

第1波から第6波におけるCOVID-19流行波ごとの入院患者の臨床的特徴；大阪府の単施設における検討

上田哲也¹ 東 正徳¹ 安井良則² 齊藤隆一¹
佐藤竜一¹ 佐渡紀克¹ 宮崎慶宗¹ 春田由貴¹
野田彰大¹ 福島有星¹ 北川怜奈¹ 長崎美華¹
三木芳晃² 川口尚子² 堀越敦子² 長谷川吉則¹

大阪府済生会中津病院 呼吸器内科¹, 感染管理室²

抄録

2022年5月までに当院に入院したCOVID-19全患者749名を対象に、後方視的に臨床的特徴を第6波までの流行波ごとに評価した。年齢は中央値65歳、第3波で高く第5波で低かった。発症から入院までの期間は4日、第4,5波で長かった。入院期間は11日、第3波で長かった。重症度は第3,4波で高く、第6波で低かった。第3,6波で院内・施設内感染者が多く死亡率が高かった。今後も院内・施設内感染の対応が重要である。

キーワード：COVID-19, 臨床的特徴, 流行波

緒 言

2019年末に中国武漢で初報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界各地でパンデミックを引き起こし、我が国においては2020年1月以来、これまで6度の流行の波を繰り返している。中でも大阪は最大の流行地の一つであり、感染極期には医療崩壊の危機を迎えたこともあった。大阪市の中心部に位置する当院は感染症指定医療機関ではないが、流行初期より帰国者・接触者外来を設置して行政機関と密接に連携をとり、積極的にCOVID-19診療をおこなってきた。当初の入院診療は軽症・中等症に限定していたが、途中から人工呼吸管理を要する重症患者にも対応し、当呼吸器内科がほぼ全ての患者の診療に携わることで、常に最先端と考えられる診療を統一して実施してきた。流行の波を繰り返す中で、様々な要因により当院の入院患者にも変化が起きた。当院の全入院患者の臨床的特徴を第6波までの流行波ごとに評価することで、本邦のCOVID-19診療の実態を把握し、今後の診療の参考とすることを目的とした。

対象と方法

大阪府済生会中津病院（以下、当院）に2020年2月

1日から2022年5月31日までに入院したCOVID-19全患者を対象に、後方視的観察研究を行った。同一患者が再入院した場合、最初の入院のみを対象とした。

患者背景及びバイオマーカー、治療経過、転帰について、電子カルテから次の情報を収集した。年齢、性別、入院日、発症から入院までの期間（無症状病原体保有者で入院しその後に発症した場合はマイナス値となる）、入院期間（コロナ専用病床の入院だけでなく、リハビリ・合併症・続発症等の治療を要した期間も含む）、入院経路、重症度（経過中最も重い重症度、新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き¹に基づく）、入院時検査値（フェリチン、LDH、KL-6、CRP、プロカルシトニン、D-dimer、IL-6、IFN- λ 3）、使用薬剤、転帰（退院時点）、死亡の場合はその死因（COVID-19によるもの、合併症・続発症、原疾患）。

収集データは、名義・尺度変数はカウント数とパーセントで、連続変数は中央値と範囲で表示した。第1波から第6波までの流行波間全体で差があるかどうかを、カイ二乗検定もしくはKruskal-Wallis検定を用いて検定した。各々の群ごとの検定はしていない。統計解析ソフトは、IBM SPSS Statistics 21（IBM、

Armonk, NY, USA) を用いた。

本研究は、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、大阪府済生会中津病院臨床研究倫理委員会の承認を受けて実施された。

結 果

研究対象期間中749名の患者が入院した。対象患者全体では、年齢中央値65歳（範囲4-99歳）、男性412名（55.0%）、発症から入院までの期間は中央値4日、入院期間中央値11日であった。流行波ごとで比較すると、年齢は第3波で高く、第5波で低かった。第5波のみ男性が多かった。第4,5波では発症から入院までの期間が長く、入院期間は、第3波で長かった（表1）。

感染経路としては、第1,2波及び第4,5波は行政

からの依頼が多くを占めたが、第3,6波では院内・施設内感染者が多かった（表1）。

重症度は、第3,4波で高く、第4波では軽症がなく、第6波では軽症が多かった（表1）。転帰は、第3,6波で死亡率が上がったが、その死因はCOVID-19以外の死亡もあり、とくに第6波では原疾患による死亡が多かった（表1）。

