

重症 COVID-19 におけるデルタ株流行の影響と予後： 単施設後方視研究

加藤 史人^{1,2}, 関原 圭吾¹, 岡本 竜哉^{1,a}, 井熊 玲央¹,
小島原 知大¹, 植村 樹^{1,2}, 木村 昭夫^{1,2}

Prognostic impact of delta variant in COVID-19 patients requiring mechanical ventilation in comparison with other variants: a single center retrospective analysis

Fumito Kato^{1,2}, Keigo Sekihara¹, Tatsuya Okamoto¹, Reo Iguma¹,
Tomohiro Kojimahara¹, Tatsuki Uemura^{1,2}, Akio Kimura^{1,2}

要旨 【背景】 COVID-19 は変異株ごとに感染性や毒性が異なる。デルタ株による第 5 波では重症者、死者数が増加した。第 5 波における重症患者の臨床的特徴と治療成績を明らかにすることを目的とした。**【方法】** 2020 年 2 月から 2021 年 9 月までに当院で COVID-19 による呼吸不全で人工呼吸器を使用した 53 例を対象とした。2020 年 2 月から 2021 年 6 月までの第 1~4 波と 2021 年 7 月から 10 月までの第 5 波の 2 群に分け、後方視的に全生存期間を比較した。観察期間中央値は 90 日。**【結果】** 第 1~4 波は 40 例、第 5 波は 13 例、全例ワクチン未接種であった。第 1~4 波では L452R 変異は検出されず、第 5 波では 10 例 (77%) だった。年齢中央値は 68 歳 vs. 56 歳 (第 1~4 波 vs. 第 5 波, $P<0.01$), BMI は 27 vs. 30 ($P=0.02$), P/F 比は 136 vs. 80 ($P<0.01$), 入院までの日数は 6 日 vs. 8 日 ($P=0.03$) と有意差を認めた。全生存期間では 90 日生存率が 71% vs. 37% ($P<0.01$) と第 5 波が予後不良であった。多変量解析では第 1~4 波に対して第 5 波は生存率悪化に影響を及ぼしていた (HR 6.35, 95%CI 1.96-20.6)。**【結語】** 第 1~4 波に比べ第 5 波の重症 COVID-19 患者は若年にも関わらず、救命率が低かった。デルタ株の影響、搬送困難による治療の遅れが示唆された。
(日救急医学会誌. 2022; 33: 291-8)

キーワード : SARS-CoV-2, 肥満, ワクチン, overall survival

Background: Spike protein mutations are known to affect the infectivity and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The number of severe COVID-19 cases and deaths has increased due to the Delta variant. We aimed to evaluate the clinical characteristics and treatment outcomes of severe COVID-19 patients.

Methods: Fifty-three consecutively presenting patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure due to COVID-19 were seen at our institution between February 2020 and October 2021. We divided these patients into two groups: 13 patients admitted from July to October 2021 (the Delta period) and 40 patients admitted from February 2020 to June 2021 (the non-Delta period). We retrospectively compared overall survival between these groups (median observation period, 90 days).

Results: All patients were unvaccinated. No L452R mutations were detected during the non-Delta period, whereas 10 (77%) such mutations were detected during the Delta period. Patient characteristics (non-Delta vs. Delta) were as follows: age, 68 vs. 56 years ($P<0.01$); body mass index, 27 vs. 30 kg/m² ($P=0.02$); P/F ratio (PaO₂/FiO₂), 136 vs. 80 ($P<0.01$); and days to hospitalization, 6 vs. 8 days ($P=0.03$). The 90-day survival rate was lower in the Delta group (71% vs. 37%, $P<0.01$). Multivariate analysis showed that the Delta variant was an independent unfavorable prognostic factor (hazard ratio 6.35, 95% confidence interval 1.96–20.6).

