

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

COVID-19 の患者診療 (重症例)

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

池田 直哉, 仁保 誠治

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus-disease 2019 : COVID-19) は 2019 年から始まり, 現在に至るまで世界中で流行を認めている。COVID-19 は重症度分類に応じて軽症, 中等症, 重症に分類され, 種々の薬物療法が推奨されている。国内で感染患者が確認された 2020 年初頭は, 確立された方法がない中, 手探りで治療が行われていた。その後, 様々な治療が行われ, 新規治療薬剤が承認されてきた。本稿では, 現時点で国内において中等症以上, 主に重症 COVID-19 に対して考慮される治療管理について述べる。

1. 重症度分類と重症化リスク因子

COVID-19 は, 無症状の軽症例から集中治療が必要になる重症例まで非常に多彩な症状を認める疾患である。表 1 に重症度分類を示した。呼吸不全や肺炎を伴う症例が中等症に分類され, ICU 入室や人工呼吸器が必要な症例が重症に分類される。65 歳以上の高齢者や, 悪性腫瘍, 慢性閉塞性肺疾患, 慢性腎臓病, 2 型糖尿病などの基礎疾患は重症度リスク因子とされている (表 2)。また白血球, D-ダイマー, CRP, LDH, フェリチン, クレアチン, KL-6, IL-6 の上昇や, リンパ球低下は重症度マーカーとして有用な可能性が示唆されている (表 3)。

2. COVID-19 の重症化メカニズム

COVID-19 は, ウイルス感染による直接作用のほか, 過剰な免疫反応であるサイトカインストームや, 血管内皮障害による血栓症を併発して重症化することが分かっている¹⁾。

2.1 サイトカインストーム

体内にウイルスが侵入すると, マクロファージや樹状細胞, 単球が活性化し, TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18

などの炎症性サイトカインを産生する。これらのサイトカインは好中球や NK 細胞などを活性化し自然免疫系を活性化する。さらに Th17 や T_{FH} の分化, CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞の活性化にも関わり, 獲得免疫反応も促進する。感染初期に起こる IL-6 産生を含めたこれらの免疫反応はウイルス感染制御に必要な生体反応である一方で, なんらかの要因によりこれらのサイトカイン産生にブレーキがかからず過剰になるとサイトカインストームとして生体にさまざまな悪影響をもたらす²⁾。

COVID-19 では, 図 1 に示すようにウイルスの感染, 発症からの時期によって主病態は大きく変化していく。重症化はウイルス因子だけに起因するのではなく, 宿主のサイトカインによる自己免疫応答の影響が強いと考えられる。サイトカインストームは, 発症 7 日目前後から進展するびまん性肺障害に密接に関わっており³⁻⁵⁾, 重症化に関連している⁶⁾。中でも血清中の IL-6 が主要なサイトカインであり肺動脈毛細血管の血管ガス交換機能障害, 拡散障害を引き起こし最終的には肺線維症と臓器不全になる可能性が報告されている⁷⁾。

2.2 血栓症

COVID-19 の原因となる SARS-CoV-2 ウイルスは気道細胞のエンベロープに存在するスパイクタンパク質 (S タンパク質) が細胞膜の受容体 (ACE2 受容体) に結合することで気道細胞への侵入を開始するが⁸⁾, ACE2 受容体は血管内皮細胞にも存在し, ウイルス感染の進展により全身の血管内皮細胞障害が生じ, 凝固線溶系の異常から微小血栓が発症すると考えられている⁹⁾。また, COVID-19 に関連するサイトカインストームはトロンビンの生成と肺内のフィブリン沈着により肺血流動態を悪化させる。IL-6 が血管内皮細胞から血液凝固促進因子 (plasminogen activator inhibitor-1 ; PAI-1) を放出させ, 肺を含む多臓器で微小血栓を誘発し, 重症化する可能性が示唆されている¹⁰⁾。

表1 重症度分類 (医療従事者が評価する基準)²⁶⁾

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥96%	呼吸器症状なし または 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても 肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難, 肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICUに入室 または 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類 (L型, H型) ・L型: 肺はやわらかく, 換気量が増加 ・H型: 肺水腫で, ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

