

我が国の透析医療における COVID-19 の最新の情報

菊地 勘

日本透析医会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ

key words : 新型コロナウイルス感染症, COVID-19, SARS-CoV-2, 新型コロナワクチン, mRNA ワクチン

要 旨

2021 年 8 月 12 日時点の累積患者数 2,156 人, 男性 1,423 人, 女性 610 人で, 生存・死亡が明らかな患者を対象とした致死率は 30.2% (361/1,194) と, 2021 年 8 月 11 日時点の一般人口の致死率 1.3% (13,009/1038,613) と比較して非常に高率である。特に一般人口では 60 代より徐々に致死率は増加するが, 透析患者においては 40 代より徐々に致死率は増加, いずれの年代においても一般人口と比較して, 非常に致死率が高い。

入院後の酸素投与状況を把握している透析患者 1,676 人の酸素需要は, 酸素投与 751 人, 人工呼吸器使用 184 人, ECMO 使用 13 人, 情報のある患者の 56.6% に低酸素血症に対する治療が行われており, 中等症 II から重症に該当する患者が半数以上となり, 酸素需要の高い集団である。

第 3 波において, 透析患者での新規感染者は一般人口 328 人に 1 人の割合での感染であったのに比べ, 第 4 波から第 5 波においては, 透析患者での新規感染者は一般人口 682 人に 1 人の割合での感染と急激に減少している。これは 4 月より 65 歳以上の高齢者を対象に開始されたワクチン接種が, 高齢者の割合が高い透析患者に効果をもたらしたものと考えられる。また, ワクチンは感染を予防するだけでなく, 発症や重症化を予防するために接種するものであり, 感染した場合でも接種者は明らかに重症度が低い。

透析患者は重症度が高く致死率も高率である。患者

に感染対策の十分な指導を行うとともに, ワクチン接種の推進がきわめて重要である。

はじめに

2019 年に中国湖北省武漢市から発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は急速に世界中に蔓延し, 世界保健機関は, 2020 年 3 月 11 日にパンデミックに該当すると宣言した。2021 年 8 月 14 日時点で, 世界の COVID-19 患者は 205,338,159 人, 死亡者数は 4,333,094 人に達している^{†1)}。

日本では, 2020 年 1 月 15 日に武漢市に渡航歴のある肺炎患者から新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) を検出, その後, 第 1 波から第 5 波までの急激な新規患者数の増加を経験し, 2021 年 8 月 14 日時点での COVID-19 患者は 1,108,269 人, 死亡者数は 15,383 人である^{†2)}。

一方, 2020 年 3 月 1 日に国内で最初の COVID-19 透析患者が発生, 新型コロナウイルス感染対策合同委員会が, COVID-19 透析患者の調査を開始した 4 月 10 日時点で 31 人, 第 2 波までの 10 月 30 日時点では 287 人であり, COVID-19 透析患者数は徐々に増加した^{†3)}。従来から透析施設では, 「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」^{†4)} に準拠した, 厳格な感染対策が行われていることから, 密接した空間での集団治療にもかかわらず, 急激な感染者数の増加は抑えられてきた。しかし, 2020 年 11 月よりはじまった第 3 波, その後に続く第 4 波, 第 5 波では, 一般人口の急速な感染者数の増加により, 透析患

