

新型冠状病毒肺炎

COVID-19

第8.1版

治疗手册

翻译：中国医科大学校友会

翻译自日本厚生省

『COVID-19 診療の手引き 8.1』(有増減)

仅供学术探讨，不做商用

*本手引き（第 8.1 版）は、2022 年 9 月 30 日までの情報を基に作成しました。今後の知見に応じて、内容に修正が必要となる場合があります。厚生労働省、国立感染症研究所等のホームページから常に最新の情報を得るようにしてください。

【診療の手引き検討委員会（五十音順）】

足立拓也（東京都立豊島病院 感染症内科）
鮎沢 衛（神奈川工科大学健康医療科学部）
氏家無限（国立国際医療研究センター 国際感染症センター）
大曲貴夫（国立国際医療研究センター 国際感染症センター）
織田 順（大阪大学大学院医学系研究科 救急医学）
加藤康幸（国際医療福祉大学成田病院 感染症科）
神谷 元（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
川名明彦（防衛医科大学校 感染症・呼吸器内科）
忽那賢志（大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学）
小谷 透（昭和大学医学部 集中治療医学）
鈴木忠樹（国立感染症研究所 感染病理部）
多屋馨子（神奈川県衛生研究所）
徳田浩一（東北大学病院 感染管理室）
馳 亮太（成田赤十字病院 感染症科）
早川 智（日本大学医学部 微生物学）
藤田次郎（おもと会大浜第一病院／琉球大学）
藤野裕士（大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学）
迎 寛（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学）
森村尚登（帝京大学医学部 救急医学）
倭 正也（りんくう総合医療センター 感染症センター）
横山彰仁（高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学）
〔編集・執筆協力者〕
斎藤浩輝（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 救命救急センター）
船木孝則（国立成育医療研究センター 感染症科）
日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会
勝田友博（聖マリアンナ医科大学）／菅 秀（国立病院機構三重病院）／津川 毅（札幌医科大学）
〔編集協力〕 studio0510

译者（排名不分先后）

曹博^(93k)，陈昱^(86k)，陈昊^(86k)，车晓芳^(77k)，丁江丽^(86k)，韩冲^(91k)，李东^(95k)，林峰^(76k)，李方方^(96k)，刘佳^(国际事务部)，李琦^(99k)，李溪源^(94k)，林雪^(81k)，刘亚斌^(73k)，刘玉华^(66k)，李予昕^(77k)，李争艳^(67k)，时亮^(81k)，王静舒^(83k)，徐恒杰^(83k)，柳川 雅美^(94k)，张玲^(77k)，赵萌^(98k)，张宁^(77k)，张薔微^(96k)，张雨萌^(94k)

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 8.1 版 2022/10/5

第 1.0 版発行 2020/ 3/17
第 2.0 版発行 2020/ 5/18（第 2.1 版 6/17，第 2.2 版 7/17）
第 3.0 版発行 2020/ 9/ 4
第 4.0 版発行 2020/12/ 4（第 4.1 版 12/25，第 4.2 版 2021/2/19）
第 5.0 版発行 2021/5/ 26（第 5.1 版 6/30，第 5.2 版 7/30，第 5.3 版 8/31）
第 6.0 版発行 2021/11/ 2（第 6.1 版 12/28，第 6.2 版 2022/1/27）
第 7.0 版発行 2022/2/ 28（第 7.1 版 3/31，第 7.2 版 2022/5/9）
第 8.0 版発行 2022/7/22

前 言

伴随防疫政策的改变，COVID-19 在国内加速流行，给医疗资源带来了很大的负担。我们工作生活在日本的校友们，同样经历了 2020 年初的第一波到现在第八波的冲击。尽管随着疫苗的普及以及奥密克戎毒株的致死性减弱，身处海外的我们也面临着新的挑战。

他山之石，可以攻玉。日本的 COVID-19 治疗手册从 2020 年 3 月的第 1.0 版更新到 2022 年 10 月的 8.1 版，经历了三年抗疫，有很多经验是国内同行可以借鉴的。中国医科大学校友们根据中国国情整理翻译了日本的 COVID-19 的治疗手册。内容包括了病原体、临床特征、诊断和上报、临床分型、药物治疗、院内感染、出院标准等七个方面。希望能为新冠流行中艰苦奋斗的同仁们提供一些参考。

感谢原著执笔的各位日本专家和所有在紧张繁忙的工作生活之余，参与翻译、校对、排版的国内外各位校友的无私奉献。

风雨过后终见彩虹，祝愿身在疫情中的所有人健康平安。

中国医科大学日本校友会

2022 年 12 月

序 文

中国の防疫政策の変更に伴い、COVID-19 の流行が加速し、医療現場には大きな負担をもたらしています。日本で働き、生活している中国医科大学の校友達も、2020 年初の第 1 波から現在の第 8 波の影響に直面しています。ワクチン接種の普及とオミクロン株の変異により致死率は低下したものの新たな課題の解決が必要となっています。

日本は新型コロナウイルスとの 3 年間の闘いから多くの経験を積みました。COVID-19 診療の手引きも、2020 年 3 月の第 1.0 版から 2022 年 10 月の第 8.1 版まで更新されました。COVID-19 に苦戦している中国の同僚の参考になればと思い、在日の校友達は中国の実情に合わせて日本の COVID-19 診療の手引きを翻訳しました。内容は「病原体・疫学」、「臨床像」、「病例定義・診断・届出」、「重症度分類とマネジメント」、「薬物療法」、「院内感染対策」、「退院基準・解除基準」が含まれています。

COVID-19 診療の手引きを執筆された日本の専門家に深く感謝申し上げます。また多忙な仕事と生活に加えて、翻訳、校正、組版に参加した校友達の貢献に感謝申し上げます。

嵐の後に、虹をかける。コロナ禍中に皆様のご健康をお祈りいたします。

中国医科大学日本校友会

2022 年 12 月

目录

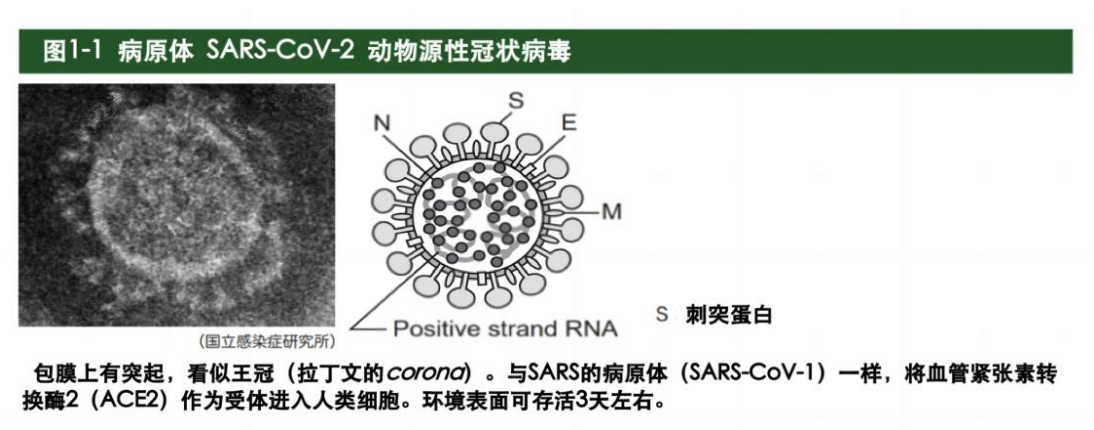
前 言	1
第一章 病原体·流行病学特点	4
1. 病原学特点	4
2. 传播途径	6
3. 日本国内发病情况	7
第二章 临床表现	9
1. 临床表现	9
2. 重症化的危险因素	12
3. 并发症	18
4. 儿科病例特征	21
5. 孕产妇病例特征	27
6. 治愈后的症状（后遗症）	29
第三章 病例定义，诊断，报告	34
1. 病例定义	34
2. 病原学诊断	37
3. 血清学诊断	39
4. 报告	39
第四章 临床分型及管理	42
1. 重症分类	42
2. 轻症	45
3. 中症	46
4. 重症	49
5. 孕产妇的管理	55
第五章 药物治疗	59
1. 基本用药原则	59
2. 抗病毒药物	62
3. 中和抗体药物	67
4. 免疫抑制剂/调节剂	73
5. 孕产妇的药物治疗	77
第六章 院内感染对策	81
1. 个人防护用具	84
2. 通风	85
3. 环境准备	85
4. 废弃物	86
5. 餐具的清洗	86

6. 遗体处理	86
7. 职员的健康管理	87
8. 孕产妇以及新生儿的对应	89
9. 经鼻高流量给氧时的感染预防对策	91
第七章 出院标准，隔离解除标准	94
1. 出院标准	95
2. 酒店隔离等解除标准	97
3. 生活指导	98

第一章 病原体·流行病学特点

1. 病原学特点

迄今，已经鉴定的人类冠状病毒共四种，10%~15%引起普通感冒。此外，还有可感染狗、猫及猪等动物的冠状病毒。2002 年中国广东省起源的严重急性呼吸综合征（SARS）就是宿主为蝙蝠的冠状病毒通过果子狸传播给人类，并在医疗机构内部引起人际间传播，全世界有超过 8000 名患者被确诊。2012 年发生在阿拉伯半岛的中东呼吸综合征（MERS），是由单峰驼将冠状病毒传播给人类。2019 年 12 月中国湖北省武汉市发生的不明原因肺炎，确定病原体为新型冠状病毒（SARS-CoV-2）（图 1-1）。这种病毒与 SARS 及 MERS 的病原体同属 β 冠状病毒，但是宿主尚不明确。随后以人际间传播的方式引起世界范围的流行。SARS-CoV-2 引起的传染病被称为 COVID-19（新型冠状病毒肺炎）。



至 2022 年 9 月，参考世界卫生组织（WHO）等的评级意见，日本国立感染症研究所依据传播能力及抗原性变化，认为日本国内最值得关注的 SARS-CoV-2 的变异株 Variants of Concern (VOC) 为 B.1.1.529 谱系（奥密克戎）。另外，可能对疫苗效果及传染力造成影响而值得被关注的变异株 Variants of interest (VOI)，

以及监视下的变异株 Variants under Monitoring (VUM)，都不在该谱系内。至2022年9月，世界范围内检测出的病毒几乎都是奥密克戎，BA.5谱系已成为其中的主要流行株。

表 1-1 不断变异的新冠病毒（2022年1月20日）				
WHO分类	Beta	Gama	Delta	Omicron (奥密克戎)
NEXTSTRAIN clade	20H/501Y.V2	20J/501Y.V3	21A/S:478K	21K/B.1.1.529
PANGO lineages	B.1.351	P.1	B.1.617.2	B.1.1.529
GISAID clade	GH/501Y.V2	GR/501Y.V3	G/452R.V3	GRA
最早出现的 国家	南非	巴西/日本	印度	博茨瓦纳/南非
最早诊断的 时间	2020年8月上旬	2020年12月	2020年10月	2021年11月
S蛋白的主要 变异	D80A, D215G, L241/A243 欠失, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, 1027I, V1176F	T19R, G142D, del157/158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	G142D, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H
传染性	感染性，传播性提高	感染性，传播性提高	感染性，传播性提高，再感染率上升	感染性，传播性提高
致病性	可能增加入院的死亡率，重症化程度。	可能增加入院的死亡率，重症化程度。	增加入院的风险	与Delta相比重症化的风险降低
再感染性 (抗原性)	中和抗体效能降低	中和抗体效能降低	中和抗体效能降低	中和抗体效能降低
对疫苗的影响	疫苗的效果减弱	数据不充分	预防感染效果减弱，较少重症不变	与Delta相比疫苗效果减弱
对诊断的影响	暂无报告	暂无报告	暂无报告	暂无报告
波及的国家	145个国家	99个国家	199个国家	171个国家

2. 传播途径

【传播途径】主要为感染者（包括无症状病毒携带者）咳嗽、打喷嚏、说话等时排出的病毒飞沫或气溶胶（比飞沫含有更少水分的微粒子）。

SARS-CoV-2 在特定环境下的存活时间为：塑料表面最多存活 72 小时，纸质表面最多存活 24 小时（WHO）。

【气溶胶传染】气溶胶传染没有严格的定义。有报告称，与 SARS-CoV-2 感染者近距离接触，暴露于气溶胶环境下可被传染。一般为 1 米以内的近距离接触，但是由于气溶胶可长时间在空气中悬浮，因此密闭空间环境下大于 1 米的距离也有感染的危险性。建议医疗机构至少应在可能产生气溶胶的操作时采取必要的空气预防措施。

【潜伏期·可传染期间】潜伏期为 1~14 天，多数在病毒暴露 5 天左右发病。奥密戎株的潜伏期为 2~3 天，报道显示大部分患者在病毒暴露 7 天以内发病。发病前即有传染性，发病初期传染性最强，这是发生社区流行的原因，也有别于 SARS 及 MERS。

SARS-CoV-2 可以在上呼吸道和下呼吸道增殖，重症患者有病毒载量多，排毒时间长的趋势。发病 3~4 周仍可检测到病毒基因的病例并不少见，但这不等于具有传染性。发病 2 天前到发病后 7~10 天都可能有传染性。很少会在患者的血液、尿、便等样本中检测出 SARS-CoV-2。

【季节性】冠状病毒传染病一般在温带地区的冬季流行，但目前证据中，COVID-19 并没有明确受气候影响。

3. 日本国内发病情况

日本 2020 年 1 月 6 日启动疑似病例监视系统, 1 月 15 日神奈川县报告了日本首例确诊病例 (曾在武汉逗留)。现在流行的奥密克戎株, 虽然感染人数有史以来最多, 但是需人工呼吸治疗的重症患者较少。另一方面, 以超过 80 岁的高龄老人为主的死亡人数也是有史以来最多的 (图 1-2)。



◆引用・参考文献◆

- [1] 土橋酉紀, 他. 日本と世界における新型コロナウイルス感染症の流行. 日内会誌 2020.
- [2] 秋田県健康環境センター, 他. ヒトコロナウイルス (HCoV) 感染症の季節性についてー病原微生物検出情報 (2015 ～ 2019 年) 報告例からー. IASR 2021.
- [3] 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症サーベランス週報 2022. 6. 28 の状況. IDWR 2022.
- [4] 国立感染症研究所. 発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ
- [5] (2021. 2. 18).
- [6] 国立感染症研究所. 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株について (第 20 報) 2022. 9. 8.
- [7] 国立感染症研究所. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) について (第 9 報) 2022. 3. 16.
- [8] Hu B, et al Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol 2021.
- [9] US CDC. Scientific brief: SARS-CoV-2 transmission. May 2021.
- [10] US CDC. Science brief: Omicron (B.1.1.529) variant. 2 Dec 2021.
- [11] US CDC. Science brief: SARS-CoV-2 and surface (fomite) transmission for indoor. Apr 2021.
- [12] van Doremalen N, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020.
- [13] Wan CC, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. Science 2021.
- [14] WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions, Scientific brief, 9 July 2020.
- [15] Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020.
- [16] Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020.

第二章 临床表现

1. 临床表现

从接触 SARS-CoV-2 到出现症状的潜伏期约 5 天，最长 14 天，奥密克戎 毒株的潜伏期往往更短，中位数为 2.9 天，99%的患者会在 10 日内发病，20~40%表现为无症状感染。需要注意的是，密切接触者也可能在 PCR 检测阳性后出现症状。

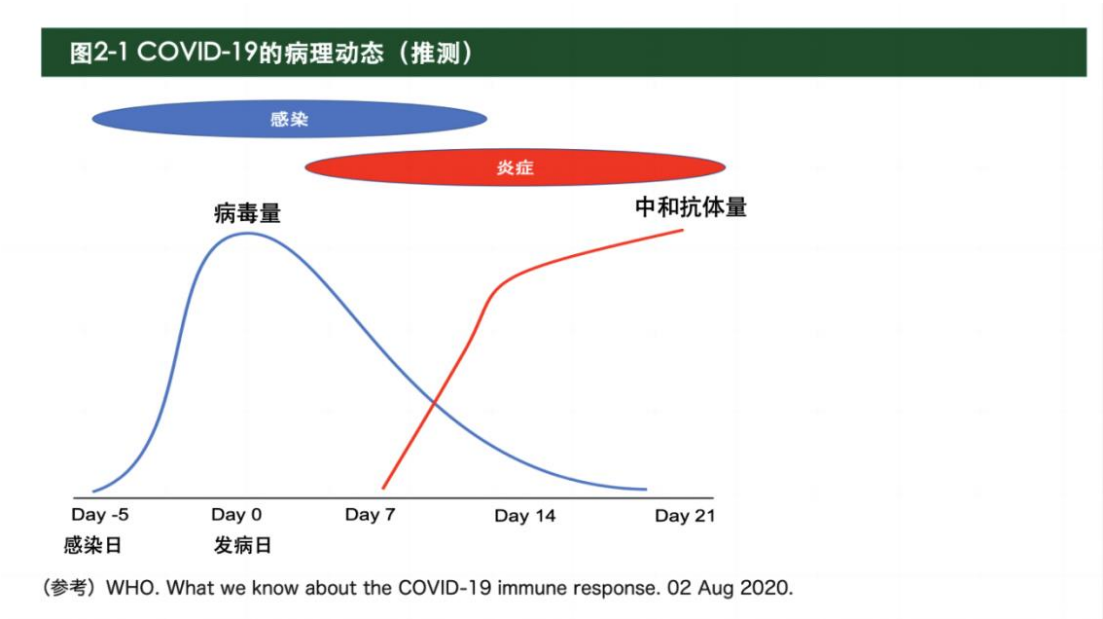
根据 2020 年 1 月 25 日至 2021 年 5 月 6 日在日本住院的 770 名患者（57%男性，年龄中位数 51.0 岁，35%患有基础疾病）的流行病学调查，感染后的症状发生率由高到低依次是发热（52%）、呼吸道症状（29%）、倦怠感（14%）、头痛（8%）、消化道症状（6%）、流鼻涕（4%）、味觉障碍（3%）、嗅觉障碍（3%）、关节痛（3%）和肌肉痛（1%）。与流感和普通感冒相比，COVID-19 的特点是鼻涕和鼻塞症状较少，嗅觉和味觉障碍较多。然而，由于 奥密克戎 株容易在上呼吸道繁殖，感染后会增加流鼻涕、鼻塞、喉咙痛等感冒样症状的发生。此外，急性喉炎、会厌炎和小儿急性声门下喉炎的报告增多，而嗅觉、味觉障碍的频率降低。

SARS-CoV-2 首先感染鼻咽部的上呼吸道。多数患者在症状开始后约一周痊愈，部分患者会发展至下呼吸道，此外，也有患者进展为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。根据日本 COVID-19 住院患者登记表（COVIREGI-JP），在流行初期（2020 年 3 月至 2020 年 7 月）2636 例住院病例的重症情况为：无需给氧治疗（62%）、给氧治疗（30%）和机械通气（9%）。并发症中，血栓栓塞被认为是 COVID-19 的特点之一，并可导致死亡（参考“4. 并发症”）。

重症患者通常具有高龄和肥胖等危险因素（参考“2. 严重疾病的危险因素”）。儿童一般病情较轻，但若有严重基础疾病，有必要予以注意防止重症化（参考“5.

儿科病例特点”）。此外，部分孕妇也可能容易发生重症（参考“6. 孕妇病例的特点”）。

据报道，与 α 和 δ 毒株引起的感染相比，最近的奥密克戎株所引起的需要氧疗和机械通气的患者比例有所下降。在英国，与 Delta 毒株相比，奥密克戎 毒株流行的病死率总体降低了 67%。18 至 69 岁人群（下降 86~87%）和男性（下降 75%）的下降幅度尤其大，70 岁及以上（下降 55%）和女性（下降 56%）的下降幅度较小。在日本，死亡病例中 80 岁以上的比例变高，对于高龄患者，应注意基础疾病的恶化、心力衰竭和吸入性肺炎的发生。此外，据报道，因免疫逃逸，奥密克戎株具有很高的再感染风险。日本国内批准的针对奥密克戎 株的 mRNA 疫苗可高效地防止感染重症化，三次接种可增强其效果。



【病理特征】

根据对尸检病例的研究，SARS-CoV-2 可在 II 型肺泡上皮细胞中检测到，因此认为 COVID-19 肺炎的本质是病毒感染肺泡上皮细胞所引起的病毒性肺炎。重症病

例可观察到反映急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的弥漫性肺泡损伤（DAD, diffuse alveolar damage）。病毒抗原通常出现在与正常肺部形态相似的肺部区域，且几乎没有炎症或 DAD 的迹象。肺泡上皮的 SARS-CoV-2 感染先于病理形成，上述病变被认为是感染后免疫反应所致。此外，COVID-19 肺炎的特点是在同一个体的同一肺叶中可同时存在从渗出到纤维化的不同阶段的病变。也就是说，病毒感染并不是在肺部的所有部位同时发生，而是病毒感染的逐渐扩散导致病灶逐渐扩大，最终形成可导致呼吸衰竭的大面积病变。

【与流感的区别】

仅凭临床症状很难区分 COVID-19 和流感。根据当地疫情情况，诊疗同时有发热和呼吸道症状的患者，考虑到流感和 COVID-19 两种可能性，需要同时检测。此外，估测 2020、2021 年度流感患者人数约为 14000 人，较往年明显减少。2021、2022 年度亦如此，2021 年 9 月 6 日到 2022 年 1 月 30 日估测流感患者人数约为 3000 人。

截至 2022 年 9 月 4 日，全球流感患者人数减少并处于较低水平，但在南半球的大洋洲、南部非洲和南美洲，在流感高发季节（日本主要在夏季、当地的冬季）正处于 COVID-19 之前或接近的流感流行水平，并且日本也有可能在 2022 和 2023 年的流感高发季发生流感流行。流感的流行病学信息请参考国立传染病研究所的每周报告。

〈参考〉

- WHO. Influenza Update N° 412. 07 Feb 2022.