表2 重症化のリスク因子

重症化のリスク因子
・65歳以上の高齢者 ²⁷⁾
・悪性腫瘍 ²⁸⁾
・慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ²⁹⁾
・慢性腎臓病 ³⁰⁾
・2型糖尿病 ³¹⁾
・高血圧 ³²⁾
・脂質異常症 ²⁷⁾
・肥満 (BMI 30以上) ³³⁾
・喫煙 ³²⁾
・固形臓器移植後の免疫不全 ³⁴⁾
・妊娠後期 ^{35) 36)}

表3 重症化マーカー³⁷⁾

	死亡症例 (n=54)	生存症例 (n=137)	P値
白血球 (/μL)	9800	5200	<0.0001
リンパ球 (/μL)	600	1100	<0.0001
ヘモグロビン (g/dL)	12.6	12.8	0.30
血小板 (×10 ⁴ /μL)	16.55	22.00	<0.0001
アルブミン (g/dL)	2.91	3.36	<0.0001
ALT (U/L)	40.0	27.0	0.0050
LDH (U/L)	521.0	253.5	<0.0001
CK (U/L)	39.0	18.0	0.0010
高感度トロポニン I (pg/mL)	22.2	3.0	<0.0001
プロトロンビン時間 (s)	12.1	11.4	0.0004
Dダイマー (μg/L)	5.2	0.6	<0.0001
血清フェリチン (μg/L)	1435.3	503.2	<0.0001
IL-6 (pg/mL)	11.0	6.3	<0.0001
プロカルシトニン (ng/mL)	0.1 (0.1-0.5)	0.1 (0.1-0.1)	<0.0001

3. 治療方針

先に示したように、ウイルス感染後、サイトカインストーム、血栓症を併発して重症化することが分かっているため、治療方針は抗ウイルス薬、抗炎症薬、抗血栓薬を組み合わせることになる。以下に適応薬剤を示す。

3.1 日本国内で承認されている薬剤

レムデシビル

中等症以降では抗ウイルス薬であるレムデシビルの開

始が推奨されている。国際共同研究 ACTT-1 に重症例 1062 例が組み入れられ、症状回復までの日数が対照群 15 日 (95% 信頼区間 (CI), 13-18) に対しレムデシビル群は 10 日 (95% CI, 9-11) と有意に短く、死亡率は対照群 15.2% に対しレムデシビル群で 11.4% (ハザード比 (HR) 0.73; 95% CI, 0.52-1.03) と有意差はなかったものの、レムデシビル群で少ない傾向が認められた¹¹⁾。サブグループ解析の結果からは、すでに人工呼吸器や高流量の酸素投与に至った症例では効果が期待できない可能性が高いが、そこまでに至らない酸素投与症例では有効性が見込まれる。ローディングドーズで 200 mg を投

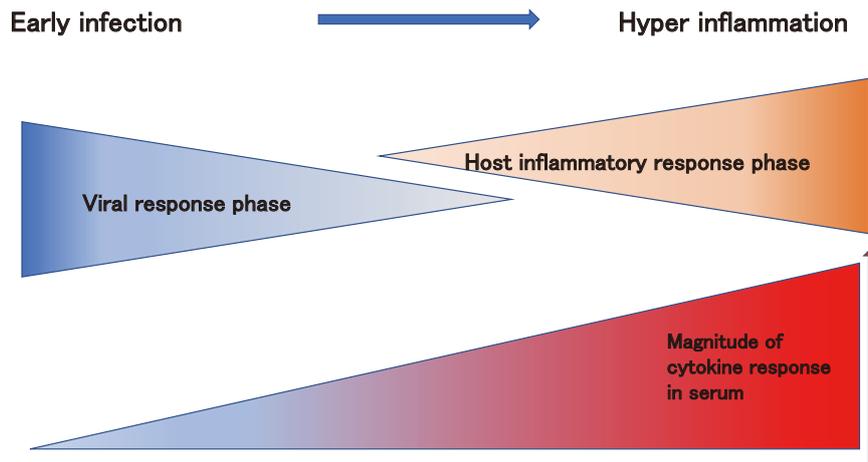


図1 COVID-19の病期と宿主の自己免疫応答, サイトカイン血症 (文献^{38,39)}を改変)

