

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の重症化を 早期に予測する重症化予測システムの確立

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

准教授 石井 誠

(共同研究者)

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

教授 福永 興吉

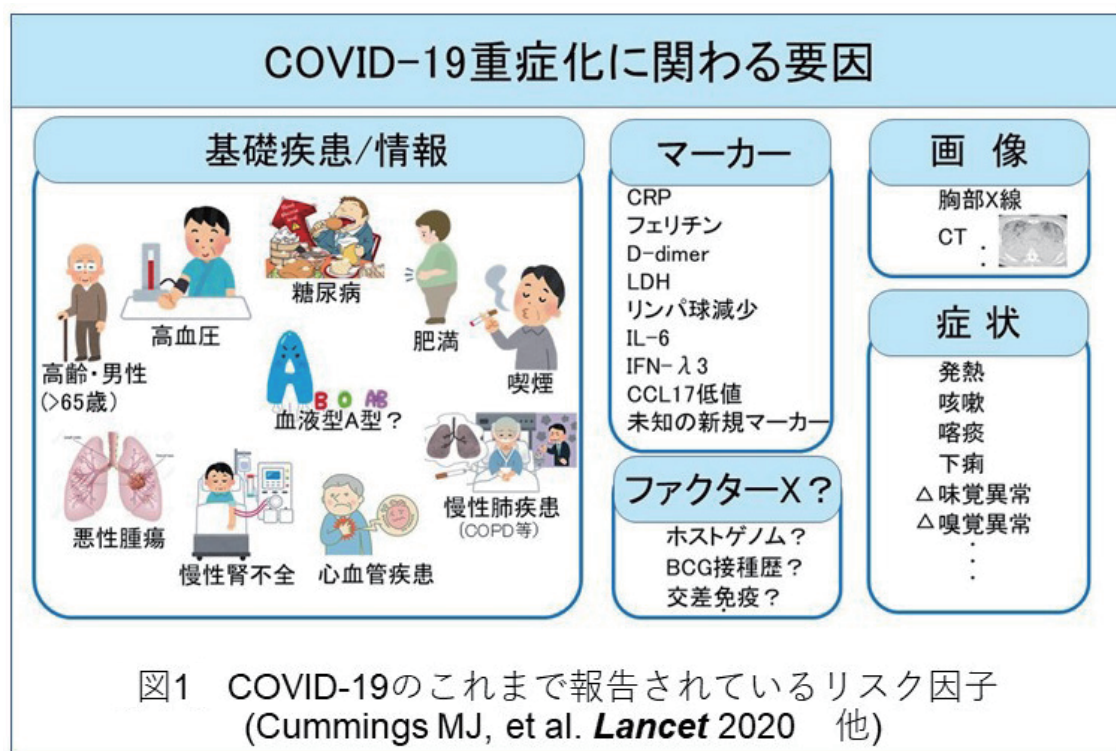
慶應義塾大学理工学部

教授 満倉 靖恵

はじめに

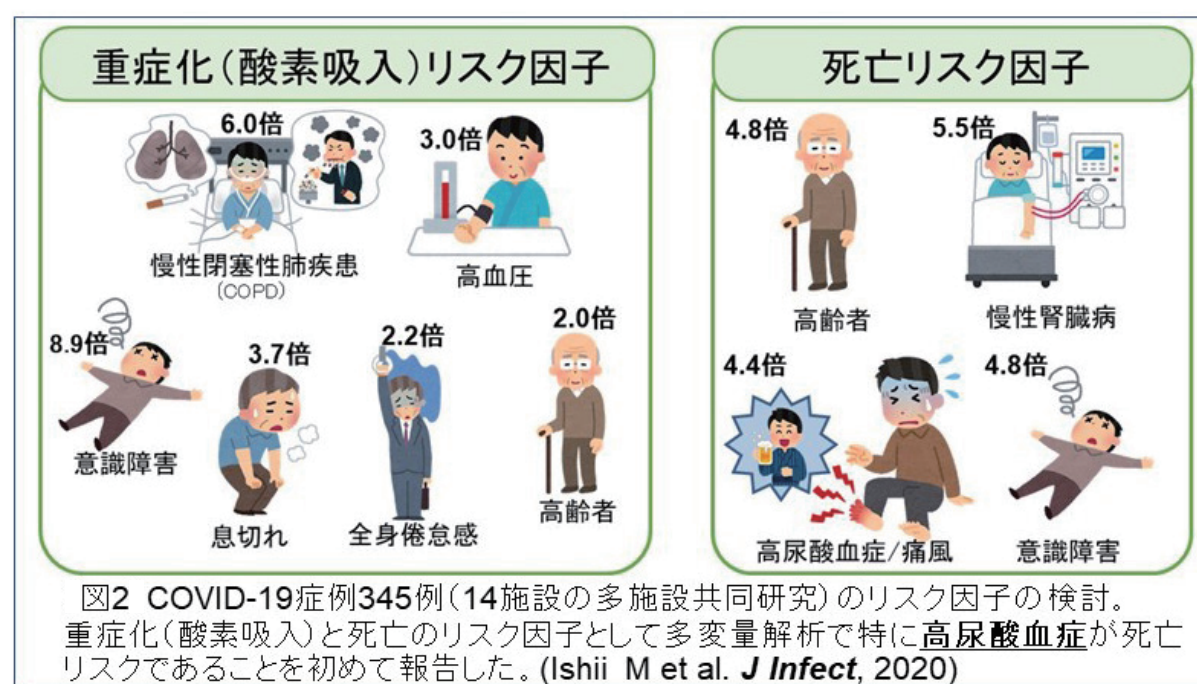
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) は、2019年12月より中国武漢で原因不明の肺炎として報告されて以降、全世界に瞬く間に感染は拡大している。国内では過去最大の感染者数を認めた第五波を越えたとされる。この新規感染症に対する医療者の対応の習熟に加え、新規治療薬開発やワクチンの普及により光明も見え始めているものの、一方で変異ウイルスの出現や、ワクチン接種後のブレークスルー感染も問題となっており、まだこのパンデミックは当面の間は続き、今後も流行を繰り返すことが想定されている。