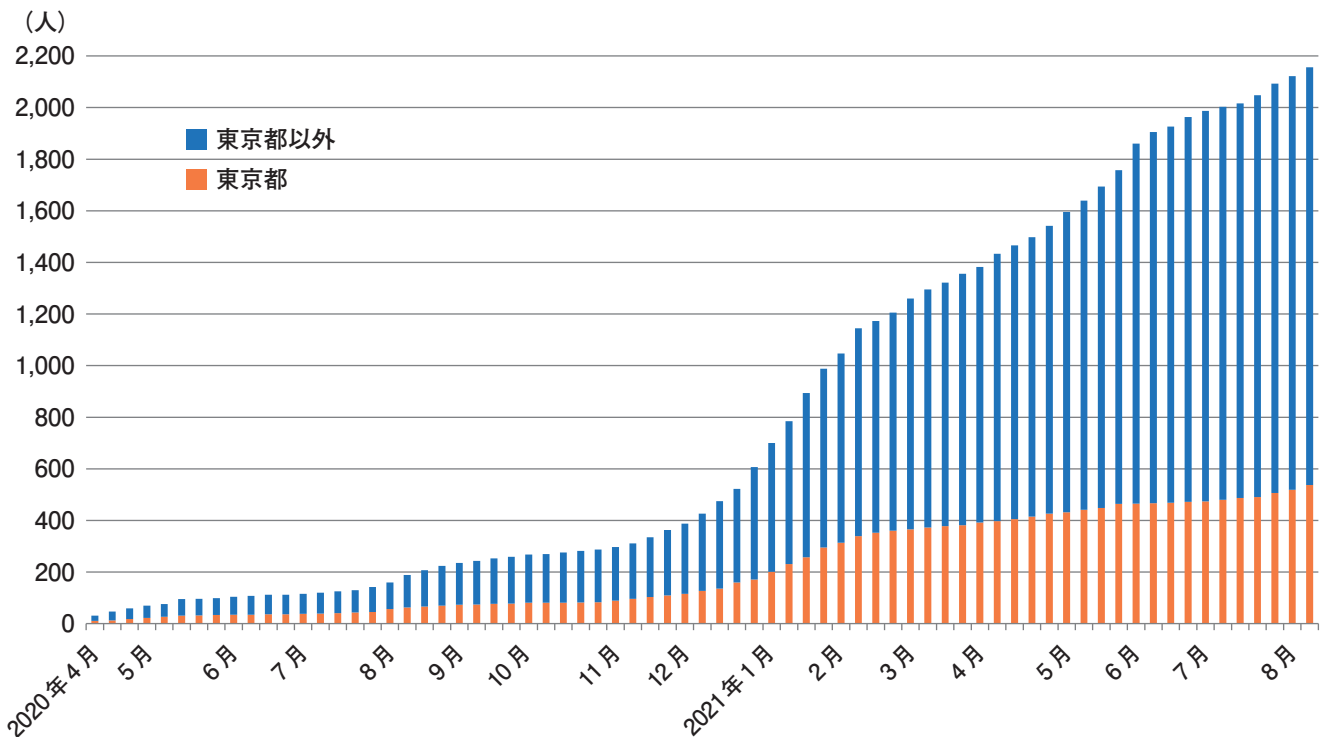


図1 透析患者における新型コロナウイルス感染者数 (2020年4月10日から2021年8月12日時点まで)

(日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析施設におけるCOVID-19感染症例報告」より作成 (2021年8月12日16時時点))

者においても急速に感染者数が増加、2021年8月12日時点で2,156人にまで増加した(図1)。

本稿では、透析患者におけるCOVID-19の現況と感染対策、ワクチンの効果について記載する。

1 日本の透析患者におけるCOVID-19感染の現況、致死率と酸素需要について (2021年8月12日時点)

1-1 COVID-19透析患者数と致死率について^{‡3)}

2021年8月12日時点の累積患者数2,156人、男性1,423人、女性610人、情報なし123人であり、男性の感染者数が多い。透析導入の原疾患は、糖尿病性腎症883人、慢性糸球体腎炎332人、腎硬化症239人、その他243人、不明・未報告459人となっており、透析患者全体の原疾患の分布と偏りはない。

透析患者の致死率は16.7% (361/2,156)、生存・死亡が明らかな透析患者を対象とした致死率は30.2% (361/1,194)であり、2021年8月11日時点の一般人口の致死率1.3% (13,009/1,038,613)と比較して非常に高率である^{‡5)}(図2,3)。特に一般人口では60代より徐々に致死率は増加するが、透析患者においては40代より徐々に致死率は増加、いずれの年代におい