与し, その後100mgを1日1回静注投与で5日間行う。改善がない場合, ECMOや人工呼吸器適応例では10日間まで投与の延長が可能である。

ステロイド

英国の大規模無作為試験 (RECOVERY 試験) によりデキサメタゾンの有効性が明らかにされた¹²⁾。28日以内の死亡率が対照群で25.7%だったのに対し, デキサメタゾン群は22.9%と有意に低かった (年齢調整率比0.83; 95% CI, 0.75-0.93; $P < 0.001$)。人工呼吸器装着群の死亡率は対照群41.4%, デキサメタゾン群29.3%であり, 重症患者での有効性も高いと考えられる。酸素吸入がない群では差は認められず, 軽症者では推奨されていない。酸素投与を要する症例ではデキサメタゾン6mgを最長10日間投与する。

メチルプレドニゾロンでは, 0.5mg/kg, 5日間使用で死亡率の低下が得られなかった報告¹³⁾がある一方で, 80mgで開始し, 酸素化とCRPの改善基準を満たした後に40mgに減量して長期間使用する方法では, 対照群 (生理食塩水) と比較して死亡率が減少し (HR 0.29; 95% CI, 0.12-0.73), 対照群の人工呼吸器使用日数が 19.1 ± 8.7 日に対して 14.3 ± 11.7 日 ($p = 0.03$) と短縮が得られた報告¹⁴⁾がある。また, 標準治療 (ヒドロキシクロキシン, ロピナビル, ナプロキセン) にメチルプレドニゾロン250mg, 3日間を併用した群と, 標準治療単独群を比較して, 併用群で臨床症状が改善し (94.1%対57.1%, $P < 0.01$), 死亡率が低下した (5.9%対42.9%, $P < 0.001$) 報告¹⁵⁾がある。

バリシチニブ

COVID-19の重症化への関与が推定されているヤヌスキナーゼを阻害する薬剤で, COVID-19への使用適応前は関節リウマチやアトピー性皮膚炎に対する治療と

して使用されてきた。国際共同研究ACTT-2においてバリシチニブはレムデシビル併用下で投与され, 症状回復までの日数の中央値が対照群では8日 (95% CI, 7-9) に対して併用治療群では7日 (95% CI, 6-8) と短く (回復率比1.16; 95% CI, 1.01-1.32, $P = 0.03$), 15日目の臨床状態の改善のオッズが30%高かった (オッズ比1.3; 95% CI, 1.0-1.6)。高流量酸素または非侵襲的換気を受けている患者における回復までの日数は, 対照群18日に対し, 併用治療群で10日と短かった (回復率比1.51; 95% CI, 1.10-2.08)。28日間の死亡率は, 対照群7.8%に対して併用治療群5.1%だった (死亡のHR 0.65; 95% CI, 0.39-1.09)¹⁶⁾。肺炎合併, SpO_2 94%以下, 酸素投与, 人工呼吸器やECMO使用のうち, いずれか1つ以上を有する症例で適応となっている。4mgを1日1回, 14日間までの投与が認められている。

抗凝固療法

42の研究における8271症例のメタ解析では, 静脈血栓症の発症率はCOVID-19全ての症例で21%, 一般病棟の症例で5%, ICU入院症例で31%と報告されており¹⁷⁾。国際血栓止血学会からの提言では, 禁忌がなければ入院する全患者に対して低分子ヘパリンによる抗凝固療法が推奨されている¹⁸⁾。実際に治療的抗凝固療法非実施群の生存期間中央値14日と比較して, 実施群では21日と延長し, 人工呼吸器を要する症例では治療的抗凝固療法非実施群の死亡率62.7%と比較して, 実施群では29.1%と死亡率も低下することが報告されている¹⁹⁾。一方で国内の調査では1243症例の解析で深部静脈血栓症の発症率は0.6%, 肺塞栓の発症率は0.4%と海外と比較して低率であった²⁰⁾。以上より国内の静脈血栓塞栓症予防の診療指針では, 中等症以上で, 肥満, 不動, D-ダイマーが正常の3-4倍以上を超えるような