入院時の検査値は、フェリチンが第5波で高値、LDHが第4,5波で高値、CRPが第4波で高値、IL-6とIFN-λ3は第4波以後で測定しIFN-λ3は第6波で低値だった（表2）。

治療は、第2波以後徐々に使用薬剤の種類が増加した。第6波では中和抗体薬の使用が増加、抗ウイルス薬は減少し、抗炎症薬も減少した（表3）。

表1 ベースライン・入院経路・転帰

	全体(n=749)	第1波(n=22)	第2波(n=51)	第3波(n=149)	第4波(n=128)	第5波(n=166)	第6波(n=233)	P
年齢, 歳	65 (4-99)	56.5 (23-87)	58 (21-89)	76 (18-99)	62 (22-95)	49 (20-99)	72 (4-99)	<0.0001
性別, 男 (%)	412 (55.0%)	11 (50.0%)	28 (54.9%)	72 (48.3%)	68 (53.1%)	116 (69.9%)	117 (50.2%)	0.002
発症から入院までの期間, 日	4 (-9-39)	7 (2-20)	4 (-9-13)	3 (-8-19)	7 (-1-25)	7 (0-19)	1 (-3-39)	<0.0001
入院期間, 日	11 (0-213)	18 (1-44)	11 (2-23)	16 (1-130)	13 (0-117)	9 (0-213)	10 (0-106)	<0.0001
入院経路								<0.0001
行政からの依頼	417 (55.7%)	12 (54.5%)	29 (56.9%)	56 (37.6%)	93 (72.7%)	143 (86.1%)	84 (36.1%)	
外来 (救急外来含む)	154 (20.6%)	7 (31.8%)	14 (27.5%)	28 (18.8%)	31 (24.2%)	20 (12.0%)	54 (23.2%)	
外来・入院時スクリーニング	16 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (6.9%)	
コロナ外来	13 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (5.6%)	
入院患者	65 (8.7%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	19 (12.8%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	43 (18.5%)	
入所者	53 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	35 (23.5%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	17 (7.3%)	
職員	31 (4.1%)	2 (9.1%)	8 (15.7%)	11 (7.4%)	2 (1.6%)	2 (1.2%)	6 (2.6%)	
重症度								<0.0001
無症状病原体保有者	16 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (5.2%)	
軽症	175 (23.4%)	4 (18.2%)	13 (25.5%)	25 (16.8%)	0 (0.0%)	19 (11.4%)	114 (48.9%)	
中等症I	225 (30.0%)	9 (40.9%)	20 (39.2%)	67 (45.0%)	34 (26.6%)	46 (27.7%)	49 (21.0%)	
中等症II	239 (31.9%)	7 (31.8%)	7 (13.7%)	25 (16.8%)	67 (52.3%)	91 (54.8%)	42 (18.0%)	
重症 (人工呼吸器非装着)	45 (6.0%)	0 (0.0%)	9 (17.6%)	12 (8.1%)	11 (8.6%)	2 (1.2%)	11 (4.7%)	
重症 (人工呼吸器装着)	49 (6.5%)	2 (9.1%)	1 (2.0%)	17 (11.4%)	16 (12.5%)	8 (4.8%)	5 (2.1%)	
転帰								<0.0001
軽快退院	664 (88.7%)	16 (72.7%)	49 (96.1%)	131 (87.9%)	119 (93.0%)	162 (97.6%)	187 (80.3%)	
軽快転棟	18 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (6.9%)	
療養先変更	19 (2.5%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	13 (5.6%)	
悪化転院	12 (1.6%)	4 (18.2%)	1 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.9%)	
死亡	36 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	11 (7.4%)	6 (4.7%)	3 (1.8%)	15 (6.4%)	
死因								0.592
COVID-19 (人工呼吸器装着)	12 (33.3%)	0 (-)	0 (0.0%)	5 (45.5%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (20.0%)	
COVID-19 (人工呼吸器非装着)	9 (25.0%)	0 (-)	1 (100%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (13.3%)	
合併症	3 (8.3%)	0 (-)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	2 (13.3%)	
続発症	4 (11.1%)	0 (-)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	
原疾患	8 (22.2%)	0 (-)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	

