

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症の臨床治療に関する暫定ガイドライン

目次

一、まえがき.....	2
二、臨床所見概要.....	4
三、スクリーニングとトリアージ：SARS-CoV-2患者の即時診断.....	6
四、適切な感染予防・制御措置の即時実施.....	10
五、支持療法の早期着手と症状に関するモニタリング.....	11
六、臨床検体の採取・検査.....	14
七、急性呼吸窮迫症候群患者の処置.....	17
八、敗血症性ショック患者の処置.....	21
九、合併症の予防.....	23
十、SARS-CoV-2を対象とした抗ウイルス治療とその他の治療.....	24
十一、妊娠中の患者の処置で特に注意を要する事項.....	28
十二、産婦と新生児を処置する際に特に注意する事項.....	30
付録、主な内容に関する新旧対照表.....	30

行政院衛生福利部疾病管制署 編

2020年3月26日 第5版

一、まえがき

2019年12月以降、中国湖北省武漢市において、ウイルス性肺炎の症例が相次いで確認された。その後、ウイルス型特定検査が実施され、2020年1月7日、分離培養により新型コロナウイルスが検出された。1月10日、核酸増幅検査法が確立され、1月12日、世界保健機関（World Health Organization, WHO）は、このウイルスを「2019 新型コロナウイルス:2019 novel coronavirus (2019-nCoV)」と命名し、1月30日、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern, PHEIC）に該当するとの認識を発表した。2月11日、国際ウイルス分類委員会は、2019-nCoVを正式に**Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**と命名した。その後、感染は中国各地の省や市に拡大すると共に、様々な国でも相次いで入国者による感染が確認されるようになり、二次的な感染拡大の波が発生した。台湾では、2020年1月21日、入国者の感染が初めて確認された。中国では、一連の感染拡大防止策が講じられた後、多数の省で感染拡大が鈍化した。欧米や中央アジア諸国では、感染者数が著しく増加し、同時に、台湾では各地域において入国者による感染事例が急激に増加し、クラスターのリスクが相対的に高まった。

現在、SARS-CoV-2の感染症を治療または予防できる特効薬やワクチンは存在せず、症例の臨床診断や治療処置に関する国際的な文献は極めて限られている。そのため、過去に発表された関連文献、急病・重病の医療的処置に関する文献、中東呼吸器症候群コロナウイルス（Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [MERS-CoV]）感染症の症例処置に関する文献や、MERSや重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）罹患者の治療経験を有する専門医らの見解に基づき、1月28日、WHOがSARS-CoV-2に感染疑いのある患者を対象とした臨床治療ガイドラインを取り纏めると共に、3月13日、バージョンを更新した。また、台湾疾病管制署は、WHOによる上記ガイドラインと世界の最新文献を参照し、SARS-CoV-2に感染疑いのある患者の処置を行う臨床医向けに、推奨事項を纏めた本ガイドラインを策定した。**本ガイドラインは、臨床的判断や専門家の意見を代替するものではなく、臨床処置や治療をより効果的に行うために纏められた最新の推奨指針である。**また、SARS-CoV-2に感染疑いのある患者に対する適切な医療処置として、感染予防・制御（Infection Prevention and Control, IPC）と、重症患者に対する適切な支持療法の実施も含まれるべきである。

尚、SARS-CoV-2の臨床実証データは常に更新されており、本ガイドラインは定期的に改訂されるため、最新版のガイドラインを参照されたい。

備考の説明：本ガイドラインにおいて、該当する臨床処置を推奨するか否か等を示す符号の意味は、次のとおりである。

✓（推奨事項）：該当する処置方法が、有益である（強く推奨される）。または、現時点にお

いて最適であるとされる。

X（非推奨事項）：該当する処置方法は、有害であると考えられる。

！（考慮事項）：該当する処置は、一部の患者に対しては有益な場合があるが（状況に応じて異なるため）、処置を検討するときには、リスク・ベネフィット評価を個別に行う必要がある。

参考文献

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected—Interim guidance 13 March 2020. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4

二、臨床所見概要

現時点での症例数が限られている後ろ向き研究においては、SARS-CoV-2患者の症状と他の感染症との鑑別診断は容易ではないことが報告されている。大部分の患者には、発熱、空咳、倦怠感等の症状が認められ、約3分の1の患者には呼吸促迫が認められる。他の症状としては、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、下痢等があげられるほか、嗅覚異常や味覚異常が発現する症例も報告されている。また、ほとんどの患者は無症状または軽微な症状を示すのみであると報告されているが、約14%で入院や酸素療法が必要な重篤な症状が発現し、ICUでの治療を要する患者は5%に上る。患者の年齢中央値は、約50歳であり、約半数が基礎疾患を有していた。少数ではあるが、小児の症例も発生しており、その多くが確定診断のついた成人患者の接触者または家族の一員であった。大部分の小児の症例が軽微または無症状であり、発症から1、2週間で回復している。

血液検査の結果、総白血球数は、一般に上昇は見られないか、減少しており、リンパ球数に関しては減少が認められる。また、プロトロンビン時間（prothrombin time）の延長とLDH（lactate dehydrogenase）の上昇等がみられることがある。大部分の患者の症状は軽微であるが、一部の症例では、肺炎等、比較的重度の呼吸器疾患がみられ、胸部X線検査では、浸潤影が確認されるか、またはCT画像にすりガラス様陰影（ground glass opacity, GGO）が認められ、多くの場合、両側肺野性であった。CT画像における発症過程に関する検討から、無症状の患者であっても、CT画像上の変化が認められることが報告されている。発症後8～14日目において、患者のCT画像に著明な変化がみられ、発症からICUに送致されるまでの中央値を10日間と報告している他の研究とも一致する。患者のCT画像上の変化には特異性はみとめられず、GGOや肺硬化（consolidation）等がみられる。発症後期には間質性変化（interstitial change）が生じるが、現段階においては、肺線維症（fibrosis）が後遺症であるか否かについては、一定の見解は得られていない。

個別の症例では、発症から2週間目に悪化することもあるが、ある報告においては、半数の患者において、発症から8日（範囲：5～13日）で呼吸促迫がみられ、約3分の1の症例において、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）に進行した。特に、糖尿病、高血圧および心血管の疾病等、慢性疾患を有する患者では、約2割から3割の症例でICUによる治療が必要となっている。重症例においては、不整脈やショック等の合併症が認められることがある。これまでに報告されたその他の合併症としては、急性心不全や急性腎不全等がある。肺炎で入院した患者では、致死率が約1割に達するが、疫学情報と臨床情報の蓄積により、将来的に異なった数値となる可能性がある。重度の患者（ICUにおける治療/呼吸器の使用/死亡）とその他の患者の特徴の違いを比較した研究では、重度の患者は、相対的に年齢が高く（63歳 vs 46歳）、死亡率が高い（22.4% vs 0%）。また、多くの場合、基礎疾患（58.2% vs 21.5%）と胸部陰影の異常（76.9% vs 56.2%）がみられたが、CT画像の異常の割合（87.7% vs 86.1%）には大きな差は認められないことが報告されている。また、別の研究では、患者の年齢、SOFA (sequential organ failure assessment) scoreおよび入院

時のD-dimer値が入院患者の死亡率に相関する危険因子であることが明らかになっている。

参考文献

1. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Jan 30.
3. Wang, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 7, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
4. del Rio, *et al.* 2019 Novel Coronavirus—Important Information for Clinicians. *JAMA*. Published online February 5, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1490. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760782>
5. Song, *et al.* Emerging Coronavirus 2019-nCoV Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 6:200274. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200274>
6. Shen, *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034659>
7. Wei, *et al.* Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761659>
8. Shi, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext)
9. Guan, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China *NEJM*. Published online February 28, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
10. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/pdfs/S014067362305663.pdf>