Conclusion: Despite a younger patient age, survival rate was significantly worse in the Delta period. This is probably due to the infectivity and virulence of the Delta variant and delays in treatment caused by difficulty in transportation.
(JJAAM. 2022; 33: 291-8)

Keywords: SARS-CoV-2, obesity, vaccine, overall survival

Received on April 27, 2022 (JJAAM-2022-0019)

¹ 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院救命救急センター集中治療科

Department of Intensive Care Medicine, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

² 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院救命救急センター救急科

Department of Emergency Medicine and Critical Care, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

^a 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

原稿受理日 : 2022 年 4 月 27 日 (JJAAM-2022-0019)

はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (以下 SARS-CoV-2) により引き起こされる新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は世界中で流行し, 収まることなく蔓延している¹⁻³⁾。感染者は無症状から死亡する症例まで重症度は多岐にわたる。SARS-CoV-2 は変異しやすいことも知られており, 多数の変異株が発生しており, 毒性や感染性が異なり, 流行期によって臨床像にも違いが生じている。本邦では 2021 年 12 月までに COVID-19 の流行が 5 回あり, 2020 年 4~6 月が「第 1 波」, 2020 年 8~10 月が「第 2 波」, 2020 年 12 月~2021 年 3 月が「第 3 波」, 2021 年 4~6 月が「第 4 波」, 2021 年 7~10 月が「第 5 波」と呼ばれている⁴⁾。

2020 年 12 月にインドで初めて報告されたデルタ株 (SARS-CoV-2 B.1.617 系統) は最初に同定された COVID-19 と比較し 23 種類の変異を認めており, それらの中で 12 種類がスパイク蛋白の変異である。デルタ株は毒性が高く, L452R と P681R スパイク蛋白の変異がその代表である⁵⁾。本邦においても 2021 年 6 月中旬からデルタ株に置き換わり, 7 月中旬から東京都内でデルタ株が台頭し, 「第 5 波」と呼ばれる流行となった⁶⁾。治療法が確立してきたにも関わらず, 感染者数, 重症患者数, 死者数も増加した。東京都内での新規陽性患者数は 1 日当たり 5,000 人を超え, 救急搬送困難症例が増加し, 病院前救急にも影響を及ぼした⁷⁾。デルタ株が台頭した第 5 波は以前の流行と比較し重症度も高く, それまでの流行とは異なる印象を受けた。

本研究では人工呼吸器管理を要する重症 COVID-19 患者をデルタ株流行以前の第 1~4 波 (non-Delta period) とデルタ株流行下の第 5 波 (Delta period) の 2 群に分け, 患者背景, 生存率を比較し, デルタ株が台頭した第 5 波の臨床的特徴と治療成績を明らかにすることを目的とした。

本研究は国立国際医療研究センター病院倫理委員会により承認され (承認番号: NCGM-S-004415-00),

個人情報保護法に基づいて匿名化された。

方 法

2020 年 2 月 15 日~2021 年 9 月 18 日までに国立国際医療研究センター病院 (618 床, 特定機能病院, 救命救急センター併設) で COVID-19 による呼吸不全のために人工呼吸器管理を要した全成人患者を対象とした。2020 年 2 月~2021 年 6 月の第 1~4 波と 2021 年 7~10 月の第 5 波の 2 群に分け, 患者背景や生存期間を比較検討した。Polymerase chain reaction (以下 PCR) 検査にて SARS-CoV-2 ribonucleic acid (以下 RNA) を検出し COVID-19 の診断とした。検体は遺伝子変異を検索し, L452R 変異を検出したものをデルタ株とした。患者背景は年齢, 性別, body mass index (以下 BMI), 併存症 (高血圧, 糖尿病), 喫煙歴, 入院時透析の有無, 入院経過中の extracorporeal membrane oxygenation (以下 ECMO) の使用, COVID-19 に対するワクチン接種歴, 救急外来から一般床を経ずに直接集中治療室 (intensive care unit: ICU) に入室した割合, 発症から挿管までの日数, 発症から入院までの日数, 動脈血酸素分圧 (以下 PaO₂) / 吸入気酸素濃度 (以下 FiO₂) 比 (P/F 比), 入院時と挿管時の sequential organ failure assessment (以下 SOFA) スコア, lactate dehydrogenase (以下 LDH), 白血球数, C-reactive protein (以下 CRP), D-dimer を患者カルテより抽出した。採血結果は挿管された日に採取された血液データを使用し, P/F 比は挿管直後に採取された血液ガスデータより PaO₂ を FiO₂ で割って計算した。酸素投与方法は high flow nasal canula (以下 HFNC; Optiflow™, Fisher and Paykel), non-invasive positive pressure ventilation (以下 NPPV; V60 ventilator™, PHILIPS), 人工呼吸器 (Puritan Bennett™ 840, Medtronic), ECMO (MERA centrifugal blood pump system HCS-CFP™, MERA) を使用した。挿管の基準は HFNC, NPPV を使用して FiO₂ 70% を超えても著明な呼吸努力, 進行性の低酸素血症を来す場合とした。ECMO の導入は COVID-19 の Extracorporeal Life Support Organization guidelines⁸⁾

