

臨床プレゼンテーションに関する包括的な文献レビュー、およびパンデミックコロナウイルス疾患2019（COVID-19）の管理

Pramath Kakodkar 1、Nagham Kaka 1、MN Baig 2

1.アイルランド国立大学ゴールウェイ、ゴールウェイ、IRLの医学部2.整形外科、ゴールウェイ大学病院、ゴールウェイ、IRL

対応著者：Pramath Kakodkar、p.kakodkar1 @ nuigalway.ie

概要

2019年コロナウイルス病（COVID-19）は、世界的にパンデミックと宣言されています。最適化を必要とするCOVID-19の臨床経過と管理には複数のパラメーターがあります。この開発の妨げとなっているのは、ほとんど出されていない原稿のプレプリントとソーシャルメディアに起因する大量の誤った情報です。この文献レビューは、SARS-CoV-2の基礎科学、COVID-19の臨床症状と疾患経過、公衆衛生の介入、および現在の疫学の進展に関する認定済みの最新の研究を紹介することを目的としています。

基礎科学に関するレビューは、ウイルス学の専門用語を明確にし、SARS-CoV-2のビリオン構造を説明し、臨床診療に関連する関連詳細を提示することを目的としています。議論された別のコンポーネントは、SARS-CoV-2のウイルスゲノムの系統の起源と進化を探究するために使用された一連の実験の簡単な歴史です。さらに、COVID-19とアウトブレイクを引き起こすその他の感染症（SARS、MERS、H1N1）の臨床的および疫学的な違いが解明されています。

COVID-19の最も重要な疫学的危険因子の層別化システムを作成するために、さまざまな症状の出現頻度を評価するために、証拠に基づく医学に重点が置かれています。これらは、リスク評価のトリアージと迅速化に使用できます。さらに、現在臨床で使用されている診断ツールの限界と統計的強度が評価されます。迅速スクリーニング、退院、自己検疫中止の基準を明確化。SARS-CoV-2ウイルスの急速な拡散率に影響を与える疫学的要因について説明します。予防戦略の改善に関連する正確な情報についても説明します。

受け取った2020年3月24日レビュー開始2020年3月27日レビュー終了2020年3月28日公開済み2020年4月6日

©著作権2020

Kakodkar et al. これは、Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0。の条件に基づいて配布されたオープンアクセスの記事であり、元の作者と出典が記載されていれば、あらゆる媒体での無制限の使用、配布、複製を許可します。

レビューの最後から2番目の部分は、COVID19の治療と予防におけるビタミンCやビタミンDなどの微量栄養素の関与を説明することを目的としています。さらに、新しい治療法の主要な候補の生化学が簡単に見直され、臨床試験におけるそれらの現在の状態の要約が提示されます。最後に、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）などの論争的となっている治療法の使用に関する疾病管理センター（CDC）やWHOなどの管理機関の現在の科学的データとステータス（イブプロフェン）、およびCOVID-19におけるコルチコステロイドの使用について説明します。

このレビュー内のCOVID-19のこれらの各サブトピックに関する認定研究の複合コレクションにより、明確化が可能になり、現在の状況と方向性に焦点を当てることができます。

この記事引用する方法

Kakodkar P、Kaka N、Baig M（2020年4月6日）臨床プレゼンテーションに関する包括的な文献レビュー、およびパンデミックコロナウイルス疾患2019（COVID-19）の管理。キュレウス12（4）：e7560。DOI 10.7759 / cureus.7560

この世界的なパンデミックの管理の計画。

カテゴリー：感染症、その他、疫学/公衆衛生

キーワード：covid-19、sars-cov-2、重症急性呼吸器感染症、パンデミック、mrna-1273ワクチン、レムデシビル（gs-5734）、クロロキン、ards、ace2、ロピナビル、リトナビル

概要と背景

発生の歴史

2019年12月31日、中国湖北省の武漢保健委員会は、原因不明の肺炎の27例のクラスターを全国保健委員会、中国CDCおよびWHOに通知しました[1]。これらの患者は、発熱、呼吸困難、乾いた咳などの症状の集まりを呈し、X線所見では、両側に肺のガラス状混濁が見られました。さらに、公衆衛生局はこれらの27件のケースをすべて、コウモリ、ヘビ、センザンコウ、アナグマの生きている種を取引するHuanan Seafood Wholesale Marketまで追跡しました[1]。複数の固有変数が急速な初期伝達ダイナミクスをもたらし、これが武漢をパンデミックの引火点にした。2018年、武漢の人口は1,080万人と記録されており、武漢は中国で最も人口の多い都市のトップ5の1つになりました[2]。武漢は人口密度が高く、生きた動物を販売する市場に近接しているため、人間と動物のインターフェースの中心地となりました。さらに、初期の患者の症例における暴露の履歴を正確に追跡することができないために、早期の封じ込めの欠如は、武漢での急速な感染拡大の一因となった。これは最終的に、このウイルス性肺炎を2020年1月30日に発生として宣言するWHOに浸透しました。2020年3月11日、ケースの世界的な対数拡大により、2019年コロナウイルス病（COVID-19）がWHOによってパンデミックと宣言されました。

ウイルス学

2020年1月7日、中国のCDCは、「武漢コロナウイルス」と口語的に言及された新規コロナウイルス2019（2019-nCoV）と呼ばれるウイルスを発見しました。WHOは、このウイルスの名前をSARS-CoV-2に変更して、ウイルスと地理的な場所または国籍との関連を非合法化し、それを疾患の症候学に関連付けました。SARS-CoV-2ウイルスは、2002年のSARSコロナウイルス（SARS-CoV-1）と遺伝的に類似しています。風邪を引き起こす他の無数のコロナウイルスがあります。これらのコロナウイルスは、ウイルスが増殖して一連の有利な遺伝子変異を獲得できる適切な細胞環境を提供する動物の貯蔵所に到達すると感染性になる可能性があります。これらの変異により、ウイルスが種間を越えて感染し、人間の宿主内で効果的に増殖することが可能になります。