三、スクリーニングとトリアージ：SARS-CoV-2患者の即時診断

✓ スクリーニングとトリアージ：SARS-CoV-2の感染が疑われる全ての患者に対して、医療システムに接触する最初の段階（急診や外来診療等）において、スクリーニングと隔離を行わなければならない。急性呼吸器感染症の患者を対象として、旅行歴、職業、動物接触歴、クラスター状況および市中感染の疫学的調査等の情報に基づき、各患者がSARS-CoV-2の感染者である可能性を検討し、患者に対するトリアージを実施し、症状の重症度に応じて、相応の治療と隔離措置を施さなければならない。

備考：SARS-CoV-2感染者の臨床疾患の重症度は、WHOが定めたグレードに基づき、軽度、中等度、重度に分けられるが、重度には、重度の肺炎、ARDS、敗血症および敗血症性ショックが含まれる。SARS-CoV-2に感染疑いのある患者を早期に診断することによってはじめて、適切な感染制御対策を速やかに講じ（感染疑いのある患者と接触者の定義は、疾病管制署「重度の特殊感染性肺炎症例の定義および検査に関する留意事項」を参照のこと）、検査と後続の隔離処置を行うことができる（個別の検査と処置に関する手順は、疾病管制署「重度の特殊感染性肺炎の通報と個別処理の流れを参照のこと）。また、重度の臨床所見を示す患者（表1参照）を早期に診断することによって、重症者に対して、効果的な支持療法を施し、標準作業手順書に従って、迅速かつ安全にICUに移送することができるようになる。高齢者と慢性疾患がある患者（心血管疾患または糖尿病等）は、重症化するリスクが比較的高いため、厳密にモニタリングを行う必要がある。軽度のSARS-CoV-2感染患者については、臨床症状からは入院治療の必要がないように思われても、公衆衛生とクラスター感染の防止という点を考慮し、現時点では、SARS-CoV-2感染者全員を対象として、疾病管制署の規定に基づき、隔離解除条件を満たして退院できるようになるまで、入院させて隔離する必要がある。

表1 WHOのSARS-CoV-2感染における臨床所見のグレード

合併症のない軽症例	<p>一切の合併症が認められないウイルス性上気道感染症の患者であり、発熱、咳、咽頭痛、鼻閉、倦怠感、頭痛、筋肉痛等、種々の症状がみられることもある。少数の患者では、下痢、吐き気または嘔吐が発現する。高齢者および免疫力が低下している患者は、典型的な症状を呈しないこともある。妊婦には、生理的な変化から、感染症状と同じく、発熱や呼吸が浅く速くなる等の症状が発現することがある。</p>
肺炎	<p>重度の肺炎の兆候がない肺炎患者をいう。重度ではない肺炎に罹患した小児患者には、咳と呼吸促迫（fast breathing）がみられることがあるが、重度の肺炎の兆候は認められない。</p> <p>呼吸促迫の定義：生後2か月未満の乳児：≥ 60回/分。生後2～11か月未満の乳児：≥ 50回/分。1～5歳の小児：≥ 40回/分。</p>
重度の肺炎	<p>青少年または成人：発熱または呼吸器感染症が認められ、次のいずれかを併発している。</p> <p>呼吸回数>30回/分、重度の呼吸窮迫症状（severe respiratory distress）、酸素吸入装置の補助がない場合（room air）の経皮的酸素飽和度$\leq 93\%$。</p> <p>小児：咳または呼吸困難が認められ、次のいずれかを併発している。</p> <p>中枢性チアノーゼ（central cyanosis）または経皮的酸素飽和度$< 90\%$、重度の呼吸窮迫症状（呻吟呼吸[grunting]、特に重度の漏斗胸）、肺炎の合併リスクの兆候（摂食・嚥下障害、倦怠感または意識喪失、ひきつけ等）。</p> <p>その他みられる肺炎症状としては、次のようなものがある。</p> <p>漏斗胸、呼吸促迫（生後2か月未満の乳児：≥ 60回/分。生後2～11か月未満の乳児：≥ 50回/分。1～5歳の小児：≥ 40回/分）。以上は臨床診断であり、合併症の可能性を排除するために、胸部X線を補助的に用いることができる。</p>
急性呼吸窮迫症候群（ARDS）	<p>経過：臨床で病因が判明した日から1週間以内に、呼吸器疾患が新たに発症するか、既存の呼吸器疾患が悪化する。</p> <p>胸部画像（X線、コンピュータ断層撮影、肺部超音波等）：両肺野に粒状影（opacities）が認められ、かつ胸水貯留、肺虚脱、または結節のみでは説明できない症状がある。</p>

	<p>肺水腫の原因 (origin of edema) : 心不全または体液量過剰 (fluid overload) によっては完全に説明できない呼吸不全が認められ、かつ静水圧性 (hydrostatic) 肺水腫を排除できる客観的根拠となるエビデンスがある。</p> <p>酸素化指数 (成人) :</p> <p>* 軽度ARDS : $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 併用、または機械的な換気補助なし)。</p> <p>* 中等度ARDS : $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 併用、または機械的な換気補助なし)。</p> <p>* 重度ARDS : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$、または機械的な換気補助なし)。</p> <p>* PaO_2の数值が不明である場合、$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$は、ARDSであると判断することができる (患者に機械的な換気補助が行われていない場合も含む)。</p> <p>酸素化指数 (小児) :</p> <p>* Bilevel非侵襲的人工呼吸器またはマスク式の経鼻的持続陽圧呼吸器 $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ または $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$。</p> <p>* 軽度ARDS (侵襲的人工換気あり) : $4 \leq \text{OI} < 8$ または $5 \leq \text{OSI} < 7.5$。</p> <p>* 中等度ARDS (侵襲的人工換気あり) : $8 \leq \text{OI} < 16$ または $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$。</p> <p>* 重度ARDS (侵襲的人工換気あり) : $\text{OI} \geq 16$ または $\text{OSI} \geq 12.3$。</p>
敗血症	<p>成人 : 感染疑いのある患者、または確定診断を受けた患者であり、免疫不全や生命予後に関わるレベルの臓器機能低下を呈する。臓器機能低下の所見としては、意識変容、呼吸困難もしくは呼吸促迫、酸素飽和度の低下、乏尿、頻脈、徐脈、四肢冷感もしくは低血圧、大理石様皮膚、臨床検査での血液凝固能低下、血小板減少、アシドーシス、高乳酸または高ビリルビン血症等があげられる。</p> <p>小児 : 感染疑いのある患者、または確定診断を受けた患者であり、SIRS指標のうち、いずれか2つに適合する (そのうちの1つの指標は、体温異常または白血球数の異常であること)。</p>
敗血症性ショック	<p>成人 : 輸液を行った後も低血圧が続く場合、昇圧薬によって平均動脈圧 $\geq 65 \text{ mmHg}$ に維持する必要がある。血中乳酸濃度が $> 2 \text{ mmol/L}$ である。</p> <p>小児 : 種々の低血圧の所見 (収縮期血圧が5thパーセンタイル未満、また</p>

	<p>は該当する年齢の血圧値が2SD以上低下)があるか、次の項目のうち、2～3項目が該当する。</p> <p>意識変容、頻脈または徐脈（乳児：<90回/分または>160回/分、小児：<70回/分または>150回/分）、毛細血管再充満時間の延長（2秒以上）または反跳脈（bounding pulse）を伴う温熱性血管拡張（warm vasodilation）、多呼吸、大理石様皮膚、点状出血斑もしくは紫斑、乳酸値の上昇、乏尿、高体温もしくは低体温。</p>
--	---