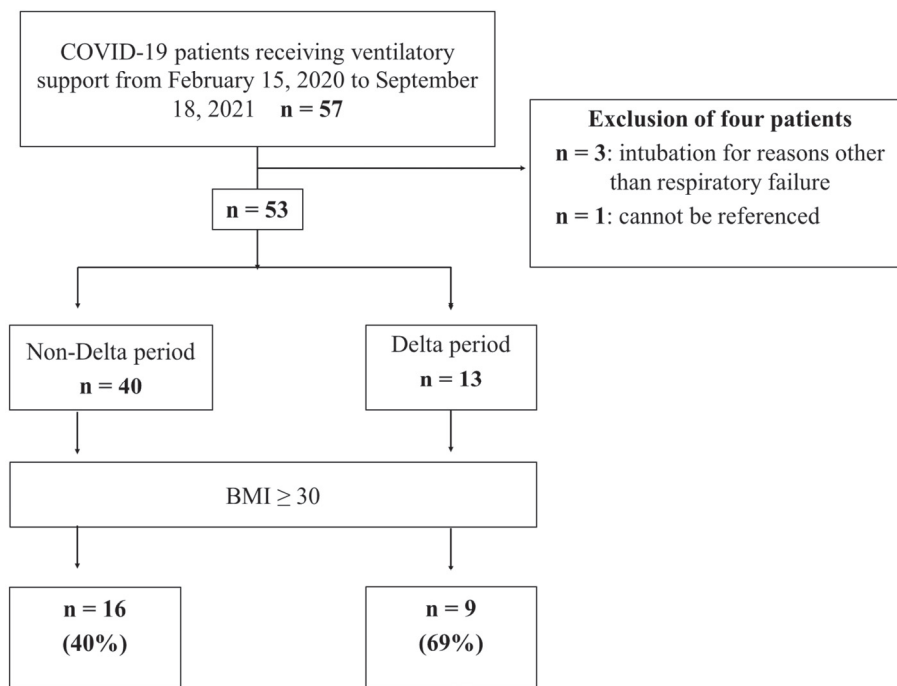


Fig. 1. Study schema.
BMI: body mass index

に従って、P/F 比 150 未満で検討した。

治療方針は各時期に応じて update された COVID-19 診療の手引きに準じて治療を行い、呼吸療法、抗ウイルス療法、免疫抑制薬、抗凝固薬を主に使用した。抗ウイルス療法は Remdesivir を使用し、免疫抑制薬はステロイド薬(Dexamethasone もしくは Methylprednisolone)や抗サイトカイン薬(Tocilizumab もしくは Baricitinib) を使用した。抗凝固薬として Heparin を使用し、activated partial thromboplastin time (以下 APTT) を 60 秒以内で調整した。ECMO 使用中は activated clotting time (以下 ACT) を指標として 180~200 秒になるように調整した。

研究に関する情報を国立国際医療研究センター病院集中治療科のホームページで公開し、オプトアウトを明示して研究対象者等が研究参加を拒否できる機会を保障する方法をとった。

統計学的分析

連続変数は t 検定、カテゴリー変数は Fisher 検定を用いて算出し、全生存期間に対する単変量解析、多変量解析は予後因子を同定するために COX 回帰比

例ハザード分析を行った。累積生存は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、群間差を log-rank 検定を用いて評価した。全生存期間は挿管日からあらゆる原因にて死亡もしくは最終追跡日までと定義した。すべての P 値は両側であり、統計学的有意差は $P < 0.05$ と設定した。統計解析には R for Windows GUI front-end ver.4.1.2 (R Development Core Team 2016, A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.r-project.org>) を使用した。