ビリオンの構造と感染症の病態生理

SARS-CoV2はベータコロナウイルスファミリーに由来し、直径50~200 nmのポジティブセンス、一本鎖RNA、エンベロープウイルスです[3]。ゲノムRNAは30 Kbで、重要なコード化構造タンパク質の1つはスパイク糖タンパク質（S）です。これは、タイプII肺細胞のアングiotenシン変換酵素2（ACE2）受容体に結合する3つのS1-S2ヘテロダイマーで構成されます[3,4]。ヘマグルチニンエステラーゼ（HE）ダイマーなどの他の表面タンパク質を図1に示します。SARS-CoV-2のII型肺細胞への侵入は、エンドサイトーシスを介して行われ、その後細胞質で増殖します。II型肺細胞に誘発される高タンパク質製造ストレスはアポトーシスを引き起こします。さらに、SARS-CoV-2からのRNAは、病原体関連分子パターン（PAMP）として機能し、パターン認識受容体またはトル様受容体によって認識されます。これは、好中球の遊走と活性化を引き起こすケモカインの急上昇につながります。これにより、歯槽毛細血管壁が破壊されます。微視的なレベルでは、これにより歯槽内の境界面が失われます

スペースと周囲の間質。したがって、流体は肺胞嚢から漏出して充填されます。

SARS-CoV-2の起源

SARS-CoV-2ゲノムの起源は、SARS-CoV-1およびMERS-CoVウイルスと同種のコウモリに関連付けられています[5]。興味深いことに、雲南省のRhinolophus affinis種のウイルス（Bat-CoVおよびBat-CoV RaTG13）のゲノムと整列したSARS-CoV-2の全ゲノムは、96%の類似性でした[6]。以前に図2に示した中間宿主に常駐するSARS-CoV-1およびMERS-CoVウイルスで見られたように、SARS-CoV-2センザンコウは自然の貯蔵所でした。これは、2つの死んだマレーのセンザンコウの肺組織に隠れているCoV（改名：Pangolin-CoV）のようなSARS-CoV-2のゲノムコンティグアライメントの分析に基づいていました[7]。このセンザンコウCoVの全ゲノムは、SARS-CoV-2と91.02%の類似性が

あり、Bat-CoV RaTG13と90.55%の類似性がありました[8]。プロテオーム解析により、スパイク糖タンパク質（S）のS1サブユニットは、BaT-CoV RaTG13と比較してSARS-CoV-2のサブユニットとより密接に関連していることが明らかになりました。さらに、ACE2受容体と相互作用するSARS-CoV-2のSタンパク質の5つのアミノ酸残基は、Pangolin-CoVでも同じです[8]。

対照的に、BaT-CoV RaTG13のSタンパク質では、4つのアミノ酸残基のみが同一です。興味深いことに、Pangolin-CoVとBaT-CoV RaTG13はどちらも、S1 / S2切断に不可欠なフューリン認識モチーフを失っています[8]。この推定フューリン認識配列は、SARS-CoV-2内ではまだ完全です。これらすべての調査結果をまとめると、センザンコウはSARS-CoV-2の中間宿主であることがわかります。

SARS-CoV-2の進化

Tangらによる系統解析。SARS-CoV-2を含む103のゲノムのうち、2つの主要な系統が共存していることが示されました。これらの系統はLタイプ（T28,144はロイシンのコドンにある）およびSタイプ（C28,144はセリンのコドンにある）として指定され、これらは有意な連鎖（ $r^2 = 0.954$ 、および $\text{LOD} = 50.13$ ）位置8782（orf1ab : T8517C、同義）および28144（ORF8 : C251T、S84L）でのそれらのSNP [9]。さらに、Sタイプ（28.7%、 $n = 29$ のうち

101）は、L型の形成につながる一塩基多型（SNP）を達成した祖先株として示されます（71.9%、101のうち $n = 72$ ）。オープンリーディングフレーム（ORF8）のSNPから得られるアミノ酸は、未定義の機能的役割を持っています

SARS-CoV-2ライフサイクルと病原性。したがって、Tangらの最初のLタイプの、より高い頻度に基づく攻撃的な系統としてのラベル付けは誤解を招くものでした。この攻撃的な系統のラベルは現在の補遺で削除され、Lタイプはより高い周波数を持つものとしてのみ定義されています。SタイプとLタイプの30%と70%の頻度は武漢の患者に対応することに注意する必要があります。さらに、Sタイプは祖先の系統ですが、武漢の初期の症例の大部分がLタイプの系統であり、グローバルにSタイプがより顕著であることは驚くべきことでした。米国の1人の患者（USA_2020 / 01 / 21.a、GISAID ID : EPI_ISL_404253）は、SタイプおよびLタイプのSARS-CoV-2との同時感染が陽性であったが、これにより重大な臨床的重症度が引き起こされるかどうかは不明である共感染へ。ある系統に対する免疫が他の系統に対する交差反応性を提供することを示す現在の証拠がないことも注目に値します。これは、あるCOVID-19系統から回復した患者が、他の菌株からの別のCOVID-19感染を持続できることを意味します。

したがって、将来のワクチンは、両方の系統の保存された領域をターゲットにする必要があります。または、系統ごとに個別のワクチンを設計する必要があります。

送信モード

輸入された症例で追跡された伝染の様式は、飛沫伝染、糞口経路、結膜およびフォミットによるものです[10、11]。さらに、局所感染は、呼吸器の飛沫、唾液、糞便、尿などの患者の体液までさかのぼることができます[11]。ビリオンは

より低い温度で安定化します。つまり、4°Cは22°Cよりも生存率が高くなります[12、13]。

SARS-CoV-2ビリオンが臨床経過全体で流されるため、COVID-19の患者は、症状が現れる前、症状の経過中、および臨床の回復期間中に感染を拡大する可能性があります。表面上でのSARS-CoV-2ビリオンの滞留時間に関して、追加の考慮事項を行う必要があります。エアロゾル、銅、段ボール、ステンレス鋼、プラスチックにおけるSARS-CoV-2の半減期は、それぞれ1.5時間、1時間、3.4時間、5.6時間、および6.8時間です。エアロゾル、銅、段ボール、ステンレス鋼、プラスチックにおけるSARS-CoV-1の実行可能な滞留時間は、それぞれ3時間、4時間、24時間、48時間、72時間です[14]。

COVID-19、一般的な風邪、インフルエンザの違い

風邪は無数のウイルスによって引き起こされます。その大部分はライノウイルス、およびコロナウイルスの良性の形態です。風邪とCOVID-19はどちらも、インフルエンザ（オルソミクソウイルスファミリー）のさまざまな株によって引き起こされるインフルエンザと比較して、症状が現れるまで徐々に進行します。発熱は一般的な風邪ではまれですが、COVID-19とインフルエンザの両方で最も顕著な症状です[15]。咳や疲労の症状は一般的な風邪ではまれです。鼻汁や鼻づまりなどのう蝕症状は、風邪では主流で、インフルエンザやCOVID-19ではまれです。