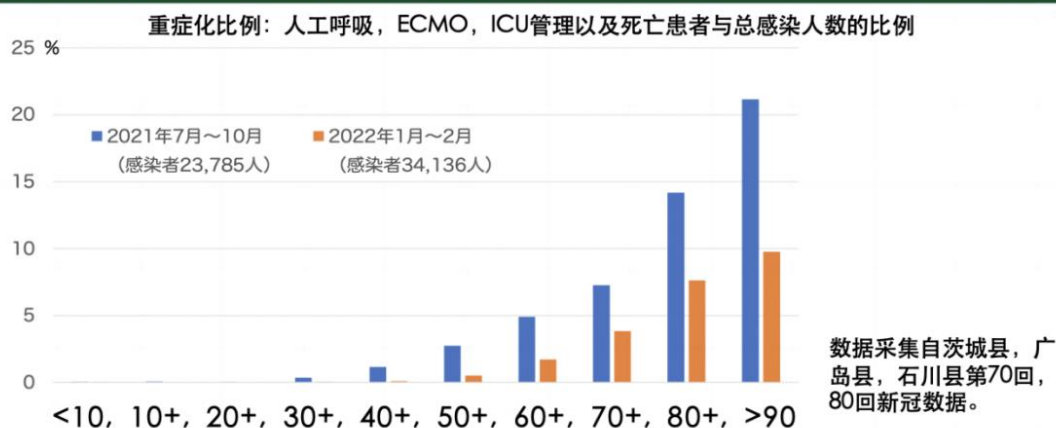
2. 重症化的危险因素

尽管许多 COVID-19 患者会自愈，但如果存在特定的基础疾病则会增加住院治疗、吸氧和重症监护等风险。本章总结了这些重症化的危险因素，一般认为存在的危险因素越多，重症化风险就越大。疫苗接种是降低重症化风险的有效手段。

【年龄・性别】

高龄是重症最重要的危险因素。在当前奥密克戎毒株的流行中，所有年龄段的成人的重症风险下降，但老年人风险更大这一事实仍未改变。有基础疾病的老年患者风险尤其高。此外，多项荟萃分析显示，男性重症化和死亡风险高于女性。另有报道称，在奥密克戎毒株的流行中，男女死亡风险的差异变小。

图2-2 未接种疫苗时不同年龄段的重症化比例



【基础疾病】

截至 2022 年 6 月 30 日，根据日本的行政联络和上报情况，通常将以下列为重症化的危险因素。

表2-1 主要重症危险因素

· 65岁以上高龄者	· 高血压	· 实体器官移植后免疫抑制状态
· 恶性肿瘤	· 血脂异常	· 妊娠后半期
· 慢性呼吸疾病（COPD等）	· 心血管疾病	· 免疫抑制剂、调节药物的使用
	· 脑血管疾病	
· 慢性肾病	· 肥胖(BMI 30以上)	· HIV感染（尤其CD4<200/μL）
· 糖尿病	· 吸烟	

根据重症化危险因素的研究结果，美国 CDC 报告了以下重症化相关的基础疾病，也可能会随未来的研究结果而改变。此外需要注意的是，该结果同样适用于临床表现不同的奥密克戎毒株的流行。

表 2-2 COVIREGI-JP/REBIND的重症化风险因子

n=3376 ; 16 Jan 2020 - 31 May 2020		
基础疾病在住院患者吸氧比例的OR(多变量分析)		住院时表现为重症患者死亡率超过15%的基础疾病
· 慢性肺疾病 2.51	· 心血管疾病 1.48	· 慢性肾脏病
· 男性 : 2.09	· 糖尿病 : 1.34	· 慢性肺疾病 (包括COPD)
· 肥胖 : 1.75	· 高血压 : 1.33	· 肝脏病
		· 高血压
		· 血脂异常
		· 实体肿瘤
		· 糖尿病

表2-3 引起重症化的基础疾病（美国CDC总结）

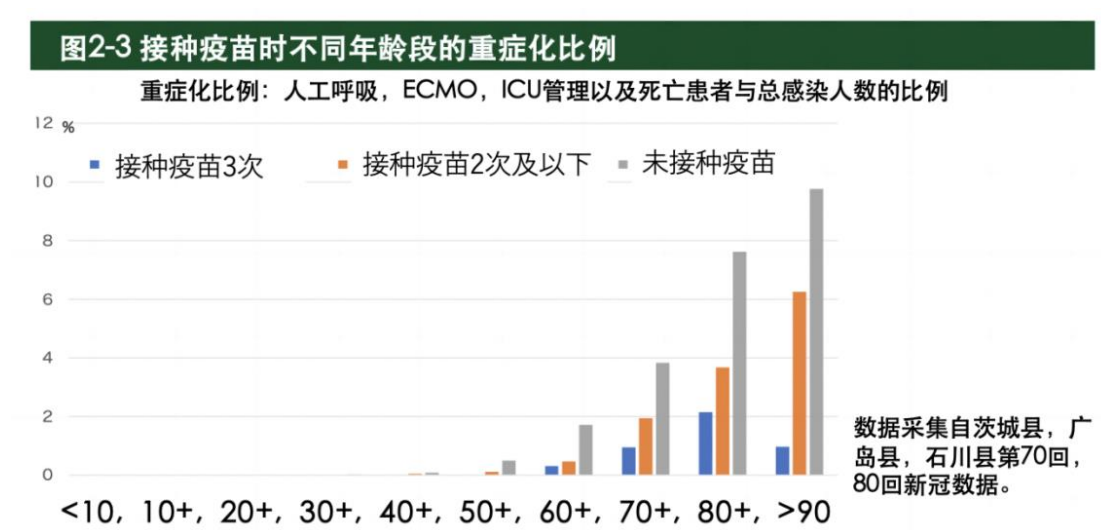
循证依据	高			低
恶性肿瘤	恶性肿瘤			
代谢	1型/2型糖尿病 肥胖（BMI≥30）	肥胖（25 ≤ BMI <30）		
心血管	脑血管疾病 心衰 缺血性心脏病 心肌疾病			高血压
肺	间质性肺炎 肺栓塞 肺高血压 哮喘 支气管扩张 COPD 结核 CPFE			支气管肺结构异常
肝脏	肝硬化 非酒精性脂肪肝 酒精性脂肪肝 自身免疫性肝炎			B型肝炎 C型肝炎
肾脏	CKD			
神经/精神	不动 情绪障碍 精神分裂 老年痴呆等精神疾病 身体/精神障碍	药物中毒		
妊娠	妊娠，产褥			
吸烟	抽烟			
儿科		有基础疾病小儿		
遗传	唐氏综合征	镰刀型红细胞疾病		AAT 地中海贫血
免疫	HIV感染 脏器移植，干细胞移植 免疫抑制剂 原发性免疫不全			

- US CDC. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19. 15 June 2022.

【疫苗的重症化预防效果】

国立传染病研究所进行的病例对照研究中，报告了新型冠状病毒疫苗在奥密克戎毒株流行期间（2022 年 1 月）的预防效果。第 2 剂接种后的 0 至 2 个月的有效率（预防发病效果）为 71%，随后的 2~4 个月为 54%，4~6 个月为 49%，6 个月以后的有效率为 53%，追加接种后约 2 周（中位数 16 天）的有效率为 81%。

此外，奥密克戎毒株流行期间一项美国的研究中，接受两剂疫苗的死亡风险为 0.08%（未接种疫苗者为 0.3%），接受加强针的死亡风险为 0.07%。高龄（65 岁或以上）和多种基础疾病（尤其是 4 种或 4 种以上）被认为是再感染和突破性感染的重症化危险因素。



〈参考〉

- 国立感染症研究所. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 8 報）2022.
- 国立感染症研究所. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第 3 報）2022.
- Danza P, et al. SARS-CoV-2 infection and hospitalization among adults aged ≥ 18 years, by vaccination status, before and during SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant predominance — Los Angeles County, California, November 7, 2021 – January 8, 2022. MMWR 2022.
- Yek C, et al. Risk factors for severe COVID-19 outcomes among persons aged >18 years who completed a primary COVID-19 vaccination series — 465 health care facilities, United States, December 2020–October 2021. MMWR 2022.

【重症化标记物】

血液检查有助于把握患者的病情，因此希望对有重症化危险因素患者和病情中症以上的患者进行血液检查。关于患者重症化程度评估和预后预测的潜在生物标志物，国内外进行了大量研究。通过对这些辅助的灵活应用，医疗质量将得到提高，医疗资源将得到有效利用。

根据最近的一项荟萃分析（32 项研究；10491 名住院患者），（1）淋巴细胞减少症，（2）血小板减少症，（3）D-二聚体增加，（4）CRP 增加，（5）降钙素原增加，（6）肌酸激酶增加，（7）AST 增加，（8）ALT 增加，（9）肌酐增加，（10）LDH 增加等十项因素与机械通气和死亡显著相关。

- 据报道，在重症病例中，与干扰素产生减少有关的基因突变比例很高。
- 在需要氧疗的中症状 II 以上 SARS-CoV-2 患者的血液中，IFN- λ 3（干扰素 λ 3）可在症状出现和氧疗开始的前 1~3 天上升。因此，IFN- λ 3 可预测 SARS-CoV-2 阳性住院患者的病情恶化可能性。虽然 IFN- λ 3 阳性患者比阴性患者病情恶化的风险更高，但需要注意的是，即使是阴性也不能完全排除病情恶化的可能。
- 在病情发展到需要氧疗的中症 II 患者血液中，TARC 从发病初期到发展至重症化的过程中一直保持低值。因此，仅一次测定便可能识别可发展到重症程度的 SARS-CoV-2 阳性患者，需要注意的是，该标记物无法预测恶化发生的时间。

〈参考〉

- Malik P, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evid Based Med 2021.
- Sugiyama M, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. Gene 2021

【住院患者的预后预测评分】

随着 COVID-19 患者数量增加，希望开发出一种工具来早期预测哪些患者会发展为重症，以便分配有限的医疗资源。目前已经为住院患者开发了几种预后评分体系（例如 COVID-GRAM、ISARIC WHO 4C 死亡率评分等）。日本已经公布了基于分析等的分数评价系统。

图2-4 患者预后预测示例(基于COVIREGI-JP)						
年龄段	18-39		40-64		≥ 65	
年龄	30~39	+ 1	50~59 60~64	+ 1 + 3	75~	+ 2
性别	男性	+ 1	男性	+ 1		
BMI	23.0~29.9 30.0~	+ 1 + 2	25.0~	+ 2	25.0~	+ 2
淤血性心衰					有	+ 2
脑血管疾病					有	+ 1
糖尿病			有	+ 1	有	+ 2
高血压					有	+ 2
恶性肿瘤	有	+ 3				
发烧	有	+ 2	有	+ 2	有	+ 4
咳嗽			有	+ 1	有	+ 1
呼吸困难	有	+ 1	有	+ 2	有	+ 4
气喘	有	+ 1				
乏力			有	+ 1		
判断是否需要吸氧的分数	总计6分以上		总计5分以上		总计3分以上	

- Yamada G, et al. Predicting respiratory failure for COVID-19 patients in Japan: a simple clinical score for evaluating the need for hospitalization. Epidemiol Infect 2021.

以上这些预后评分大多是在疫苗普及使用之前开发的，需要注意它们是否仍适用于具有不同临床表现的奥密克戎流行株。

3. 并发症

COVID-19 可引起呼吸道以外多种器官、脏器疾病及病理组织学变化。这些呼吸道外的病变部位中也可检测出 SARS-CoV-2。另有一些报告提出相斥观点，认为目前并不能确定 SARS-CoV-2 是否会引起呼吸系统以外的脏器感染。呼吸道外组织的损伤是由 SARS-CoV-2 感染直接造成，还是由感染后的宿主应答变化引起，还待进一步研究。

呼吸衰竭：重症患者的主要并发症为急性呼吸窘迫综合征（ARDS），可能在呼吸困难症状出现之后立即出现。

心血管系统：除急性心律不齐、急性心功能障碍、休克、心脏骤停之外，还有恢复期出现心肌炎的报道。此外，据报道，即使在 COVID-19 发病后 1 个月或更长时间内，脑血管疾病、心律失常、缺血性和非缺血性心脏病、心包炎、心肌炎、心力衰竭等的风险也会增加。

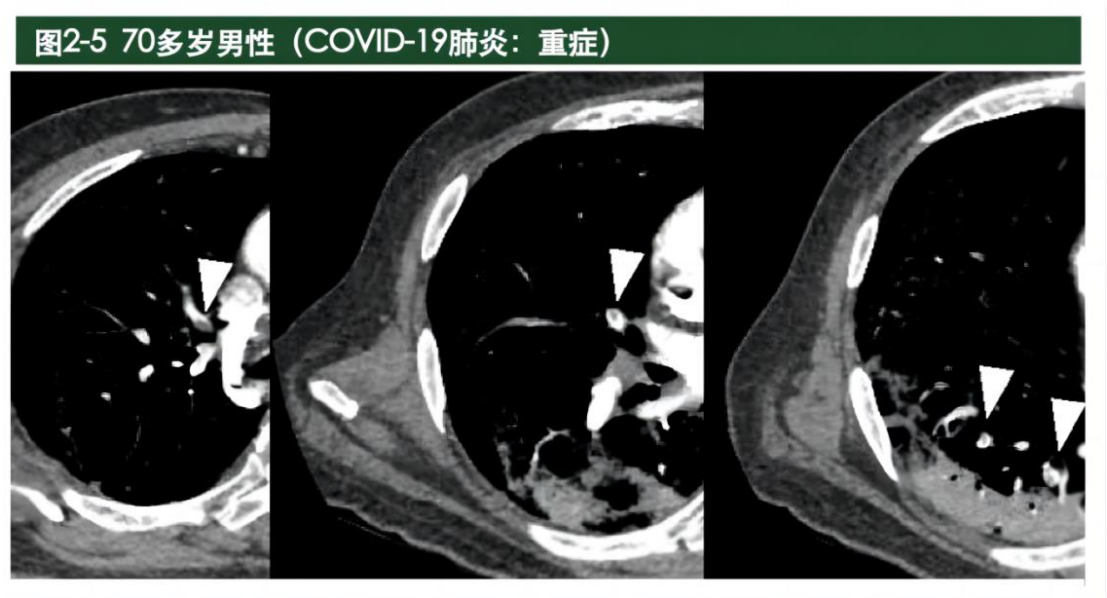
〈参考〉

有关于 mRNA 疫苗接种（特别是第二次接种）后，以年轻男性为主出现心肌炎、心内膜炎的报道（截至 2021 年 10 月 24 日，日本报告 255 例）。虽然长期预后的调查还在进行中，但是相较于自然感染，其频率低且预后良好，各国评价指出与风险相比，接种疫苗带来的益处更大。

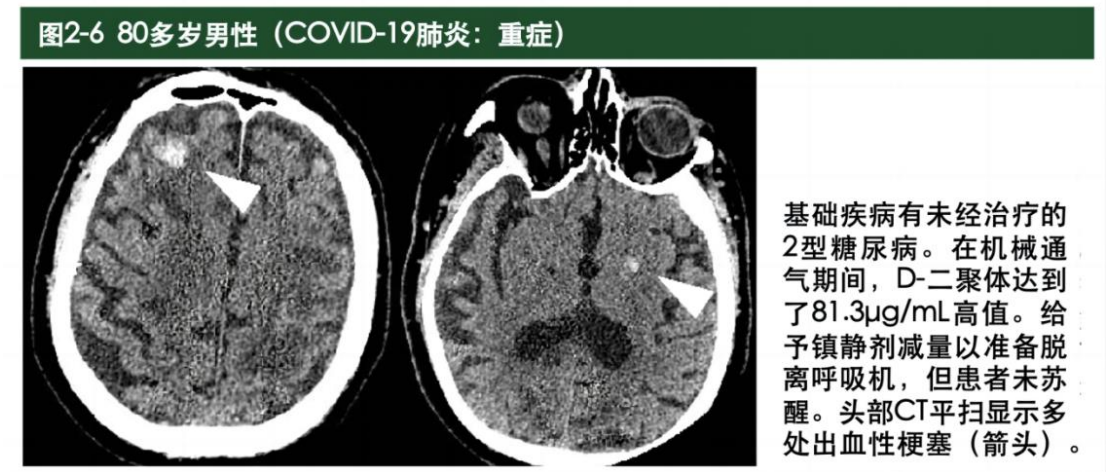
血栓栓塞症：有肺栓塞与急性期脑卒中等血栓栓塞症的相关报告，且与高死亡率相关。最近已在中症以上患者中广泛开展预防性抗凝治疗。日本的调查中表明，2021 年 4~9 月期间因 COVID-19 住院的 2894 名患者中，有 55 名（1.9%）出现血栓栓塞症（脑梗塞 9 名、心肌梗死 2 名、下肢动脉血栓栓塞症 1 名、深静脉血栓 18 名、肺血栓栓塞症 21 名）。COVID-19 的严重程度越高，血栓栓塞并发症发生率越高。血栓栓塞症大多出现在 COVID-19 进展期，但也可能发生在恢复期。

炎症性并发症：重症患者可能出现类似细胞因子释放综合征的持续性发热、炎性指

标升高病情。另据欧美报道，以儿童为主，有出现包括格林-巴利综合征（发病后 5~10 天）和临床特征类似川崎病的多系统炎症综合征的可能。



基础疾病为肥胖（BMI28.5）。因急性呼吸不全进行气管插管、机械通气管理。转院时验血结果为 CRP 20.56mg/dL，D-二聚体 140.4μg/mL 明显升高。增强 CT 可见多支右肺动脉血栓形成（箭头），诊断为右肺动脉栓塞。



与其他病原体的合并感染·继发感染：关于 COVID-19 的合并感染与继发感染的证据有限。在欧洲，住院期间的细菌合并感染的发生率为 3.5%，但继发细菌感染发生率高达 15%。一项欧洲多中心研究中，18.4%的 ICU 住院患者中发现侵袭性肺曲

霉菌病（CAPA: COVID-19-associated pulmonary aspergillosis）。CAPA 与高龄、呼吸机使用以及托珠单抗合用相关，并且是预后不良因素（90 天死亡率：57%；对比非 CAPA 患者 29%）。但日本呼吸学会调查显示，在机械通气病例中，肺曲霉菌病发病率也很低，仅为 0.54%。日本也需根据国际诊断标准进行流行病学研究。最近包括印度在内的至少 18 个国家报告了并发毛霉菌病。鼻脑型多见，病死率高。除环境因素外，原因也可能为糖尿病控制不良或类固醇使用等。日本并没有毛霉菌病增加报道。

另外，一项荟萃分析总结了 14 项研究中的 COVID-19 住院患者的病毒合并症，发现合并其他病毒感染的比例为 3%。

4. 儿科病例特征

迄今，儿童 COVID-19 病例少于成人，但儿童在阳性检测病例中的比例正在上升，且已出现死亡病例。（截至 2022 年 3 月 15 日：10 岁以下占阳性病例 12.5%，10~19 岁 13.4%，20 岁以下死亡 10 例）

下面针对日本儿科病例的临床特征随时间的变化、儿科重症、死亡病例、感染传播途径、COVID-19 流行期间儿科的疫苗接种以及儿科多系统炎症综合征（MIS-C）做概述。

【日本儿科病例临床特征随时间的变化】

一项对 2020 年 1 月至 2021 年 2 月期间住院的 1038 名 18 岁以下（年龄中位数 9 岁）住院儿童的回顾性研究表明，308 名（29.7%）患儿入院时无症状。按年龄组划分，年龄<24 个月和年龄≥13 岁的无症状患者比例较低（入院时无症状患者的比例：20.1% [<24 个月]、41.4% [年龄 2~13 岁]、18.0% [13 岁及以上]）。最常见的症状是咳嗽（37.1%），10.3%患者出现 38℃以上发热。年龄较大的儿童（13~17 岁）比 6~13 岁儿童更常见嗅觉和味觉障碍（13~17 岁：23.7%，24.7%；6~13 岁：6.0%，9.8%）。小儿预后良好，截至 2021 年 2 月 28 日没有死亡病例。