結 果

1. 第 1~4 波と第 5 波の重症 COVID-19 患者の比較

対象期間の COVID-19 患者で人工呼吸器管理を行った症例は 57 例であり、全例がワクチン未接種であった。そのうちカルテの参照ができなかった 1 例、COVID-19 肺炎による呼吸不全以外の理由（痙攣重積、心臓外科手術目的、食道静脈瘤破裂が各 1 例ずつ）で人工呼吸器管理となった 3 例を除外し 53 例を対象とした (Fig. 1)。第 1~4 波で 40 例、第 5 波で 13 例であった。第 1~4 波では L452R 変異は検出され

Table 1. Demographic and clinical characteristics, comorbidities, and outcomes for all enrolled patients.

	non-Delta period (n=40)	Delta period (n=13)	P value
Age (years), median (range)	68 (36–96)	56 (28–68)	<0.01
≥65 (%)	23 (60)	2 (15)	<0.01
Male (%)	30 (75)	8 (62)	0.48
BMI (kg/m ²), median (range)	27 (19–37)	30 (21–52)	0.02
≥30kg/m ² (%)	16 (40)	9 (69)	0.10
Hypertension (%)	23 (58)	5 (38)	0.34
Type 2 diabetes (%)	19 (48)	7 (54)	0.75
Smoking history (%)	18 (45)	3 (23)	0.10
Hemodialysis (%)	6 (15)	0 (0)	0.32
ECMO (%)	6 (15)	2 (15)	1.00
Vaccine (%)	0 (0)	0 (0)	1.00
P/F ratio, median (range)	136 (59–280)	80 (63–128)	<0.01
Enter the ICU directly from the emergency department (%)	8 (20)	8 (62)	0.01
Days from onset to admission (day), median (range)	6 (0–12)	8 (4–15)	0.03
Days from onset to intubation (day), median (range)	8 (3–15)	(4–31)	<0.01
SOFA score at admission, median (range)	4.0 (1.0–7.0)	5.0 (3.0–13)	<0.01
SOFA score at intubation, median (range)	5.5 (4.0–10)	5.0 (4.0–12)	0.78
LDH (U/L), median (range)	527 (293–1,134)	774 (233–1,180)	0.02
WBC (cells/μL), median (range)	9,235 (2,710–20,770)	9,030 (4,050–22,650)	0.64
CRP (mg/dL), median (range)	10.35 (1.10–30.72)	5.85 (0.01–26.6)	0.10
d-dimer (μg/mL), median (range)	1.80 (0.5–45.4)	1.7 (0.5–29.6)	0.22

BMI: body mass index, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, P/F ratio: ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen, ICU: intensive care unit, SOFA: sequential organ failure assessment, LDH: lactate dehydrogenase, WBC: white blood cells, CRP: C-reactive protein

ず、第5波では10例(77%)でL452R変異を認めた。年齢はそれぞれ中央値で68歳 vs. 56歳(第1~4波 vs. 第5波, $P<0.01$), BMIは中央値で27kg/m² vs. 30kg/m² ($P=0.02$), P/F比は中央値で136 vs. 80 ($P<0.01$), 救急外来から直接ICUに入室した割合は20% vs. 62% ($P=0.01$), 発症から挿管までの日数は中央値で8日 vs. 9日 ($P<0.01$), 発症から入院までの日数は中央値で6日 vs. 8日 ($P=0.03$), 入院時のSOFAスコアは中央値で4点 vs. 5点 ($P<0.01$), LDHは中央値で527IU/L vs. 774IU/L ($P=0.02$)とそれぞれに有意差を認めた(**Table 1**)。性別, 併存症(高血圧, 糖尿病), 喫煙歴, 入院時の透析の有無, 経過中のECMOの使用, 挿管時のSOFAスコア, 白血球数, CRP, D-dimerに有意差は認めなかった。観察期間中央値は90日であった。30日生存率は88% vs. 54% ($P<0.01$), 90日生存率は71% vs. 37% ($P<0.01$)と有意に第5波が予