データは、n (%)もしくは中央値（範囲：最小値-最大値）。各流行波間は、Kruskal-Wallis検定もしくはカイ2乗検定を用いて比較した。

COVID-19流行波ごとの臨床的特徴

表2 バイオマーカー

	第1波	第2波	第3波	第4波	第5波	第6波	P
フェリチン (ng/mL)	n/a	217 (10-1949)	237 (8-2973)	579.5 (8-4785)	515 (11-29195)	208 (5-8663)	<0.0001
LDH (U/L)	257.5 (146-562)	271.5 (148-626)	256 (14-1094)	378 (153-994)	355.5 (144-2883)	236.5 (95-815)	<0.0001
KL-6 (U/mL)	238.5 (123-610)	274 (138-590)	273 (53-10329)	260 (118-1450)	212.5 (62-2217)	226 (92-1515)	<0.0001
CRP (mg/dL)	2.15 (0.02-18.2)	1.72 (0-17.6)	2.67 (0-27.7)	7.06 (0.1-30.0)	4.73 (0.06-30.4)	2.35 (0.02-44.81)	<0.0001
プロカルシトニン (ng/mL)	0.03 (0-0.07)	0.04 (0-0.19)	0.06 (0-7.43)	0.09 (0-3.11)	0.06 (0.01-2.58)	0.06 (0-24.87)	0.001
D-dimer (μg/mL)	1.2 (0-6.0)	0.0 (0-3.3)	0 (0-138.0)	1.2 (0-148.0)	1.1 (0-40.8)	1.3 (0-31.9)	<0.0001
IL-6 (pg/mL)	n/a	n/a	n/a	46.7 (2.2-2058.0)	43.4 (0-603)	23.1 (0-9430)	0.006
IFN-λ3 (pg/mL)	n/a	n/a	n/a	13.0 (3.3-89.6)	12.65 (0-102.0)	3.9 (0-171.8)	<0.0001

データは中央値（範囲：最小値-最大値），n/a: 該当なし（検査を実施しなかった）．各流行波間は，Kruskal-Wallis検定を用いて比較した．

表3 治療薬

治療薬剤	適応取得日	第1波 (-2020/6/13)	第2波 (2020/6/14-10/9)	第3波 (2020/10/10-21/2/28)	第4波 (2021/3/1-6/20)	第5波 (2021/6/21-12/16)	第6波 (2021/12/17-)	P
中和抗体薬		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (15.1%)	119 (51.1%)	<0.0001
カシリビマブ/イムデビマブ	2021/7/19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (15.1%)	0 (0.0%)	<0.0001
ソトロビマブ	2021/9/27	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	119 (51.1%)	<0.0001
抗ウイルス薬		15 (68.2%)	48 (94.1%)	138 (92.6%)	123 (96.1%)	138 (83.1%)	130 (55.8%)	<0.0001
シクレソニド	※未承認	11 (50.0%)	46 (90.2%)	51 (34.2%)	2 (1.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	<0.0001
ファビピラビル	※未承認	12 (54.5%)	40 (78.4%)	86 (57.7%)	9 (7.0%)	9 (5.4%)	0 (0.0%)	<0.0001
レムデシビル	2020/5/7	0 (0.0%)	10 (19.6%)	66 (44.3%)	119 (93.0%)	131 (78.9%)	111 (47.6%)	<0.0001
モルヌピラビル	2021/12/24	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (5.6%)	<0.0001
ニルマトレルビル/リトナビル	2022/2/10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (2.6%)	0.020
抗炎症薬		2 (9.1%)	26 (51.0%)	94 (63.1%)	109 (85.2%)	114 (68.7%)	36 (15.5%)	<0.0001
トシリズマブ	2022/1/21	2 (9.1%)	22 (43.1%)	57 (38.3%)	55 (43.0%)	45 (27.1%)	5 (2.1%)	<0.0001
バリシチニブ	2021/4/23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	35 (27.3%)	98 (59.0%)	18 (7.7%)	<0.0001
全身ステロイド (デキサメタゾン等)	2020/7/21デキサメタゾン	0 (0.0%)	20 (39.2%)	93 (62.4%)	108 (84.4%)	105 (63.3%)	34 (14.6%)	<0.0001
抗凝固薬		2 (9.1%)	15 (29.4%)	60 (40.3%)	71 (55.5%)	71 (42.8%)	49 (21.0%)	<0.0001