对德尔塔毒株流行前（2020 年 10 月~2021 年 3 月）与流行期间（2021 年 8 月~10 月）的 18 岁以下儿童住院患者 950 例、349 例进行分析，德尔塔毒株流行期间患者年龄偏小（中位数 10.0 岁 vs 7.0 岁），且有基础疾病患儿比率呈增加趋势（7.4% vs 12.6%）。ICU 住院率虽在德尔塔毒株流行期间有明显增加，但在奥密克戎毒株流行前进行的同一调查中并未发现死亡或需机械通气的病例，德尔塔毒株感染也预后良好。

在对德尔塔毒株流行期间（2021年8~12月）与奥密克戎毒株流行期间（2022年1~3月）的458名和389名18岁以下住院患儿分析中，奥密克戎毒株流行期间患儿年龄更偏低（中位数8.0岁 vs 6.0岁），且有基础疾病患儿比率继续升高（11.6% vs 16.7%）。奥密克戎毒株流行期间临床特征也有变化。出现发热、咽痛、抽搐的病例有所增加，而自诉嗅觉、味觉障碍的患儿人数减少。需氧疗的病例增加，但ICU住院例数与德尔塔毒株流行期间持平。

日本儿科学会的调查结果显示，虽低于成年患者，3.5%的儿科患者也有会出现头痛、乏力、发热、咳嗽、嗅觉或味觉障碍、腹痛、腹泻等后遗症（截至2022年9月14日）。

【儿科重症】

在一项针对有基础疾病的COVID-19患儿的系统回顾荟萃分析（42项研究，有基础疾病者：9353例，无基础疾病者：275661例）中，有基础疾病者重症率为5.1%，而无基础疾病者为0.2%，重症化相对风险比为1.79（95%CI：1.27~2.51），死亡的相对风险比为2.81（95%CI：1.31~6.02）。另外在无基础疾病患儿的重症化因素中，肥胖的相对风险比为2.87（95%CI：1.16~7.07）。

根据美国COVID-19住院患儿（2020年3月~2021年5月）的重症化因素回顾研究，下列疾病在2岁以下儿童（745例）中的调整风险比分别为：慢性肺部疾病2.2（95%CI：1.1~4.3），神经系统疾病2.0（95%CI：1.5~2.6），心血管疾病1.7（95%CI：1.2~2.3），早产儿1.6（95%CI：1.1~2.2），气道畸形1.6（95%CI：1.1~2.2）。在2~17岁患儿（n=1548）中，管饲的调整后风险比为2.0（95%CI：1.5~2.5），糖尿病为1.9（95%CI：1.6~2.3），肥胖为1.2（95%CI：1.0~1.4）。

在德尔塔毒株流行期间（2021年6月1日~2021年11月6日）与奥密克戎毒

株流行期间（2022 年 1 月 1 日～2022 年 1 月 15 日），卡塔尔对 COVID-19 患儿进行分析，德尔塔毒株轻症 84.2%，中症 15.7%，重症 0.1%；而奥密克戎毒株轻症 97.8%、中症 2.2%、重症 0%。

日本重症监护医学会儿科重症监护委员会对新型冠状病毒相关儿科病例重度和中度病例鉴定的相关资料表明，第七波中儿童住院治疗的主要原因有急性脑病（25.0%）、COVID-19 肺炎（19.7%）和惊厥（16.4%）。小儿中重症的年龄层分布为新生儿（0.7%）、学龄前儿童（49.3%）、小学生（29.6%）、初中生（4.6%）、高中生（4.6%）。

【儿科死亡病例】

国立传染病研究所的报告指出，在 2022 年 1 月至 2022 年 8 月期间，日本共确认了 41 例 20 岁以下的 COVID-19 感染后死亡病例。年龄分布为 0 岁 8 例（20%）、1～4 岁 10 例（24%）、5～11 岁 17 例（41%）、12～19 岁 5 例（12%）、不详 1 例（2%），约一半病例年龄在 5 岁以下。41 例中对 32 例进行了情况调查，明确为归因性死亡的 29 例中，15 例（52%）是无基础疾病的健康儿童，约占半数。主要死亡原因为循环系统异常 7 例（24%：心肌炎、心律失常等）、中枢神经系统异常 7 例（24%：急性脑病等）、呼吸系统异常 3 例（10%：肺炎、细菌性肺炎等）、其他 6 例（21%：多脏器功能衰竭等）、不明原因 6 例（21%）。关于 COVID-19 疫苗接种，此 29 例死亡病例中，不符合疫苗接种年龄条件者 14 名（48%）、符合接种年龄条件者 15 名（52%）。符合 5 岁以上接种年龄条件的患者中，13 人未接种疫苗（87%），2 人（13%）接种了两次疫苗。在儿科临床中应注意的是抽搐、意识障碍等神经症状以及呕吐、进食困难等呼吸系统以外的全身症状。特别是发病一周内的病情观察非常重要。虽然整个疫情期间并未确认儿童病死率增加，但应注意随感染病例增加而引起的重症病例增加。

【小儿感染传播途径】

根据日本儿科学会儿科病例登记调查“日本国内儿科 COVID-19 病例的临床过程研究”中公布的数据，9567 例 20 岁以下患者中，5533 例有家庭成员预先感染（父亲 1864 例、母亲 1676 例、双亲 297 例、兄弟姐妹 1128 例、祖父母 306 例、其他 262 例），来自学校或幼儿园/托儿所的感染传播为 10%和 9%（截至 2022 年 9 月 17 日）。

然而，将研究限定在奥密克戎毒株开始流行的 2022 年 1 月之后，被感染的 5208 名儿童病例中，家庭内传播仍有 2471 例（47%），来自学校人员或幼儿园/托儿所人员的感染传播为 13%和 10%。此外，奥密克戎毒株流行以前，父亲是传染给孩子的主要途径，约占四成。但是奥密克戎毒株流行后，传播途径为父亲 645 例（26%）、母亲 650 例（26%）、双亲 82 例（3%）、兄弟姐妹间 892 例（36%）、祖父母 83 例（3%）、其他 119 例（5%），可见来自母亲和兄弟姐妹间的感染比例有所增加。

学校或幼儿园/托儿所的传播途径中，儿童间的互相传播占 65%和 62%。

奥密克戎毒株流行前，无明确感染源的患儿占 10%，奥密克戎毒株流行以后增长到了 25%。

【COVID-19 流行期间儿童的疫苗接种】

COVID-19 流行病导致的全球疫苗接种率的下降，恐怕在将来会降低全球对疫苗可预防疾病（VPD）的群体免疫力。

即使在 COVID-19 流行期间，也应遵守所有年龄段推荐的疫苗接种计划，这对于最大限度地提高每种疫苗的功效和安全性至关重要。另外，为了让家长们安心地去接种疫苗，应加强通过电话等能提前与主治医生商定接种日期和时间的方式。并且，如果出现不可避免的疫苗接种延迟，应尽早进行补种。根据地方政府的不同，

有些地方政府即使超过常规预防接种期也可以例外地按照常规进行预防接种，因此请咨询您所在地区的保健所（相当于疾控中心）。

【儿童多系统炎症综合征（MIS-C）】

自 2020 年 2 月 COVID-19 在欧美开始大流行后，在 20 岁以下的感染者中出现伴随多个器官炎症的儿童多系统炎症综合征（MIS-C）病例，其中一些与川崎病类似。

典型病程是无症状或轻度 COVID-19 感染 2 至 6 周后，出现高热，胃肠道症状，如腹泻、呕吐和腹痛症状，在此前后还会出现低血压、休克、心力衰竭，并常合并皮疹、结膜充血、口唇和口腔粘膜发红、草莓舌、手指和脚趾发红等川崎病类似的症状。36%的病例符合川崎病诊断标准，30%病例可诊断为不完全型川崎病。一些病例中可见类似川崎病中出现的冠状动脉扩张及动脉瘤形成。另外部分病例伴随抽搐、意识障碍等神经学症状以及肾功能不全。多种炎症标志物也会升高。

根据日本儿科学会和日本重症监护医学会的儿科重症 COVID-19 病例登记簿，2021 年 7 月至 2022 年 1 月期间，报告有 MIS-C 病例 11 例（死亡 0 例）。该并发症远低于美国，这表明与川崎病的种族差异相比，东亚人种存在不易发生 MIS-C 的因素。在 4 例病例中，患者年龄 9~16 岁（平均 11 岁），男性 3 例，平均 COVID-19 发病 28 天后出现高烧和严重的胃肠道症状。有 3 例患儿出现了川崎病的 6 个主要症状。发病数日内出现休克，部分病例诊断为急性心肌炎。入院时验血结果（平均值）为 CRP 22.1mg/dL、中性粒细胞比率 92%、淋巴细胞比率 3.1%、血小板计数 169000/ μ L、血清钠 130mEq/L、以及铁蛋白、D-二聚体、IL-6 和 BNP 或 NT-proBNP 的上升，与欧美报道一致。因发病时抗原和核酸检测已转阴，血清学诊断是必要的。通过补液和儿茶酚胺、利尿剂的合用，对患儿施行仔细的循环管理。与川崎病相同，给与大量免疫球蛋白冲击治疗，也根据病情进行激素治疗（泼尼松龙

2mg/kg 或甲泼尼龙 30mg/kg 的冲击疗法)。住院时间为 14~21 天，无死亡病例。只有 1 例出现冠状动脉扩张，在恢复期间冠状动脉恢复正常（最大时 Z score 为 3.9）。

随着感染奥密克戎毒株的儿童人数增加，未来 MIS-C 病例数可能会增加。

〈参考〉

- 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（速報値）：令和 4 年 3 月 15 日 24 時時点」
- Shoji K, et al. Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 in children: report from the COVID-19 registry in Japan. J Pediatric Infect Dis Soc 2021.
- 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告：第 3 報。
- Tsankov BK, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2021.
- Woodruff RC, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. Pediatrics 2021.
- 日本小児科学会「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告：第 3 報 オミクロン株流行に伴う小児 COVID-19 症例の臨床症状・重症度の変化（2022 年 3 月 7 日）
- 日本小児科学会「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」
- UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 32.
- CDC. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Transmission Within Households — Four U.S. Jurisdictions, November 2021–February 2022. MMWR 71 (9), 341–346, 2022

5. 孕产妇病例特征

国内外临床统计数据并未表明孕妇比同龄女性更易感染 COVID-19。但已明确的是，妊娠后半期的感染会增加早产率并增加孕妇重症化风险。另外，目前尚无孕早期和孕中期因感染导致胎儿先天性异常的报道，宫内感染也很少见。

根据日本妇产科学会（围产期委员会）的 COVID-19 孕妇登记簿项目，截至 2022 年 5 月 5 日已登记的 967 名感染孕妇中，轻症 708 名（74%）、中症 I 型 128 名（13%）、中症 II 型 118 名（12%）、重症 13 名（1.3%），没有孕产妇死亡登记。中症 II 型和重症病例在德尔塔毒株流行期间（2021 年 6~11 月）较多。

年龄 31 岁以上、妊娠 21 周后的感染、BMI 25 以上、哮喘等呼吸系统疾病等合并症（既往或现症）是重症化的危险因素。在欧美的报告中，种族、吸烟史、妊娠期高血压症、妊娠期糖尿病和血栓形成倾向也是危险因素。661 名感染孕妇中，86% 未接种疫苗（中症 II 型和重症共 81 例，均未接种疫苗）。

其他国家的统计数据表明，妊娠期间接种疫苗可降低新生儿住院的风险。据报道，所有导致死产或危及母婴生命状况的感染，均为未接种疫苗病例。在日本及其他多国，并未出现因妊娠期间接种疫苗而导致孕妇流产、早产，胎儿、新生儿畸形等严重不良事件增加。因此，日本妇产科学会和日本妇产科感染病学会建议不同孕周的所有孕妇都应积极接种疫苗。

COVIREGI-JP/REBIND 对 2020 年 1 月至 2021 年 4 月期间登录的女性（年龄 15~45 岁）住院患者（孕妇 187 例，非孕妇 935 例）进行分析，孕妇（18 例，9.6%）相比非孕妇（46 例，4.9%），中重症患者比例更高。此外，将感染孕妇（254 例）按轻症、中重症分组比较，妊娠中期（14 周）后感染（OR 5.3 [95%CI: 1.2~23.1]），有基础疾病（哮喘、糖尿病、高血压等）（OR 3.9 [95%CI: 1.2~12.5]）与中重

症相关。

〈参考〉

- 出口雅士, 等. 国内での COVID-19 妊婦の現状 ～妊婦レジストリの解析結果 (2021 年 10 月 31 日迄の登録症例). 2022.2.1.
- Halasa NB, et al. Effectiveness of maternal vaccination with mRNA COVID-19 vaccine during pregnancy against COVID-19 - associated hospitalization in infants aged <6 months-17 states, July 2021- January 2022.
- Engjom H, et al. Severe COVID-19 in pregnancy is almost exclusively limited to unvaccinated women-time for policies to change. Lancet Reg Health Eur 2022.
- Shoji K, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnant women: a propensity score matched analysis of the data from the COVID-19 Registry Japan. Clin Infect Dis 2022.
- Wadman M. Studies reveal dangers of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. Science 2022.
- Goldshtein I, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. JAMA Pediatr 2022.
- 日本産科婦人科学会周産期委員会・周産期における感染に関する小委員会. 妊婦の新型コロナウイルスワクチン接種に関する WEB アンケート調査結果について. 2022.1.12.

6. 治愈后的症状（后遗症）

一些感染 COVID-19 的患者还可能出现持续性急性期症状、新发症状以及症状复发。WHO 将 COVID-19 后遗症定义为持续 2 个月以上且无法用其他疾病解释的症状。图 2-7 总结了典型后遗症。大多数患者的后遗症会随时间推移而改善，但更长期的症状变化需在日后的研究中进一步探讨。有关后遗症的详述和具体诊察护理信息，请参阅本指南别卷：后遗症管理。



〈参考资料〉

在日本多项调查（厚生劳动科学特别研究计划）中，对 512 名中症以上患者出院三个月后进行调查，肺功能下降（特别是肺弥散量）的症状迁延。诊断后 6 个月时，包括轻症在内的 525 名患者中，约 80% 自觉恢复到病前的状态，但一部分症状迁延，并发现生活质量下降，不安、抑郁和睡眠障碍的倾向有所加重。119 名嗅觉和味觉障碍患者中，出院后 1 个月内嗅觉障碍改善率为 60%，味觉障碍改善率为 84%（第 39 届新型冠状病毒传染病控制咨询委员会材料，2021 年 6 月 16 日）。

此外，日本的一项研究对 457 名康复患者（急性期轻症 84.4%、中症 12.7%、重症 2.9%）进行问卷调查，发现发病或诊断 6 个月后 73.7% 患者无症状，而 26.3% 的人有症状存在。12 个月后，91.2% 患者没有症状，仍有 8.8% 的人有某些症状。12 个月后仍存在的症状及其发生频率为记忆障碍（5.5%）、注意力不集中（4.8%）、抑郁（3.3%）、疲劳（3.1%）、气促（1.5%）、嗅觉障碍（1.1%）、咳嗽（1.1%）、味觉障碍（0.4%）和脱发（0.4%）。此外，8.8% 的康复患者在

12 个月后仍有至少一种症状，尤其是女性和急性期重症的患者更易症状迁延。国外一项研究指出，高龄、肥胖者以及女性更容易出现长期症状，而疫苗接种 2 次的患者感染时，出现症状迁延 28 天以上的比率减少 47%。

◆引用・参考文献◆

- [17] 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 別冊：罹患後症状のマネジメント 第 1 版，2022.
- [18] 厚生労働省． 新型コロナウイルス感染症の発生に伴う定期の予防接種の実施に係る対応について (2020. 3. 19 事務連絡).
- [19] 国立感染症研究所． 予防接種法に基づき医療機関等から予防接種後副反応疑い報告として届けられた新型コロナワクチン接種後の心筋炎関連事象の特徴． 2022. 2. 18.
- [20] 国立感染症研究所． 新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について（最終報告）． IASR 2021.
- [21] 国立感染症研究所． 感染症発生動向調査及び積極的疫学調査により報告された新型コロナウイルス感染症確定症例 516 例の記述疫学 (2020. 3. 23).
- [22] 国立感染症研究所． SARS-CoV-2 B. 1. 1. 529 系統（オミクロン株）感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査（第 5 報）：疫学的・臨床の特徴． 2022. 2. 18.
- [23] 国立感染症研究所． SARS-CoV-2 の変異株 B. 1. 1. 529 系統（オミクロン株）について（第 8 報）2022. 2. 18.
- [24] 平良勝也，ほか． 沖縄県における SARS-CoV-2 の変異株 B. 1. 1. 529 系統（オミクロン株）症例の実地疫学調査報告（続報）． IASR 2022. 2. 18.
- [25] 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会． 新型コロナウイルス感染症（オミクロン株）による上気道狭窄への注意喚起． 2022. 3. 2.
- [26] 日本産婦人科感染症学会・日本産科婦人科学会． COVID-19 ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ；第 2 版． 2021. 5. 12.
- [27] 日本小児科学会． 新型コロナウイルス感染症流行時における小児への予防接種について 2020 (2020. 10. 27).
- [28] 日本小児科学会． 小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント． 2021. 9. 16.
- [29] Adachi T, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. Emerg Infect Dis 2020.
- [30] Aizawa Y, et al. Changes in childhood vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic in Japan. Vaccine 2021.
- [31] Allotey J, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ

2020.

- [32] Attaway AH, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021.
- [33] Baba T, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in a Japanese girl. *Pediatr Int* 2021.
- [34] Bellino S, et al. COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy. *Pediatrics* 2020.
- [35] Carfi A, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
- [36] Carole H, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021.
- [37] Cevik M, et al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020.
- [38] Covid Data Tracker Weekly Review, Interpretive Summary for January 7, 2022.
- [39] Feldstein LR. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020.
- [40] Fukuda S, et al. A case of multisystem inflammatory syndrome in children in a Japanese boy: with discussion of cytokine
- [41] profile. *Mod Rheumatol Case Reports* 2021.
- [42] Gandhi RT, et al. Mild and moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- [43] Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020.
- [44] Halfmann PJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. *Nature* 2022.
- [45] Hayakawa S, et al. Covid-19 pandemic and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2020.
- [46] Hayakawa S, et al. Anti-SARS-CoV-2 vaccination strategy for pregnant women in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2021.
- [47] Hoenigl M, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microb* 2022.
- [48] Horiuchi H, et al. COVID-19-related thrombosis in Japan: Final report of a questionnaire-based survey in 2020. *J Atheroscler Thromb* 2021.
- [49] Hou YJ, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020.
- [50] Kanegaye JT, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009.
- [51] Koehler P, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021.
- [52] Komine-Aizawa S, et al. Placental barrier against COVID-19. *Placenta* 2020.
- [53] Lansbury L, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020.
- [54] Made CI, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*

2020.

- [55] Matsunaga N, et al. Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. Clin Infect Dis 2020.
- [56] Menni C, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet 2022.
- [57] Mi SH, et al. Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19, Seoul. Emerg Infect Dis 2020.
- [58] Miller E, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in the household setting: a prospective cohort study in children and adults in England. J Infect 2021.
- [59] Miyazato Y, et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. Open Forum Infect Dis 2020.
- [60] Nalbandian A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 2021.
- [61] Nishimoto Y, et al. The current status of thrombosis and anticoagulation therapy in patients with COVID-19 in Japan: from the CLOT-COVID study. J Cardiol 2022.
- [62] Oxley TJ, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med 2020.
- [63] Patel A, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease - associated mucormycosis, India. Emerg Infect Dis 2021.
- [64] Peckham H, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat Commun 2020.
- [65] Prattes J, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. Clin Microbiol Infect 2021.
- [66] Riphagen S, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020.
- [67] Sakurai A, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020.
- [68] Salim SH, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. BMJ 2020.
- [69] Saurabh R, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 Infection. JAMA 2020.
- [70] Shoji K, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in children before and after the emergence of Delta variant of concern in Japan. J Infect Chemother 2022.
- [71] Sigal A, et al. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. Nat Rev Immunol 2022.

- [72] Sudre CH, et al. Attributes and predictors of long COVID-19. *Nat Med* 2021.
- [73] Summary of a report of 72, 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
- [74] Takasago S, et al. Case report: Changes in cytokine kinetics during the course of disease in a Japanese patient with multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Pediatr* 2021.
- [75] Takashita E, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. *N Engl J Med* 2022.
- [76] Takazono T, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: a nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *ERJ Open Res* 2021.
- [77] Uchida M, et al: Multisystem inflammatory syndrome in children — A new syndrome complicated with acute heart failure
- [78] following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection —. *Circ J* 2021.
- [79] UK Office for National Statistics. Comparing the risk of death involving coronavirus (COVID-19) by variant, England: December 2021. 22 Feb 2022.
- [80] Verdoni L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020.
- [81] Wei SQ, et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021.
- [82] WHO. COVID-19 Clinical management Living guidance. 23 Nov 2021.
- [83] Wichmann D, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with Covid-19. *Ann Intern Med* 2020.
- [84] Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China : Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
- [85] Xie Y, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022.
- [86] Yasuhara J, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta- analysis. *Pediatric Pulmonology* 2020.
- [87] Zambrano LD, et al. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22 - October 3, 2020. *MMWR* 2020.
- [88] Zhang Q, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020.