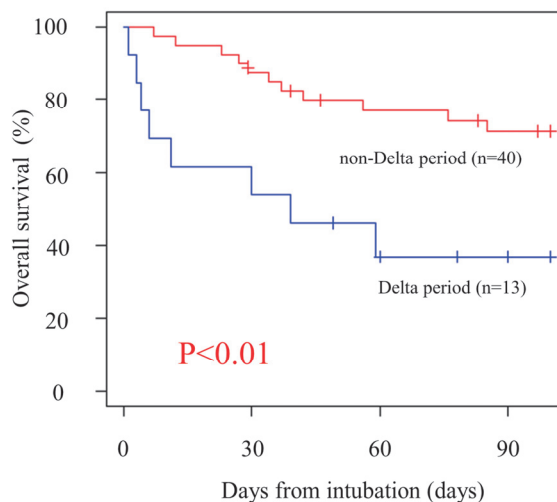


Fig. 2. Overall survival in the Delta period (5th pandemic wave) and the non-Delta period (1st to 4th pandemic wave).

後不良であった(**Fig. 2**)。観察期間中に全53例中19例が亡くなり, 死亡率は35.8%であった。それぞれの死亡率は第1波が16例中4例(25%), 第2波

Table 2. Demographic and clinical characteristics, comorbidities, and outcomes for severely obese patients (body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$).

	non-Delta period (n=16)	Delta period (n=9)	P value
Age (years), median (range)	66 (41–81)	55 (28–65)	0.03
Male (%)	12 (75)	5 (56)	0.39
BMI (kg/m^2), median (range)	32 (30–37)	31 (30–52)	0.45
Hypertension (%)	13 (81)	4 (44)	0.08
Type 2 diabetes (%)	7 (44)	6 (66)	0.41
Smoking history (%)	8 (50)	2 (22)	0.22
Hemodialysis (%)	3 (18)	0 (0)	0.28
ECMO (%)	1 (6)	1 (11)	1.00
P/F ratio, median (range)	127 (59–229)	75 (63–118)	<0.01
Enter the ICU directly from the emergency department (%)	2 (13)	5 (56)	0.42
Days from onset to admission (day), median (range)	6 (2–9)	8 (4–15)	0.03
Days from onset to intubation (day), median (range)	8 (4–12)	9 (4–31)	0.10
SOFA score at admission, median (range)	4.0 (1.0–7.0)	6.0 (4.0–13)	<0.01
SOFA score at intubation, median (range)	5.5 (4.0–8)	5.0 (4.0–12)	0.27
LDH (U/L), median (range)	469 (293–1,134)	774 (426–1,180)	0.03
WBC (cells/ μL), median (range)	9,235 (6,000–17,620)	8,700 (4,050–21,310)	0.66
CRP (mg/dL), median (range)	10.1 (1.10–26.9)	5.86 (0.01–19.9)	0.38
d-dimer ($\mu\text{g/mL}$), median (range)	3.9 (0.5–45.4)	13.2 (0.5–29.6)	0.60

BMI: body mass index, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, P/F ratio: ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen, ICU: intensive care unit, SOFA: sequential organ failure assessment, LDH: lactate dehydrogenase, WBC: white blood cells, CRP: C-reactive protein

が 8 例中 1 例 (13%)、第 3 波が 11 例中 5 例 (46%)、第 4 波が 5 例中 1 例 (20%)、第 5 波が 13 例中 8 例 (62%) であった。死因はすべて COVID-19 による呼吸不全であった。

2. 高度肥満患者 (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) におけるサブグループ解析

BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の高度肥満者は第 1～4 波で 40 例中 16 例 (40%)、第 5 波で 13 例中 9 例 (69%) であった。観察期間中に全 25 例中 10 例が亡くなり、死亡率は 40% であった。それぞれの死亡率は第 1 波が 3 例中 0 例 (0%)、第 2 波が 5 例中 1 例 (20%)、第 3 波が 5 例中 2 例 (40%)、第 4 波が 3 例中 0 例 (0%)、第 5 波が 9 例中 7 例 (78%) であった。年齢はそれぞれ中央値で 66 歳 vs. 55 歳 (第 1～4 波 vs. 第 5 波, $P=0.03$)、P/F 比は中央値で 127 vs. 75 ($P<0.01$)、発症から入院までの日数は中央値で 6 日 vs. 8 日 ($P=0.03$)、入院時の SOFA スコアは中央値で 4 点 vs.