COVID-19はインフルエンザと似ていますが、どちらも呼吸器系の疾患です。どちらの疾患でも、臨床症状は無症候性から重度の肺炎までさまざまです。

さらに、COVID-19とインフルエンザの両方は、接触、飛沫、および媒介物によって伝染します。したがって、同様の手指衛生技術と呼吸エチケットは、拡大を防ぐのに役立ちます。感染の拡大率に影響を与えるもう1つの要素は、基本生殖数 (R_0) です。インフルエンザウイルスの R_0 は約1.3であるのに対し、SARS-CoV-2ウイルスの R_0 は約2.3です。したがって、各COVID-19患者は、インフルエンザ患者と比較して1.8倍多く新しい接触を広げることができます。

SARS (SARS-CoV-1ウイルスが原因) と比較して、COVID-19 (SARS-CoV-2ウイルスが原因) の一部の患者は、無症状の段階でも潜伏期間中に感染する可能性があります[14]。病原体への曝露の出現から疾患の臨床症状が現れるまでに経過した時間は、潜伏期間と呼ばれます。表1は、各コロナウイルスと一般的なオルソミクソウイルスの潜伏期間の変動を示しています。この期間中に感染を伝播する能力とともにCOVIDの発現のためのより大きな潜伏は、SARS-CoV-2の潜在的な広がりがいかに急速であり得るかを説明しています。

Virus Family	Virus (Disease)	Incubation Period	References
Coronavirus	SARS-CoV-2 (COVID-19)	2-14 days	[16]
	SARS-CoV-1 (SARS)	2-7 days	[17]
	MERS-CoV (MERS)	5 days	[18]
Orthomyxovirus	H1N1 Influenza A (swine flu)	1-4 days	[19]
	Influenza A (Seasonal flu)	2 days	[15]

レビュー

COVID-19の臨床症状

ウイルスSARS-CoV-2によって引き起こされる感染は、2019年コロナウイルス病 (COVID-19) と呼ばれます。COVID-19の症状は、COVID-19に関するWHOと中国の共同報告書 ($n = 55,924$) で広範囲に議論されました[16]。COVID-19の患者は、病気の経過中に85%の症例で発熱を示しますが、初期症状で熱性であるのは45%だけです[20]。さらに、咳は患者の67.7%で見られ、痰は33.4%で生成されます。呼吸困難、喉の痛み、鼻づまりなどの呼吸器症状は、症例のそれぞれ18.6%、13.9%、4.8%に見られます[20]。筋肉や骨の痛み、悪寒、頭痛などの体質性症状は、症例のそれぞれ14.8%、11.4%、13.6%に見られます[20]。悪心または嘔吐および下痢などの胃腸 (GI) 症状は、症例のそれぞれ5%および3.7%に見られます。これらのCOVID-19の臨床症状は、中国のCOVID-19患者に関する他の同様の研究で一貫していた ($n = 41$ 、 $n = 81$ 、 $n = 99$ 、 $n = 138$) [21-24]。

肺組織に対するより深刻な発作は、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を引き起こし、敗血症性ショックをさらに引き起こす可能性があります。これら2つの合併症は、喫煙歴のある60歳以上の患者と集中的な病状のある患者における集中治療室 (ICU) のケアとCOVID-19による死亡の主な原因です。喫煙および高齢者グループの患者は、ACE2受容体の密度が高くなる傾向があります。COVID-19の臨床経過に影響を与える慢性病状のリストを表2にまとめます。私たちの全体的な分析 ($N = 1458$) は、主要な併存疾患に高血圧、心血管疾患および脳血管疾患、糖尿病が含まれることを示しました。

	Guan et al. (N = 1099) [20]	Wang et al. (N = 138) [21]	Chen et al. (N = 99) [22]	Shi et al. (N = 81) [23]	Huang et al. (N = 41) [24]	Analysis N = 1458
Comorbidity	23.7% (n = 261)	46.4% (n = 64)	51% (n = 50)	26% (n = 21)	32% (n = 13)	28% (n = 409)
CAD and CVA	3.9% (n = 42)	19.6% (n = 27)	40% (n = 40)	17% (n = 14)	15% (n = 6)	31.5% (n = 129)
Hypertension	15% (n = 165)	31.2% (n = 43)	-	15% (n = 12)	15% (n = 6)	55.3% (n = 226)
GI disease	-	-	11% (n = 11)	-	-	2.7% (n = 11)
Diabetes	7.4% (n = 81)	10.1% (n = 14)	12% (n = 12)	12% (n = 10)	20% (n = 8)	30.6% (n = 125)
Malignancy	0.9% (n = 10)	7.2% (n = 10)	1% (n = 1)	5% (n = 4)	2% (n = 1)	6.4% (n = 26)
CNS diseases	-	-	1% (n = 1)	-	-	0.2% (n = 1)
COPD	1.1% (n = 12)	2.9% (n = 4)	1% (n = 1)	11% (n = 9)	2% (n = 1)	6.6% (n = 27)
CRF	0.7% (n = 8)	2.9% (n = 4)	-	4% (n = 3)	-	3.7% (n = 15)
Immunodeficiency	0.2% (n = 2)	1.4% (n = 2)	-	-	-	1% (n = 4)
Hepatitis/ Liver Cirrhosis	21% (n = 23)	2.9% (n = 4)	-	9% (n = 7)	2% (n = 1)	8.6% (n = 35)

表2：中国のCOVID-19患者の併存症歴の要約。

CAD：冠動脈疾患；CVA：脳血管障害；GI：胃腸；CNS：中枢神経系；COPD：慢性閉塞性肺疾患；CRF：慢性腎不全。

最大の研究（n = 1099）では、COVID-19患者の年齢の中央値は47歳です[20]。COVID-19の症状は、主に軽度で、14歳未満の年齢層では無症候性です。この現象の説明はまだありません。おそらく、ACE2受容体はこの年齢層ではあまり発現していません。予備的な未発表の単細胞トランスクリプトミクス研究は、アジアの細胞ドナーが白人およびアフリカ系アメリカ人のドナーよりも高いACE2受容体密度を持っていることを示唆しました。この分布の違いは、SARS-nCoV-2ウイルスに対するアジア人集団の感受性の高さを説明することができます。