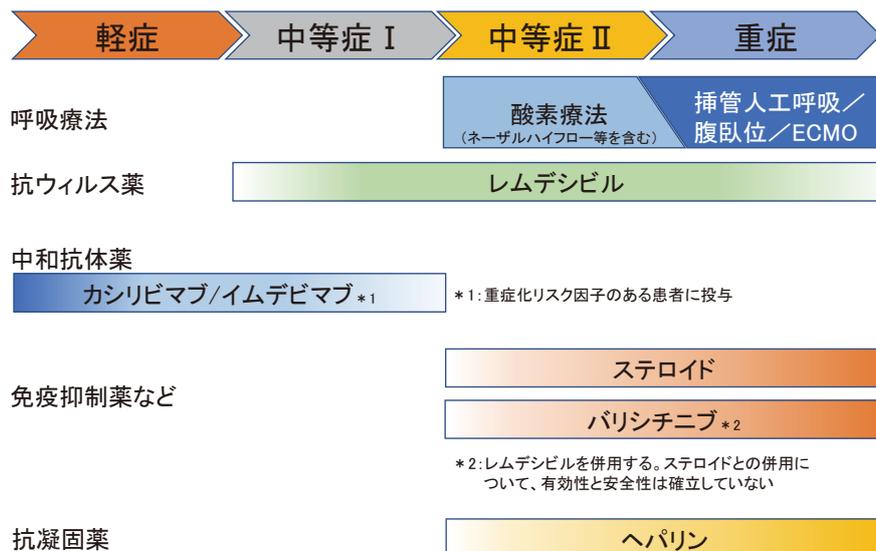


図2 重症度別マネージメントのまとめ²⁶⁾

症例に対して未分画ヘパリンなどによる抗凝固療法が推奨されている²¹⁾。また、バリシチニブ使用時にも血栓塞栓症のリスクが高まるため、未分画ヘパリンの併用が推奨されている(低分子ヘパリンは国内では適応外使用となる)。

3.2 適応外使用薬剤

トシリズマブ

重症肺炎452例を対象とした二重盲検プラセボ対照無作為化国際共同試験(CONVACTA試験)では、7カテゴリー順序尺度を用いて28日目の臨床状態を評価したところ、トシリズマブ投与群とプラセボ投与群に有意差は認められなかった²²⁾。

重症肺炎389例を対象としたEMPACTA試験では、治療開始28日までに人工呼吸器使用または死亡に至る割合がプラセボ投与群で19.3%(95%CI, 13.3-27.4)に対し、トシリズマブ投与群で12.0%(95%CI, 8.5-16.9)であった(HR 0.56; 95%CI, 0.33-0.97; P=0.04 (log-rank検定))²³⁾。トシリズマブは8mg/kg(400~800mg)を単回で投与する。

ファビピラビル

RNAポリメラーゼ阻害薬であり、新型インフルエンザ治療薬として承認されていた薬剤である。国内69例の解析でファビピラビルを1日目から開始した通常投与群と、6日目から開始した遅延投与群を比較したオープン試験では、ウイルス陰性化(66.7%対56.1%;調整HR, 1.42; 95%CI, 0.76-2.62)と解熱までの日数(2.1日対3.2日;調整HR, 1.88; 95%CI, 0.81-4.35)は1日目投与群で良好だったものの、有意差はなかった²⁴⁾。

13論文のメタ解析では、14日後の臨床的改善とCT所見の改善率はファビピラビル群で有意に高かったと報告されている²⁵⁾。ファビピラビルは1日目に3600mg(1800mgを1日2回)、2日目以降は1600mg(800mgを1日2回)、合計10日間、最長14日間投与する。

以上、中等症以上に対する適応薬剤、適応外使用薬剤について述べた(図2)。肺炎を認める症例や酸素投与を必要とする症例では、早期かつ積極的な免疫調整治療が気管挿管やECMO管理の必要性を減らす可能性が示されており⁵⁾、遅れを取らず治療介入することが必要と考えられる。

4. 自験例 2例

当院で経験した重症例を2例報告する。

症例1: 66歳男性

既往歴: 高血圧, 20代まで気管支喘息

生活歴: 喫煙歴40本/日 20歳から66歳まで

BMI 36.6 eGFR 34.4 ml/min/1.73m²

現病歴: 咳嗽で発症し、8日目に悪寒、発熱、下痢、呼吸困難を認めた。SARS-Cov-2 PCR検査を施行した結果、陽性と判明した。発症9日目に前医へ入院し、10日目に酸素投与とデカドロン6mgの内服が開始された。発症15日目から39℃の発熱と呼吸不全の進行を認めた。発症16日目にネーザルハイフロー FiO₂ 80%, 50L/minでも酸素化が保てず当院へ転院となった。転院時CT(図3)では胸膜直下のすりガラス陰影、両側下葉中心のconsolidationを認めた。