CPAP：持続陽圧呼吸 continuous positive airway pressure

FiO₂：酸素吸入濃度 fraction of inspiration O₂

OI：Oxygenation Index

OSI：Oxygenation Index using SpO₂

PaO₂：動脈血酸素分圧 arterial oxygen tension

PEEP：呼気終末陽圧 positive end expiratory pressure

SIRS：全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome

SpO₂：経皮的酸素飽和度。

四、適切な感染予防・制御措置の即時実施

✓ 感染予防と制御は、臨床ケアにおいて重要な役割を果たすものであり、患者が初めて医療システム（通常は救急外来から）に入ったときから開始しなければならない。医療機関の全域において、手指衛生を徹底し、個人防護具（Personal Protective Equipment、PPE）の適切な使用、安全な注射処置、医療廃棄物処理、環境設備の清掃と消毒等を行うとともに、患者の血液、体液、分泌物および損傷した皮膚に直接接触れることを避ける等、標準的な防護対策を常に実施しなければならない。SARS-CoV-2の感染疑いのある患者の治療措置における感染予防と制御に関しては、疾病管制署が策定した「医療機関向けの重度の特殊伝染性肺炎を対象とした感染管理ガイドライン」を参照すること。

五、支持療法の早期着手と症状に関するモニタリング

✓ **呼吸窮迫症候群、低酸素血症またはショック状態の患者には、直ちに酸素療法措置を実施し、 $SpO_2 \geq 94\%$ とする。**

備考：緊急度の高い症状を示す成人（無呼吸、重度の呼吸窮迫症、中枢性チアノーゼ、ショック、昏睡またはひきつけ等）については、直ちに気道を確保し、酸素療法を施し、 $SpO_2 \geq 94\%$ とする。5 L/minの速度で酸素吸入を開始し、適時、流速を調整する。目標血中酸素飽和度は、妊婦以外の成年患者の場合は $SpO_2 \geq 90\%$ とし、妊娠中の患者の場合は $SpO_2 \geq 92 \sim 95\%$ とする。緊急度の高い症状を示す小児については、応急処置の過程において酸素吸入を行い、 $SpO_2 \geq 94\%$ とし、緊急症状の所見がない小児については、 $SpO_2 \geq 90\%$ になるよう措置する。同時に、SARS-CoV-2患者のケアを行う全ての診療エリアには、パルスオキシメーター、利用可能な酸素吸入器具および使い捨ての酸素供給器具（経鼻カニューレ、簡易式酸素吸入マスク、または非再呼吸式マスク等）を設置しなければならない。

✓ **SARS-CoV-2患者にショックの臨床所見が認められない場合、維持輸液措置を行う。**

備考：過度の輸液治療により酸素化値が低下するおそれがあり、患者には、静脈内輸液を慎重に行わなければならない。特に、人工呼吸器が不足している医療機関は、注意が必要である。

✓ **臨床症状が比較的重度の患者に対しては、可能性のある他の細菌/ウイルス性感染を治療するため、通常用いられる抗生物質/抗ウイルス薬の投与を考慮する。敗血症患者については、初回診断の後、通常用いられる抗生物質の適正投与が推奨される。肺炎の一般的な治療に関しては、2018年の「台湾肺炎診療ガイドライン」を参照のこと。**

備考：患者にSARS-CoV-2の感染疑いがある場合でも、国際敗血症ガイドラインに基づき、敗血症と診断された際には、1時間以内に通常用いられる抗生物質を投与することが推奨される。抗生物質による通常の治療は、臨床診断結果（市中肺炎、現地の疫学調査、薬剤感受性試験の結果および治療ガイドライン等）に基づき行われなければならない。患者の発症が、インフルエンザの流行期に起こった場合、またはA型新型インフルエンザ感染の危険因子（特殊な旅行歴または鳥類との接触歴を含む）をみとめた場合、暫定的措置として、抗インフルエンザウイルス治療薬投与も含める。しかし、通常の抗生物質/抗ウイルス薬による治療は、微生物検査の結果および臨床判断に基づき、症状が落ち着いた段階で、薬剤の種類と量を減らす方向へ調整する。

X 特殊な理由がある場合を除き、ウイルス性肺炎やARDSの患者に対して、全身性の副腎皮質ホルモン剤の標準的投与方法による治療を行ってはならない。

備考1：全身ステロイド投与とウイルス性肺炎

SARS患者を対象とした観察研究の結果をメタ解析した結果、副腎皮質ホルモン剤投与による治療で、患者の生存率が高まることはなく、逆に有害事象である合併症（虚血性壊死、精神病、糖尿病およびウイルスクリアランスの遅延等）発症のおそれがあることが示された。また、インフルエンザ患者を対象とした観察研究結果のメタ解析では、副腎皮質ホルモン剤を投与された患者の死亡率と二次感染のリスクがより高くなるという結果が示された。このメタ解析は、研究対象となった副腎皮質ホルモン剤の適応症が統一されていないという制限があったため、結論を出すにはエビデンスが比較的乏しかった。しかし、その後の解析により、時間的な交絡因子を調整することにより、この制限を解除することが可能となり、結論として、副腎皮質ホルモン剤の投与は、インフルエンザ患者の死亡率に関して、何ら影響を及ぼさないことが示された。さらに、副腎皮質ホルモン剤投与を受けたMERS患者を対象とした最近の研究において、副腎皮質ホルモン剤は、死亡率改善効果がないだけでなく、下気道におけるMERS-CoVのウイルス除去を遅延させることが明らかとなった。従って、有効性に乏しく、有害事象の発生が危惧されることから、他の適応症がある場合を除き、ウイルス性肺炎の患者に対して、副腎皮質ホルモン剤の通常投与治療は避けるべきである。

備考2：全身ステロイド投与と敗血症

敗血症診療ガイドライン（Surviving sepsis campaign）と学術論文の包括的研究では、一部の疾患について、全身ステロイド投与の検討が提言されているが（たとえば、既に十分な輸注が行われており、かつ昇圧薬を投与しても血行動態の安定を維持できないとき）、この提言は、エビデンスレベルが低い。したがって、敗血症を罹患したSARS-CoV-2感染症患者に対して、ステロイドの全身投与を行う必要がある場合、患者のウイルス排出期間が延長するおそれがあることに特に留意し、電解質のアンバランスによって起こる合併症を厳密にモニタリングする必要がある。

✓ 呼吸不全や敗血症に急激に進行する等、SARS-CoV-2患者に症状悪化の兆候がないか、徹底したモニタリングを実施すると共に、兆候が認められた場合には、速やかに支持療法の措置を行う。

備考：重度のSARS-CoV-2の症状が認められた患者に対して、有効かつ安全な支持療法を速やかに措置することは、治療の基本である。

！ SARS-CoV-2の感染疑いのある患者、または確定診断を受けた患者を治療する場合、Nebulizer（噴霧吸入器）を用いた噴霧吸入療法は避け、Dry-powder inhaler（乾燥粉末吸入器）ま

たはMetered-dose inhaler (MDI：定量吸入器)を使用する。

✓ 患者自身の全身症状を把握した後、当該患者に適した治療方針を立て、予後を評価し、処置方法について、患者およびその家族と十分なコミュニケーションをとらなければならない。

備考：重度のSARS-CoV-2感染症患者のモニタリングと診断治療措置を行っている間に、治療を継続すべき慢性疾患と、その後投与を中止する薬剤を確定する必要がある。また、患者およびその家族と積極的にコミュニケーションをとり、患者に対する治療方針と予後に関する情報を提供しなければならない。また、生命維持を目的とした支持療法の実際とそれに対する患者の考え方を把握しておく必要がある。

参考文献

1. 「台湾肺炎診療ガイドライン」（2018年）。<https://pneumonia.idtaiwanguideline.org/>
2. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock (2016) <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-4683-6#Sec19>
3. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline (2018).
<https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3284.full.pdf>

六、臨床検体の採取・検査

✓ 細菌性肺炎や敗血症を引き起こした病原体を同定するため、抗生物質投与前に、病原細菌培養検体の採取を推奨する。ただし、培養検体を採取するために、通常の抗生物質投与を遅らせてはならない。

✓ 同時に、疾病管制署の「重度の特殊感染性肺炎症例の定義および検査に関する注意事項」の規定に基づき、咽頭ぬぐい液、喀痰または下気道内腔液および血清を採取後、法定伝染病の検体の包装と運搬に関する規定に基づき、疾病管制署または指定の検査機関に検体を送付し、SARS-CoV-2に関する検査を行う。