データはn (%). 各流行波間は，カイ2乗検定を用いて比較した．

考 察

COVID-19は新興感染症であり，当初は病態も感染形式も十分わからず，治療法も確立されておらず，限られた病院で全例入院治療を行っていた。当院は軽症・中等症を対象とし重症化すれば専門病院に搬送していた。第1波では，手探りで治療を開始，承認薬はなく，効果の期待できる薬剤を倫理委員会の承認を得て使用する中で，シクレソニド・ファビピラビルを抗ウイルス薬として使用，重症化すればトシリズマブで炎症を抑制するという治療法になっていった。第2波でも当院入院患者の臨床的特徴はあまり変わらなかったが，デキサメタゾンが初めてCOVID-19の適応を取得したためトシリズマブと使い分けもしくは併用するという抗炎症治療の選択肢が広がった。第3波ではこれまで以上に大阪の感染が拡大し，当院も人工呼吸器装着を要する重症患者の診療を開始したため，入院患者の重症度が上がった。当院併設の高齢者施設及び院内でクラスターが発生したため，入院患者の年齢が高く

なり，重い基礎疾患を持つ入院患者の治療に難渋し入院期間が長く，死亡率も上昇した。治療は，抗ウイルス薬としては軽症にファビピラビル，重症にレムデシビルを用いていたが，第3波の途中でレムデシビルが中等症に適応拡大され，その使用が増えた。第3波までは，まだワクチンも変異株も出現しておらず，流行波ごとの特徴は，行政及び当院の体制の変化とクラスター発生に伴う患者層の変化，治療法の進化などによる。全国対象のレジストリ報告^{2,3}と比較すると，当院では第3波の年齢が高く，第1,2波の致死率は低いが第3波ではやや高く，トシリズマブの使用が多かった。他は比較できるところで大きな違いはなかった。

第4波では，感染力も毒力も増した初の変異株アルファ株⁴が大阪を席卷し「救急搬送の困難事例も増えており，医療提供体制は既に非常に厳しい状況」⁵に陥った。当院では，院内・施設クラスターは発生せず，行政からの受け入れに応えたが，発症から入院までの期間は医療の逼迫により長くなっていた。その影響と

変異株自体の特性により、第3波以上の重症度（軽症患者なく中等症II以上が多数を占めた）で各検査値も高値で、抗ウイルス治療はほとんどレムデシビルで、ステロイド・トシリズマブ・バリシチニブ（新たに適応取得）といった抗炎症治療が増加した。第5波では、さらに感染力・毒力を増した変異株デルタ株⁴による感染拡大を招いた。当院の入院患者の特徴は第4波と似た傾向だったが、人工呼吸器装着を要する重症患者が減るなど全体として重症度は少し下がった。ワクチンの効果と、途中から新たに使用可能になった中和抗体薬の効果があつたと考える。結果的に、第4,5波で院内・施設クラスタの発生はなく、行政からの受け入れが多く、当院入院患者の特徴は地域の医療状況と流行株の特性がよく反映されていると考えられた。

第6波はオミクロン株の流行により発生したが、ウイルスの特性を反映して様相が一変した。感染力が一気に増強したため、院内・施設の職員・患者の市中感染が桁違いに増加、それに伴い院内・施設内クラスタも散発した。一方で、毒性はかなり低下し、肺炎のない軽症者が圧倒的に増加、臨床検査値も軽度になった。中和抗体薬を用いた初期治療も奏効した。しかし、第6波の途中でオミクロン株がBA.1からBA.2に置き換わり、中和抗体薬の効果が期待できなくなり、レムデシビルによる初期治療が一般的になった。抗炎症薬治療を要する患者、COVID-19そのものの重症者は激減したが、死亡者は多かった。多くがCOVID-19とは無関係の原疾患悪化によるものであった。行政からの依頼に基づかない自院外来からの入院が大幅に増えたことは、インフルエンザなどに準じた通常の感染症診療への移行が始まっていると考えられる。