第三章 病例定义，诊断，报告

1. 病例定义

流行初期是通过疑似病例定点医疗机构进行疑似病例监测、病原学检查及报告，2020 年 2 月 1 日之后开始作为指定传染病来报告。自 2021 年 2 月 13 日开始由于传染病法的变更，将新型冠状病毒肺炎从“指定传染病”变更为“新型流感等传染病”。

分类	定义	举例及备注
患者 (确诊病例)	疑似患者中检测出 SARS-CoV-2 的患者	· 包括使用试剂盒*自行检测呈阳性 · 共同生活的家人等密切接触者，出现临床症状时，不进行检测，由医生诊断为临床确诊病例
无症状携带者	虽无症状但检测出 SARS-CoV-2 的患者	例：对密切接触者进行病原学诊断等
疑似病例	怀疑感染的患者中，临床症状高度可疑，需要住院治疗的 患者	例：密切接触者中有明显的临床症状，但因时间关系尚无病原学诊断等
确诊(或疑似) 患者的遗体	因 COVID-19 死亡，或疑似的 病例	例：因不明原因的肺炎而死亡等

*使用具有国家批准的【体外诊断用试剂】或者【第 1 类试剂】标记的试剂盒

- 2021 年 2 月 3 日令“关于传染病预防及感染患者治疗的法律修订”（新型流感等特殊对策法等部分修订的相关法律）
- 2021 年 2 月 10 日令“关于传染病预防及感染患者治疗的法律修订”（新型流感等特殊对策法等部分修订的相关法律）相关问答
- 2022 年 1 月 24 日令（2022 年 1 月 28 日部分更改）“关于新型冠状病毒肺炎感染急性传播时的门诊诊治”
- 2022 年 9 月 7 日令（2022 年 9 月 13 日更新）“关于重新定义新型冠状病毒肺炎患者疗养期限”

基于报告，各省机关将重症风险较高、中度和重症的患者列为建议住院・治疗的对象。

表 3-1 建议住院·治疗的对象
① 65 岁以上人群；② 有呼吸系统疾病人群；③ 因肾病、心血管疾病、糖尿病、高血压、肥胖等原因存在器官功能低下风险人群；④ 因器官移植、使用免疫抑制剂及化疗药等原因存在免疫功能低下风险人群；⑤ 孕妇；⑥ 目前有重度或中度的新型冠状病毒肺炎症状；⑦ 除了以上①~⑥之外，医生对新型冠状病毒肺炎症状等进行综合判断，认为需要住院治疗人群；⑧ 除了以上①~⑦之外，基于各省机关的判断，为了防止新型冠状病毒肺炎蔓延而需要住院管理的人群。

自 2022 年 9 月 26 日起，基于奥密克戎变异株的特性，为保护高龄等重症风险较高人群，已将报告对象从所有患者限定为部分人群（详情请参考“4. 报告”部分），并强化保健医疗体系，突出重点。症状轻微、希望立即居家休养的阳性患者可以自行在各省的健康随访中心登记并开始休养。另外，无需报告的患者，由诊断的医生进行随访，夜间等症状突然加重，或需要居家疗养所需生活物资时，可以通过联系健康随访中心而获取必要的支援（由于支援内容各省不同，请自行参考所属省份的主页）。

表 3-2 疑似患者的条件
患者满足以下 1-5 条的任意一条，而且无其他明确病因或可以排除其他传染性疾病，如果高度疑似新型冠状病毒肺炎，则应进行鉴别诊断。 1) 有发热或者呼吸道症状（包括轻症），与新型冠状病毒肺炎确诊患者有密切接触史 2) 发热超过 37.5℃并且具有呼吸道症状，发病前 14 天之内有新型冠状病毒肺炎流行地区的旅行史或者居住史 3) 发热超过 37.5℃并且具有呼吸道症状，发病前 14 天之内与具有新型冠状病毒肺炎流行地区的旅行史或居住史的人有密切接触史 4) 具有发热、呼吸道症状等疑似传染病的症状，医生基于医学常识判断需要进行重症医疗介入，并且不能立即诊断为特定传染病（与根据第 14 条第 1 项厚生劳动省法令规定的疑似病例相当），需要鉴别新型冠状病毒肺炎 在 1-4 之外，满足以下任意一项，医生判断疑似新型冠状病毒肺炎： • 发热超过 37.5℃并且具有呼吸道症状，怀疑具有需要住院治疗的肺炎（特别是高龄或者具有基础疾病的患者，应积极考虑） • 检测出其他常见呼吸道传染病病原体，但是治疗效果欠佳甚至症状加重，应考虑新型冠状病毒肺炎 • 根据医生的综合判断，怀疑新型冠状病毒肺炎

(2020 年 5 月 13 日修订)

表 3-3 密切接触者的定义
在“患者（确诊病例）”具有传染性的时间内（发病前 2 天起）与其有接触的，满足以下条件者： • 与患者（确诊病例）同居或者有长时间接触（包括车内、飞机内等）者 • 在没有防护措施的情况下对患者（确诊病例）进行看诊、护理或者陪护者 • 直接接触患者（确诊病例）的气管分泌物或者体液等污染物的可能性较高者 • 其他：手能接触到的距离（1 米左右）之内，在没有适当的防护措施下与“患者（确诊病例）”接触 15 分钟以上，根据周边环境、接触状况等综合判断患者感染的可能性。

(2021 年 1 月 8 日修订)

2. 病原学诊断

正在开发 COVID-19 的检测诊断方法，检查方法及适用的标本等信息今后亦会发生改变。详情请参考《新型冠状病毒肺炎（COVID-19）病原学检查指南》。

【检查种类】

1) 核酸检测

扩增 SARS-CoV-2 特异性 RNA 基因序列并进行检测的方法。敏感性高但缺点包括检测时间较长（1~5 小时）、需要专用机器及熟练的技术人员而且费用较高等。

〈实时 PCR〉因可以比较和推测病毒的拷贝数所以可靠性比较高。

〈LAMP，TMA 法等恒温核酸扩增法〉使用简单的机器即可完成检测，与实时 PCR 相比敏感性较低但所需反应时间可缩短至 35~50 分钟。通过检测反应后生成物的浑浊度及荧光强度的仪器，会因标本种类的不同而出现假阳性。

2) 抗原检测

- 抗原检测（定性法，定量法）是检测 SARS-CoV-2 蛋白的方法。
- 抗原定性检测可用于有症状患者（发病起 9 天之内）的确诊。
- 随着新药的研发，对具有重症危险因素的患者进行早期诊断变得越发重要。由于抗原定性检测是一种简单、迅速的检测手段，因而应考虑积极地使用。
- 抗原定量检测可以确定抗原的数量且检测特异性也很高。也可以检测无症状者的唾液。

表 3-4 各类检查的特征

新型冠状病毒感染时的各种检查										
检查对象		PCR检查			抗原检查（定量）			抗原检查（定性）		
		鼻咽拭子	鼻腔	唾液	鼻咽拭子	鼻腔*2	唾液	鼻咽拭子	鼻腔	唾液
有症状者（包括消失）	有症状起9天之内	○	○	○	○	○	○	○	○	○ *3
	有症状起10天之内	○	○	— *5	○	○	— *5	△ *4	△ *4	— *5
无症状者		○	○	○	○	— *6	○	— *6	— *6	— *5

*1: 该表总结实行政检查时所推荐的项目。

*2: 虽然还需要商榷，但属于可行的标本。

*3: 需注意仅适用于已得到应用唾液标本许可的商品。

*4: 虽可以使用，但阴性时推荐基于临床表现来判断，如有需要进行核酸检查或抗原定量检查。（△）

*5: 不推荐。（—）

*6: 虽不推荐用于确诊，但可用于在传染扩散地区的医疗机构、养老院等大范围内实施筛查。但是，即使结果为阴性也需继续实施预防传染措施。另外，如果结果为阳性，在医生的判断下应按需实施核酸检查或抗原定量检查。需要注意，在感染扩大地区及养老院之外的发病率较低的情况下筛查的阳性准确率会降低。实施筛查的目的并非确诊，而是为了降低感染的风险。

*详情请参照《国立传染病研究所等，新型冠状病毒肺炎（COVID-19）病原检查的指南・第 5.1 版》

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000914399.pdf>)

3. 血清学诊断

SARS-CoV-2 抗体检测并非行政检查，并未用于确定诊断。另外，在日本国内并未批准任何应用于体外诊断的检测试剂盒，目前均为科研试验用试剂盒。另外，根据国立药品食品卫生研究所使用患者血清（标准品）进行的统一性能评价测试结果表明，2020 年 10 月流通于日本国内的抗体检测试剂盒（共 57 种）可以检测出针对 SARS-CoV-2 的抗体。

WHO 并未推荐单独实施以诊断为目的的抗体检测，仅应用于流行病学调查。目前并没有统一的方法、利用抗体检测来评价对 SARS-CoV-2 是否产生免疫。今后有可能需要通过使用国际标准品来比较各种试剂盒的性能。

（参考）国立药品食品卫生研究所。关于新型冠状病毒肺炎抗体检测试剂盒的统一性能评价测试的报告（2021. 7. 14）

4. 报告

做出诊断的医生需立即向最近的保健所报告。自 2022 年 9 月 26 日起报告对象变更为以下 4 类：

- ① 65 岁以上
- ② 需要住院者^{*1}
- ③ 有重症危险因素，同时需要进行抗新冠药物治疗者^{*2}或者有重症危险因素，同时由于感染新冠而需要吸氧者
- ④ 孕妇

^{*1} 也包括即使诊断时不需要立即住院，医生判断有基础疾病因而有可能需要住院的情况。

*2 抗新冠药物治疗的范围如下。

- 1) 卡西瑞单抗 / 伊德维单抗
- 2) 糖皮质激素
- 3) 索罗维单抗
- 4) 托珠单抗
- 5) 尼马曲韦 / 利托那韦
- 6) 巴瑞克替尼
- 7) 莫纳皮拉韦
- 8) 瑞德西韦

此外，变更之后，由医疗机构诊断的 COVID-19 患者数及在健康随访中心登记并自行报告的感染人数都将汇总至 HER-SYS 系统，从而继续掌握总感染人数。由于限制了报告对象，难以像目前这样继续掌握感染动向，各界担心因此会影响各地区的感染措施，所以目前依旧每天统计和公布感染总人数及不同年龄组分层情况。（详情请参考厚生劳动省事物联络《关于迈向和新冠共存的新阶段后对全数据报告的更改》（2022. 9. 12 令，2022. 9. 27 更新）。）

【怀疑二次感染时的注意事项】

众所周知，COVID-19 康复之后 PCR 检查依旧会持续呈现阳性。对韩国解除隔离后 PCR 再次阳性的 226 例病例的分析表明，阳性持续时间从发病起平均 44.9 天，最长 82 天。与这些再次阳性的病例有密切接触的 790 人均未发生感染，说明再次阳性并没有传染性。

在既往确诊过 COVID-19 的患者中，出现 PCR 检查二次阳性时，根据感染之后经过的时间、再次阳性时的症状、PCR 检查的 Ct 值等综合判断。如果考虑源于既往感染，则可以与保健所商讨是否需要报告。

【关于新型冠状病毒肺炎死亡证明报告标准】

在尸检时，如重新疑似 COVID-19，或已确诊因 COVID-19 而死亡时，则不仅限

于上述四种情况，均需立即向最近的保健所报告。即使死因并非 COVID-19，如果确诊感染 SARS-CoV-2 时也应当报告。

另外，COVID-19 的患者（包括无症状病原携带者）如出现住院出院、转为重症、病情好转、死亡等情况，也需尽快通过上传至 HER-SYS 系统来向保健所报告。尤其是并非由于 COVID-19 死亡时也需报告（在 HER-SYS 内可以选择是由于 COVID-19 死亡还是由于其他原因死亡）

◆引用・参考文献◆

- [89] 氏家無限ほか. 新型コロナウイルスの PCR 検査が退院後に再陽性となった 4 例の報告. 感染症学誌 2021.
- [90] 国立感染症研究所ほか. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第 5.1 版. 2022. 3. 17.
- [91] KCDC. Findings from investigation and analysis of re-positive cases, 19 May 2020.
- [92] To KK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis 2020.
- [93] Vivek G, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. Clin Infect Dis 2020.

第四章 临床分型及管理

如下对重症度分类及各级别管理进行说明推荐病情有较高恶化风险患者及中重度感染患者住院治疗，其他无症状感染者及轻度感染者居家隔离并进行自我健康管理，或集中隔离疗养（国情不同）。当患者激增时，根据官方的判断，将重点安排部分患者（风险极高等）入院治疗。本指南以住院治疗为中心进行说明。

1. 重症分类

1. 重症度分类（医疗工作者评价标准）

重症度	氧饱和度	临床表现	诊疗重点
轻型	$SpO_2 \geq 96\%$	无呼吸系统症状或仅有咳嗽、无呼吸困难；无肺炎表现	大部分会自然缓解，也有急剧恶化的可能性
中型I 无呼吸衰竭	$93\% < SpO_2 < 96\%$	有呼吸困难，伴有肺炎表现	住院治疗，密切观察 注意低氧血症不伴呼吸困难的 患者 处理好患者的紧张焦虑的情绪
中型II 有呼吸衰竭	$SpO_2 \leq 93\%$	需吸氧	推断呼吸衰竭的原因 考虑转诊至上级医院
重型		需转入ICU或需呼吸机支持治疗	可将重症肺炎分为L型和H型 L型：肺顺应性好，增加肺通气量； H型：肺水肿，考虑导入体外膜肺 氧合（ECMO） 由L型向H型转变的过程很难判断

- 由于 COVID-19 的致死原因，多数为呼吸衰竭，因此以患者的呼吸系统的症状（尤其是呼吸困难）及血氧饱和度为作为标准对重症度进行分类。
- 推荐测定 SpO_2 以客观判断血氧饱和度。
- 呼吸衰竭的定义是 $PaO_2 \leq 60\text{mmHg}$ ，相当于 $SpO_2 \leq 90\%$ ，由于实际测量时约有 3% 的误差，因此设定为 $SpO_2 \leq 93\%$ 。

- 为确定有无肺炎，在保证能够预防院内感染的前提下，推荐做胸部 CT 检查。
- 当依据血氧饱和度与临床表现划分的重度有差异时，取重症度较高的分类结果。
- 重症肺炎的定义遵从日本厚生省的标准，此处的重症度分类与中国及美国 NIH 的分类有所差异。
- 此重症度分类的是新冠肺炎是否需要医疗介入而进行的分类。对于是否需要入院治疗，即使有一些轻症患者，如果全身状态不佳也应该酌情判断。



图 4.1

- 中和抗体药物因为供应不稳定，只针对感染暴露前的预防使用。
- 需综合考虑病期长短，疫苗接种与否，恶化风险因子，并发症等，对于重度进行反复评价。
- 根据基础疾病，患者意愿，所在地区的医疗体制的情况，进行个体化治疗。
- 药物疗法中仅记载了适用于 COVID-19 及其合并症的药物（日本国内认证药物）。详细使用方法请参照药品使用说明书等。

【老年人的注意事项】

奥密克戎毒株的流行，老年人住院时往往会有以下这些问题。

- 身体虚弱（还未达到需要护理的健康状况）在住院后有恶化的趋势（住院时间

越长影响越大)。

- COVID-19 容易诱发吸入性肺炎，或者现有疾病恶化
- 由于生活环境的变化，容易导致跌倒，增加骨折的风险
- 对于陌生环境的心理影响

除了确保住院治疗外，选择能够提供加强护理的疗养场所，以及对疗养系统提供充足的支持也必不可少。如果养老院等场所出现阳性患者，需要有派遣控制感染和维持业务团队的支援体制。

此外，由于隔离导致运动量和活动量趋于减少。即使在隔离期间，尽可能从早期开始实施以维持功能为目标的康复治疗。关于如何向 COVID-19 患者提供康复医疗的问题请参考日本康复医学会编制的《日本康复医学会感染控制指南（包括 COVID-19）》（2022. 2. 21）。

〈参考〉

- 高齢者における新型コロナウイルス感染症の療養の課題について．第 79 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資料．
- 厚生労働省事務連絡 現下の感染状況を踏まえたオミクロン株の特性に応じた検査・保健・医療提供体制の点検・強化について．2022. 7. 5.
- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する理事長声明．第 80 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資料．
- 日本リハビリテーション医学会．日本リハビリテーション医学会感染対策指針（COVID-19 含む）．2022. 2. 21. <https://www.jarm.or.jp/guideline/index.html>

2. 轻症

- 多数患者无需特殊治疗，可自然痊愈。
- 根据需要，口服退热药或镇咳药等进行对症治疗。如进食及饮水无障碍，一般不需要输液。
- 就诊时，判定为轻症的患者，亦有起症两周内突然病情恶化的情况，其通常伴有低氧血症的恶化。
- 部分患者，无论病情进展与否，都无呼吸窘迫的症状。尽量定期检测指尖血氧饱和度。
- 发病早期（5~7 天以内）且有恶化风险因子的患者，可口服抗病毒药物，不能使用其它药物时再考虑抗体中和类药物（可能对奥密克戎毒株效果欠佳）。
- 接种两次疫苗的患者，虽然降低了恶化风险，但是对于有风险因子且临床病情或有恶化趋势的患者，可考虑药物治疗。（有重症化风险因子患者，如果有症状加重的可能性可以考虑使用药物治疗）
- 集中隔离疗养及居家疗养 • 自我健康检测时，应与患者说明身体不适时的就诊细则（何时就诊，怎样就诊等）。
- 即使是轻症患者，自发病前开始均可能有传播性，应尽量避免与人接触。若有同居家人，应指导其将生活空间区分开，佩戴口罩，积极洗手。

3. 中症

中症患者原则上需要住院治疗。为防止病情恶化，在进行瑞德西韦等药物治疗的同时，于早期开始氧气疗法。住院治疗期间，应对患者的焦虑不安亦很重要。

【中症 I（无呼吸衰竭）】

- 静养，保证营养。注意水分摄入，谨防脱水。
- 身体体征及指尖血氧饱和度（SpO₂）每日测量 3 次。部分患者即使低氧血症恶化，也不伴有呼吸窘迫的症状。
- 有恶化风险因子的患者，尤其是未接种疫苗的患者，要注意病情进展。
- 吸烟者需戒烟。
- 血、尿常规，血生化，血清，凝血，血培养等检查按需送检。淋巴细胞降低，CRP，铁蛋白，D-D 聚体，LDH，KL-6，IFN- λ 3 等指标上升为病情恶化或预后不良的预测因子。
- KL-6 值与肺损伤程度以及炎症程度相关，亦能反映肺的换气功能。是反映肺部病变进展的指标之一。
- 若根据血液检查及肺部影像检查，怀疑合并细菌感染时，追加痰检，开始抗菌药物的经验性治疗。
- 对发热，呼吸症状及基础疾病进行对症治疗。
- 考虑投用瑞德西韦。发病早期（5~7 天以内）且有恶化风险因子的患者，考虑口服抗病毒药物，投用抗体中和类药物。

- 现在，对于无需氧气治疗的患者，不一定需要激素治疗。与重度判定为中症 II 以上的患者相对比，轻症患者使用激素治疗并不改善预后，甚至有恶化病情的可能。但是，长期服用激素类药物的患者无需停药。

【中症 II（有呼吸衰竭）】

- 由于伴有呼吸衰竭，因此需要氧气治疗。为查证呼吸衰竭的原因，在氧气治疗前应进行动脉血气检查（ PaO_2 ， PaCO_2 ）。另外，根据需求，可考虑转至配有呼吸机及 ECMO 的医院。
- 肺部浸润影扩大等病情急剧恶化时，应尽快开始激素治疗，亦可考虑使用瑞德西韦。亦可使用巴立替尼或托西珠单抗（请参照【5 药物治疗】）
- 中症 II 以上的患者，激素治疗可以改善预后，强烈推荐使用。地塞米松 6mg/天，连续使用 10 天。同等药价换算其他药物，泼尼松龙 40mg，甲基泼尼松龙 32mg。但是，激素冲击疗法的有效性及安全性尚不明确。
- 有报告显示，瑞德西韦与糖皮质激素合用时，先投用瑞德西韦或与同时投用效果较好。
- 通常，经鼻吸氧（ O_2 5L/min）或面罩吸氧（ O_2 5L/min），维持 $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ 。