6 点 ($P<0.01$)、LDH は中央値で 469IU/L vs. 774IU/L ($P=0.03$) であった (Table 2)。30 日生存率は 88% vs. 44% ($P<0.01$)、90 日生存率は 80% vs. 22% ($P<0.01$) と有意に第 5 波が予後不良であった (Fig. 3a)。BMI $<30\text{kg/m}^2$ の非肥満者で全生存期間を第 1～4 波と第 5 波と比較すると、30 日生存率は 88% vs. 75% で、90 日生存率は 66% vs. 75% ($P=0.8$) と両群間で有意差は認めなかった (Fig. 3b)。

3. 全生存期間に対する単変量および多変量解析

単変量解析では、年齢は 65 歳未満と 65 歳以上で比較し、Hazard Ratio (以下 HR) 1.01 [95%信頼区間 (confidence interval: CI) 0.97-1.04, $P=0.69$]、BMI は 30kg/m^2 未満と 30kg/m^2 以上で比較し、HR 1.46 (95%CI 0.59-3.60, $P=0.41$)、流行期は第 1～4 波と第 5 波を比較し、HR 3.52 (95%CI 1.40-8.83, $P<0.01$) と第 5 波は 1～4 波に対して有意に生存率悪化に影響を及ぼしていた。多変量解析では、年齢は HR 1.05

Table 3. Results of univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis for overall survival.

		n=53	univariate		multivariate	
			Hazard ratio	P value	Hazard ratio	P value
Age (year)	<65	27	ref		ref	
	≥65	26	1.01 (0.97–1.04)	0.69	1.05 (1.06–1.10)	0.06
BMI* (kg/m ²)	<30	28	ref		ref	
	≥30	25	1.46 (0.59–3.60)	0.41	1.77 (0.66–4.70)	0.25
period	non-Delta period	40	ref		ref	
	Delta period	13	3.52 (1.40–8.83)	<0.01	6.35 (1.96–20.6)	<0.01

* BMI: body mass index

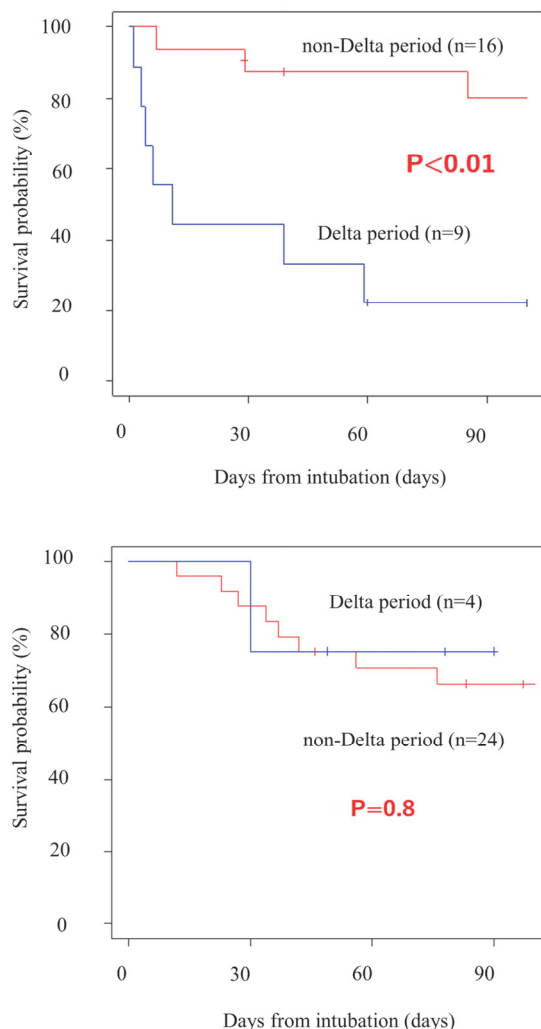


Fig. 3. Overall survival in obese and non-obese patients.
a: Obese patients (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²), n=25.
b: Non-obese patients (BMI < 30 kg/m²), n=28.