COVID-19の臨床疾患経過

SARS-CoV-2の公式の潜伏期間は2～14日であり、したがって14日が自己検疫の選択されたカットオフです。Guan et al.（n = 1324）平均潜伏期間は

3日[95%CI：2～7日]と95%のすべてのCOVID-19患者で10日以内に発症しました[20]。潜伏期間が19日、24日、27日である異常値のケースが見つかりました。

王ら。（n = 138）は、予備症状から呼吸困難、入院およびARDSまでの期間の中央値がそれぞれ5、7、および8日であることを示しました。退院した患者の入院期間の中央値は10日でした[21]。

図3は、COVID-19患者（n = 191）の臨床経過の包括的な概要を示しており、生存者と非生存者に基づいて層別化されています[25]。周他生存者グループがARDSと敗血症をそれぞれ9日目と10日目に発症したことを示した。逆に、非生存者グループは、それぞれ10日目と12日後にARDSと敗血症を発症しました。

さらに、非生存者グループは、急性腎障害（AKI）や二次感染などの合併症をそれぞれ15日目と17日目までに発症しました。最後に、生存者グループは22日目までに退院し、非生存者グループは19日目までに死亡した。

疫学

3月21日現在、304,900件の症例があり、そのうち94,793件が回復し、13,001件が死亡している[26]。したがって、この期間内の世界的な致死率（CFR）は12%です。COVID-19 R_0 の現在の推定値は2-2.5です[16、27]。これは、COVID-19のすべてのケースが2～3人の新しい人々に広がる可能性があるという解釈できます。表3は、2000～2020年の主要な感染症集団発生時の疫学的パラメーターの比較を示しています[19、28、29]。

Virus (Disease)	Cases	Mortality Rate	R_0
SARS-CoV-2 (COVID-19)	304,900*	3.4% estimated from WHO on March 3, 2020	2-2.5
SARS-CoV-1 (SARS 2002)	8,098	9.6%	2-5
MERS-CoV (MERS 2012)	2,494	34%	0.3-0.8
H1N1 Influenza A (Swine flu 2009)	60.8 million	0.02%	1.4-1.6

図4に示すように、ダイヤモンドプリンセス号（現在日本にある）とともに合計188の国と地域が影響を受けています[26、30]。アクティブなケースの主要なクラスターは、米国、イタリア、スペイン、ドイツ、フランスです。

死亡率が最も高い国は、イタリア、スペイン、イラン、フランス、および米国です[30]。60歳以上の患者の死亡率は、60歳未満の患者の0.46%と比較して8.8%に上昇します[16]。死亡率は男性の性別（M : F

= 1.7 : 1）。さらに、追加の併存疾患のある患者の死亡率も増加します。死亡率がそれぞれ13.2%、9.2%、および8.4%であるコホートをリードしている心血管、糖尿病、および高血圧症[31]。

スクリーニングツール

CDCによって開発されたものとWHOによって開発されたものの2つの著名なスクリーニングツールがあります。

両方の基準チャートは、発生の進行に伴って進化しました。表4は、CDC [32]によって開発された最新のCOVID-19スクリーニングツールです。

Clinical Features		Epidemiologic Risk (within 14 days of symptom onset)
Pyrexia OR Respiratory symptoms (cough, dyspnea, sore throat, and nasal congestion)	AND	Close contact with RT-PCR confirmed COVID-19 patient
Pyrexia AND Respiratory symptoms (cough, dyspnea, sore throat, and nasal congestion) requiring hospitalization	AND	History of travel to CDC flagged areas
Pyrexia AND Severe Respiratory illness (pneumonia, ARDS) requiring hospitalization AND without any alternative diagnosis	AND	No discernment of exposure history

診断ツール

2020年1月12日、中国CDCはSARS-CoV-2の遺伝子配列を共有しました。これにより、各国はSARS-CoV-2ゲノムに対するプライマーを開発し、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイを利用してCOVID-19の診断を行うことができました。したがって、RT-PCRはCOVID-19の診断のゴールドスタンダードになっていますが、これは66-80%の感度しかありません[33]。基本的に、これは100人中COVID-19の患者の20-34%が感染しているにもかかわらず陰性であるということを意味します。この感度の変動は、ウイルス量が検出レベルを下回っている、またはRT-PCRのサンプル調製における自動化の欠如が原因である、疾患経過の早い段階でテストされている患者に起因する可能性があります。さらに、単一の陰性RT-PCRはCOVID-19を除外しないため、繰り返しRT-PCRを実行する必要があります。リピータRT-PCRの時間枠に関する懸念が高まり、理想的なウィンドウは陰性テストの24～72時間の間にあります。

最大の研究（ $n = 1014$ ）は、CT胸部がすりガラス状陰影の特定を通じてCOVID-19の早期診断を行う際に95%の感度を示したことを示しています[33]。これは、テストした100のうち5つが誤って除外されるためと解釈できます。この発見はまた、CTの感度が98%、RT-PCRが71%（ $p < 0.001$ ）であった患者51名のCOVID-19患者の症例シリーズでも一貫しており、入院後3日以内に画像化およびアッセイで調査された[33]。CTスキンの利用は、感染した患者が地域社会に送り返されることを防ぎます。CT使用量の増加の短所は、医療リソースへの大きな経済的負担とCTスキャナーを汚染する可能性です。管理アルゴリズムでは、CT放射線学を使用して、患者をさらに調査および隔離する必要がある患者に層別化できます。放射線学の利用は、CT放射線学へのアクセスが容易であり、検査サービスへのアクセスが不足している病院や、納期の長い集中型検査サービスを利用している国では、管理計画の指示になる可能性があります。

対照的に、胸部X線の感度は低くなりますが、すりガラス状の陰影がある場合は、患者を隔離する必要があります。この放射線所見の病態生理学は、SARS-CoV-2ウイルスが肺胞嚢に炎症反応を誘発し、滲出液の蓄積を引き起こすことです。疾患の重度の進行では、これは葉に移動し、放射線所見は固体の白色の硬化です。