備考：可能な限り陰圧隔離病室で適切な個人防護服（PPE, personal protective equipment）を着用し、該当する検体の採取を行わなければならない（適切なPPEの着用については、疾病管制署が策定した「医療機関向けの重度の特殊伝染性肺炎を対象とした感染管理ガイドライン」を参照のこと）。上気道の検体を採取する際には、鼻腔や扁桃腺から採取してはならない。SARS-CoV-2の感染が疑われる患者、特に、肺炎や重度の疾患を有する患者については、上気道検体による1回だけの検査結果では、SARS-CoV-2偽陰性の診断を完全に排除することはできず、下気道検体を用いた検査により、陽性反応が出る可能性もある。現在、SARSとMERSの症例において、他の呼吸器ウイルスとの重複感染が見つかっており、SARS-CoV-2に関する文献においても、一部の患者では細菌または真菌による複合感染が認められることが報告されている。したがって、SARS-CoV-2の感染が疑われる全ての患者に対して、別の病原微生物検査の実施を検討することも必要となる。

✓ SARS-CoV-2の確定診断を受けた入院患者に対しては、ウイルスが除去されたか否か確認するため、上気道の検体（鼻咽頭または喉頭を綿棒で拭う）および下気道の検体（喀痰、気管内腔液または気管支肺胞洗浄液）を繰り返し採取しなければならない。WHOは、少なくとも2～4日に1回採取することを奨励しているが、台湾で集積されている臨床知見と国際論文による報告から、患者の上気道検体では2週間以上継続してウイルスが検出され、また、下気道検体では、さらに長期間に渡ってウイルスが検出されることがあるため、入院初期においては、頻繁に検体を採取する必要はない。ただし、初めて陰性の結果が出た場合、前回の検査結果を待つことなく、隔離解除の条件に適合するまで*、24時間の間隔をあけて2回連続で検体の採取ができる。抗体検査に関しては、個別の症例を報告する際に検体の採取が義務付けられている急性期の血清（発症後1～5日）のほか、発症後14～40日の間に、患者が引き続き入院中である場合、回復期の血清を採取しなければならない。また、臨床症状（下痢等）を見るため、糞便検体を追加採取することもできる。その他の推奨される通常の臨床検査と検査の追跡頻度に関しては、表2に示す通りである。

*2020年2月24日、台湾の専門家会議は、確定例の隔離解除条件を「症状が緩和されてから少なくとも24時間入院隔離し、かつ、気道由来検体（少なくとも24時間の間隔をあけて採取する）の検査において、3回連続でSARS- CoV-2陰性にならなければならない」と変更することを決議した。

表2 SARS-CoV-2の確定診断を受けた患者に対して推奨される通常検査と検査の追跡頻度

	入院時	4日に1回とし、かつ必要に応じて追加検査を行う	注記
CBC/DC	✓	✓	
PT/aPTT	✓		
D-dimer	✓		
BUN	✓	✓	
Creatinine	✓	✓	
Na	✓	✓	
K	✓	✓	
AST	✓	✓	
ALT	✓	✓	
ALP	✓	✓	
Total bilirubin	✓	✓	
Albumin	✓	✓	
LDH	✓	✓	
Creatine kinase	✓	✓	
Myoglobin	✓		当該病院で本検査を行うことができる場合
Glucose	✓		
CRP	✓	✓	
ESR	✓		

IL-6	✓		当該病院で本検査を行う ことができる場合
Serum Ferritin	✓		
Procalcitonin	✓		当該病院で本検査を行う ことができる場合
Urine routine	✓		
CXR	✓	✓	

七、急性呼吸窮迫症候群患者の処置

✓ 標準的酸素療法が無効であり、重度の低酸素血症性呼吸不全が発現した場合、さらなる呼吸補助の介入を速やかに行う必要がある。

備考：簡易式酸素吸入マスクまたは非再呼吸式マスク(Non-rebreathing mask,NRM)を使用して酸素吸入（流速：10～15 L/min、FiO₂：0.60～0.95）を行ったとしても、患者に呼吸数増加と低酸素血症がみられることがある。ARDS患者の低酸素血症性呼吸不全は、通常、肺内の換気血流比の不均衡やシャントに起因する。この場合、通常措置である人工呼吸器による補助（Mechanical ventilation）が必要となる。

！ 成人と小児を含め、SARS-CoV-2感染患者に対しては、高流量経鼻酸素（high-flow nasal oxygen, HFNO）、非侵襲的換気療法（non-invasive ventilation, NIV）の通常使用はいずれも推奨しない。MERS患者の治療経験に基づき、NIVを使用した治療は成功率が低く、HFNOとNIVの治療を受けた患者に対して、症状増悪の有無を注意深くモニタリングする必要がある。

備考：HFNO治療を受けた患者に対しては、注意深くモニタリングを実施し、患者の臨床所見に改善が認められない場合や、短時間（約1時間）内の急激な症状悪化に備え、気管内挿管を行うことができる要員がケアにあたらなければならない。低酸素血症性呼吸不全（心原性肺水腫および術後の呼吸不全を除く）またはウイルス性疾病がパンデミックを起こす可能性がある場合、NIVの使用は推奨しない（SARSおよびインフルエンザのパンデミックに関する研究を参照のこと）。NIVに関するリスクには、挿管の遅延、多過ぎる一回換気量および肺の内外圧差による外傷（injurious transpulmonary pressure）が含まれる。血行動態が不安定な患者、多臓器不全の患者、または意識変容が認められる患者には、NIVを用いてはならない。

✓ 気管内挿管は、訓練を受けた経験豊富な医療従事者が行わなければならない。また、ウイルスの空気感染と飛沫感染を避けるため、感染管理に注意し、防護対策を講じなければならない。

新型コロナウイルス肺炎の患者に挿管を行う際には、大量のウイルスを含んだ飛沫が発生するおそれがあり、挿管時には至近距離で接触するため、医療従事者は、非常に高い感染リスクに曝露されることになる。このため、必ず完全な个人防护具を着用した上で行わなければならない。挿管を行う者は、必ず挿管に関する全ての訓練を受け、実務経験を備えていなければならない。また、挿管は、必ず陰圧隔離室で行わなければならない。挿管困難のリスクを考慮し、挿管前に、挿管困難時の対処チームに対して、挿管困難が発生したときに、直ちに協力できるように、防護設備を準備

して隔離室の外で待機するように告知する。

臨床的に、酸素化指標、または、バイタルサインが不安定になったことで、患者に呼吸不全が発症した場合、直ちに挿管処置を行わなければならない。挿管時には、必ず適切な薬剤を使用し、迅速導入気管挿管（Rapid sequence intubation）を完了させなければならない。患者に自発呼吸が認められる場合、高流速酸素供給装置(NRM)を使用し、5分間の挿管前酸素化（Pre-oxygenation）を行うことができる。この場合、アンビューバッグによる換気（Ambu-bagging）は推奨しない。ビデオアシスト喉頭鏡（Video-assisted laryngoscope）を使用し、挿管を行うことができる。患者に対する挿管が完了し、呼吸器を接続して機械換気を行うときには、必ず閉鎖回路式の痰吸引管（Closed system suction）を使用しなければならない。患者を院内搬送する場合には、予め搬送順路を確認し、搬送前には、必ず痰と唾液を吸引する。また、搬送中に酸素ポンベの残量がなくならないことを確認し、ケーブルの安全性を確保しながら、滞りなく搬送しなければならない。

備考：ARDS患者、特に、幼児、肥満、妊娠中の患者については、挿管中に血中酸素飽和度が急速に低下するおそれがある。酸素ストレージバッグ付きのマスク、バッグバルブマスクを使用する場合には、先ず、100%FiO₂を用いて予め5分間の酸素化を行う。気道評価後、挿管困難の兆候が認められない場合には、迅速導入気管挿管が適している。

本節における以下の推奨事項は、人工呼吸器による換気補助を受けるARDSの成人患者と小児患者に適用する。また、備考が新規追加された。

✓ 比較的低い一回換気量（4～8 ml/kg予測体重、PBW）と比較的低い吸気圧（plateau pressure<30 cmH₂O）を使用し、人工呼吸器による換気補助を行う。