ても一般人口と比較して、非常に致死率が高率である。

1-2 透析患者の酸素需要について^{‡3)}

新型コロナウイルス感染対策合同委員会では、2021年3月16日より、COVID-19診断時の酸素飽和度(SpO₂)の調査を開始している。診断時のSpO₂を把握している548人を対象に、その分布を評価すると、すでに診断時から酸素投与をしている患者が75人(13.7%)、酸素投与無しの患者では、SpO₂89%以下が46人(9.7%)、90~93%が59人(10.8%)、94~95%が72人(13.1%)であり、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き(第5.1版)」^{‡6)}による重症度分類で、中等症I以上に該当する患者が252人(46.0%)となる。すでに診断時より酸素需要の高い患者が半数程度と高率で、透析患者の重症度は一般人口より高い。

また、入院後の酸素投与状況を把握している透析患者1,676人の酸素需要は、酸素投与751人、人工呼吸器使用184人、ECMO使用13人、情報のある患者の56.6%に酸素需要に低酸素血症に対する治療が行われており、中等症IIから重症に該当する患者が半数程

致死率 16.7% (361/2,156)
 転帰不明除く致死率 30.2% (361/1,194)

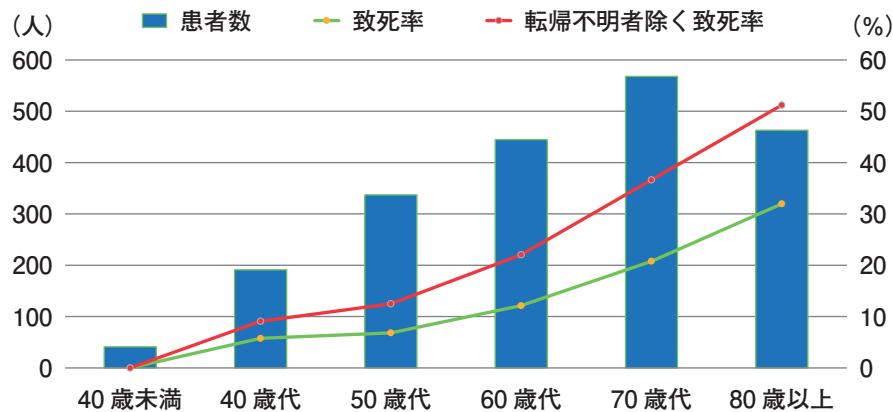


図2 国内透析患者での年代別の感染状況 (2021年8月12日時点)
 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会
 「透析施設における COVID-19 感染症例報告」より作成 (2021年8月12日16時時点)