臨床検査

標準的な血液検査により、COVID-19のほとんどの患者の白血球は正常または減少しており、リンパ球減少症であることが明らかになりました。さらに、IL-6、IL-10、TNF- α などの発熱性サイトカインの全身性の上昇があります[20-24]。重要なCOVID-19患者では、好中球増加、Dダイマーの上昇、血漿中尿素窒素（BUN）およびクレアチニンの増加も記録されています[20-24、33]。ICUに入院した患者は、インターロイキン（IL-2、IL-7、およびIL-10）の血漿中濃度が上昇し、顆粒球コロニー刺激因子、10 kD インターフェロン-ガンマ誘発タンパク質-10などの他のケモカインも投与されます。、単球走化性タンパク質-1、およびマクロファージ炎症性タンパク質1- α [24]。

管理

ウイルス性肺炎の管理は、有効な抗ウイルス薬が存在しない中で、主に支持的です。COVID-19で管理される最も主要な症状は発熱と非生産的な咳であるため、解熱剤の第一選択薬はパラセタモールであり、鎮咳薬はグアイフェネシンです[21]。重度の呼吸窮迫の管理を必要とする患者には、5 L / minの補足酸素を投与する必要があり、酸素飽和度（SaO₂）の目標は、妊娠中の患者では92～95%以上、その他すべての患者では90%以上でなければなりません[34]。

敗血症性ショックやAKIなどの合併症は、それぞれ敗血症プロトコルと腎代替療法（RRT）で管理する必要があります。腎機能検査と体液平衡測定により、RRTが適応となる患者の特定が可能になります[21]。一部の患者は、COVID-19の中間から後期のコースで重複する細菌感染症または真菌感染症を発症する場合があります。これは、適切な経験的抗菌薬の適用範囲を提供するためです。中国国家保健委員会（NHC）によるCOVID-19の予防、診断、および治療に関するガイドラインの最新バージョン（第6版）は、INF- α とプロテアーゼ阻害剤（ロピナビルおよびリトナビル）の併用療法を推奨しています。この併用療法の理論的根拠は、SARSの死亡率を低下させるこのレジメンでの経験に基づいています。WHOは、酸素補給に不応性の低酸素症を持続させる患者では体外膜型酸素化（ECMO）の使用を推奨しています[31]。あるいは、回復期の血漿とIgGが緊急の場合の救急治療として使用されますが、この実践についての確固たる証拠はありません。

ほとんどの場合、COVID-19の蔓延を管理するには公衆衛生対策が不可欠です。封じ込めのための公衆衛生対策が適切でない場合、イタリアで発生している危機に見られるように、利用可能なICUベッドと人工呼吸器の容量に優先する患者の負担が生じます。したがって、COVID-19管理の全体的な目的は、短期間での新しい症例の急速な出現の流入を抑制するための社会的距離を前提としています。この疫学的概念は「平坦化」と呼ばれますカーブの」。公衆衛生の主力は、感染性の症例を特定し、これらの症例を分離し、接触の追跡を行い、症状のある接触を分離することです。

退院基準と検疫中止

4つの主要な退院基準が存在し、これらはイタリア（Ministero della salute、Consiglio Superiore di Sanità）、中国（China CDC）、USA（CDC）、およびシンガポール（National Center for Infectious Diseases）からのものです。これらのモデルは、カットオフのみが異なります。

中国のCDC退院基準では、病院からの退院を満たすためには4つの条件すべてを満たす必要があるとされています[35]。

- 1.患者は、少なくとも連続して3日間、無酸素状態を維持する必要があります。
- 2.すべての呼吸器症状（咳、呼吸困難、喉の痛み、鼻づまり）を解消する必要があります。
- 3.胸部CTは滲出性病変の顕著な解消を示さなければならない。
- 4.2つの連続RT-PCRは、鼻咽頭コレクションからのSARS-CoV-2 RNAに対して陰性でなければならず、これらのアッセイは24時間間隔を空けなければなりません。

検疫中止基準

自宅で自己検疫されたCOVID患者に対する2つの個別の検疫中止基準が、イタリア（Ministero della salute、Consiglio Superiore di Sanità）および米国（CDC）によって開発されました。

CDCの検疫中止基準には、基準を満たすために両方の条件を満たす必要があると記載されています[35]。

- 1.少なくとも2つの連続RT-PCRは、SARS-CoV-2 RNAに対して陰性でなければなりません。これらのスワブは上咽頭コレクションである必要があり、これらのアッセイは24時間の間隔が必要です。
- 2.患者は解熱剤を使用せず、呼吸器の兆候や症状を解消せずに、少なくとも72時間は解熱状態を維持する必要があります。予備症状が出てから最低7日が経過しました。

予防戦略

自己防衛

公共スペースを訪れた後、少なくとも20秒間は手洗い。少なくとも60%のエタノールを含む石鹸または手指消毒剤が推奨されます[36]。顔面のTゾーン（目、鼻、口）に触れないようにすることもお勧めします。これは、上気道へのウイルス粒子のアクセスポイントであるためです[36]。すでに症状を示している人との接触を避け、集まりや混雑した場所を避けます。発生地域への旅行は禁止されなければならない。健康な個人は、症状を示す個人から少なくとも6フィートの距離を維持する必要があります[36]。頻繁に処理される表面の滅菌は有益です。

COVID-19患者を管理するすべての医療従事者は、サージカルマスク、ダブルグローブ、フルスリーブの手術用ガウン、およびアイシールドを含む完全な個人用保護具（PPE）を必要とします[36]。液滴の95%がマスクに入るのを防ぐN95マスクは、気管切開、気管挿管、気管支鏡検査、心肺蘇生法（CPR）、非侵襲的換気（NIV）[36]。これらの手順は、ウイルスをエアロゾル化する可能性があります。

コミュニティ送信の封じ込めは、教育機関、企業、空域、およびスポーツイベントの閉鎖によって達成されます。65歳以上または症状のない慢性併存症のリスクの高い個人も、COVID-19収縮の可能性を減らすために自己検疫する必要があります[36]。

群れの保護

症状が現れたら、潜在的な患者は少なくとも14日間、別のバスルームのある別の部屋に隔離されて隔離されます。人間から犬への感染の事例が記録されているため、この自己隔離をペットにも拡大する必要があります[31]。COVID-19についてさらに懸念がある場合は、遠隔医療を介して公衆衛生ホットラインまたは一般診療所との即時の連絡を確立する必要があります。