備考1：成人

上記処置は、ARDS患者の治療に関する臨床ガイドラインで強く推奨される処置法であり、敗血症により引き起こされる間接的肺損傷の呼吸不全にも適用される。最初の一回換気量の推奨値は、6 ml/kg PBWである。有害事象（たとえば、患者－人工呼吸器非同調、pH < 7.15）が発生した場合、一回換気量を最大8 ml/kg PBWにして使用することができる。高二酸化炭素血症(permissive hypercapnia)も許容される。一部の患者では、必要に応じて、深い鎮静状態にして呼吸管理を行い、一回換気量の目標に到達させることが可能である。

備考2：小児

小児の吸気プラトー圧（plateau pressure）の目標値を28 cm H₂O未満とし、pHの目標値を7.15～7.30とする。疾病の重症度に応じて、一回換気量を調整する。呼吸器系統のcomplianceが低い場合、

3~6 ml/kg PBWとし、complianceが比較的良好である場合、5~8 ml/kgとすることが推奨される。

✓ **重度のARDS患者について、毎日、少なくとも12~16時間の腹臥位による換気（prone ventilation）を行うことが推奨される。**

備考：重度のARDSを罹患している成人患者に対しては、腹臥位による換気が強く推奨される。小児に対しても、腹臥位による換気を検討することができるが、十分な人的資源と専門知識があつてはじめて、当該治療を安全に行うことができる。

✓ **組織灌流不足が認められないARDS患者に対しては、保守的な体液管理戦略を行う。**

備考：上記処置は非常に有力な推奨処置であり、主な効果は、呼吸器の使用日数の短縮である。

！ **中等度または重度のARDS患者には、比較的低いPEEPではなく、比較的高いPEEPを使用することが推奨される。**

備考1：PEEPを設定する際には、ベネフィット（虚脱性肺傷害[atelectrauma]の減少と肺胞の再開放[alveolar recruitment]による改善）と相対的リスク（呼気終末における過膨張により、肺損傷とさらに高い肺血管抵抗が生じるおそれがある）の関係を考慮する必要がある。目標SpO₂を維持するために必要なFiO₂で行うPEEPの調整戦略は、その他の関連する推奨事項またはガイドラインに示す通りである。患児に対しては、PEEPは、15 cm H₂O以下とすることが推奨される。

備考2：肺リクルートメント法（recruitment maneuvers）に関する措置としては、高い気道内陽圧[30~40cmH₂O]の周期的な付加、PEEPに設定されている駆動圧の段階的な引き上げ、または高い駆動圧があげられる。ただし、関連措置のベネフィットとリスクを評価しなければならない。関連する診療ガイドラインにおいては、可能であれば比較的高レベルのPEEPと肺リクルートメント法を用いることが推奨されている。PEEPについて、本ガイドラインは、3件のRCTにおける患者データを採用し、総合的な分析を行っている。ただし、高レベルのPEEPおよび長期の高圧肺リクルートメント法を併用した別のRCTでは、患者の予後を増悪させることが報告されている。したがって、当該RCTにおける換気療法の使用を避けることが推奨されている。また、高レベルのPEEPまたは別の肺胞再開放療法を措置した直後の患者のうち、これらの換気療法の効果の認められる患者を迅速に識別するために、徹底したモニタリングを実施する。また、治療効果の認められない患者については、当該換気療法を中止することが推奨される。

！ **中等度または重度のARDS（PaO₂/FiO₂<150）の患者に対しては、神経筋遮断薬の持続的な**

輸液による標準的治療法は推奨しない。

備考：当初、当該治療法により、著しい虚弱を引き起こすことなく、重度のARDS (PaO₂/FiO₂<150) 患者の生存率を改善することができるとする報告があった。しかし、最近実施された比較的大規模な臨床試験の結果、神経筋遮断薬を高レベルのPEEPと併用する戦略は、神経筋遮断薬を使用しない軽度の鎮静戦略と比較した場合、患者の生存率には有意な改善が認められないことが明らかになった。しかし、たとえば鎮静剤を投与した後においても、患者-人工呼吸器非同調が継続し、適切な一回換気量を有効に維持できない場合や、制御困難な低酸素血症または高二酸化炭素血症がある場合等、特定の状況においては、ARDSの成人患者と小児患者に対する神経筋遮断薬の継続的投与を考慮することができる。

！ 肺保護換気を行った後も低酸素血症が認められる患者について、体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) を使用するか否かについては、関連の医療技術を有するチームが評価を行わなければならない。

備考：ECMO群と標準的な医療処置群（腹臥位による換気と神経筋遮断薬の使用を含む）を比較した臨床試験によっても、両群の患者の60日生存率には統計学的に有意な差は認められなかったため、ARDS患者に対するECMOの使用についてのRCTは、事前に打ち切られた。しかし、ECMOは、死亡関連複合事象を減少させることが可能であり、かつ当該RCTのベイズ推定では、一連の先行研究の仮説のもと、ECMOは死亡率を低下させる可能性が非常に高いことが示唆されている。また、MERS-CoV患者を対象としたコホート研究では、ECMOは、通常の治療と比較して、死亡率を低下させることが明らかになった。MERS-CoVの感染疑いのある患者、または確定診断を受けた患者に対して、ECMOを使用する場合には、ECMOに関する十分な経験を有し、かつSARS-CoV-2患者に必要な感染管理対策を実行できる医療機関において、収容治療を行うことが推奨される。

X PEEPが失われ、肺拡張不全を引き起こすおそれがあるため、患者と呼吸器回路の切断に留意する必要がある。

✓ 侵襲的人工換気を使用している患者に対しては、閉鎖式吸引カテーテルを使用し、呼吸管を切断する必要がある場合（たとえば、呼吸管を搬送用人工呼吸器へ再接続する等）、必ず気管内チューブに接続する高性能エアフィルター（HEPA、HMEF等）を遠隔操作で切断し、気管内チューブとフィルターが切断されないようにしなければならない。

八、敗血症性ショック患者の処置

✓ 成人の敗血症性ショックは、次のように定義される。確定診断を受けた患者、または感染疑いのある患者については、循環血液量減少によるショックは認められなくても、平均動脈圧 (MAP) を65 mmHg以上、乳酸値を2 mmol/L以上に維持するために昇圧薬を投与する必要がある場合には、敗血症性ショックであると診断される。

✓ 小児の敗血症性ショックは、次のように定義される。何らかの形態の低血圧（収縮期血圧が同年齢の5パーセンタイル未満、または平均値の2SD以下）が認められる場合、または、意識変容、頻脈または徐脈（乳児の場合は、心拍数が90 bpm未満または160 bpm以上、小児の場合は、心拍数が70 bpm未満または150 bpm以上）、毛細血管再充満時間の延長（2秒以上）もしくは脈拍微弱 (feeble pulse)、多呼吸、大理石様皮膚、点状出血斑もしくは紫斑、乳酸値の上昇、乏尿、高体温もしくは低体温のうち、2つ以上の症状に該当する場合には、敗血症性ショックであると診断される。成人と小児の敗血症性ショックの処置については、他のガイドラインも参考にすることができる。

備考：乳酸値を測定できない場合、血圧（たとえば、平均動脈圧）と臨床の灌流圧状態を用いて、患者にショックが認められるか否かを評価することができる。

✓ 成人の敗血症性ショックを治療する際には、最初の15～30分以内に、少なくとも250～500 ml/kgの等張液 (crystalloid) を高速で輸注することが推奨される。また、輸注の都度、体液量過剰 (fluid overload) の有無を評価する。

✓ 小児の敗血症性ショックを治療する際には、最初の30～60分以内に10～20 ml/kgの等張液を高速で輸注し、かつ輸注の都度、体液量過剰の有無を評価することが推奨される。