(95%CI 1.06-1.10, $P=0.06$), BMI は HR 1.77 (95%CI 0.66-4.70, $P=0.25$), 流行期は HR 6.35 (95%CI 1.96-20.6, $P<0.01$) で単変量解析と同様の結果であった (Table 3)。

考 察

第5波の重症 COVID-19 患者は第1~4波と比較して、若年であったにも関わらず30日生存率は54%、90日生存率が37%と低かった。また、デルタ株の割合が多く、発症から入院・挿管までの期間が長かった。

デルタ株は入院リスクが高いことが示唆されているが、成人において重篤な状態を引き起こすかは定かではなかった⁹⁾。Taylor らはデルタ株の病原性の強さを比較するために、デルタ株が優勢であった月とそうでない月を比較したところ、ICU 入室、人工呼吸器の必要性、死亡率に差がなかったと報告した¹⁰⁾。しかし、本研究では HR 6.35 と第5波が有意な予後因子として抽出された。全体の救命率も低く、第5波はデルタ株が流行の主体であるため、デルタ株自体の病原性の強さが死亡率に関与していた可能性がある。同様にデルタ株の重症度は高いという報告もあり¹¹⁾、本研究の結果と一致していた。

本邦では COVID-19 に対するワクチン接種が2021年2月中旬より始まり、医療従事者、高齢者から優先的に開始された⁷⁾。本検討の対象となった重症 COVID-19 患者は全例ワクチン未接種者であった。本邦で導入されているワクチンは BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ワクチンと mRNA-1273 (Moderna) ワクチンの2種類である。BNT162b2 では95%、mRNA-1273 では94%と、いずれのワクチンでも COVID-19 の発症を予防する効果は非常に高い^{12,13)}。また、デルタ株による重症化は2回のワクチン接種によりそれぞれ93.4%と96.1%予防できるという報

告もある¹⁴⁾。本検討の対象患者の年齢は第1~4波で68歳、第5波で56歳と、第5波で重症化した症例の年齢が若かった ($P < 0.01$)。第5波の重症者数が増加したことにより、高齢者が人工呼吸器適応外とされた可能性もあるが、ワクチンを先行接種した高齢者が重症化しなかったことも一因と考えられる。

第5波は有意にLDH (中央値 774IU/L, $P = 0.02$) が高く、P/F比 (中央値 80, $P < 0.01$) が低かった。第1~4波と比較して肺障害および呼吸不全が進行していることが考えられた。LDHの上昇しているCOVID-19患者ではオッズ比6倍で重症化しやすく、16倍致死率が高いという報告もあり¹⁵⁾、本研究もLDHが高い第5波のほうが有意に死亡率は高かった。LDHは重症度評価の1つとして考慮すべきものである。急性呼吸窮迫症候群 (以下 ARDS) の死亡率は $P/F < 100$ の重症の場合で、46.1%と高い¹⁶⁾。本検討でも第5波の患者はP/F比の中央値が80と重症ARDSが多かった。13例中8例 (62%) が亡くなっており、より重度の呼吸不全を呈していたことが、救命率の低下に関与していたと思われる。

また、第5波では東京都内での新規陽性患者数は1日当たり5,000人を超え、救急搬送困難症例が増加し、病院前救急にも影響を及ぼした⁶⁾。本邦だけではなく、全世界においてCOVID-19の流行により医療への遅れなどが指摘されている¹⁷⁾。自宅待機患者の増加など病院へのアクセスが遅れ、従来よりも治療介入が遅れた可能性がある。本検討においても第5波のほうが発症から挿管・入院までの日数が有意に増加している。また、入院時SOFAスコアも第5波のほうが有意に高く、重症化した症例が搬送されてきたことが示唆された。救急外来から直接ICUに入室した割合も第5波のほうが有意に高く、より重症化した患者が選択的に搬送されてきたことが予想された。早期に治療介入が必要な患者も医療体制の破綻により病院受診ができず、自宅待機中に未治療で肺障害が進行してしまった可能性も考えられた。

BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の高度肥満者は第5波では13例中9例 (69%) であった。肥満度による生存率の差は、