潜在的な診断を得る。COVID-19患者が液滴の広がりを防ぐには、フェイスマスク（N95）が必要です[31]。

ビタミンの役割

ビタミンC

ビタミンC（L-アスコルビン酸）には多面的な生理学的役割がありますが、敗血症誘発性ARDS中の高用量の静脈内ビタミンC（HDIVC）の保護効果を裏付ける証拠があります。ビタミンCは、肺胞上皮バリアの維持を強化し、肺胞液のクリアランスを制御するタンパク質チャネル（CFTR、アクアポリン-5、ENaC、およびNa⁺/K⁺ATPase）を転写的に上方制御します[37]。HDIVCは、敗血症誘発性の多臓器不全における全身性炎症の促進因子である好中球細胞外トラップ（NET）から形成されるプラズマ無細胞DNAの減少に関与しています[38,39]。

興味深いことに、血漿中のシンデカン-1のレベルの上昇は、重症敗血症およびARDSの死亡率の増加と相関しており、この内皮糖衣はHDIVCによって大幅に減少する可能性があります[39]。2020年2月14日の時点で、SARS-CoV-2からのウイルス性肺炎におけるビタミンCの臨床効果と安全性を評価することを目的とした中南病院（NCT04264533）で行われたランダム化比較試験（RCT）があります。彼らは、ビタミンCの注入が重度の急性気道感染症の予後を改善できるという仮説を立てています。治療群には7日間の12 gビタミンC注入（q12h）が含まれ、主要な結果は換気のない日数を測定します。完了予定時刻は2020年9月です。

ビタミンD

ビタミンDは、獲得免疫の範囲を緩和し、内皮層を再生することが知られています。これは、ARDSで引き起こされる歯槽の損傷を最小限に抑えるのに役立ちます。レベルIの証拠（N = 11,321）は、細菌およびウイルスの急性気道感染症に対するビタミンD補給の全体的な保護効果が12%であることを示しました（調整OD = 0.88、p < 0.001）[40]。これらの保護効果は、ビタミンDの毎月のボース投与と比較して、ビタミンDの毎日または毎週のレジメンでこれらの個人で19%に増加しました（調整OD = 0.81、p < 0.001）。さらに、ビタミンD欠乏症をサプリメントで補正すると、70%の保護効果があります（調整OD = 0.30、p = 0.006）[40]。この結果は、日光の長時間の不足によりビタミンD欠乏症（血清25-ヒドロキシビタミンD < 25 nmol/L）を経験する北半球に居住する大多数の個人に関係しています。

予防接種

残念ながら、2020年3月現在、COVID-19に対する承認されたワクチンはありません。主要候補の1つは、ModernaTx Inc（Cambridge, MA, USA）によって製造されたmRNA-1273ワクチンです。mRNA-1273は脂質ナノ粒子内にカプセル化されており、SARS-CoV-2ウイルスの完全長、融合前安定化スパイク糖タンパク質（S）をエンコードします。このワクチンは現在、健康な被験者の安全性プロファイル、反応原性、および免疫原性を評価するためのフェーズI、オープンラベル、用量範囲、臨床試験（NCT04283461）にあります。完了予定時刻は2021年6月です。

新しい治療法

現在、複数の治療法が検討されています。以下に要約すると、より有名な候補者の一部です。

レンデシビル

レンデシビル（GS-5734）は、COVID-19治療の最有力候補であるヌクレオシド阻害剤です。レンデシビルは、ウイルスRNA複製の時期尚早の終了を引き起こすモノホスホラミドプロドラッグであり、エボラ、MERS-CoV、およびSARS-CoVに対して最初に開発されました。さらに、ヒト細胞株（ヒト肝癌Huh-7細胞）のin vitro研究では、ExoNプルーフリーディング活動はそのまま、remdesivirがSARS-CoV-2のNSP12ポリメラーゼと強力に干渉することが示されました[41]。現在中国（NCT04252664、NCT04257656）、フランス（NCT04314817、NCT04315948）、および米国（NCT04315948、NCT04292730、NCT04280705、NCT04302766）で進行中の8つの臨床試験があります。提案された投薬は10のためです。日コース、初日はIV 200 mg、その後9日はIV 100 mg。

ロピナビルとリトナビル

プロテアーゼ阻害剤のロピナビルとリトナビルの組み合わせは、通常、HIVを治療するためのHAARTレジメンの一部です。ロピナビルとリトナビルの組み合わせは、in vitroでSARSに対して有効であることが示されています[42]。COVID-19治療に関する現在の中国のガイドラインには、10日間のPO 50 mg-200 mg用量BIDが含まれています[43]。ロピナビルとリトナビルは、単剤レジメンとして、またはリバビリンまたはインターフェロン-αとの併用で使用されます。

現在、武漢で199人の患者を対象としたRCT（中国臨床試験登録番号：ChiCTR 2000029308）は、重症のCOVID-19患者におけるロピナビルとリトナビルのレジメンの安全性と有効性を評価することを目的としています。これは、ロピナビル-リトナビル（n = 99）と標準治療（n = 100）を比較した2群研究でした。14日目の2つのグループ間で臨床的改善までの時間に統計的に有意な差がありましたが、この結果は28日目に統計的に有意ではありませんでした。28日目の死亡率は5.8%減少し、ICUでの滞在期間は5日間減少しましたロピナビル-リトナビル治療のある日数[44]。韓国（NCT04307693）、タイ（NCT04303299）、および中国（NCT04286503、NCT04255017、NCT04261907、NCT04261907、NCT04295551、NCT04315948、NCT04275388、NCT04251871、NCT04276688、NCT04291497、NCT04306497）で現在進行中の12件の臨床試験があります。

ウミフェノビル

ウミフェノビルは、ロシアと中国でインフルエンザの治療と予防を認可されている非ヌクレオシド広域抗ウイルス薬です。まだFDAの承認を受けていません。ウミフェノビルは膜融合阻害剤です。中国で使用されているウミフェノビルの現在のレジメンには、10日間のTDS 200 mg TDSが含まれています[43]。1つの大きな中国のRCT（GDCT0379047）は、免疫刺激性組換えサイトカイン遺伝子由来タンパク質とのウミフェノビルの併用治療の安全性と有効性を評価することを目的としています。別の中国のRCT（NCT04246242）は、ウミフェノビルの単剤治療の安全性と有効性を評価することを目的としています。