*注：经鼻吸氧时，为抑制气溶胶传播，应佩戴外科口罩。

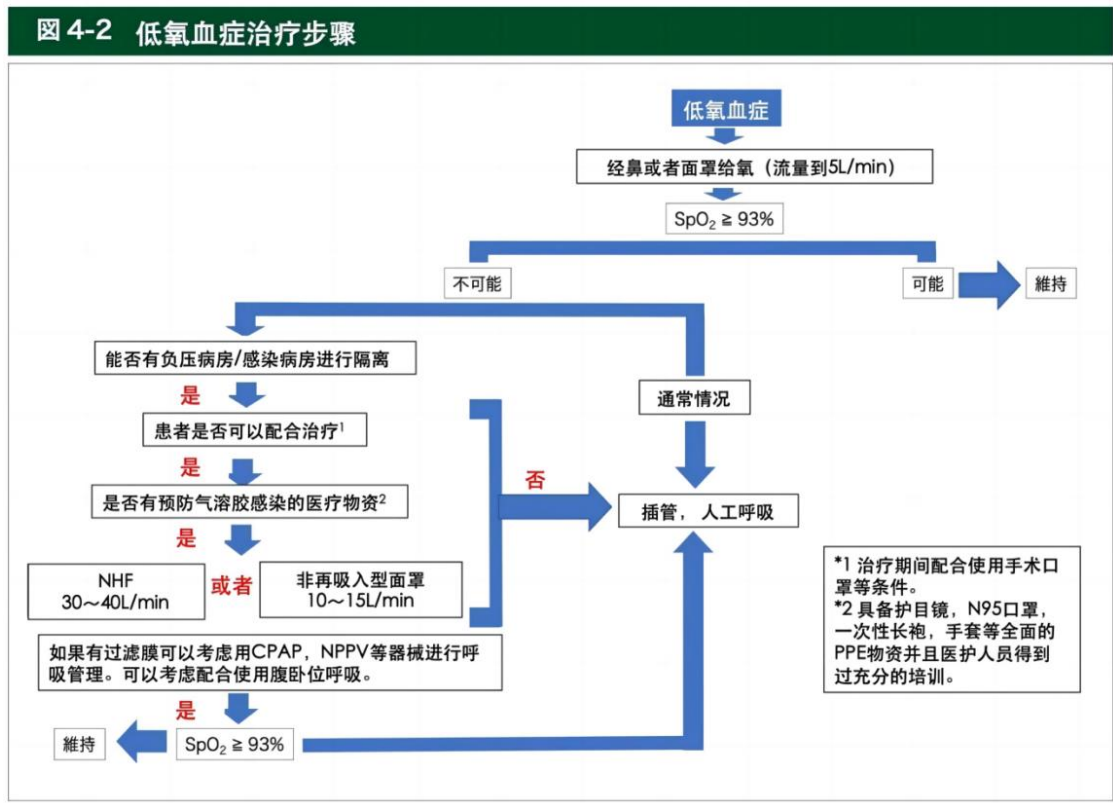
- 面罩吸氧依旧无法维持 $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ 时，根据激素疗法及瑞德西韦的效果，考虑是否使用呼吸机支持治疗。

*注：在此阶段，高流量吸氧（HFNC: High-Flow Nasal Cannula），非再吸入型面罩（10~15L/min），必要时考虑使用清醒俯卧位治疗等体位管理。因气溶胶传播有诱发院内感染的风险，因此推荐于负压单间或感染病房内使用。若错过气管插

管时机将会恶化诊疗结果，要十分注意。（具体参照第 6 章《院内感染对策》）

正在使用 CPAP 的睡眠呼吸暂停综合征的患者，若具有感染传播性，应使用无呼气阀的面罩（Non-Vent Mask）或呼吸阀与面罩之间有 HEPA 过滤器的面罩，或采用可经鼻吸氧的 CPAP 机器进行治疗。另外，使用高流量吸氧后，患者呼气末压力仍不足或者肺泡换气量仍不足的时候，考虑使用上述带有过滤器的 CPAP/NPPV 机器。对于可配合治疗的患者，原则上要入住负压病房或者感染病房。当面罩与患者面部不契合时，面罩周围会有漏气现象，吸气时压力上升，由 NPPV 及 CPAP 飞散出气溶胶的概率很高，要注意环境污染。使用头盔式吸氧面罩时，要求使用医院具有相关资质及经验。不管使用哪一种机器，都需要注意院内感染的管理。

- 注意并发血栓，定期测定 D-D 聚体等，亦可考虑使用抗凝治疗。
- 注意并发细菌性肺炎，ARDS，败血症，心肌损伤，急性肾损伤，消化道出血等。



4. 重症

1) COVID-19 重症肺炎的特征

- COVID-19 肺炎分为 L 型（相对轻症）及 H 型（重症）两类。
- 尽管哪一种都需要高 PEEP，但呼吸疗法及镇静方式有所不同。
- 一部分 L 型可进展为 H 型，但是由 L 型向 H 型转变的过程很难判断。
- 妥善的治疗，需要重症医学的专门知识及监护体制。
- 不属于这两种分型的患者，需考虑个体化治疗。

L 型  H 型

病理	- 肺总容量正常，肺顺应性正常 (Low elastance) - 肺通气-血流比例失调引起的低氧血症 (Low V/Q ratio) - 无肺水肿 (Low Lung weight) - 不含有需肺复张的肺内非充气组织 (Low Lung recruitability)	- 肺总容量因肺水肿减少，肺顺应性降低 (High elastance) - 肺内分流增加引起的低氧血症 (High right-to-left shunt) - 有肺水肿，重度 ARDS (High Lung weight) - 含有可复张的肺内非充气组织 (High Lung recruitability)
治疗	- 无需限制潮气量 - 俯卧位治疗有效 - 通气量过大会引起肺损伤，为限制通气量，可使用镇静剂及肌松剂	- 需限制潮气量 - 俯卧位疗法有效 - 一般有治疗抵抗性，转至有 ECMO 的医院

- Gattinoni L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? Intensive Care Med 2020.
- Bos DJL, et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. Lancet Respir Med 2021.

2) 气管插管技术

密切留意患者突发呼吸窘迫的状况，将拥有丰富气道管理经验的医疗工作者（急救科专门医师，重症医学科医师等）纳入至治疗团队。此外，气管插操作管有气溶胶传播的风险，应带面屏或护目镜，为预防空气传播，应带 N95 口罩。另外，为降低气溶胶传播的风险，插管前给予足够的氧合，此后连续投入镇静，镇痛及肌肉松弛类药物，跳过面罩换气的步骤，选择迅速导入型气管插管（RSI）。并且，选择比直视下插管更与患者保持距离的经喉头镜插管。

3) COVID-19 重症肺炎的呼吸支持策略

① 基本战略

- 减少 ARDS 时的肺损伤
- 在有地域医疗保障的前提下，尽量选择对周围环境污染最小的呼吸支持疗法

② 肺保护通气策略

- 限制气道平台压力
- 限制换气压：平台压及 PEEP 的差值保持的 14cm H₂O 以下
- 允许 PH≥7.25 的高碳酸血症（即允许性高碳酸血症）
- 根据肺炎分型选择潮气量
- 根据肺炎分型设定 PEEP
- 若有过度的自主呼吸，考虑使用肌松剂

③ 考虑院感的同时选择呼吸支持疗法

- 第一选择：低流量吸氧
- 不使用高流量吸氧及无创正压通气
- 若能测定食道压，在食道压振幅>15cm H₂O 时，尽可能尽快插管

- 呼吸机的送气口及排气口要装配细菌净化过滤器
- 在进行气道吸引时应采用封闭式气道吸引装置
- 尽量不要采用气溶胶传播风险较高的操作

④ L 型患者的呼吸机使用方法

- 按照 ARDS 的标准设定通气模式或会造成肺损伤 (VILI)
- 对于低氧血症, 调高 FiO_2 , 设置所需的最低 PEEP 参数
- 对于高碳酸血症, 增高潮气量进行调节
- 不需要进行肺复张操作
- 气管插管后需要深度镇静
- PEEP 设定在 8~10cm H_2O
- 上诉治疗方案不奏效时, 采取俯卧位通气疗法

⑤ H 型患者的呼吸机使用方法

- 按照重度 ARDS 的治疗方案治疗
- 使用较高的 PEEP (10~14cm H_2O)
- 俯卧位通气疗法有效
- 若出现人机对抗, 可考虑使用 ECMO

⑥ 由 L 型向 H 型转变

- L 型可能急速转变为 H 型
- 若能测定食道压, 便可观察判断 L 型向 H 型的转变
- 目前没有可预测分型转变的生物标记因子

〈参考〉

- 日本集中治療医学会 HP https://www.jsicm.org/news/upload/COVID&MVstrategy_ECMOnet_v2.pdf
- ビデオ教材 <http://square.umin.ac.jp/jrcm/news/news20200415.html>

4) 体外膜肺氧合 (ECMO)

是否需要使用 ECMO，需要综合考虑，慎重判断。在经验不丰富的机构，需在专家的指导下进行。ECMO 开始前，需经过合适的呼吸支持疗法，注意不要错过导入 ECMO 疗法的时机。

即使导入 ECMO 治疗，也会出现重度肺纤维化，而不得不撤去 ECMO。导入前需签署知情同意书。另外，ECMO 的禁忌及非适应症为：不可逆的基础疾病，晚期癌症，慢性心力衰竭，慢性呼吸衰竭，合并其他重度慢性脏器衰竭等。

此外，插管的选择，人工肺・泵的选择，管路内压力检测，ECMO 装置中呼吸机参数设定，ECMO 的撤离・DNAR，因需要长期安定的管理，具体事宜不明确时，请咨询「NPO 法人 ECMO net」（专用热线电话号码及邮箱地址参照相关学会会员页面）。

密歇根大学的 Barbaro 等，将 The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) 注册处登记的 36 个国家，213 家医疗机关，自 2020 年 1 月 16 日开始至 5 月 1 日的 1035 例 16 岁以上导入 ECMO 疗法的 COVID-19 患者进行分析。结果显示，ECMO 导入后 90 天内的院内死亡率为 37.4% (95%CI 34.4~40.4)，最终转归为死亡或者出院的患者为 968 例，死亡率为 39%。另外，使用 V-V ECMO 的 ARDS 患者，在 ECMO 导入后 90 天内院内死亡率为 38.0% (95%CI 34.6~41.5)。以数据作为支持，COVID-19 的 ECMO 治疗效果与 COVID-19 流行前的 ECMO 治疗效果相同。但是，在 2020 年 5 月 2 日至 12 月 31 日期间（包括日本在内的 41 个国家，349 家医疗机关）的院内死亡累计发生率，初期导入组（2824 例）中为 51.9% (95%CI 50.0~53.8)，后期导入组（806 例）中为 58.9% (95%CI 55.4~62.3)，出现了恶化。

日本境内，由 2022 年 3 月 20 日「NPO 法人 ECMO net」发布的报告显示，接

受 ECMO 治疗的患者为 1267 例，其中撤离 ECMO 的患者有 796 例，死亡 451 例，ECMO 治疗中患者为 20 例（网罗全日本的病例）。年龄在 50~59 岁的患者最多，其次为 60~69 岁，其次为 40~49 岁。另外男性患者为女性患者的 4 倍。ECMO 导入前 PEEP 值中， $9 < \text{PEEP} \leq 12$ 居多，在此分组中，病情改善比例为 62%。ECMO 导入前的 PF 比中， $50 < \text{PF 比} \leq 99$ 居多，在此分组中，病情改善比例为 65%。另外，ECMO 的治疗天数中，改善组中治疗天数的中间值为 11.0 天，死亡组中治疗天数的中间值为 21.0 天。

5) 血液净化疗法

多脏器衰竭进展的初级阶段，可期待使用血液净化治疗来降低过度的炎症反应。（使用配有吸附细胞因子等炎性介质功能的滤器的 CRRT 或 PMX-DHP），日本国内对此正在进行临床研究。

日本透析学会・日本透析医学会・日本肾脏学会联合委员会共同统计，截止 2022 年 3 月 18 日，全国累计透析中感染 COVID-19 的患者 5471 名，其中导入 ECMO 21 人，使用呼吸机 244 人，氧气疗法 1367 人），其中死亡患者数为 519 人。

进行血液净化治疗时需注意预防感染。另外日本环境感染学会发表的「关于医疗机关应对新型冠状病毒感染指南・第 3 版」中，亦记载 COVID-19 患者的透析废液按照 HBV，HCV，HIV 的章程进行处理。

6) 血栓治疗方案

- 重症感染及呼吸衰竭，是深静脉血栓的中度危险因子。
- 此外，推测 COVID-19 患者，将诱发细胞因子风暴及血管内皮损伤，同时导致血凝亢进与纤溶抑制。

- 肥胖、静卧，D-D 聚体上升至正常值的 3～4 倍以上的情况，推荐使用肝素抗凝疗法（低分子肝素在适应症之外）。
- 普通肝素的预防投用量尚不明确，由少量（10000 单位/天）开始使用。监测 APTT 与血小板数量。

〈参考〉

- 日本静脈学会ほか．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針 Ver. 3, 2021. 10. 5.
- 日本脳卒中学会・日本血栓止血学会．COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 3 版，2021. 10.

【参考】疫苗接种诱发的血小板减少性血栓症

(TTS: thrombosis with thrombocytopenia syndrome)

新型冠状病毒肺炎疫苗，尤其是腺病毒 SARS-CoV-2 疫苗接种后（4～28 天），极少数（10 万人中 1～11 人）会发生重度的血栓症。女性中大多数（约 80%），会于脑静脉及内脏静脉中生成血栓，为其发病特点之一。血液检查中会出现血小板减少，D-D 聚体升高，抗血小板第 4 因子抗体（ELISA）阳性等异常。因此，病名记载为血小板减少性血栓症（TTS）的情况较多，准确的医学专有名词尚未统一。例如肝素诱发自身免疫性血小板减少症。另外，大量注射免疫蛋白疗法（保险适应症外）或有效果。抗凝疗法时，尽量避免使用肝素，可使用阿加曲班，直接作用型口服抗凝药物（保险适应症外）等。

5. 孕产妇的管理

- 感染 COVID-19 的孕妇多数为无症状或者轻症，一部分于妊娠后半段恶化，造成胎死腹中或危及患者本人生命的情况。不仅是 δ 株如此，奥密克戎株亦是如此。
- 对无症状或轻症的，居家疗养或集中隔离疗养的孕妇进行上门诊疗，在线诊疗等远距离治疗的医生，需要确认患者的呼吸状态，心率，呼吸频率及其变化，以便确认有无疑似出现病情急性恶化的症状；亦应确认有无产科异常体征。若有条件，可以使用指尖脉搏测量仪来测量指尖血氧饱和度，若 SpO_2 持续低于 95% 应尽快联系医生。此外，无论是在妊娠的哪个时期，若出现性器出血，持续性、周期性的腹部紧绷感及子宫收缩感，破水，胎动减少等情况，应与为自己产检的产科医联系，与其直接交流，获取医疗指导。
- 随诊的产科医生，若接到了感染 COVID-19 的孕妇关于上诉病情的联络，需尽快与本地区 COVID-19 相关围产期医疗团队进行合作，紧急将产妇搬运至能够接受到妥善医疗诊察及治疗的医疗机关，或者遵从所在医院的指示。若为内科等非妇产科专门的医生诊察时，在留意产科异常症状的同时，参照日本妇产科学会・日本妇科学会与 2021 年 8 月 23 日发表的文章中记载的症状、体征、检查结果，若发现异常，与本地区产科医生会诊，商谈患者住院治疗等事宜。
- 感染 COVID-19 的孕妇，不一定必须要在产科进行管理，作为 COVID-19 感染者，可入住内科病房，对于孕妇来讲，呼吸频率及心率升高是妊娠期的代偿现象，要注意这些体征的动态变化。另外，需要保证孕妇的指尖血氧饱和度在正常区间（ SpO_2 95%以上）。胎儿的分娩时期，分娩方法，对于产妇的药物治疗等，需要与妇产科医生及儿科医生密切联系商讨。

- 针对感染 COVID-19 的孕妇分娩的新生儿的临床管理，分娩后，母亲需马上与新生儿隔离，(对新生儿)实施 PCR 检查，若两次均为阴性，则新生儿不被判定为密接。以上为 2021 年 8 月 10 日日本妇产科学会・日本妇科学会・日本新生儿育成学会联名发表的见解。

〈参考〉

- 日本新生儿育成医学会「新型コロナウイルス感染症に対する出生後早期の新生児への対応について（第 4 版）. 2020. 10. 29.
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会・日本新生儿育成医学会 連名「新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 第 5 波 医療体制の ひっ迫に際しての妊婦のコロナ感染症に対する対応のお願い（続報）」(2021 . 8. 10)
- 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 連名「自宅や宿泊療養施設（ホテル等）の新型コロナウイルス感染妊婦に関する対応について」（2021. 8. 23）

◆引用・参考文献◆

- [94] 伊藤正明, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版)
- [95] 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班. COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸管理と ECMO 管理: 基本的考え方. 日本集中医誌 2020. ・ 日本環境感染学会. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 4 版, 2021.11.22.
- [96] 日本救急医学会, 日本集中治療医学会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations【第 4.2 版】2022.2.9.
- [97] Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020. ・ Barbaro RP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. Lancet 2020.
- [98] Barbaro RP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international
- [99] Extracorporeal Life Support Organization Registry. Lancet 2021.
- [100] Katagiri D, et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. J Clin
- [101] Apher 2021.
- [102] Li J, et al. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. Eur Respir J 2020.
- [103] Mozaffari E, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital
- [104] all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. Clin Infect Dis 2021.
- [105] NIH. Coronavirus diseases 2019 (COVID -19) treatment guidelines. 7 Feb 2022.
- [106] Ronco C, et al. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. Lancet Respir Med 2020.
- [107] Sato R, et al. A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. Glob Health Med 2020.
- [108] Tachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020.
- [109] WHO. COVID-19 Clinical management Living guidance. 23 Nov 2021.
- [110] WHO. Corticosteroids for COVID-19. 2 September 2020.
- [111] WHO. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. 13 Aug 2020.

[112]Wong CKH, et al. Optimal timing of remdesivir initiation in hospitalized COVID-19 patients administered dexamethasone. Clin Infect Dis 2021.

第五章 药物治疗

1. 基本用药原则

1. COVID-19 中，主要病理生理学机制是发病后数天内的病毒增殖，以及此后 7 天左右引发的宿主免疫炎症反应。因此，在发病早期给予抗病毒药物或中和抗体药物，在发病 7 天以后中症或者重症的患者给予抗炎药物显得很重要。在此，轻症指没有合并肺炎，无需吸氧；中症是指合并肺炎或血氧饱和度低于 94%（室内空气）或需要氧疗；重度是指要进入 ICU 或需要机械通气或需要 ECMO（体外心肺循环）。
2. 对无重症化危险因素的轻型病例，一般不推荐药物治疗。对于未经过 PCR、抗原检测等确诊 COVID-19 的患者，不推荐药物治疗（对密切接触有症状的患者在一定条件下允许使用 Ronapreve®（卡西瑞单抗/伊德单抗；casilibimab/imdevimab）。
3. 主要的重症化危险因子包括（年龄 65 岁以上、恶性肿瘤、COPD 等慢性呼吸系统疾病、慢性肾病、糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病、脑血管疾病、肥胖（BMI>30kg/m²）、吸烟、实体器官移植后的免疫缺陷、妊娠晚期、使用免疫抑制/调节药物、HIV 感染（控制不良）、AIDS、慢性肝病、镰状细胞性贫血、地中海贫血等）。如果重症化危险因素较多，即使是轻症也应考虑药物治疗。详细信息请参阅每种药物说明。

表 5-1. 有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 的 COVID-19 患者的治疗药一览 (截止2022年8月)

商品名	Xevudy®	Ronapreve®	Evusheld®	Veklury®	Lagevrio®	Paxlovid®
一般名	索罗维单抗 Sotrovimab	卡西瑞单抗/伊德单抗 Casirivimab/Imdevimab	替沙格韦单抗/西加韦单抗 Tixagevirinab/cilgavimab	瑞德西韦 Remdesivir	莫纳皮拉韦 Molnupiravir	尼马曲韦/利托那韦 nirmatrelvir/ritonavir
给药方式	静脉滴注	静脉滴注	静脉滴注	静脉滴注	口服	口服
用药时间	1次	1次	1次	3日 (轻症)	5日	5日
适应症	有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 患者	有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 患者	有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 患者	有重症化风险的轻症患者	有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 患者	有重症化风险的轻症 ~ 中症 I 患者
用药时机 (有症状起)	5-7 日以内	7 日以内	7 日以内	7 日以内	5 日以内	5 日以内
给药量	一次500mg	一次600mg	一次300mg	首日200mg 此后100mg	800mg1日2次	300/100mg, 1日2次
年龄体重限制	12岁以上, 40kg以上	12岁以上, 40kg以上	12岁以上, 40kg以上	12岁以上, 40kg以上	18岁以上	12岁以上, 40kg以上
肾功能调整	不要	不要	不要	不要 (肾功能损害时注意)	不要	eGFR 30-60mL/min 150/100mg; eGFR < 30mL/min不推荐使用
孕妇/哺乳	可	可	可	可	禁忌, 服用时或服用后需要避孕4天	可
Omicron 是否有效	△	△	△	○	○	○
减少入院/死亡的 相对风险*	85 % ⁴⁹⁾	70 % ²⁴⁾	50.5 % ³⁵⁾	87 % ¹⁷⁾	30 % ⁵⁰⁾	89 % ⁵¹⁾
主要副作用	输液反应	输液反应	输液反应	肝肾功能不全, 寒颤	腹泻、恶心、头痛	味觉障碍、腹泻、高血压、肌肉痛 ⁵²⁾
其他注意事项	其他药物无法使用的情况下考虑对omicron株 (B.1.1.529/BA.4, 5)治疗					

