⁾、今後もさらに変異を繰り返していくものと考えられる。

繰り返す変異への対策の一つはワクチン接種である。2023/2024シーズンはXXB1.5系統の成分を含有するオミクロン株対応1価ワクチンが接種されており、免疫回避能の高い³⁾JN.1やほかの変異株に対しても有効といわれている⁴⁾。しかし表5で示すように、7回目接種後も罹患する患者がいるため、ワクチンの目的は発症予防ではなく重症化を回避することが目的と考えるべきである。ワクチンの有効性の減退速度に関するシステムティックレビューでは、半減期がデルタ株で平均316日に対してオミクロン株は97日であり、疾病予防には2-3か月しか持たないことが示されている⁵⁾。

2024年3月までは公費負担でワクチン接種ができたが、以降はワクチン接種の一部自己負担となる「定期接種」へと変更、重症化のリスクの高い患者が対象となっている。しかし2024年4月1日時点で65歳以上の高齢者は3回目までの接種が91.9%であるのに対し、全体では67.1%に留まり、2023年秋のワクチン接種は高齢者が53.7%、全体ではわずか22.7%でワクチン離れが進んでいる⁶⁾。また年に2回の感染ピークが来るのが予想されるのに対し、ワクチン接種は年に1回の定期接種としたが、その取り決めが妥当なのかは今後の検討が待たれる。

さて、COVID-19治療について厚生労働省から2020年3月に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き1版が出され、版数を重ねたのち、2024年4月23日に第10.1版⁷⁾を最終版として発刊した。新規薬剤はないものの、使用可能であるレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、エン

シトレルビルの4剤について、薬剤選択のアルゴリズムが示されたのが特徴である。重症度別に整理され、中等症II以降の入院診療に関して大きな変更はないものの、外来診療となる軽症から中等症Iについては重症化リスクを評価して早期に抗ウイルス薬を投与することを推奨している。オミクロン流行期の臨床研究の結果が蓄積され、モルヌピラビルが重症化リスクの高いワクチン接種患者において入院や死亡を減らさない⁸⁾という報告などから優先度が下がった一方で、RCTで症状の早期改善が示されたエンシトレルビル⁹⁾の優先度が上がっている。当院では併用薬剤の禁忌が比較的少ないレムデシビルとモルヌピラビルが主に使用されていたが、抗ウイルス薬が保険収載され高価な薬剤となった2024年4月以降は、エビデンスを元にコストに見合った薬剤の選択をしていく必要がある。

オミクロン株になり重症化を来す症例が減少し、抗ウイルス薬を使用する割合も減っている一方で死亡率がむしろ上昇しているのが今回示された。死亡原因の主病名がCOVID-19である症例が減っているのも特徴であり、入院患者自体も元々ADLが低い80歳以上の患者が増えているためと考えられる。ADLが低い患者がCOVID-19に罹患すると予後が悪いというだけでなく、また4年間のコロナ禍により行動制限を強いられたため罹患歴のない高齢者のADLがもともと下がっている可能性も否定できない。

【結論】

COVID-19入院患者は高齢者が多く、5類感染症移行後も決して重症度が下がっていない。またコロナワクチンの年1回の定期接種化や、保険収載に伴い高額となった抗ウイルス薬がどう使われるかなど新たな問題が生じており、今後も引き続きCOVID-19患者の経過について継続して調査していく必要がある。

【謝辞】

本研究に関し、COVIREGI-JP入力に多大な貢献をした臨床研究・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 新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料（発生状況）2024年
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00461.html を改変
- 2) 東京都保健医療局. 最新の新型コロナウイルス感染症の情報

https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/corona_portal/info/monitoring.html [accessed 2024-5-14]

- 3) Kaku Y, Okumura K, Padilla-Blanco M, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis.* 2024; 24, e82.
- 4) Menegale F, Manica M, Zardini A, et al. Evaluation of waning of SARS-CoV-2 vaccine-induced immunity: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023; 6, e2310650.
- 5) Link-Gelles R, Ciesla AA, Mak J, et al. Early estimates of updated 2023-2024 (monovalent XBB.1.5) COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to co-circulating Omicron variants among immunocompetent adults - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September 2023-January 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024; 73, 77-83.
- 6) 厚生労働省 新型コロナワクチンの接種回数について（令和6年4月1日公表）
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html [accessed 2024-5-14]
- 7) 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>
- 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) 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.* 2024; 7, e2354991.

【Keyword】

COVID-19, オミクロン株, 5類感染症