！ 輸液療法は、呼吸不全を含めた体液量過剰を引き起こすおそれがある。輸液の効果がなく、かつ体液量過剰の兆候（たとえば、頸静脈膨張、肺聴診での湿性ラ音、画像診断での肺水腫、または小児の肝腫大）がみられる場合、輸液量を減らすか、輸液を中止しなければならない。

備考1：等張液には、生理食塩水または乳酸リンゲル液 (Ringer's lactate) が含まれる。

備考2：患者の臨床症状が改善されているか否か、血液灌流圧の目標値（成人の平均動脈圧が65 mmHg以上であり、尿量が適切であり、四肢末端の血液循環が正常である等が含まれる）に達しているか否かに応じて、繰り返し輸液を行う必要があるか否か評価する。

× 低張性の晶質液 (hypotonic crystalloids)、デンプン系 (starches) またはゼラチン系 (gelatins) の輸液を使用してはならない。

備考：デンプン系輸液は、患者の死亡率と急性腎不全の発症率を増加させるおそれがあるため、低張性輸液を用いた血管内容積の増加効果は、等張液より劣る。

✓ 成人に昇圧薬を投与するタイミング：輸液中、または輸液後においても、ショック症状が認められる場合、昇圧薬を投与しなければならない。成人の最初の昇圧目標は、臨床的に灌流圧状態が改善されるMAP \geq 65 mmHgとする。

✓ 小児に昇圧薬を投与するタイミング：

1. 臨床におけるショック症状：意識変容、頻脈または徐脈（乳児の場合は、心拍数が90 bpm未満または160 bpm以上、小児の場合は、心拍数が70 bpm未満または150 bpm以上）、毛細血管再充満時間の延長（2秒以上）または脈拍微弱（feeble pulse）、多呼吸、大理石様皮膚、皮膚の冷感、点状出血斑もしくは紫斑、乳酸値の上昇が認められるとき、または2回以上の輸液後にも乏尿が継続するとき。

2. 年齢別の血圧標準値に達していないとき。

3. 体液量過剰に関連する兆候が発現したとき。

！ 昇圧薬は、中心静脈カテーテルを使用して投与し、かつ速度を厳格に管理することを推奨する。

！ 輸液と昇圧薬によって患者のMAPが目標値に達したにもかかわらず、組織灌流不足と心機能不全の兆候が認められる場合には、Dobutamine等の強心薬の投与を検討する。

参考文献

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.
Critical Care Medicine: March 2017 - Volume 45 - Issue 3- p 486-552

九、合併症の予防

✓ 以下の措置を行い、重症関連合併症を予防することができる（表3）。これらの措置は、敗血症に関するガイドラインやその他の科学的エビデンスの裏付けのある文献に記載された内容に基づく実行可能な推奨処置法である。

表3 合併症の予防に関する介入的措置

予想される効果	介入的措置
呼吸器使用日数の短縮	<ul style="list-style-type: none">・患者の自発呼吸の実行可能性を毎日評価する。・鎮静剤の継続的投与を可能な限り減らす。
呼吸器関連肺炎発症数の低減	<ul style="list-style-type: none">・成人および青年では、可能な限り経口挿管を行う。・病床の頭部の高さを30～45度に保つ。・閉鎖式吸引装置を使用する。また、チューブ内の凝縮水を定期的に清掃する。
カテーテル関連血流感染の低減	<ul style="list-style-type: none">・カテーテルを抜去することが可能かを毎日評価する。
褥瘡発症の低減	<ul style="list-style-type: none">・2時間毎に患者の体位交換を行う。
圧迫性潰瘍および消化管の出血症例の低減	<ul style="list-style-type: none">・入院から24～48時間以内に経腸栄養剤を投与する。・消化管出血のリスクが発生した場合、H₂ blockerまたはproton-pump inhibitorsを投与する。

十、SARS-CoV-2を対象とした抗ウイルス治療とその他の治療

！ 現在、SARS-CoV-2の感染疑いのある症例、または確定診断を受けた症例の治療について、抗ウイルス薬投与を支持するRCTのエビデンスはなく¹、関連のエビデンスは、主に同じくコロナウイルスのSARSとMERS-CoVの治療経験、臨床試験およびインビトロ試験の結果によるものである。SARSとMERS-CoVについては、WHOが認定した標準療法は確立していないが²、これまでの治療では、複数の抗ウイルス薬（Ribavirin、Lopinavir/Ritonavir、Remdesivir）、インターフェロン（Interferon- α 、Interferon- β ）、回復期における患者血清とモノクローナル抗体/ポリクローナル抗体等^{3,4}が用いられている。現在のSARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬の投与に関する実証研究の概要は、備考1に示すとおりである。

！ 現在、国外においては、複数のSARS-CoV-2の治療に関する臨床試験が行われており、Lopinavir/Ritonavirと吸入型Interferon- α (ChiCTR2000029308)の併用、Lopinavir/RitonavirとArbidol (Umifenovir) (NCT04252885)、corticosteroid (NCT04244591)、remdesivir (NCT04257656、NCT04252664)、hydroxychloroquine (NCT04261517)、回復期の血清(NCT04292340)等の医薬品が使用されている。また、現在、WHOでは、remdesivir、lopinavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir + interferon- β とchloroquine または hydroxychloroquineの4群の国際多施設共同臨床試験 (SOLIDARITY trial)が行われている⁵。

！ SARS-CoV-2患者の臨床的重症度、感染力、治療において考えられるベネフィットとリスクおよび適応外使用の倫理的課題およびhydroxychloroquineの薬物動態パラメータを考慮した上で、臨床専門医による評価と十分な患者への説明を行った後、確定診断を受けた症例に対する早期治療を検討することができる。Hydroxychloroquineを7日間投与することが推奨される。

——成人の用量：hydroxychloroquine 400mg BID D1, 200 mg BID D2-7

——小児の用量：hydroxychloroquine 10 mg/kg/dose BID D1, 5mg/kg/dose BID D2-7、1回の用量は、400mg以下とする。

——妊婦または薬剤に対するアレルギーの既往がわかっている患者には、投与を推奨しない。

——Hydroxychloroquineには、網膜病変、心毒性（QT prolongation）等の有害反応が報告されているため、投与するときは、特に注意しなければならない。

——個別の症例に応じて、用量や投与期間の追加を行う場合には、必ず慎重に評価を行わなければならない。

✓ SARS-CoV-2の臨床実証データは常に更新されているため、本ガイドラインにおいては、最新の实証研究によって推奨される治療を改訂している。

✓ 抗ウイルス薬は薬物相互作用を引き起こしやすいため、投与する際には、併用薬に注意する必

要がある。

- ✓ 政府未認可の治療プログラムは、厳格な監視の下、倫理委員会が同意した治験に限り使用することができる。

備考1：現在のSARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬の投与に関する実証研究の概要は、次のとおりである。

医薬品名	現在までの実証
Ritonavir/lopinavir	<ul style="list-style-type: none">・ 薬物受容体のシミュレーション研究によると、lopinavir/ritonavir は、SARS-CoV-2の感染症の治療に効果があると思われる⁶。・ 無作為化比較試験において、lopinavir/ritonavirを投与された重症肺炎（SpO₂<94%）の成人（18歳以上）患者99名と標準的な治療を受けた100名を比較した結果、両群の臨床改善日数と28日死亡率には統計学的に有意差は認められなかった。 lopinavir/ritonavir治療群のうち、13.8%は副作用が認められたため、投薬を中止した⁷。
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none">・ インビトロ試験において、有意にウイルスを抑制する効果が認められた⁸。・ 入院7日目以降にremdesivirを投与した結果、隔日で症状の改善が認められたとする報告がある⁹。
(Hydroxy)chloroquine	<ul style="list-style-type: none">・ インビトロ試験の結果、chloroquineとhydroxychloroquineには、いずれもウイルスの抑制と免疫調節（immune modulation）の効果があり、かつhydroxychloroquineを曝露後の予防に用いた場合には、ウイルスを有効に抑制する濃度に達することもあった^{8,10,11}。・ 小規模な非無作為化比較試験の結果、hydroxychloroquineを投与された患者は、比較的早期にウイルスを排除することもあった¹²。