当院のCOVID-19診療の特徴は、流行の最初期から対応してきたこと、途中からではあるが軽症から重症例、透析患者、妊婦など、ほぼ全ての患者の診療を行ってきたこと、そしてほぼ全てに当呼吸器内科が関与し、検査から治療に至るまで一貫した方針で改良しながら行ってきたことである。他院との単純比較は困難であるが、一部の報告^{2,3,6,7}から類推すると、第3,6波以外の当院の治療成績は比較的良好と考えられる。しかし、第3,6波では院内・施設内クラスタの影響が大きく、必ずしも治療成績は良好ではなかった。今後、院内・施設内感染の対応がますます重要といえる。

本研究の限界は、単施設の検討という点である。施

設ごとの事情（地域差、対象患者の重症度などの違い）の影響を除外する意味でも多施設での検討が必要であるが、既報の多施設レジストリ研究^{2,3}では、流行の程度による忙しさの違いなどにより登録のバイアスが大きい⁸。本研究は、登録バイアスなく全例を対象として実情を把握できており、地域と病院の特性を加味し、多施設レジストリ研究と補完的に参考にできると考える。

結 語

これまでのCOVID-19診療において、医療体制（行政及び病院）の変化、治療法の進化、ワクチンの普及、変異株の出現、院内感染の発生など様々な要因により、それぞれ特徴のある流行の波を迎えてきた。今後の流行を予測することは困難であるが、その特徴をいち早く見極めて対処していくこと、とりわけ院内・施設内感染の対応が非常に重要である。

著者の利益相反（conflict of interest : COI）開示：
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

引用文献

1. 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第7.2版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000936623.pdf>
2. Matsunaga N, Hayakawa K, Asai Y, et al. Clinical characteristics of the first three waves of hospitalised patients with COVID-19 in Japan prior to the widespread use of vaccination: a nationwide observational study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022; 22: 100421.
3. Tanaka H, Lee H, Morita A, et al. Clinical Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): Preliminary Baseline Report of Japan COVID-19 Task Force, a Nationwide Consortium to Investigate Host Genetics of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 113: 74-81.
4. 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) の新規変異株について (第9報) 2021年6月11日10:00時点
5. 第31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 (令和3年4月20日) 資料1 直近の感染状況等の分析と評価. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000797196.pdf>
6. Kurahara Y, Kobayashi T, Shintani S, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in Osaka, Japan:

- Comparison of the first-third waves with the fourth wave. *Respir Investig.* 2021; 59: 810-818.
7. 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・臨床的特徴.
8. Hayakawa K, Asai Y, Matsunaga N, et al. Evaluation of the representativeness of data in the COVID-19 Registry Japan during the first six waves of the epidemic. *Glob Health Med.* in press.

Clinical characteristics of inpatients for each COVID-19 epidemic wave in the first to sixth waves; Study at a single facility in Osaka Prefecture

Tetsuya Ueda¹, Masanori Azuma¹, Yoshinori Yasui², Ryuichi Saito¹
Ryuichi Sato¹, Toshikatsu Sado¹, Yoshimune Miyazaki¹, Yuki Haruta¹
Akihiro Noda¹, Yusei Fukushima¹, Reina Kitagawa¹, Mika Nagasaki¹
Yoshiaki Miki², Naoko Kawaguchi², Atsuko Horikoshi², Yoshinori Hasegawa¹

Department of Respiratory Medicine¹ and Department of Infection Control²,
Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

The clinical features were retrospectively evaluated for each epidemic wave up to the sixth wave in all 749 patients admitted with COVID-19 to the Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital by May 2022. The median age was 65 years, high in the third wave and low in the fifth wave. The median period from onset to hospitalization was 4 days, long in the fourth and fifth waves. The median length of hospital stay was 11 days, which was long in the third wave. The disease severity was high in the third and fourth waves and low in the sixth wave. In the third and sixth waves, many patients were infected in the hospital and institution, and the mortality rate was high. Ferritin was high in the fifth wave, LDH was high in the fourth and fifth waves, CRP was high in the fourth wave, and IFN- λ 3 was low in the sixth wave. In the treatment, the types of drugs used gradually increased after the second wave. In the sixth wave, the use of neutralizing antibody drugs increased, antiviral drugs decreased, and anti-inflammatory drugs also decreased. How to deal with in-hospital / institutional infections is important.