表 5-2. 中症 ~ 重症的 COVID-19 患者的治疗药一览 (截止2022年2月)

商品名	Veklury®	Decadron®	Olumiant®	Actemra®
一般名	瑞德西韦Remdesivir	地塞米松Dexamethasone	巴瑞克替尼Baricitinib	托珠单抗Tocilizumab
给药方式	静脉滴注	静脉滴注/口服	口服	静脉滴注
用药时间	5 ~ 10天	10 天	14天	1天
适应症	中症 I (肺炎患者，有呼吸困难但不需要吸氧) ~	中症 II (需要吸氧的入院患者) ~	中症 II (需要吸氧的入院患者) ~	中症 II (需要吸氧的入院患者) ~
用药时机 (有症状起)	无	7天以内	入院后3天以内	7 天以内
给药量	首次200mg, 此后100mg, 1日1次	6.6mg 1日1次静脉点滴; 6mg1日1次口服	4mg 1日1次	8mg/kg
年龄体重限制	12岁以上, 40kg以上	如果不足40kg, 则0.15 mg/kg/日, 减少用药	18岁以上	18岁以上
肾功能调整	不要 (肾功能损害时注意)	不要	eGFR 30-60mL/min: 2mg; eGFR 15-30mL/min: 2mg 2天1次; eGFR <15 不推荐使用	不要
孕妇/哺乳	可	泼尼松龙: 40 mg/日	禁忌	可
Omicron 是否有效	○	—	—	—
减少入院/死亡的 相对风险*	45% (低流量吸氧患者71%) ⁶⁾	12% ³⁸⁾	38.2% ⁴²⁾	11.4% ⁴⁵⁾
主要副作用	肝肾功能损害、寒颤、输液反应	电解质紊乱、白血球增多	恶心、腹痛、LDL增高, 血脂增高	上呼吸道感染、肝功能损害、白血球减少
其他注意事项	对与插管或者需要高流量用氧的患者可能无效。	对不需要吸氧的患者不建议使用。	与瑞德西韦并用时 需要筛查结核等抗酸杆菌。	如果与激素一起使用需要间隔8小时以上。 需要筛查结核等抗酸杆菌。

2. 抗病毒药物

【瑞德西韦】 Veklury®, (Remdesivir, RNA 合成酶抑制剂)

根据五项针对中重度 COVID-19 的随机对照试验结果，瑞德西韦可能对已经机械通气或高流量氧疗的重症患者无效果。但从亚组分析看，它对未进展到前述重症的氧疗患者仍有效的。此外，根据日本临床试验的结果，它也可以用于中度 I 的患者。关于给药周期，除插管病例，低氧血症的 COVID-19 肺炎患者的 5 天治疗组和 10 天治疗组的疗效和副作用无差异；另外，在轻症肺炎患者的 3 组临床研究中亦未观察到显著差异，因此原则上建议给药 5 天，但应根据患者的实际情况而定。

此外，在一项针对发病 7 天内有恶化危险因素的轻度、中度 I 型的 COVID-19 患者进行的随机对照试验 (PINETREE) 中，接受瑞德西韦 3 天治疗的组别优于安慰剂组。与 COVID-19 相关的住院或死亡例数减少了 87%。基于这些结果，瑞德西韦的适应症扩大到有恶化危险因素的轻症患者（参见表 5-1）。

[给药方法和剂量]

成人和体重 40 公斤以上的儿童的瑞德西韦常用剂量为，第一天一次静脉滴注 200 毫克，第二天及以后每天一次静脉滴注 100 毫克。通常对于体重大于 3.5 公斤且小于 40 公斤的儿童，瑞德西韦应在给药的第一天以 5mg/kg 的剂量静脉滴注给药，从第二天开始以 2.5mg/kg 的剂量静脉滴注给药。总疗程最长不要超过 10 天。

将瑞德西韦加入生理盐水中，在 30~120 分钟内静脉滴注。

应在 SARS-CoV-2 感染症状出现后立即开始给药，给药不超过 3 天。对于 SARS-CoV-2 引起的肺炎患者，原则上给药不超过 5 天，如果未观察到症状改善，给药不超过 10 天。

儿科患者的药代动力学尚未知。值得注意的是，日本批准的儿童患者的用法和剂量是基于使用生理学药代动力学模型的模拟决定的。

如果判断获益大于风险，也可以用于孕妇。

[给药注意事项]

- 1) 由于可能出现肝功能损害，给药前后应定期检查肝功能，密切监测病情。
- 2) 由于可能发生包括输液反应和严重过敏反应在内的超敏反应，应严密监测患者，如发现异常，应立即停药并采取适当措施。此外，为了避免上述事件，应考虑缓慢给药。

[对肾功能不全患者的给药]

对严重肾功能不全患者，因本药的添加物碘丁基醚- β -环糊精钠有引起肾小管损伤的风险，不推荐使用本药。但如果判断获益大于风险的话也可以使用本药。据日本透析治疗医师会、日本透析治疗学会和日本肾脏病学会报道，迄今（截至 2022 年 2 月 17 日）至少有 524 名透析患者接受了瑞德西韦治疗。

瑞德西韦对透析患者疗效证据有限，但通常被认为耐受性良好。半衰期约为健康成人的两倍，首次给药后的血药浓度峰值约为健康成人的三倍（其代谢物 GS-441524 则为六倍）。血液透析可将 GS-441524 的血液浓度降低至约 50%。使用中，曾有无需首剂加量，在透析前 4 小时给予 100mg，最大 6 剂用药的报道。

据日本透析治疗医师会、日本透析治疗学会和日本肾脏病学会的报道，使用来自日本 1010 名透析患者的数据进行的多变量分析显示，瑞德西韦有助于降低死亡风险（HR: 0.60, 95% CI 0.37~0.98, P=0.041）。此外，还有研究测量了肾功能损害患者的瑞德西韦活性代谢物的血药浓度，并构建了群体药代动力学分析模型。提议可以根据肾功能进行剂量调整。

〈参考〉

- Sukeishi A, et al. Population pharmacokinetic modeling of GS-441524, active metabolite of remdesivir, in Japanese COVID-19 patients with renal dysfunction. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021.

【莫那比拉韦】 Lagevrio®, (Molnupiravir, RNA 合成酶抑制剂)

莫那比拉韦是一种核糖核苷类似物，作用于 SARS-CoV-2 中的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶，诱导病毒 RNA 序列发生突变并抑制病毒复制。包括日本三家机构在内的 20 个国家的 107 个机构进行的一项多中心、安慰剂对照、随机的双盲研究中，有恶化风险的非重症 COVID-19 的门诊治疗患者中（目标样本量为 1550 例），按 1:1 随机接受口服莫那比拉韦 800 mg 或安慰剂，每日两次，持续服用 5 天。在预定目标的 50% 患者中完成第 29 天观察结束时进行中期分析，发现在发病后 5 天内开始安慰剂治疗的 377 名患者中有 53 名患者（14.1%）病情加重（给药后 29 天之内的住院和死亡），而治疗组的 385 名患者中有 28 名患者（7.3%）病情加重。治疗组的相对风险降低 48% ($P=0.0012$)。据此结果，中期分析后停止了受试者分组。从所有 1433 名受试者的分析看，发病后 5 天内开始安慰剂治疗的 699 名患者中有 68 名患者（9.7%）病情加重，而治疗组的 709 名患者中有 48 名患者（6.8%）病情加重。治疗组的相对风险降低 30%。另外，治疗组的死亡人数为 1 名（0.1%），安慰剂组死亡人数为 9 名（1.3%），治疗组的死亡人数也比安慰剂组较少。

[给药方法和剂量]

18 岁以上患者的莫那比拉韦常用剂量为：口服，每次 800mg，每日 2 次，服用 5 天。

[给药注意事项]

- 1) 根据临床研究，该药物适用于有恶化危险因素的 SARS-CoV-2 感染患者及被认为有必要使用该药物的患者。
- 2) 考虑到该药物的疗效和安全性的信息有限，根据临床试验的选择标准，表 5-1 所示的有恶化危险因素的患者使用该药的意义更大。
- 3) 该药物对于重症的 SARS-CoV-2 感染患者的疗效尚未确定。重症度高通常是指中度 II 以上。
- 4) 一旦出现 SARS-CoV-2 感染症状，应立即给药。临床试验中没有数据支持在症状出现超过 6 天后接受治疗的患者疗效。

- 5) 非临床毒性试验的动物实验研究报告该药物会产生胎儿体重减轻、流产和畸形等影响。因此孕妇或可能怀孕的妇女不应服用该药物。对于哺乳期妇女，需要同时考量比较治疗益处和母乳喂养的益处，以考虑继续或停止母乳喂养。在临床试验中，要求参加者在服药期间和服药 4 天内采取避孕措施并避免母乳喂养。
- 6) 关于该药物的打开胶囊、溶于水或简单溶药后给药，没有足够的数据可用。有关详情，请参阅以下开发公司的网站。

MSD Connect 产品基础知识问答，LAGEVRIO 胶囊 200mg 是否可以打开胶囊、溶于水或简单溶药后给药？
<https://www.msconnect.jp/products/lagevrio/info/faq/>

【尼马瑞韦/利托那韦】 Paxlovid®, (nirmatrelvir/ritonavir, 蛋白酶抑制剂)

尼马瑞韦作用于 SARS-CoV-2 的主要蛋白酶并抑制其功能，从而抑制病毒复制。同时使用利托那韦用以减缓尼马瑞韦的代谢，将体内浓度维持在对病毒起作用的水平。

在日本和海外进行的一项多中心、安慰剂对照、随机、双盲试验中，尼马瑞韦 300mg/利托那韦 100mg 或安慰剂用于门诊有恶化风险的 COVID-19 患者的治疗。按 1:1 随机分配口服给药，每天 2 次，连续 5 天。在主要研究终点中，mITT 人群是指随机化，接受了至少一剂研究药物，从基线到随机化第 28 天内至少就诊一次，并且在基线时没有接受也没有计划接受针对 COVID-19 的单克隆抗体治疗的患者，并且在 COVID-19 症状出现后 3 天内接受研究药物的受试者。在 45% 的 mITT 人群第 28 天时进行的预先计划的中期分析中，安慰剂组的 385 名中有 27 名 (7.0%) 在 28 天内住院或死亡，而治疗组的 389 名中仅有 3 名 (0.8%) 在 28 天内住院或死亡，治疗组的相对风险降低了 89% ($P < 0.0001$)。

据此结果，中期分析后停止了受试者登记分组。从停止分组前的所有受试者 2246 名的分析结果来看，截至第 28 天时，在 mITT 人群中，安慰剂组的 682 名中有 44 名 (6.5%) 在 28 天内住院或死亡，而治疗组的 697 名中仅有 5 名 (0.7%) 在 28 天内住院或死亡，治疗组的相对风险降低了 89%。

在次要研究终点中，mITT1 人群是指随机化，接受了至少一剂研究药物，从基线到随机化

第 28 天内至少就诊一次，并且在基线时没有接受也没有计划接受针对 COVID-19 的单克隆抗体治疗的患者，并且在 COVID-19 症状出现后 5 天内接受研究药物的受试者。直到停止登记分组，对 mITT1 人群中登记的所有受试者的分析结果表明，mITT1 人群中，安慰剂组的 1046 名中有 66 名（6.3%）在 28 天内住院或死亡，而治疗组的 1039 名中仅有 8 名（0.8%）在 28 天内住院或死亡，治疗组的相对风险降低了 88%。

[给药方法和剂量]

通常对于成人和 12 岁以上且体重超过 40 公斤的儿童，尼马瑞韦和利托那韦同时口服给药，每天两次，每次尼马瑞韦 300 mg/利托那韦 100mg，持续 5 天。

[给药注意事项]

- 1) 基于临床试验，该药物适用于有恶化危险因素的 SARS-CoV-2 感染患者等被认为有必要使用该药物的患者。
 - 2) 该药物对于重症度高的 SARS-CoV-2 感染患者的疗效尚未确定。
 - 3) SARS-CoV-2 感染症状出现后应及时给药。临床试验尚未获得任何数据支持在症状出现 6 天后开始给药的患者疗效。
 - 4) 对于中度肾功能损害 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$) 患者，服用剂量应减量至尼每次马瑞韦 150mg/利托那韦 100 毫克同时口服，每天两次，持续 5 天。不推荐用于严重肾功能损害 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$) 的患者。
 - 5) 由于该药物可能和同时服用的其他药物发生相互作用，因此需要确认正在服用的所有药物。
- 另外还应嘱咐患者在使用本药治疗期间中如果服用其他药物时要提前咨询。

〈参考〉

• https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62501B5X1020_1_01/

3. 中和抗体药物

【索罗维单抗】 Xevudy®, (Sotrovimab, 中和抗体)

本药对奥密克戎株 (B.1.1.529 株/BA.2 株、BA.4 株、BA.5 株) 的药效可能减弱, 因此在不能使用其他治疗药物时可以考虑该药物。

该药物是以 SARS (严重急性呼吸系统综合症) 感染者的抗体为基础的单克隆抗体, 是希望对包括 SARS-CoV-2 的 Betacoronavirus 亚属 Sarbecovirus 发挥抗病毒作用的中和抗体药物。通过向 Fc 区域添加 LS 修饰来实现延长半衰期。与 casirivimab/imdevimab 类似, 它已被证明发病后早期服用可有效抑制轻症的恶化。

在一项针对至少有一个恶化危险因素的轻度 COVID-19 患者的 III 期随机对照试验中 (见表 5-2), 中期分析表明, sotrovimab 500 mg 单剂量组 (291 名患者) 与安慰剂组 (292 名患者) 相比, 作为主要研究终点的 29 天内的住院或死亡减少了 85% (8%对 1%)。而且 sotrovimab 组的严重不良事件为 2%, 安慰剂组为 6%, sotrovimab 组的严重不良事件低于安慰剂组。

本药对奥密克戎毒株 (B.1.1.529/BA.2 毒株、BA.4 毒株和 BA.5 毒株) 的疗效可能会减弱, 因此应在不能使用其他治疗药物时使用该药物。截至 2022 年 7 月 21 日, 由于奥密克戎毒株 (B.1.1.529 毒株) 的亚系 BA.2 毒株的盛行, 推测 BA.5 毒株成为主流并取而代之。

此外, “当其他治疗药物不能使用时” 是指其他治疗药物禁忌或需要谨慎给药的情况。

[给药方法和剂量]

通常对于成人和 12 岁以上且体重超过 40 公斤的儿童, sotrovimab (基因重组) 的给药剂量为 500mg, 单次静脉滴注。

[给药注意事项]

请参考后述的 casirivimab/imdevimab。

【卡西瑞单抗/伊德单抗】 Ronapreve®, (casirivimab/imdevimab, 中和抗体)

本药对奥密克戎株 (B.1.1.529 株/BA.2 株、BA.4 株、BA.5 株) 的药效可能减弱, 在不能使用其他治疗药物时可以考虑本药物。

该药物是针对 SARS-CoV-2 刺突蛋白受体结合域的单克隆抗体, 该抗体是从单个抗体产生细胞的克隆中获得的, 是有望对 SARS-CoV-2 具有抗病毒作用的中和抗体药物。对早期用药的轻症患者, 中和抗体药物已被证明可有效降低病毒载量并抑制轻度病例的加重。此外, 对同居家属等的密接或无症状病原体携带者的发病有抑制作用。

在一项针对具有一个或多个恶化危险因素的 COVID-19 门诊患者的随机对照试验中 (见表 5-2), casirivimab/imdevimab 各 600mg 单剂量给药组的 736 例中有 1.0% 患者住院或者死亡, 而安慰剂组的 748 例中有 3.2% 患者住院或者死亡。单剂量给药组的住院或死亡率显著减少 70.4%。

本药对奥密克戎毒株 (B.1.1.529/BA.2 毒株、BA.4 毒株和 BA.5 毒株) 的疗效可能会减弱, 因此应在不能使用其他治疗药物时使用。

[给药方法和剂量]

通常对于成人和 12 岁以上且体重超过 40 公斤的儿童, casirivimab (基因重组) 600mg 及 imdevimab (基因重组) 600mg 同时给药, 单次静脉滴注。

[发病后给药时的注意事项]

- 1) 根据临床试验, 针对有 SARS-CoV-2 感染恶化危险因素且无需氧疗的患者 (本指南中的“轻度到中度 I”) 给药。
- 2) 有报道称该药物可能使需要高流量氧疗或机械通气的患者症状恶化。
- 3) 对于中和活性低的 SARS-CoV-2 突变株, 该药物可能无法达到预期疗效。应在掌握最新流行变异株的信息后再探讨该药物是否适合。

- 4) SARS-CoV-2 感染症状出现后应迅速给药。临床试验中没有数据支持在症状出现 8 天后开始该药物治疗的患者疗效。
- 5) 由于接受新冠病毒疫苗的疫苗接种者已被排除在临床试验之外，目前尚无数据支持其预防突破性感染恶化的有效性。
- 6) 患者在给药过程中应进行监护，给药结束后还需要至少观察 1 小时。另外在给药期间和给药后 24 小时内可能发生包括严重过敏反应和急性输液反应等重度过敏反应。

【替沙格韦单抗/西加韦单抗】 Evusheld®, (Tixagevimab/cilgavimab, 中和抗体)

该药物对奥密克戎毒株 (B1.1.529 毒株/BA.4 毒株和 BA.5 毒株)的疗效可能会减弱，因此在不能使用其他治疗药物时可以考虑给予该药物。

在一项针对 822 名轻度至中度 I 型 COVID-19 门诊患者 (无论有无恶化危险因素)的随机对照试验中，与安慰剂相比，发病 7 天内单次肌肉注射 tixagevimab/cilgavimab 使 COVID-19 的恶化或全因死亡率显著减少 50.5% (4.4% vs 8.9%, $P=0.010$)。

在一项 5172 名受试者的随机对照试验中，COVID-19 疫苗接种被认为效果不佳或不推荐，或者在 COVID-19 传播风险高的地方或环境中，3441 名受试者接受 tixagevimab/cilgavimab 单次肌肉注射后有 8 名发病，而安慰剂组的 1731 名中有 17 名发病。对比安慰剂组，tixagevimab/cilgavimab 单次肌肉注射后的发病危险显著降低 76.7% (0.2% vs 1.0%, $P<0.001$)

此外，有一项 1121 名与 SARS-CoV-2 感染者有过接触的潜在感染受试者的随机对照试验。tixagevimab/cilgavimab 单次肌肉注射组的发病率为 23/749，而安慰剂组的发病率是 17/372，受试者在发病风险方面没有显著差异 (3.1% vs 4.6%, $P=0.212$)。

由上可知，轻度到中度 I 症状发作 7 日以内给药可抑制症状的恶化，暴露前给药可抑制发病，然而该药物尚未显示对暴露后的预防功效。

[给药方法和剂量]

〈发病后〉

通常对于成人和 12 岁以上且体重超过 40 公斤的儿童，tixagevimab（基因重组）及 cilgavimab（基因重组）各 300mg 同时肌肉内注射给药。

〈暴露前的发病抑制〉

通常对于成人和 12 岁以上且体重超过 40 公斤的儿童，tixagevimab（基因重组）及 cilgavimab（基因重组）各 150mg 同时肌肉内注射给药。另外，根据 SARS-CoV-2 突变株的流行情况，也可以 tixagevimab（基因重组）及 cilgavimab（基因重组）各 300mg 同时肌肉内注射给药。

[给药时的注意事项]

该药物的添加剂聚山梨酯 80 与聚乙二醇（PEG）结构相似，因此被指出与含有 PEG 的新冠疫苗接种可能存在交叉过敏风险。

〈发病后〉

目前因难以获得稳定供应，本药只在以抑制发病为目的的时候使用，因为抑制发病是该药物的特异性疗效。

〈暴露前的发病抑制〉

对于奥密克戎毒株（BA.4 和 BA.5 毒株），本药的药效可能会减弱，而且针对发病抑制的适应症也是在没有其他可选择的药物时再考虑，因此给药时需要慎重考虑。基本剂量为 tixagevimab（基因重组）及 cilgavimab（基因重组）各 300mg。

- 1) 应注意的是 COVID-19 预防的基础是接种疫苗预防，本药不可替代疫苗。
- 2) 本药物可以适用于非 COVID-19 患者的同居者等（非密接者）。对于 COVID-19 患者的同居者等密接者，该药尚未显示出疗效。

- 3) 根据本药物的说明书，针对抑制发病的适用者，该药物适用于不推荐新冠疫苗接种的人，或用于因免疫功能减弱而可能无法通过疫苗接种获得足够免疫反应的人。但是，对于下述免疫抑制状态的患者使用中和抗体药物更有意义。

表 5-3 tixagevimab/cilgavimab针对发病抑制的给药对象

- 表现出抗体缺陷或联合免疫缺陷的原发性免疫缺陷患者
- 接受 B 细胞耗竭治疗(如利妥昔单抗等)1 年以内的患者
- 接受布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者
- 嵌合抗原受体T细胞移植的受体患者
- 患有慢性移植物抗宿主病或因为其他适应症正在服用免疫抑制药物治疗的造血细胞移植后的受体患者