参考文献

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus
2. (nCoV) infection is suspected-interim guidance. Updated March 13, 2020.
3. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
4. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected—interim guidance. Updated January 2019. WHO/MERS/Clinical/15.1 Revision 1.
5. Momattin et al. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *international Journal of infectious Diseases* (2013);17:10, e792-e798.
6. Momattin et al. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Medicine and infectious Disease* (2019); 30:9-18
7. <https://www.who.int/thailand/news/detail/20-03-2020-thailand-joins-the-who-solidarity-trial-global-testing-of-effective-treatments-of-covid-19-across-8-countries-an-aggressive-effort-to-save-lives-from-the-pandemic>
8. [solidarity-trial-global-testing-of-effective-treatments-of-covid-19-across-8-countries-an-aggressive-effort-to-save-lives-from-the-pandemic](https://www.who.int/thailand/news/detail/20-03-2020-thailand-joins-the-who-solidarity-trial-global-testing-of-effective-treatments-of-covid-19-across-8-countries-an-aggressive-effort-to-save-lives-from-the-pandemic)
9. Lin et al. Molecular Modeling Evaluation of the Binding Abilities of Ritonavir and Lopinavir to Wuhan Pneumonia Coronavirus Proteases. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929695v1.full.pdf>
10. Cao et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured-home>
11. Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (SARS-CoV-2) in vitro. *Cell Res* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
12. Holshue et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine* (2020); DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
13. Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>

16. Zhou et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.
<https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
17. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label and non-randomized clinical trial.
[https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine final DOI IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine%20final%20DOI%20IJAA.pdf)

十一、妊娠中の患者の処置で特に注意を要する事項

- ✓ SARS-CoV-2に感染した妊婦の症状は、他の患者と類似しており、確定診断を受けた少数の妊婦の羊水、臍帯血、新生児の咽喉を拭った綿棒および母乳からはウイルスが検出されていないため、現時点では、妊婦が妊娠末期にSARS-CoV-2に感染したとき、垂直感染の可能性を示すエビデンスはない。
- ✓ 新型コロナウイルスの感染疑いのある妊婦、または確定診断を受けた妊婦に対しては、上記処置方針に従って治療と処置を行うと共に、妊娠中の生理的変化を考慮しなければならない。
- ✓ 感染疑いのある患者、確定診断を受けた患者、または濃厚接触者として、隔離が必要な妊婦に対しては、産科、新生児科および妊婦のメンタルサポートシステムを含む全面的なケアを提供する必要がある。
- ✓ 現在、妊婦がSARS-CoV-2に感染した場合も、重症化や切迫早産するリスクがより高いことを示すエビデンスはなく、確定診断を受けた妊婦が回復した場合には、通常の産前と周産期の医療ケアを受けることができる。
- ✓ 臨床試験以外の場で実験的な治療プログラムを用いる場合には、母親の潜在的なベネフィットと胎児に対する治療の安全性に基づき、症例別にベネフィットとリスクを分析し、産科専門医と倫理委員会に具申しなければならない。
- ✓ 妊娠週数が24週から34週の間にあつては、SARS-CoV-2感染の確定診断を受けた妊婦に早産のリスクがあり、胎児の肺成熟を促進するために全身性ステロイド剤を胎児に投与するベネフィットが妊婦に対するリスクを上回る場合、妊婦と検討の上、症例別に決定することを推奨する。
- ✓ 緊急分娩と中絶が必要な場合には、妊娠期間、母親の状態、胎児の安全性を考慮しなければならない。また、産科、新生児科および集中治療（妊婦の状態に応じて定める）の臨床専門医に具申しなければならない。

参考文献

1. Chen, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
2. Rasmussen, *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to

know.

[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30197-6/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30197-6/fulltext)

3. Lu, *et al.* Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25740>

十二、産婦と新生児を処置する際に特に注意する事項

✓ 現時点では、妊婦が妊娠末期にSARS-CoV-2に感染したとき、垂直感染の可能性を示すエビデンスはないが、確定診断を受けた産婦は、接触感染によって、新生児にSARS-CoV-2を感染させるおそれがある。

！ 新生児の感染リスクを考慮し、産婦と十分に検討した上、感染疑いのある産婦または確定診断を受けた産婦は、産婦が隔離解除条件を満たすまで、一時的に新生児から隔離することを推奨する。

参考文献

1. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>

付録、主な内容に関する新旧対照表

章・節	改訂前の内容	改訂後の内容
一、まえがき	新規追加	P1.中国では、一連の感染拡大防止策が講じられた後、多数の省で感染拡大が鈍化した が、欧米や中央アジア諸国では、感染者数が著しく増加し、同時に、台湾では各地域において入国者による感染事例が急激に増加し、クラスターのリスクが相対的に高まった。
二、臨床所見の概要	新規追加	P4.他の症状としては、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、下痢等があげられるほか、嗅覚異常や味覚異常が発現する症例も報告されている。また、無症状あるいは軽微な症状を示す患者がほとんどであると報告されているが、約14%で入院や酸素療法が必要な重篤な症状が発現し、ICUでの治療を要する患

		者は5%に上る。
三、スクリーニングとトリアージ	P6.トリアージ：医療機関を受診した全ての急性呼吸器感染症の患者を対象として、鑑別診断を行わなければならない。	P7.スクリーニングとトリアージ：SARS-CoV-2の感染が疑われる全ての患者に対して、医療システムに接触する最初の段階（急診や外来診療等）において、スクリーニングと隔離を行わなければならない。
表1 WHOのSARS-CoV-2感染における臨床所見のグレード	P7.軽度の肺炎	P8.肺炎
	P7. 重篤な肺炎の経皮的酸素飽和度<90%	P8. ≤93%
五、支持療法の早期着手と症状に関するモニタリング	P10.呼吸窮迫症候群、低酸素血症またはショック状態の患者には、直ちに酸素療法措置を行う。	P11.呼吸窮迫症候群、低酸素血症またはショック状態の患者には、直ちに酸素療法措置を実施し、SpO ₂ ≥94%とする。
	新規追加	P11. 緊急度の高い症状が発現した成人（無呼吸、重度の呼吸窮迫症、中枢性チアノーゼ、ショック、昏睡またはひきつけ等）については、直ちに気道を確保し、酸素療法を施し、SpO ₂ ≥94%とする。
	新規追加	P12. 備考2：全身ステロイド投与と敗血症
七、急性呼吸窮迫症候群患者の処置	P16.患者が呼吸窮迫症を発症し、かつ標準的治療法である酸素療法が無効である場合、重度の低酸素血症性呼吸不全が発現するおそれがある。	P18.標準的酸素療法が無効であり、重度の低酸素血症性呼吸不全が発現した場合、さらなる呼吸補助の介入を速やかに行う必要がある。
	P16. SARS-CoV-2感染患者に対しては、高流量経鼻酸素（HFNO, high-flow nasal oxygen）の通常使用は推奨しない。また、SARS-CoV-2に感染した患者に対する非侵襲的人工呼吸器（NIV, non-invasive ventilation）の使用は推	P18. 成人と小児を含め、SARS-CoV-2感染患者に対しては、高流量経鼻酸素（HFNO, high-flow nasal oxygen）、非侵襲的換気療法（non-invasive ventilation, NIV）の通常使用はいずれも推奨しない。