経過: 挿管し人工呼吸器管理となった。COVID-19

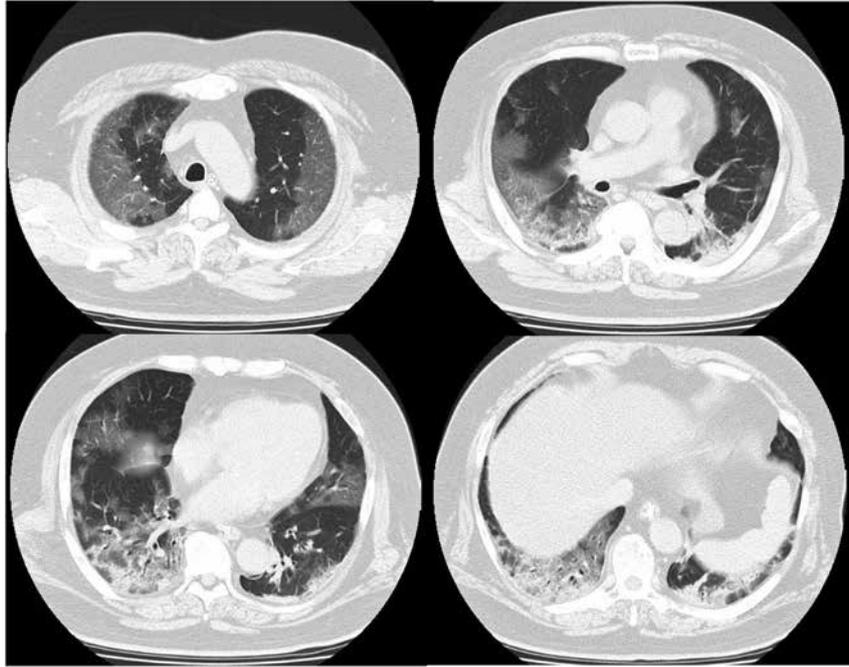


図3 【症例1】 転院時 CT 画像

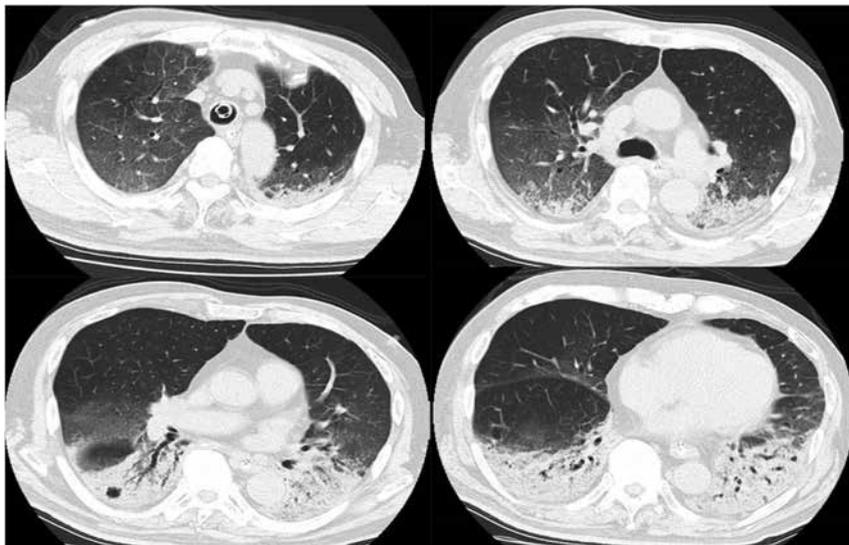


図4 【症例2】 転院時 CT 画像

に対する治療としてレムデシビル (腎機能障害のため初日から 100mg) の投与を開始した。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000mg, 3日間) を開始し, その後漸減して発症 25 日目に終了した。バリシチニブは転院時より 9 日間投与した。血栓症予防のためにヘパリンを APTT 1.5~2.5 倍になるように調整して投与した。発症 32 日目に抜管し, 人工呼吸器管理から離脱した。フェリチンは発症 16 日目で 1516ng/ml だったが, 発症 37 日目には 679ng/ml まで改善した。リハビリテーションを経て発症 51 日目に自宅退院となった。