クロロキン

クロロキンは抗マラリア薬です。ウイルスでは、クロロキンはpH依存性の複製段階を阻害します。さらに、クロロキンの免疫調節は、サイトカイン（IL-6およびTNF-α）の産生および播種の抑制に依存しています。さらに、サル細胞株（ベロE6）を用いた実験では、クロロキンが受容体のグリコシル化を妨害し、それによりSARS-CoV-2の侵入メカニズムに影響を与えることが示されました。この治療は、ヒト細胞株（ヒト肝癌Huh-7細胞）のSARS-CoV-2感染のin vitro実験で特に成功しました[41]。興味深いことに、別のin vitro試験からの投薬を利用した薬理学的モデリングは、ヒドロキシクロロキンがSARS-CoV-2感染の抑制においてクロロキンよりも高い効力を持っていることを示しました。この試験で提案された投与量は、POヒドロキシクロロキン400 mgで初日、その後200 mgで次の4日間でした[45]。

二次COVID-19率は、SARS-CoV-2への文書暴露のある個人の暴露前予防と暴露後予防で最小限に抑えることができます。したがって、ヒドロキシクロロキンは、二次COVID-19を低減するための適切な化学予防候補であると仮定されています。現在メキシコ（NCT04315896）、韓国（NCT04307693）、中国（NCT04261517、NCT04307693）、スペインで進行中の6つの臨床試験があります。

(NCT04304053)、ノルウェー(NCT04316377)、および米国(NCT04308668)。最初の中国の研究(NCT04261517)は、その予備データで肯定的な結果を示しました。サンプルサイズは小さいですが(n = 30)、これはまだ有望です。現在の中国のガイドラインは、10日間のPO 300 mgまたは500 mg(クロロキンリン酸) BIDとしてのクロロキンの投与を推奨しています[43]。

ACE阻害剤(ACEi) およびアンジオテンシン受容体1ブロッカー(ARB)

SARS-CoV-2は、ACE2受容体を介してII型肺細胞に入り、これも機能的受容体です。ACE2受容体の機能的役割は、ACE1と相互に作用し、アンジオテンシンIIをアンジオテンシンIに変換します。したがって、ARBを服用している患者は、アンジオテンシンIIの血漿レベルが上昇します。対照的に、ACEiを服用している患者は、アンジオテンシンIIのレベルが低くなります。ラットとヒトでのACEiまたはARBの投与に反応して、腎臓と心臓のACE2受容体のアップレギュレーションがあります[46-48]。歯槽組織におけるその影響に関する利用可能なデータはありません。ACE2受容体の同様のアップレギュレーションがある場合は、SARS-CoV-2の感染力が高まり、その後の臨床疾患の重症度が高まります。高血圧は中止の急性リスクであり、SARS-CoV-2に感染すると臨床経過を悪化させ、COVID-19の死亡率を増加させる可能性があるため、ACEiまたはARBの中止はまだ推奨されていません。ACEiとARBを中止しないというこの見解は、欧州心臓病学会からの高血圧に関する評議会によって支持されてきました。

解熱剤

イブプロフェンはACE2受容体をアップレギュレートすることが示されています[49]。イブプロフェンがCOVID-19の臨床経過を悪化させることを示す現在の証拠はありません。WHOの現在の立場は、解熱剤としてイブプロフェンの使用を継続することです。解熱薬の第一線はアセトアミノフェンのままです。

全身性コルチコステロイド

ウイルス性肺炎に続発するARDSの管理におけるグルココルチコイドなどの全身性コルチコステロイドの使用については議論の余地があります。このアプローチの背後にある理論的根拠は、コルチコステロイドがウイルス排出時間を延長し、ARDS、呼吸困難、および重度の肺炎の沈殿を最小限に抑える全身の抗炎症状態を維持することです。WHOは、副腎皮質ステロイドの使用は臨床試験(NCT04273321)以外では推奨されない、または他の方法で示されると述べています[31]。さらに、全身性コルチコステロイドを受けたMERS患者は、侵襲的な機械的換気を受け、90日目の死亡率が上昇した[50]。

結論

このCOVID-19のパンデミックは、SARS-CoV-2の一次および二次感染を管理するための進行中の計画における不安定さを思い出させます。この計画は、現在のデータを正確にモデリングし、データの余剰の時代における誤った情報を排除することによって改善できます。このパンデミックへの対策を強化できる追加の変数は、監視データの迅速な更新、堅牢な認定情報の可用性、および基礎科学と臨床科学の間の知識のギャップを埋める学際的なアプローチです。

この文献レビューは、COVID-19の臨床経過と管理に影響を与える個々のパラメーターに関連する最も関連性の高い研究を包括的に要約しています。利用可能で検証済みの治療法がないため、ほとんどの対策は公衆衛生の封じ込めと検疫アプローチの使用に依存しています。このCOVID-19パンデミックからの主要な学習ポイントは、脅威の識別の遅延を防ぐために透明性を維持することです。第二に、旅行制限と自己検疫措置の遅れは、事件の対数的拡大につながりました。最後に、COVID-19の研究開発への投資を増やす必要があります。

追加情報

開示

利益相反：ICMJEの統一開示フォームに準拠して、すべての著者は次のことを宣言します。支払い/サービス情報：すべての著者は、提出された作品に対していかなる組織からも金銭的支援を受けていないことを宣言しました。経済的関係：すべての著者は、提出された作品に関心を持つ可能性のある組織と、

現在または過去3年以内に経済的関係がないことを宣言しました。 その他の関係：すべての著者は、提出された作品に影響を与えたように見える可能性のあるその他の関係や活動はないと宣言しています。

謝辞

この論文は、武漢でのSARSのような発生を当局に勇気を持って警告した最初の人物であるLi Wenliang博士（2020年2月7日死亡）と彼のチームに捧げられています。

References

1.

Lu H, Stratton C, Tang Y: Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. Med Virol. 2020, 92:401-402. [10.1002/jmv.25678](https://doi.org/10.1002/jmv.25678)

2.

Li Q, Guan X, Wu P, et al.: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020, 382:1199-1207. [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316)

3.

Xu X, Chen P, Wang J, et al.: Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its transmission. Sci Life 2020, 63:457-460. [10.1007/s11427-020-1637-5](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5)

4.

Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y: Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLOS Pathog. 2018, 14:e1007236. [10.1371/journal.ppat.1007236](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236)

5.