	奨めない。	
	P17. 気管内挿管は、訓練を受けた経験豊富な医療従事者が行わなければならない。また、ウイルスが空气中に拡散することを避けるため、感染管理に注意し、防護対策を講じなければならない。	P19. 気管内挿管は、訓練を受けた経験豊富な医療従事者が行わなければならない。また、ウイルスの空気感染と飛沫感染を避けるため、感染管理に注意し、防護対策を講じなければならない。
	P18. 本節における以下の推奨事項は、人工呼吸器による換気補助を受けるARDSの成人患者に適用する。	P20. 本節における以下の推奨事項は、人工呼吸器による換気補助を受けるARDSの成人患者と小児患者に適用する。また、備考が新規追加された。
	体外生命維持装置 (Extracorporeal life support, ECLS)	体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)
八、敗血症性ショック患者の処置	P21. 小児の敗血症性ショックは、次のように定義される。何らかの形態の低血圧（収縮期血圧が同年齢の5パーセントイル未満、または平均値の2SD以下）が認められる場合、または、意識変容、頻脈または徐脈（乳児の場合は、心拍数が90 bpm未満または160 bpm以上、小児の場合は、心拍数が70 bpm未満または150 bpm以上）、毛細血管再充満時間の延長（2秒以上）もしくは反跳脈（bounding pulse）を伴う温熱性血管拡張…のうち、2～3の症状に該当する場合には、敗血症性ショックであると診断される。	P24. 小児の敗血症性ショックは、次のように定義される。何らかの形態の低血圧（収縮期血圧が同年齢の5パーセントイル未満、または平均値の2SD以下）が認められる場合、または、意識変容、頻脈または徐脈（乳児の場合は、心拍数が90 bpm未満または160 bpm以上、小児の場合は、心拍数が70 bpm未満または150 bpm以上）、毛細血管再充満時間の延長（2秒以上）もしくは脈拍微弱（feeble pulse）…のうち、 <u>2つ以上</u> の症状に該当する場合には、敗血症性ショックであると診断される。

	P21. 成人の敗血症性ショックを治療する際には、最初の3時間以内に、少なくとも30 ml/kgの等張液 (isotonic crystalloid) を輸注することが推奨される。	P24. 成人の敗血症性ショックを治療する際には、最初の15～30分以内に、少なくとも250～500 ml/kgの等張液 (crystalloid) を高速で輸注することが推奨される。また、輸注の都度、体液量過剰 (fluid overload) の有無を評価する。
	P21. 小児の敗血症性ショックを治療する際には、20 ml/kgの用量を速やかに輸注し、最初の1時間以内に40～60 ml/kgを投与することが推奨される。	P24. 小児の敗血症性ショックを治療する際には、最初の30～60分以内に10～20 ml/kgの等張液 (isotonic crystalloid) を高速で輸注し、かつ輸注の都度、体液量過剰の有無を評価することが推奨される。
	新規追加	P25.成人と小児に昇圧薬を投与するタイミング
十、SARS-CoV-2を対象とした抗ウイルス治療とその他の治療	新規追加	P28. 現在のSARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬の投与に関する実証研究の概要は、備考1に示すとおりである。
	新規追加	P28. 現在、国外においては、複数のSARS-CoV-2の治療に関する臨床試験が行われており、Lopinavir/Ritonavir… hydroxychloroquine (NCT04261517)、回復期の血清(NCT04292340)等の医薬品が使用されている。また、現在、WHOでは、remdesivir、lopinavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir + interferon-βとchloroquineまたはhydroxychloroquineの4群の国際多施設共同臨床試験(SOLIDARITY trial)が行われている。
	P24.SARS-CoV-2患者の臨床的重症度、感染力、治療において考えられるベネフィットとリスクおよび適応外使用の倫理的課題を考慮した上で、臨床専門医による評価と十分な患者への説明	P28～29. SARS-CoV-2患者の臨床的重症度、感染力、治療において考えられるベネフィットとリスクおよび適応外使用の倫理的課題およびhydroxychloroquineの薬物動態パラメータを考慮した上で、臨床専門医による評価と十分な患者への説明を行った

	<p>を行い治験の同意を得る。表1のWHOの臨床所見の分類を参考として、18歳以上の重度の肺炎または急性呼吸窮迫症候群の確定患者に対して、発症から10日以内に、投与と治療を行うことを推奨する。また、Lopinavir/Ritonavir (200 mg+50 mg/tablet) 2# PO BIDの投与を検討し、気道由来検体（少なくとも24時間の間隔をあけて採取する）を検査した結果、2回連続で陰性となるまで、単剤投与するか、またはInterferon-β1b 0.25 mg SC QOD5を併用投与することを推奨する。治療における投与計画は、最長14日間とする。治療薬に対して、患者にアレルギー歴があることが分かっている場合には、投与を推奨しない。合併症のない軽症の患者、または軽症肺炎の患者については、上記の薬剤を投与して治療を行うべきか否か、慎重に評価する必要があり、感染症専門医に助言を求めることを推奨する。</p>	<p>後、確定診断を受けた症例に対する早期治療を検討することができる。</p> <p>Hydroxychloroquineを7日間投与することが推奨される。</p> <p>——成人の用量：hydroxychloroquine 400mg BID D1, 200 mg BID D2-7</p> <p>——小児の用量：hydroxychloroquine 10 mg/kg/dose BID D1, 5mg/kg/dose BID D2-7、1回の用量は、400mg以下とする。</p> <p>——妊婦または薬剤に対するアレルギーの既往がわかっている患者には、投与を推奨しない。</p> <p>——Hydroxychloroquineには、網膜病変、心毒性（QT prolongation）等の有害反応が報告されているため、投与するときは、特に注意しなければならない。</p> <p>——個別の症例に応じて、用量や投与期間の追加を行う場合には、必ず慎重に評価を行わなければならない。</p>
	<p>SARS-CoV-2患者の治療に対応するため、衛生福利部は、2020年2月9日、国立台湾大学医学部附属病院によるRemdesivir（Gilead Sciences, Inc.）の輸入申請に同意した。SARS-CoV-2に感染した患者を収容治療する病院は、診療</p>	<p>この部分は削除</p>

	した医師が臨床治療の必要があると評価し、患者が国立台湾大学医学部附属病院によって策定された治療計画を受け入れることに同意した場合、収容治療を行う病院は、衛生福利部に対して、申請を行うことができる。	
十一、妊娠中の患者の処置で特に注意を要する事項	SARS-CoV-2に感染した妊婦の症状は、他の患者と類似しており、羊水、臍帯血、新生児の咽喉を拭った綿棒および母乳からはウイルスが検出されていないため、現時点では、SARS-CoV-2の垂直感染の可能性を示すエビデンスはない。	P 32. SARS-CoV-2に感染した妊婦の症状は、他の患者と類似しており、確定診断を受けた少数の妊婦の羊水、臍帯血、新生児の咽喉を拭った綿棒および母乳からは <u>ウイルスが検出されていないため、現時点では、妊婦が妊娠末期にSARS-CoV-2に感染したとき、垂直感染の可能性を示すエビデンスはない。</u>
	新規追加	P32. 感染疑いのある患者、確定診断を受けた患者、または濃厚接触者として、隔離が必要な妊婦に対しては、産科、新生児科および妊婦のメンタルサポートシステムを含む全面的なケアを提供する必要がある。
	新規追加	P32.現在、妊婦がSARS-CoV-2に感染した場合も、重症化や切迫早産するリスクがより高いことを示すエビデンスはなく、確定診断を受けた妊婦が回復した場合には、通常の産前と周産期の医療ケアを受けることができる。
	新規追加	P32. 妊週数が24週から34週の間にあつては、SARS-CoV-2感染の確定診断を受けた妊婦に早産のリスクがあり、胎児の肺成熟を促進するために全身性ステロイド剤を胎児に投与するベネフィットが妊婦に対するリスクを上回る場合、妊婦と検討の上、症例別に決定することを推奨する。

十二、産婦と新生児を処置する際に特に注意する事項	新規追加	P34. 現時点では、妊婦が妊娠末期にSARS-CoV-2に感染したとき、 <u>垂直感染の可能性を示すエビデンスはないが、確定診断を受けた産婦は、</u> <u>接触感染によって、</u> 新生児にSARS-CoV-2を感染させるおそれがある。
	新規追加	P34. 新生児の感染リスクを考慮し、産婦と十分に検討した上、感染疑いのある産婦または確定診断を受けた産婦は、産婦が隔離解除条件を満たすまで、一時的に新生児から隔離することを推奨する。