COVID-19は、約8割は軽症であるが、初期は軽症に見えても、感染後7-10日前後に、数時間~1日で急激に増悪し重症化する症例をしばしば経験する。この重症化を予測するこ



とが予めできれば、限られた医療資源を適所で集中して有効に活用することが可能となる。また早期に治療導入をすべき症例を選定し積極的な加療が可能となり、その結果、重症化及び死亡率の減少に資すると考える。これまでにCOVID-19の重症化に関わるリスク因子は諸外国から多く報告されており、肥満、高血圧、糖尿病、COPD、慢性腎臓病等の併存症や高齢者、各種マーカー（CRP、フェリチンの高値、リンパ球減少）等が報告されている（図1）⁽¹⁻⁴⁾。しかし、各重症化リスク因子を統合した各々の患者に対する重症化リスクの検討はこれまで十分とはいえない。

慶應義塾大学病院呼吸器内科、及び関連14施設では、COVID-19の病態を解明すべく、2020年2月よりCOVID-19研究コンソーシアムを結成し、各施設のCOVID-19確定症例を集積する体制を整えてきた。申請者は、最近、6月中旬までの第一波の症例が中心となる345例に関して、臨床情報をまとめて、重症化（酸素吸入）のリスク因子と、死亡リスク因子を各々多変量ロジスティック回帰解析にて検討を行い、筆頭著者として報告した⁽⁵⁾。重症化（酸素吸入）のリスクとして、意識障害、COPD、息切れなどがあげられた。死亡リスクとして、慢性腎臓病、意識障害、高齢者に加え、新たに高尿酸血症があげられた（図2）。



以上を踏まえ、本研究では、慶應義塾大学病院及び関連病院14施設で確定診断したCOVID-19患者を対象に、後ろ向きに、次元の異なる生体情報（年齢性別等の基本情報、症状、採血所見、画像情報など）を網羅的に集積した。また回復者の症状の推移に関しては患者にアンケートを行った。そして得られた情報は、データクレンジングを行い、COVID-19の重症化例と、非重症化例を比較し、多次元特徴解析を行い、重症化の予測式を構築し、各患者の総合的な重症化リスクを発症初期の段階で提示する事を目的とした。

結 果

1. 解析対象は、慶應義塾大学病院及び関連病院14施設で確定診断したCOVID-19患者234例を解析対象とした。

2. いくつかの解析手法で検討を行ったところ、

$$Y=0.29*A-0.03*B-0.07*C+0.08*D+0.80*E-0.68*F-0.30*G-0.06 \quad (A-Gは項目)$$

がロジスティック回帰解析にて、重症化/非重症化の精度が89%ともしっかりと高く予測することが可能であった。

考 察

本研究では、患者の基礎情報、採血所見などをもとに、重症化群と非重症化群で比較検討し予測式の構築を行った。一般に、通常生体から得られるデータは、取得する部位・タイミングなどの影響によって不確かさを含み、これらがノイズとなる場合が少なくない。これらを確実にノイズとして捉えることでデータクレンジングを行い、純粋なデータとして蓄積した。また、種類の異なるデータは、その次元も異なるため、現状は個々のデータ解析は確実に行うことができるが、全てを念頭に入れた予測はできていない。本研究は、次元の異なる採血結果・症状・基礎疾患等を全て統合化し、モデル化することで（予測式の構築）、各患者の重症化リスクを総合的に捉え評価した。

要 約

本研究により、重症化リスクを数値化し重症化予測を早期に行う事が可能となり、医療資源の最適化、早期治療介入により、死亡率低下に寄与する意義深い研究と考える。今後はより症例数を増やし、精度を上げることも必要と考える。

文 献

1. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabbani, L. E., Hastie, J., Hochman, B. R., Salazar-Schicchi, J., Yip, N. H., Brodie, D., and O'Donnell, M. R. (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1763-1770
2. Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., and Wang, Y. (2021) Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* **37**, e3377
3. Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., and Young, B. E. (2020) Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis* **71**, 2199-2206

4. Dessie, Z. G., and Zewotir, T. (2021) Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* **21**, 855
5. Ishii, M., Terai, H., Kabata, H., Masaki, K., Chubachi, S., Tatenno, H., Nakamura, M., Nishio, K., Koh, H., Watanabe, R., Ueda, S., Terashima, T., Suzuki, Y., Yagi, K., Miyao, N., Minematsu, N., Inoue, T., Nakachi, I., Namkoong, H., Okamori, S., Ikemura, S., Kamata, H., Yasuda, H., Kawada, I., Hasegawa, N., Fukunaga, K., Keio, C.-R. C., and the Keio Donner Project, T. (2020) Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan: A multicenter retrospective study. *J Infect* **81**, e3-e5