此外，日本血液学会和日本造血与免疫细胞治疗学会针对血液系统肿瘤患者使用中和抗体药物 tixagevimab/cilgavimab (Evusheld 肌内注射套装)来预防新冠发布以下具体建议。

① 1 年内接受过 B 细胞耗竭治疗（利妥昔单抗等）的患者：

- 治疗后从住院转门诊的期间
- 治疗期间或治疗结束后（1 年以内）

② 同种异体造血细胞移植患者：

- 移植前的治疗开始前
- 移植确认成活后，进入稳定期到出院的期间
- 移植后随访期间服用免疫抑制剂的患者

③ CAR-T（嵌合抗原受体 T）细胞治疗患者：

- 白细胞分离后
- CAR-T 给药后进入稳定期至出院期间
- 给药后随访期间 B 细胞耗竭时间延长的患者

表 5-4 轻症，中症I型为受试对象的主要临床实验

藥劑名 (臨床試驗名)	中和抗体药		抗病毒药		
	卡西瑞单抗/伊德单抗 Ronapreve®	索罗维单抗 Xevudy®	莫纳皮拉韦 Lagevrio®	瑞德西韦 Veklury®	尼马曲韦/利托那韦 Paxlovid®
第29天的入院或死亡 (实验组vs对照组)	1.0 % (7/736 例) vs 3.2 % (24/748 例)	1 % (3/291 例) vs 7 % (21/292 例)	6.8 % (48/709 例) vs 9.7% (68/699 例)	0.7 % (2/279 例) vs 5.3% (15/283 例)	0.8% (3/389 例) vs 7.0% (27/385 例)
投药时机 (有症状起)	7 日以内	5 日以内 药物说明书：可以使用7天	5 日以内	7 日以内	5 日以内
疫苗情况	所有受试者都没有接种过新冠疫苗				
重症化风险因子（至少有一个）					
年龄	≥ 50 岁	≥ 55 岁	> 60 岁	≥ 60 岁	≥60 岁
肥胖	BMI ≥ 30	BMI > 30	BMI ≥ 30	BMI ≥ 30	BMI > 25
慢性肾病	○ 包括透析患者	○	○	○	○
糖尿病	○	○ 需要药物治疗	○	○	○
免疫抑制状态	恶性肿瘤治疗中 骨髓/脏器移植 免疫不全 控制不良的 HIV/AIDS, 免疫抑制药长期使用		骨髓移植 脏器移植 干细胞移植 控制不良的 HIV/AIDS	免疫抑制	骨髓/脏器移植 原发性免疫不全 HIV/AIDS, 免疫抑制药/调节药化疗
心脏病	心血管疾病 高血压	淤血性心衰 NYHA>=II	严重的心脏病 (心衰, 冠心病, 心肌病)	心血管疾病 高血压 脑血管疾病	缺血性心脏病, 脑卒中, TIA, 心衰, 高血压
呼吸疾病	慢性肺疾病 包括哮喘	COPD 哮喘(中症-重症)	COPD	慢性肺疾病	慢性肺疾病 (药物治疗的哮喘)
肝脏病	慢性肝脏病		肝硬化等严重的肝脏病	慢性肝脏病	
其他	镰状贫血, 地中海贫血		活动性癌症 唐氏综合征, 脑神经疾病（多发性硬化, 亨廷顿病, 重症肌无力）等	活动性癌症 镰状贫血,	吸烟者, 镰状贫血, 神经发育障碍, 或其他需要综合医疗的疾病, 活动性癌症, 其他需要借助医疗的疾病

4. 免疫抑制剂/调节剂

【地塞米松】 Decadron®, (Dexamethasone, 类固醇药物)

英国对住院患者进行的一项大型、多中心、随机、开放标签试验，结果表明，与接受标准治疗患者相比，接受地塞米松治疗的患者死亡率降低。该研究包括 6425 名参与者，其中地塞米松组 2104 名，对照组 4321 名。21.6%的地塞米松组和 24.6%的对照组在进入研究后 28 天内死亡。随机分组时需要机械通气的患者预后获益最大，该人群中 29.0%在进入研究后 28 天内死亡，而对照组为 40.7%。此外，入组时需要吸氧的地塞米松治疗组有 21.5%在入组后 28 天内死亡，而对照组为 25.0%。然而，在入组时无需氧疗的人群中未发现预后获益（RR，1.22；95% CI，0.93~1.61，P=0.14）。

[给药方法和剂量]

地塞米松 6mg，每天一次，最多 10 天（口服/鼻胃管/静脉内）

[给药注意事项]

- 1) 考虑将 40 公斤以下儿童的地塞米松剂量减少至 0.15mg/Kg/日。
- 2) 肥胖和超重患者的剂量应个别考虑。
- 3) 还应考虑血糖水平测量和根据风险考虑预防消化性溃疡。
- 4) 关于孕妇的使用，请参阅“5-4. 孕妇药物治疗”。

【巴瑞克替尼】 Olumiant®, (Baricitinib, Janus 激酶 (JAK) 抑制剂)

在 1033 名诊断为 COVID-19 的住院患者进行的随机对照试验中，接受了瑞德西韦（10 天内）和巴瑞替尼（14 天内）的患者康复的中位时间为 7 天，而对照组（安慰剂）为 8 天（恢复率比，1.16；95% CI，1.01~1.32；P=0.03）。第 15 天临床症状改善的优势比高 30%（优势比，1.3；95% CI，1.0~1.6）。另外，根据亚组分析结果，入组时需要高流量氧疗或无创通气的患者中，联合治疗组恢复时间为 10 天，对照组为 18 天（恢复率比为 1.51；95% CI，1.10~2.08）。目前有试验正在验证地塞米松和巴瑞替尼的优效性。

一项针对 1525 名（标准疗法中 79%接受类固醇，19%接受瑞德西韦）住院患者的双盲研究 (COV-BARRIER) 中，虽然作为主要评价终点的机械通气/死亡的比率没有差异，但巴瑞替尼组在治疗开始后 28 天内的死亡率显著降低（8.1% vs 13.1%）。

[给药方法和剂量]

巴瑞替尼 4mg，每天一次，最长服用 14 天（口服）

[给药注意事项]

- 1) 中度 II 至重度患者住院期间给药。
- 2) 可与瑞德西韦同时使用。2021 年 7 月，美国 FDA 修改了紧急使用授权 (EUA) 的条款，允许巴瑞替尼和瑞德西韦同时使用。
- 3) 中度肾功能损害患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$) 应 2mg 每天口服一次。对严重肾功能损害 ($15 \leq \text{eGFR} < 30$)，每 48 小时给药一次 2mg（最多 7 次）。不对 $\text{eGFR} < 15$ 的患者给药。
- 4) 应预防血栓栓塞。

【托珠单抗】 Actemra®, (Tocilizumab, 抗 IL-6 受体抗体)

在一项英国实施、由医生主导的针对 4116 名 SARS-CoV-2 肺炎患者的 RECOVERY 试验（随机、开放标签研究）中，托珠单抗治疗组 28 天的总死亡率为 31%（621/2022 例），显著低于标准治疗组的 35%（729/2094 例）。在是否合并使用类固醇的亚组分析中，合并使用类固醇的总体死亡率在托珠单抗给药组为 29%（489/1664 例），低于标准治疗组为 35%（600/1721 例），然而没有合并使用类固醇的总体死亡率在托珠单抗给药组死亡率为 39%（139/357 例），高于标准治疗组的 35%（127/367 例）。

此外，在一项评估 SARS-CoV-2 感染住院患者全因死亡率与使用 IL-6 抑制剂之间的关联的 WHO 荟萃分析（27 项随机对照试验）中，与接受标准治疗或安慰剂的患者相比，服用 IL-6 抑制剂（本药或 Sarilumab）患者的第 28 天的全因死亡的优势比[95%置信区间]在总人群中为 0.86 [0.79, 0.95]，在合并使用类固醇人群中为 0.78 [0.69, 0.88]，未合并使用类固醇人群中为 1.09 [0.91, 1.30]。其中，使用本药物（Tocilizumab）的 19 项研究中的优势比[95%置信区间]在总人群中为 0.83 [0.74, 0.92]，在合并使用类固醇人群中为 0.77 [0.68, 0.87]，未合并使用类固醇人群中为 1.06 [0.85, 1.33]。研究结果提示本药物和类固醇联合使用可降低总体死亡率。

基于上述发现，WHO 于 2021 年 7 月推荐托珠单抗和 sarilumab 联合类固醇用于需要氧疗的住院患者（预估降低死亡风险的效果为 16 例/1000 名患者）。

[给药方法和剂量]

通常成人剂量是每次 8mg/kg Tocilizumab（基因重组）与皮质类固醇联合静脉给药，静脉滴注。若症状没有改善，可以在初次给药结束后间隔 8 小时以上同剂量追加一次。

[给药注意事项]

- 1) 需要给氧、机械通气管理或引入体外膜肺氧合（ECMO）的住院患者可给药。
- 2) 一项国外医生主导的针对 SARS-CoV-2 肺炎患者的临床试验中，患者 SpO₂ 小于 92% 或 CRP

浓度高于 7.5 mg/dL。该试验验证了本药物在合并皮质类固醇下的疗效。应在充分了解试验内容和该药物的疗效和安全性的基础上选择符合条件的患者。

- 3) 在外国医生主导的临床试验中，在未合并使用皮质类固醇的患者中，该药物有增加总体死亡率的倾向。
- 4) 尚未确定与巴瑞替尼联合使用的有效性和安全性。

5. 孕产妇的药物治疗

1) 可能使用的药物

【瑞德西韦】 (Veklury®, Remdesivir), 其在孕期使用的临床数据很少, 各个国家的指南中也没有明确的规定。美国 NIH 的指导方针中表明可以在孕期使用。

【尼马曲韦/利托那韦】 (Paxlovid®, nilmatrelvir/ritonavir), 其在孕期使用的临床数据很少, 动物试验表明, 该药物可以通过胎盘。并且不能与很多药物并用。如果同时处方不同的药物需要注意。

【中和抗体药】 索罗维单抗 (Xevudy®, Sotrovimab), 卡西瑞单抗/伊德单抗 (Ronapreve®, Casirivimab/Imdevimab), 替沙格韦单抗/西加韦单抗 (Evusheld®, Tixagevimab/Cilgavimab) 这些中和抗体类药物在在孕期使用的临床数据很少, 美国 NIH 的指南中被中等推荐 (专家意见)。

【地塞米松】 (Decadron®, Dexamethasone), 仅适用于中度 II 至重度病例。地塞米松具有降低成年患者死亡率的效果, 但是它也可通过胎盘。考虑到短期给药对胎儿的影响较小, 美国 NIH 指南强烈推荐对需要机械通气的妊娠患者 (专家意见), 对无需机械通气但需氧疗的妊娠患者中度推荐 (专家意见)。由于泼尼松龙具有较低的胎盘通透性, 英国妇产科医师学会指南指出, 应根据胎儿肺部成熟程度区别使用。

〈美国 NIH 指南〉

地塞米松 6 mg 口服或者静脉滴注, 1 天 1 次; 使用 10 天, 或者到出院*。

〈英国妇产科学会指南〉

- 胎儿肺部没有成熟的情况下: 使用泼尼松龙 40mg, 1 天 1 次口服或者氢化可的松 80mg 静脉滴注, 1 天 2 次; 使用 10 天, 或者到出院*。

- 胎儿肺部成熟的情况下：使用地塞米松 6mg 肌肉注射，每隔 12 小时注射 4 次；之后口服泼尼松龙 40mg，1 天 1 次或者氢化可的松 80mg 静脉滴注，1 天 2 次；总共使用 10 天或者到出院为止*。

*出院标准：[症状缓解超过 72 小时]

【托珠单抗】 (Actemra®, Tocilizumab)，其在孕期使用的临床数据很少，动物试验表明，该药物可以通过胎盘。

2) 不可使用的药物

【巴瑞克替尼】 (Olumiant®, Baricitinib)，动物实验表明该药物有导致畸形的作用。

【莫纳皮拉韦】 (Lagevrio®, Molnupiravir)，动物实验表明该药物对胎儿有毒性。

〈参考〉

- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 31 May 2022.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 14. 25 Aug 2021.
- 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター. **【医療関係者向け】** 妊婦さんの新型コロナウイルス感染症について. https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/perinatal/bosei/covid_bosei_kusuri_medical.html

◆引用・参考文献◆

- [113]日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 (第 14.2 版). 2022.9.30.
- [114]日本救急医学会・日本集中治療医学会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)特別編, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations【第 4.3 版】2022.3.29.
- [115]Bernal AJ, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021.
- [116]Burwick RM, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2021.
- [117]Chen P, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- [118]Davis MR, et al. Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. J Antimicrob Chemother 2021.
- [119]Diaz GA, et al. Remdesivir and mortality in patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2021.
- [120]FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Actemra (Tocilizumab) for Treatment of COVID-19. 24 June 2021.
- [121]FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of Baricitinib for Treatment of COVID-19. 28 Jul 2021.
- [122]Goldman JD, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020.
- [123]Gottlieb RL, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med 2021.
- [124]Gupta A, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med 2021.
- [125]Hammond J, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022.
- [126]Horby PW, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med 2020.
- [127]Horby PW, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of
- [128]a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021.
- [129]Kalil AC, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- [130]Kikuchi K, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. Ren Replace Ther 2021.
- [131]Marconi VC, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021.
- [132]Mozaffari E, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. Clin Infect Dis 2021.

- [133]NIH. Coronavirus diseases 2019 (COVID-19)treatment guidelines. 31 May 2022.
- [134]Nithya G, et al. A clinical study on the changing dynamics of disease severity, management strategies and outcomes of COVID-19 in patients requiring haemodialysis. J Nephrol 2021.
- [135]Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO solidarity trial results. N Engl J Med 2020.
- [136]Salama C, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2020.
- [137]Salvarani C, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia : a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020.
- [138]Shankar-Hari M, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized or COVID-19: A meta-analysis. JAMA 2021.
- [139]Siemieniul RA, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021.
- [140]Somers EC, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020.
- [141]Stone JH, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- [142]Takashita E, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. N Engl J Med 2022.
- [143]Takashita, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 omicron subvariant BA.2. N Engl J Med 2022.
- [144]Takashita, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. N Engl J Med 2022.
- [145]N Engl J Med 2022.
- [146]Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021.
- [147]Weinreich DM, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021.
- [148]2021.
- [149]WHO. Therapeutics and COVID-19: living guidance. 22 Apr 2022.

第六章 院内感染对策

COVID-19 的感染途径通常为打喷嚏、咳嗽、谈话时产生的飞沫附着在眼鼻口等器官的粘膜上,再由呼吸器官进入身体;或者是触碰过病毒污染的环境的手,触碰眼口鼻等器官的粘膜,进而发生感染。因此,在患者的诊疗护理中,除了标准预防措施外,还需采用适当措施,防止飞沫飞溅和不当接触。

另外, SARS-CoV-2 是具有包膜的 RNA 病毒,高温、干燥、乙醇以及次氯酸钠都能起到消毒效果。针对变异病毒的感染预防策略基本上等同于既往针对病毒的措施。

表 6-1 医疗机构如何预防感染		
	无COVID-19症状的患者 (无症状感染者, 疑似患者除外)	感染者, 密切接触患者, 疑似患者
标准预防	- 接触患者前后进行彻底的手指消毒 - 接触患者的体液, 排泄物之后马上对手指进行消毒 - 对可能的出现的污染物预先准备好必要的PPE	
接触感染预防	- 如果没有接触患者的体液, 排泄物的可能时不需要使用围裙或者长袍 - 不需要对物体表面定期消毒	- 如果有密切接触的肯能性时需要使用围裙或者长袍 - 如果患者接触的地方有可能被其他患者接触, 需要及时消毒
飞沫感染预防	患者, 医护人员, 后勤人员等在有可能面对面接触时需要佩戴普通手术口罩。	
	不需要佩戴 面罩等护目用品	患者如果没有使用口罩的话*1需佩戴 面罩等护目用品
气溶胶感染预防	室内保持通风, 开窗或者使用换气扇	
	无需时刻佩戴N95口罩	如果有较大空气感染的风险时*2, 医护人员需要佩戴N95口罩
区域划分预防对策	没有症状的患者之间的接触不设限制	- 患者尽量不要与其他患者有接触, 原则上一人一房。可能的话做到厕所也专人专用*3 - 如果做不到上述的情况也可以分组管理 - 没有必要把整个病房都设置成专用的病房

*1 口腔诊疗, 口腔护理, 辅助进食, 辅助洗澡

*2 有咳嗽, 需实施口腔护、吸痰等

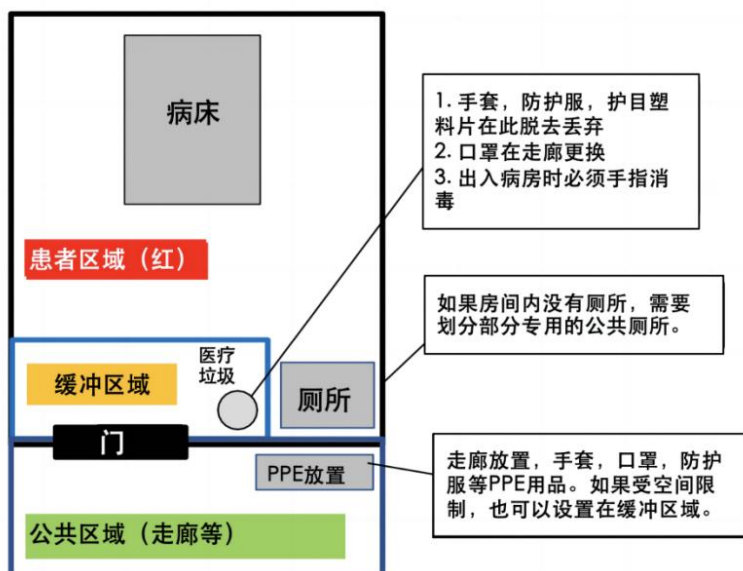
*3 如果病房内没有厕所, 需要在病房划分专用的区域供患者使用

图 6-1 新冠患者病房区域的划分（例）

新冠患者病房实景（例）



新冠患者病房区域划分图示（例）



患者区（红色）

- 照料 COVID-19 患者的区域
- 除口罩外，根据需要戴上手套、防护服、面罩。
- 若没有与患者近距离接触（比如会谈、检查、量体温）时，隔离衣不是必须。（在进行患者转运、康复训练、辅助用餐、换尿布等情况下建议穿隔离衣和面罩。）

缓冲区域（黄色）

- 开门进入病房的区域（用地板胶带等标记的区域）
- 除口罩外，根据需要戴上手套、防护服、面罩。
- 设置垃圾箱。在离开患者区进入公共区（绿色）之前，脱下并丢弃手套、防护服和面罩
- 每次通过中间区域时都要彻底的手部消毒

公共区域（绿色）

- 照顾未感染者
- 原则上戴口罩，必要时戴手套。

〈参考〉

- 厚生労働省．第 87 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資料．2022.6.8.
- 国立感染症研究所．关于从发病开始的感染可能存续期间和再阳性病例的感染性・二次感染风险的证据总结（2021.2.18）．<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10174-covid19-18.html>

1. 个人防护用具

负责对感染 COVID-19 的患者（包括对疑似患者进行标本采集等操作的情况）进行诊疗护理的医务人员，需戴护目镜（或者面罩）、口罩、手套、长袖长袍、帽子等作为接触预防措施以及飞沫预防措施。在施行气道吸引和气管插管等容易产生气溶胶的情况下，推荐佩戴 N95 口罩。

尽量减少搬动患者，当患者需离开病房时，需请患者佩戴医用外科口罩。关于采集标本时所需的个人防护用具，请参照表 6-2。



【注】易产生气溶胶的情况有：气道吸引、气管内插管、拔管、手动换气、气管切开、气管切开处更换插管、口腔处理、无创通气、高流量鼻导管吸氧、生理盐水诱发咳痰、下气道标本采集、伴随吸引的上消化道内窥镜等。

表 6-2 采集标本时所需的个人防护用品	
采集标本类型	
鼻咽拭子液	面部保护、医用外科口罩、手套、长袍等
鼻腔拭液	同上（自我采集时，医用外科口罩、手套）
唾液（自我采集）	医用外科口罩，手套

2. 通风

检查换气设备是否老化等。用于患者（包括疑似病例）的诊室及住院病房等最好是负压室，但这并非必须，只要房间能做到充分通风即可。最好事先确认一下各房间的通风条件（次数等）。如果可能的话，可以将阳性患者的X线和CT检查安排在当天最后进行。