症例 2: 77 歳男性

既往歴: なし

生活歴: 喫煙歴なし

BMI 24.22 eGFR 86.4 ml/min/1.73m²

現病歴: 呼吸困難で発症し, 3 日目に近医で SARS-Cov-2 PCR 検査を施行した結果, 陽性と判明した。自宅待機していたが, 5 日目に呼吸困難が増悪し前医を受診した。酸素化の悪化, 胸部 CT (図 4) で両肺びまん性のすりガラス陰影, 両側下葉を中心に consolidation, 牽引性気管支拡張を認め, 気管挿管された後に当院へ転

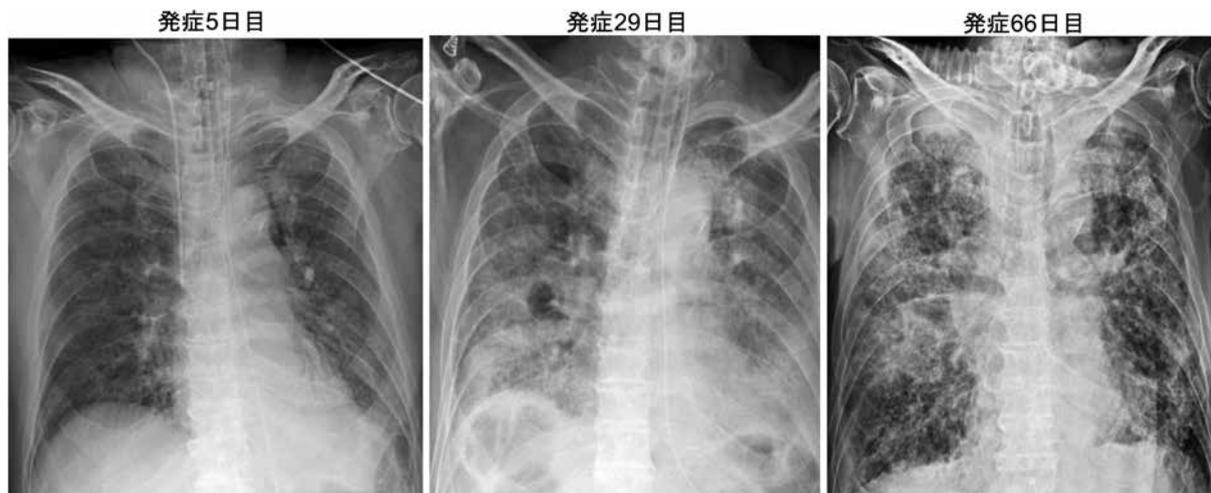


図5 【症例2】胸部レントゲン経過

院となった。

経過：COVID-19に対する治療としてレムデシビル（初日200mg，2日目以降100mg）の投与，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg，3日間）を開始し，その後漸減して発症23日目に終了とした。重症細菌性肺炎も考慮し，メロペネム（1g，8時間ごと）とアジスロマイシン（500mg，1日1回）の投与も併用した。血栓症予防のためにヘパリンをAPTT 1.5～2.5倍になるように調整して投与した。ウイルス量はPCRで転院時 7.32×10^4 copyから2週間後に 4.13×10 copyまで減少するも，フェリチンは転院時（発症5日目）1587ng/mlから発症17日目には6610ng/mlまで上昇した。その後，発症29日目には1800ng/mlまで改善した。しかし，その頃から胸部レントゲン（図5）で両肺の透過性が低下していき，呼吸不全が緩徐に進行し，発症69日目に永眠された。病理解剖では肺胞弾性板の破壊像と膠原線維の著明な増生像があり，急性肺障害の線維化期に矛盾しない所見を認めた。血栓症は認めなかった。

5. 今後の展望

COVID-19との闘いは長期戦となる可能性が予想される。これまでの経験から，適応薬剤のみの対応では改善が得られない症例も多い。抗ウイルス治療のみならず，続いて起きるサイトカインストームを十分に抑える抗炎症治療が治療成功の鍵になると考えられる。当科では適応薬剤で改善しない重症化した症例を受け入れることが多いため，追加の抗炎症治療としてステロイドパルスを施行し，その後漸減するほか，状況に応じて適応薬剤のバリシチニブか，適応外使用薬剤のアクテムラを併用する方法で対応してきた。これまでCOVID-19で報