Li W, Shi Z, Yu M, et al.: Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science. 2005, 310:676-679. [10.1126/science.1118391](https://doi.org/10.1126/science.1118391)

6.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al.: A new pneumonia coronavirus outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020, 579:270-273. [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7)

7.

Liu P, Chen W, Chen J-P, et al.: Viral metagenomics infection revealed of Sendai virus pangolins (Manis javanica). Viruses. 2019, 11:979. [10.3390/v11110979](https://doi.org/10.3390/v11110979)

8.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z: Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 outbreak. Curr Biol. 2020, 30:1-6. [10.1016/j.cub.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022)

9.

Tang X, Wu C, Li X, et al.: On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Sci Rev. 2020, 36:10.1093/nsr/nwaa036

10.

Sun B, Mu L, Zhang X, Song W, Wang B: Conjunctival polymerase chain

- [reaction-tests](#) [patients](#) [of](#) [in](#) [2019](#) [Shenvang](#) [novel](#) [China](#) [coronavirus](#) [medRxiv](#) [2020](#), [in](#)
[Published online ahead of print]: [10.1101/2020.02.23.20024935](#)
11. [Ong](#) [SWX](#), [Tan YK](#), [Chia PY](#), et al.: Air, surface environmental, and [personal protective](#) [equipment](#) [contamination](#) [by](#) [severe](#) [acute](#) [syndrome](#) [coronavirus](#) [2](#) [\(SARS-CoV-2\)](#) [respiratory](#) [from a symptomatic](#) [patient](#). JAMA. 2020. [Published online ahead of print]: [10.1001/jama.2020.3227](#)
 12. [Kampf](#) [G](#), [Todt](#) [D](#), [Pfaender](#) [S](#), [Steinmann](#) [E](#): [Persistence](#) [of](#) [coronaviruses](#) [on](#) [inanimate](#) [surfaces and their inactivation with biocidal agents](#). J Hosp Infect. 2020, 104:246-251. [10.1016/j.jhin.2020.01.022](#)
 1. 13. [Otter](#) [JA](#), [Donskey](#) [C](#), [Yezli](#) [S](#), [Weber](#) [DJ](#), [Transmission](#) [of](#) [SARS](#) [and MERS](#) [coronaviruses and influenza virus in healthcare settings](#): [J Hosp Infect](#). 2016, 92:235-250. [10.1016/j.jhin.2015.08.027](#)
 14. [van](#) [Doremalen N](#), [Bushmaker T](#), [Morris DH](#), et al.: Aerosol and surface [stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1](#). N Engl J Med. 2020. [Published online ahead of print]: [10.1056/NEJMc2004973](#)
 15. [Eccles](#) [R](#): [Understanding](#) [the](#) [symptoms](#) [of](#) [the](#) [common](#) [cold](#) [and](#) [influenza](#) [Lancet Infect Dis](#). 2005, 5:718-725. [10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](#)
 16. [Report](#) [of](#) [the](#) [WHO-China](#) [joint](#) [mission](#) [on](#) [coronavirus](#) [disease](#) [2019](#) [\(COVID-19\)](#). (2020). [Accessed: March 21, 2020: \[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf\]\(#\)](#)
 17. [Preliminary](#) [clinical](#) [description](#) [of](#) [severe](#) [acute](#) [respiratory](#) [syndrome](#) [\(2004\)](#). Accessed: March 21, 2020: [https://www.who.int/csr/sars/clinical/en/](#)
 18. [MERS](#) [clinical features](#). (2019). Accessed: March 21, 2020: [https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/clinical-features.html](#)
 19. [Coburn](#) [BJ](#), [Wagner](#) [BG](#), [Blower](#) [S](#): [Modeling](#) [influenza](#) [epidemics](#) [and](#) [pandemics](#): [insights](#) [into](#) [the](#) [future](#) [of](#) [swine](#) [flu](#) [\(H1N1\)](#). BMC Med. 2009, 7:30. [10.1186/1741-7015-7-30](#)
 20. [Guan](#) [W-j](#), [Ni](#) [Z-y](#), [Hu](#) [Y](#), et al.: [Clinical](#) [2019](#) [J](#) [characteristics](#) [in](#) [China](#) [of](#) [coronavirus](#) [disease](#) [Engl](#) [Med](#). 2020, [Published online ahead of print]: [10.1056/NEJMoa2002032](#)
 21. [Wang](#) [D](#), [Hu](#) [B](#), [Hu](#) [C](#), et al.: [Clinical](#) [characteristics](#) [of](#)

138. [hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. 323:1061-1069. 10.1001/jama.2020.1585](#)
22. [Chen N, Zhou M, Dong X, et al.: Characteristics of 99 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020. 395:507-513. 10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](#)
23. [Shi H, Han X, Jiang N, et al.: Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020. 20:425-434. 10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](#)
24. [Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. 395:497-506. 10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](#)
25. [Zhou F, Yu T, Du R, et al.: Clinical course and risk factors for adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. 395:1054-1062. 10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](#)
26. [Novel coronavirus \(COVID-19\) situation. \(2020\). Accessed: March 22, 2020: https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd.](#)
27. [Wu JT, Leung K, Bushman M, et al.: Estimating the clinical severity of COVID-19 in Wuhan, China. Nat Med. 2020. \[Published online ahead of print\]: 10.1038/s41591-020-0822-7](#)
28. [Wallinga J, Teunis P: Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. Am J Epidemiol. 2004. 160:509-516. 10.1093/aje/kwh255](#)
29. [Kucharski AJ, Althaus CL, The role of superspreading in the transmission of coronavirus \(MERS-CoV\). Euro Surveill. 2015. 20:21167.](#)
30. [Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science \(CSSE\) at Johns Hopkins University \(JHU\). \(2020\). Accessed: March 22, 2020: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.](#)
31. [Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: interim guidance. \(2020\). Accessed: March 21, 2020: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavi...](#)
32. [Evaluating and testing persons for coronavirus disease 2019 \(COVID-19\). \(2020\). Accessed: March 21, 2020: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html.](#)
33. [Ai T, Yang Z, Hou H, et al.: Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020. \[Published online ahead of print\]: 10.1148/radiol.20200642](#)

34. Chen C. et intrauterine nine pregnant women: a 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- H. Guo J. Wang al.: Clinical characteristics and potential of COVID-19 infection in retrospective review of medical records. Lancet. 2020. 395:809-815.