鼓励患者戴口罩，检查完成后进行环境消毒和30分钟左右的通风，可降低二次感染的风险。

〈参考〉

- 通风设备检查：厚生劳动省 “关于进行新型冠状病毒感染症治疗时的换气设备的相关问题”（2021.4.7. 事务联络）

3. 环境准备

用酒精和消毒剂对护士台呼叫器、桌子、床栅栏、床头柜等患者周围环境进行擦拭消毒。听诊器、体温计、血压计等医疗器械应专人专用，每次使用前后都要进行擦拭消毒。对检查室（X线和CT室等）内接触过的患者区域，以及处理过阳性标本的检查仪器及其周围也要擦拭消毒。利用喷雾型消毒剂对空间环境消毒尚没有被证明是对预防COVID-19有效果的，所以不推荐使用。

清扫病房的工作人员要戴手套、口罩、长袍、护目镜（或面罩）。

另外，由于酒精等消毒剂的不足，独立行政法人产品技术评价基础机构（NITE）对表面活性剂、次氯酸水等试剂对 SARS-CoV-2 的有效性进行了评价，确认了9种表面活性剂以及一定浓度以上的次氯酸的有效性。另外，在有机物存在的情况下，也可以使用亚氯酸。希望当酒精等消毒剂储备不足的时，该总结能作为日常环境消毒（例：患者共享空间中桌子的擦拭）时的参考。关于含有9种表面活性剂的具体商品名称和次氯酸、亚氯酸的使用方法，请在仔细阅读以下参考信息后再使用。

〈参考〉

- 日本环境感染学会. 医疗机构的新型冠状病毒感染症对应指南（第4版）. 2021.11.22.
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide4-2.pdf
- 国立感染症研究所. 国立国际医疗研究中心. 对新型冠状病毒传染病的感染管理（2021.8.6. 改订版）

https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-ids_c/9310-2019-ncov-01.html

- 关于新型冠状病毒的消毒・除菌方法（厚生劳动省・经济产业省・消费者厅特设页）

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/syoudoku_00001.html

- 关于 NITE 对新型冠状病毒进行消毒方法有效性评价的信息公开（含有有效表面活性剂的产品列表见该页面相关链接内的产品列表）

<https://www.nite.go.jp/information/osirase20200626.html>

- 使用“次氯酸水”防物品附着病毒的注意事项

<https://www.meti.go.jp/press/2020/06/20200626013/20200626013-4.pdf>

4. 废弃物

COVID-19患者（包括疑似病例）使用后所产生的废弃物，属感染性废弃物。丢弃时，需将布用酒精或具有抗病毒作用的消毒剂浸渍后，对废弃物容器表面进行擦拭消毒。并且，最好事先向垃圾处理委托者确认废弃物废弃的相关要求及条件。

5. 餐具的清洗

患者使用过的餐具，不需要与非感染患者的分开清洗。使用中性洗洁剂清洗后，80° C 热水5分钟以上消毒之后干燥即可。

6. 遗体处理

遗体经过体液无外渗的处置后，用非透过性的收容袋收容密封。如此处置后，遗体源的感染危险几率会显著降低。直接进行遗体关照的人员需使用个人防护用具（外科口罩，手套，长袖防护衣，防护眼镜，防护面罩）。收纳袋的表面可用60%以上的酒精，0.05%的次亚氯酸钠或者亚氯酸水（无明显感染的情况游离盐酸25ppm（25mg/L）以上，有明显感染的情况游离盐酸100ppm（100mg/L）以上）进行擦拭消毒，推荐在医院内装殓后运送。装殓后并不需要特殊的感染预防处置。本着尊重故人尊严的原则，在不同的情况下实施感染预防处置（表6-3）。

在恰当实施了感染预防对策的情况下，为家属保留出在病室遗体告别的时间。

〈参考〉

- 厚生劳动省。经济产业省，新型冠状病毒感染症死亡患者以及疑似感染死亡患者的处置，葬礼，火葬的相关指针。
2020. 7. 29.

表 6-3 临终后的流程以及相关人員

	逝者家属	医务人员	遗体搬运人员	火葬场人员
临终后的对应（包括家属对应）	●	●		
遗体擦拭化妆（死后处置）		●		
非透过性遗体收容袋的收容和消毒		●		
装棺		●	●	
遗体运送	●		●	
遗体告别仪式	●		●	
火葬	●		●	●
拾骨	●			●

*参加葬礼的家属中有密切接触者时，要确认名字，有无症状，是否实施了 PCR 检查以及检查结果。

7. 职员的健康管理

对患者进行诊疗护理的医务人员健康管理非常重要。进行身体管理（每天2次测体温，确认有无咳嗽、咽头疼痛），预先制作报告体制，身体状况有变化的时候及时向感染管理担当者报告。严格使用个人防护措施时，不属于密切接触者，不需要被隔离。

医务人员是新型冠状病毒疫苗1～3次接种的最优先对象，接种疫苗在预防院内感染的发生中起到重要作用。

【参考】医务人员成为密切接触者时的对策

根据厚生劳动省相关文件，在感染者激增地区，为了确保医疗提供体制，作为紧急对应措施，医务人员出现家庭内感染成为密切接触者时，满足下列条件和注意事项的情况下可以继续从事医务工作。

[条件]

- 由其他医务人员替代困难的人员。

- 接受了新型冠状病毒疫苗的追加接种，且时间经过14天（接受了第2次接种，且第2次接种后时间超过14天也可）的医务人员，与新型冠状病毒感染者有密切接触，被认定为密切接触者的人员。
- 无症状，每天勤务前经核酸检查或抗原定量检查（特殊情况，抗原定性检查试剂盒检查），确定为阴性的人员。
- 所属部门管理者对该密切接触医务人员的工作内容确切了解

[注意事项]

- 即要充分认识到接种了新型冠状病毒的疫苗也不能完全预防感染，只限于其他医疗工作者不能代替的情况适用。
- 要格外注意，尽量避免以高风险患者进为对象的行医疗工作。
- 尽量确保避免该当医务人员成为传染源，确认工作内容，继续严格执行基本的感染对策（除去戴口罩，手指消毒等之外，彻底执行处置时的标准预防操作）。
- 减少不急不必要的外出，通勤时间段尽量不要利用公共交通工具。
- 家庭内有感染者疗养的情况下，尽量避免与感染者的密切接触。
- 医疗机关的管理者要对该当密切接触者相关的医务人员和担当患者进行健康观察，确切把握是否有经由该当密切接触者传播的新型冠状病毒感染者发生。
- 检查期间设置为最终接触日开始，14天经过日。（欧密克隆毒株的密切接触者设置为最终接触日开始的第5天后，但是，到第7天后为止要进行体温测量等自我身体状况监测，避免高感染场所的利用和聚餐，要实施戴口罩等感染预防措施）。
- 关于检查费用，参照《医疗机关无症状者实施（职员，入院者）新型冠状病毒感染症检查费用负担（再周知2021.5.10）》根据各地区情况决定由行政负担还是由个人负担。原本感染者多数发生的地区，集团感染发生的地区，即使在没有出现感染者的医疗机构也推荐对工作人员进行同意定期的检查，原则上希望能通过行政检查的形式承担费用。

8. 孕产妇以及新生儿的对应

妊娠后半期子宫增大，横隔上升，新型冠状病毒容易引起呼吸不全。新生儿有可能发生产后感染。在日本，实施了产后母子分离对策的情况下，新生儿感染的发生率极度降低。

为了保障母子，医务人员安全，维持医疗体制正常运行，由妇产科主治医检讨剖宫产的适应症，决定分娩方式。

【感染对策】

- (1) 孕妇健康诊断，分娩时严格遵守标准预防对策。
- (2) 疑似感染患者与其他患者（妊娠健康检查者）行动路线和候诊室分开，无论有无感染都需戴口罩。特别是有症状的患者和密切接触人员，就诊前需进行电话咨询，和其他患者分别进行诊疗。
- (3) 推荐用 PCR 法或者迅速抗原法进行产科医疗机关的院内检查，是否对全体孕妇进行检查可根据各地区的感染情况个别判断。
- (4) 感染者（包括疑似患者）分娩的时候，推荐单独产室，室内充分换气。阵痛室，产后回复室也需要有卫生间的单间。为预防院内感染，医务人员戴手套，口罩，防护眼镜（或面罩），穿防护服，必要的时候配戴 N95 口罩。
- (5) 非感染孕妇分娩的时候可以 not 戴口罩，医务人员需要使用 PPE 防护。
- (6) 即使没有 COVID-19 感染，也不推荐归省分娩和配偶者助产。但可以根据地区感染的情况各自判断。
- (7) 对于感染孕妇，感染消失前不推荐与新生儿接触，但是如果有母子同室的诉求，可以根据机构的感染对策实施情况考虑，针对个别情况进行判断。
- (8) 新生儿被怀疑感染发生的时候，要单独育儿室或育儿箱管理。

(9) 关于感染孕妇的哺乳，只要母亲退热，且身体状态安定，确切地实施洗手和其他感染预防对策的基础上，吸乳后由看护人员给新生哺乳是可能的。但需事先充分说明感染机率增加的可能性。

传讯器，桌子，床栏，床头小桌等周围环境需要用酒精或有抗病毒作用的消毒剂进行擦拭消毒。听诊器，血压计等医疗用品需个人专用，每次使用后擦拭消毒（请参照《3 环境整備》）。

没有负压分娩室的情况，为防止新生儿的气溶胶感染暴露，需在距离分娩台 2 米以外设置救生处置台，或者在其它房间设置救生环境。手术室分娩时，首选负压手术室，新生儿处置台须于自然分娩等同的标准进行设置。

鼻咽部吸痰，辅助呼吸（口罩式，bag valve mask, larygeal mask/airway 人工呼吸，持续正压通气（CPAP）），气管插管，胸骨按压，气管内投药（adrenaline, surfactant）都需要按照发生气溶胶的处置进行对应。参与苏生治疗的全部人员需要确切地穿着防护。有可能的话，推荐在 mask bag、人工呼吸机回路的呼气侧装置 HEPA 滤膜。

9. 经鼻高流量给氧时的感染预防对策

如第 4 章所述，对感染患者可以进行经鼻高流量给氧或储氧面罩给氧。日本呼吸科学会治疗指针推荐《在临床、器械、给氧设备允许的情况下，优先选择经鼻高流量给氧》。这种给氧方式会发生气溶胶，实际操作中要注意以下几点（请参考 4 重症度分类和处置：中症 II）。

- 原则上具备负压单独隔离病室
- 医护人员需穿着包括 N95 口罩的 PPE 防护服
- 插管需正确契合鼻腔
- 患者插管外部佩戴外科口罩，外科口罩的佩戴至少要在医务人员室内巡回的时候严格遵守
- 氧气流量需从 30~40L/分开始，不足的时候要考虑增加流量
- 需要排除管内水雾的时候，要特别注意避免水分飞沫

【参考】感染预防政策以及实施的时间*1

患者（有症状者）

- ① 症状出现日开始，经过 10 天*2，而且症状减轻超过 72 小时，或者
- ② 症状出现日开始，经过 10 天*3 之前已经出现症状减轻超过 24 小时，间隔 24 小时以上的 PCR 检查中，确认有 2 次阴性。

需要人工呼吸机的患者

- ① 症状出现日开始，经过 15 天，而且症状减轻超过 72 小时*4，或者
- ② 症状出现日开始，经过 20 天之前已经出现症状减轻超过 24 小时，间隔 24 小时以上的 PCR 检查或抗原定量检查中，确认有 2 次阴性*5

无症状病原体携带者

样本采取日开始，经过 7 天可解除隔离疗养。但在第 10 天之前，都需要进行体温测量和健康观察，以确认自己的健康状况。

*1 转院的时候要考虑上述期间规定

*2 无症状抗原携带者至采样开始 10 天

*3 无症状抗原携带者至采样开始 6 天

*4 从发病到经过 20 天的期间，即使出院也要采取适当的感染预防对策

*5 所谓症状是指由 COVID-9 引起的症状，不包括人工呼吸机相关肺炎（VAP），继发性肺炎和合并症以及并发症。但是，每个

病例的感染性通过检查定量评价很困难，参照文献，以主治医师判断为标准（参考 1）

◆引用・参考文献◆

- [150]国立感染症研究所ほか. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)病原体検査の指針 第 5.1 版. 2022.3.17.
- [151]国立感染症研究所ほか. 新型コロナウイルス感染症に対する感染管理. 2021.8.6 改訂版.
- [152]日本環境感染学会. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド (第 4 版). 2021.11.22.
- [153]日本呼吸器学会呼吸管理学術部会. 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症診療の手引き」記載の呼吸管理に関する事項について. 2021.3.7.
- [154]日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本産婦人科感染症学会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)への対応 (第 6 版). 2021.12.20.
- [155]日本周産期・新生児医学会. SARS-CoV-2 感染が証明されるか疑われる母体からの分娩での新生児蘇生に係る指針 (第 2 版). 2020.6.11.
- [156]日本小児科学会. 新型コロナウイルス感染症に関する Q&A について. 2020.8.27.
- [157]日本新生児成育医学会. 新型コロナウイルス感染症に対する出生後早期の新生児への対応について, 第 5 版. 2021.12.8.
- [158]ACOG. Coronavirus (COVID-19), Pregnancy, and breastfeeding: A message for patients. January 26, 2022.
- [159]Anoop SVS, et al. Effect of Vaccination on transmission of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021.
- [160]CDC. Considerations for inpatient obstetric healthcare settings.19 Nov 2021.
- [161]Heather MS, et al. Monitoring incidence of COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths, by vaccination status—Apr 4 - July 17, 2021. Morb Mortal Wkly Rep 2021.
- [162]RCOG. Coronavirus (COVID-19), pregnancy and women's health. 1 Jan 2022.

第七章 出院标准，隔离解除标准

为过渡到“与新冠共存”的新阶段，根据奥密克戎毒株的特点，自 2022 年 9 月 7 日起对解除隔离的标准进行了调整。但是，住院患者（包括入住养老设施的人员）仍按原标准执行。此外，由于有症状患者在出现感染症状的 10 天内、无症状者在 7 天内均有成为感染源的风险，因此，即使满足解除隔离的标准，也应督促患者采取预防感染的措施，如佩戴口罩、避免与老年人等重症高风险的人群接触。

图7-1阳性患者隔离期间

		0日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	
 住院患者	有症状	发病日	住院										出院	
			住院								出院	非必要不外出		解除隔离
			住院				出院	非必要不外出		解除隔离	测体温、戴口罩等预防感染的自我管理			
	无症状	采样日	住院								出院			
			住院				抗原阴性	出院	测体温、戴口罩等预防感染的自我管理					

 入住养老院患者	有症状	发病日	非必要不外出（有症状起10天）										解除隔离	
	无症状	采样日	非必要不外出（确诊日起7天）								解除隔离			
			非必要不外出				抗原阴性	解除隔离	测体温、戴口罩等预防感染的自我管理					

 居家隔离者 酒店隔离者	有症状	发病日	非必要不外出（有症状起7天）								解除隔离	测体温、戴口罩等预防感染的自我管理		
	无症状	采样日	非必要不外出（确诊日起7天）								解除隔离			
			非必要不外出				抗原阴性	解除隔离	测体温、戴口罩等预防感染的自我管理					

1. 出院标准

满足任意临床症状标准或病原体检查标准均可出院。

临床症状患者*1	发病日*2起10天、且症状改善*372小时，可出院	症状改善24小时后，间隔24小时以上的PCR检测查或抗原定量检测*4均为阴性可出院。
无症状感染者	采样日*5起7天，第8天可出院。	第5天的抗原检查*6为阴性，第6天可出院。
对于无症状感染者，感染可能持续10天以上的患者(例如：重度免疫缺陷患者)，应考虑与当地感染科医生进行咨询。		
人工呼吸器治疗的患者	发病日起15天、且症状改善后72小时(如发病20天后出院，出院后也要采取适当的预防感染措施)。	发病日起20天之内症状改善，且症状改善24小时后，间隔24小时以上的两次PCR检测查或抗原定量检测，均为阴性。

*1 未使用人工呼吸等治疗

*2 开始出现症状的日期，如果发病时间不确定，则以诊断阳性之日为准。

*3 未使用退热药而退热，呼吸系统症状有改善倾向。

*4 包括其他核酸扩增法。

*5 确诊阳性的采样日。

*6 检测试剂盒为国家批准的【体外诊断用医药品】或【1类医药品】。

另外，随着病情的改善，从住院治疗转至居家隔离或酒店隔离时，也应参照酒店隔离等的解除标准。

详细内容请参照厚生劳动省发布的“关于对新型冠状病毒感染症患者的隔离/疗养期限等的修订文件（2022.9.7发布，2022.9.13最终修订）”。

【参考】提前出院的标准

根据医生的判断，即使在满足出院标准之前，也可转院，或转为居家隔离、酒店隔离，并根据需要进行恰当的健康管理。以感染奥密克戎毒株的患者为例，“以住院日为第 0 天开始计算，第 4 天以后病情未恶化到中度 II 以上的患者”，可考虑转院、或转至酒店或家中进行隔离。

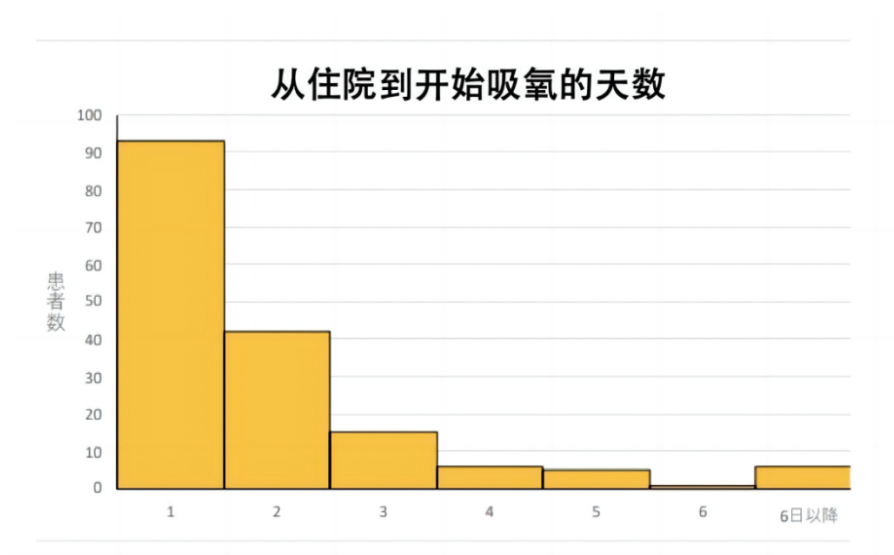
但是，对于 60 岁以上的患者，需要注意部分患者从住院起第 4 天后病情可能加重至中度 II 级以上。

〈参考〉

- 厚生劳动省《关于为进一步确保卫生和医疗服务体系应对奥密克戎感染流行的强化措施》（2022 年 1 月 12 日发布）
- 厚生劳动省《关于针对奥密克戎感染流行医疗服务体系的强化应对措施》（2022 年 2 月 8 日发布）

• 从发病到需要吸氧的时间

根据国立医院机构的诊疗数据库（NCDA）（全国 67 家医院），2022 年 1 月 5 日～1 月 28 日住院的 1321 名 COVID-19 患者中，已吸氧患者 168 人。住院第 4 天后以开始吸氧的患者占 0.9%（12 人/1321 人）。



- 资料来源：厚生劳动省根据国家医院机构本部第 70 次新型冠状病毒感染防治咨询委员会报告资料于 2022. 2. 2 编制。

2. 酒店隔离等解除标准

有症状患者解除隔离标准时间短于出院标准时间。但是，有症状者在 10 天内、无症状者在 7 天内都有成为感染源的风险，因此需敦促患者采取预防感染的措施。

有症状患者	发病起7天以上、且症状改善后24小时以上者，可从第8天开始解除
无症状感染者	< 根据临床症状的标准 > 采样日 *1 起7天，可从第8天开始解除 < 根据病原体检查的标准 > 第5天的抗原检测 *2 为阴性，可从第6天开始解除

*1：确诊阳性的采样日。

*2：检测试剂盒为国家批准的【体外诊断用医药品】或【第 1 类医药品】。

详细内容请参照厚生劳动省发布的“关于对新型冠状病毒感染症患者的隔离/疗养期限等的修订文件（2022. 9. 7 发布，2022. 9. 13 最终修订）”。

3. 生活指导

- 与保健所和附近的医疗机构等合作，使患者可以顺利回归社会。
- 疑似出现后遗症时，建议去适当的医疗机构就诊。详细内容请参考《别册：后遗症的管理》。
- 出现咳嗽症状迁延时，给与“佩戴口罩”等咳嗽相关注意事项的指导。
- 从感染后痊愈到疫苗接种的间隔时间暂定为3个月。另外，感染康复后，对于希望不经规定时间间隔立即接种疫苗的者，也可为其提供接种机会。厚生劳动省对感染后接种疫苗的详细意见，请参考以下链接（厚生劳动省HP新型冠状病毒疫苗Q&A）。

<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0028.html>

<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0127.html>

◆引用・参考文献◆

- [163]Hall V, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection. N Engl J Med 2022.
- [164]Hammerman A, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine after recovery from Covid-19. N Engl J Med 2022.

时间仓促, 能力有限, 难免各种错误。

纠正/疑问: chinsmd@gmail.com

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 治疗手册 第 8.1 版