告されてきた全ての薬剤は，適応薬剤，適応外使用薬剤に関わらず，もともと別な疾患を対象に開発された既存の薬であり，それらを転用して使用してきた。今後も適応薬剤に，必要に応じて適応外使用薬剤も組み合わせ，個々の症例に合わせた治療方針を検討していく必要があると考えられる。

6. おわりに

これまで多くのCOVID-19症例を受け入れてきたが，治療は担当医師だけでなく，多職種との協力の上で成り立っている。治療に携わった当科医局員，集中治療の最初の受け入れ先である救命救急センターの先生方，感染制御センター，精神科の先生方，病理解剖をして頂いた病理診断学のスタッフ，患者さんと最も近い場所に対応する看護師，放射線技師，臨床工学技師，リハビリテーションスタッフ，その他のメディカルスタッフの皆様がこの場を借りて感謝申し上げます。

文 献

- 1) Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al : Cytokine storm in COVID-19 : pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol **39** : 2085-2094, 2020.
- 2) 小倉高志 : COVID-19の病態・診断・治療 : 現場の知恵とこれからの羅針盤. 呼吸器ジャーナル 別冊 : 32-36, 2021.
- 3) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al : COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet **395** : 1033-1034, 2020.
- 4) Pedersen SF, Ho YC : SARS-CoV-2 : a storm is raging. J Clin Invest **130** : 2202-2205, 2020.

- 5) Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al : Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* **8** : 544-546, 2020.
- 6) Huang C, Wang Y, Li X, et al : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395** : 497-506, 2020.
- 7) Zhou Yea : Aberrant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* 2020.02.12.945576 (2020) 2020.
- 8) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al : A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579** : 270-273, 2020.
- 9) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al : Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395** : 1417-1418, 2020.
- 10) Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al : IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117** : 22351-22356, 2020.
- 11) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* **383** : 1813-1826, 2020.
- 12) Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al : Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **384** : 693-704, 2021.
- 13) Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al : Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 ; Metcovid) : A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis* **72** : e373-e381, 2021.
- 14) Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al : Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect Dis* **7** : ofaa421, 2020.
- 15) Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients : results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* **56**, 2020.
- 16) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* **384** : 795-807, 2021.
- 17) Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al : Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality : A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* **29** : 100639, 2020.
- 18) Thachil J, Tang N, Gando S, et al : ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* **18** : 1023-1026, 2020.
- 19) Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al : Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* **76** : 122-124, 2020.
- 20) Yamashita Y, Yamada N, Mo M : The Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 in Japan : Current Status and Future Perspective. *Ann Vasc Dis* **14** : 1-4, 2021.
- 21) 日本静脈学会 : 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の診療指針.
- 22) Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al : Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* **384** : 1503-1516, 2021.
- 23) Salama C, Han J, Yau L, et al : Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* **384** : 20-30, 2021.
- 24) Doi Y, Hibino M, Hase R, et al : A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* **64**, 2020.
- 25) Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, et al : Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment : a rapid systematic review and meta-analysis. *Virology* **17** : 141, 2020.
- 26) 厚生労働省 : 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.2版.
- 27) Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, et al : Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan : Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. *Clin Infect Dis*, 2020.
- 28) Liang W, Guan W, Chen R, et al : Cancer patients in SARS-CoV-2 infection : a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* **21** : 335-337, 2020.
- 29) Lippi G, Henry BM : Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* **167** : 105941, 2020.
- 30) Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, et al : Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *Jama*

- 323** : 2195-2198, 2020.
- 31) Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al : Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* **43** : 867-869, 2020.
- 32) Zheng Z, Peng F, Xu B, et al : Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases : A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* **81** : e16-e25, 2020.
- 33) Popkin BM, Du S, Green WD, et al : Individuals with obesity and COVID-19 : A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* **21** : e13128, 2020.
- 34) Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al : Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol* **5** : 1165-1169, 2020.
- 35) Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al : Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy : living systematic review and meta-analysis. *Bmj* **370** : m3320, 2020.
- 36) Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, et al : The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* **193** : E540-e548, 2021.
- 37) Zhou F, Yu T, Du R, et al : Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet* **395** : 1054-1062, 2020.
- 38) Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, et al : COVID-19 gone bad : A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* **19** : 102573, 2020.
- 39) McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al : The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* **19** : 102537, 2020.