Fig. 3の生存曲線では90日生存率が80% vs. 22% ($P < 0.01$) であり、多変量解析ではHR 1.77 ($P = 0.25$) であった。COVID-19と肥満に関するメタアナリシスでは、肥満患者はICU入室、人工呼吸器装着率、死亡率が上昇するという報告がある¹⁸⁻²¹⁾。肥満は横隔膜の可動域を妨げることによって換気を制限し、ウイルス感染に対する免疫応答を損なうことが指摘されている²²⁾。本邦ではBMI 30kg/m^2 以上の肥満の有病率が4.97%と欧米に比較して低い²³⁾。しかし、第2波、第4波ではBMI 30kg/m^2 を超える肥満症例が60%を超えており、第5波では69%と大多数を占めた。本検討では症例数も少なく有意な独立予後因子を抽出できなかったため、日本人においてもより大規模な検討が必要である。

本研究の限界としては、第1に単施設後方視研究であり、症例数が少ないことが挙げられる。当院は救命救急センターであり、とくに重篤なCOVID-19患者が搬送されてきていたことから、選択バイアスが存在する。第2に第1~5波にかけてCOVID-19に対する治療方針が新しくなっていくため、治療内容が異なっていた。しかし、第5波に関してもガイドラインに準じてCOVID-19の病期に合わせて治療を実施しており、第1~4波と比較して同程度の治療水準であったと考えられる。第3に第5波においては最重症例のみが挿管に至り結果として挿管患者の死亡率が増加した可能性がある。COVID-19流行初期は感染リスクや安全性の問題からHFNCやNPPVをせずに人工呼吸器管理となっていた。比較的病勢の低い集団に対し、HFNCやNPPV、薬物療法を行うことで挿管を回避できるようになった²⁴⁾。そのため、重症COVID-19による呼吸不全の中でも最重症症例のみが挿管管理となったことから、選択バイアスがあると考えられる。

COVID-19の流行はワクチンが普及した今なお遷延しており、オミクロン株などさらなる変異株が出現している。今後、人工呼吸器管理を行う重症患者を対象とした前向き研究やさらなる新規薬剤による治療成績の向上が望まれる。

結 論

第5波の重症 COVID-19 患者は若年であったにも関わらず、救命率が低かった。デルタ株の病原性の強さや搬送困難による治療の遅れが示唆された。

申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al: Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 2157-61.
- 2) Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, et al: Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 2005-15.
- 3) Okudela K, Hayashi H, Yoshimura Y, et al: A Japanese case of COVID-19: An autopsy report. *Pathol Int.* 2020; 70: 820-4.
- 4) Yamamoto S, Maeda K, Matsuda K, et al: COVID-19 breakthrough infection and post-vaccination neutralizing antibody among healthcare workers in a referral hospital in Tokyo: a case-control matching study. *Clin Infect Dis.* 2021; ciab1048.
- 5) Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, et al: Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021; 11: 778-84.
- 6) Ito K, Piantham C, Nishiura H: Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26: 2100570.
- 7) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Available online at: <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunaino hasseijoukyou.html>. Accessed November 16, 2021.
- 8) Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al: Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021; 67: 485-95.
- 9) Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al: SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021; 10293: 2461-2.
- 10) Taylor CA, Patel K, Pham H, et al: Severity of Disease Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 Before and During the Period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Predominance – COVID-NET, 14 States, January-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 1513-9.
- 11) Bast E, Tang F, Dahn J, et al: Increased risk of hospitalization and death with the delta variant in the USA. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21: 1629-30.
- 12) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-15.
- 13) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384: 403-16.
- 14) Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al: BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med.* 2021; 27: 2136-43.
- 15) Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al: Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020; 38: 1722-6.
- 16) Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315: 788-800.
- 17) Ishimaru T, Tsuno K, Hori A, et al: Disrupted care during the COVID-19 state of emergency and productivity loss attributed to presenteeism in workers: a nationwide cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021; 11: e050068.
- 18) de Carvalho Sales-Peres SH, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, et al: Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: meta-analysis of the pidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract.* 2020; 14: 389-97.
- 19) Földi M, Farkas N, Kiss S, et al: Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020; 21: e13095.
- 20) Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al: Body mass index and outcome in patients with COVID-19: a dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2021; 47: 101178.
- 21) Hussain A, Mahawar K, Xia Z, et al: Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020; 14: 295-300.
- 22) Honce R, Schultz-Cherry S: Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol.* 2019; 10: 1071.
- 23) Global Obesity Observatory: Available online at: <https://data.worldobesity.org/rankings/>. Accessed January 1, 2022.
- 24) Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, et al: Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care.* 2022; 26: 37.