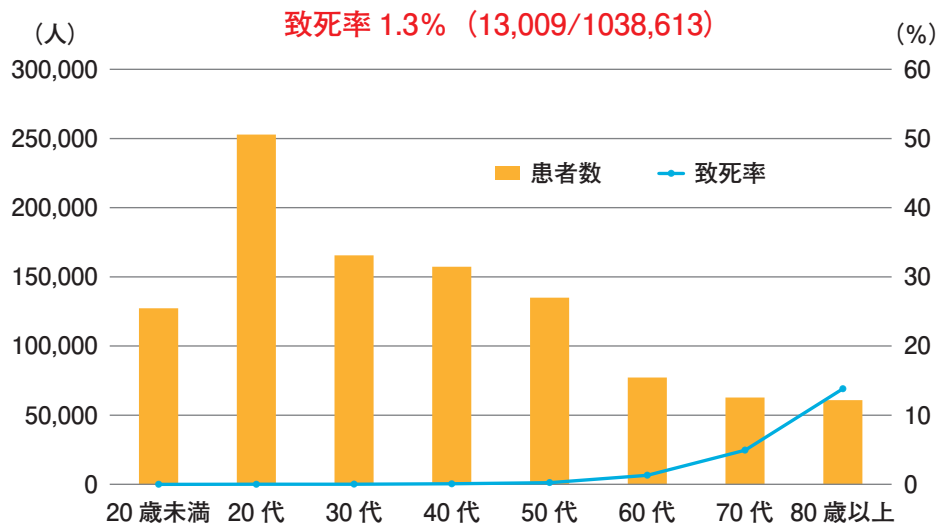


図3 国内の年代別の感染状況 (2021年8月11日時点)
 (厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000818427.pdf>, 5より)

度となり、酸素需要の高い集団である。

2 日本の透析患者における生命予後に影響を与える要因の解析¹⁾ (2021年1月31日時点)

2021年1月31日時点の新型コロナウイルス感染対策合同委員会の症例集積データに登録された1,012人のうち、転帰不明や生存・死亡までの期間が不明な607人を除いた405人を対象に生命予後に影響を与える要因を解析した。

生存群は293人、死亡群は112人、生存群は70歳以上が111人(37.9%)、死亡群は70歳以上が84人(75.0%)と有意に死亡群に高齢者が多かった。透析導入の原疾患、透析歴は、両群に統計学的な差は無か

った。また、酸素投与や人工呼吸器の使用は、死亡群で有意に高率であった。全国の405施設が1人以上のCOVID-19を経験しており、クラスターと考えられる5人以上の発生は78施設(19.3%)が存在した。この5人以上の発生施設で死亡が有意に高率であった。

次に説明変数を年齢、性別、透析歴、原疾患、合併症(糖尿病、心脳血管疾患、慢性呼吸器疾患、末梢動脈疾患、悪性腫瘍)、感染者数が5人未満・5人以上の施設、とする多変量解析を行った。

- ① 60歳未満をreferenceとすると、60歳以上70歳未満のHezard Ratio (HR) 3.429 (95% CI: 1.500~7.836)、70歳以上のHR 5.414 (95% CI: 2.606~11.247)と、高齢者の死亡リスクが高かっ

た。

- ② 性別では男性を reference とすると、女性の HR 0.615 (95% CI: 0.385~0.964) であり、女性のリスクが低かった。
- ③ 5人未満施設を reference とすると、5人以上施設の HR 2.277 (95% CI: 1.401~3.703) であり、クラスターと考えられる施設のリスクが高かった。
- ④ 合併症（糖尿病、心脳血管疾患、慢性呼吸器疾患、末梢動脈疾患、悪性腫瘍）の影響では、合併症なしを reference とすると、いずれか一つの合併では HR 1.831 (95% CI: 0.955~3.512)、二つの合併では HR 2.505 (95% CI: 1.290~4.865)、三つ以上の合併では HR 2.678 (95% CI: 1.264~5.675) であり、合併症の重積が死亡のリスク因子となることがわかった。

新型コロナウイルス感染対策合同委員会の症例集積データは、2021年3月16日より検査データの調査を追加したため、1月31日時点の死亡への要因解析には検査データは含まれていないが、死亡へのリスクは、年齢、性別、二つ以上の合併症、同一施設で5人以上の感染がリスク因子となった。治療薬の種類や有り無しで検討を行ったが、観察研究のため因果の逆転が起き、治療薬を使用している群の予後が悪い結果であった。治療薬の有効性の検討は介入研究が必要となる。

3 COVID-19 への感染対策

3-1 飛沫感染および接触感染への感染対策

COVID-19 の主な感染経路は飛沫感染と接触感染であるが、環境条件により空気感染様の感染経路が報告されており、経路別の感染対策が重要となる。

SARS-CoV-2 が空気中に浮遊した状態では、感染性が長時間持続することが報告されていることから²⁾、適切な換気を行うことで飛沫やマイクロ飛沫を落下させることが重要な対策となる。そして、環境表面に落下した SARS-CoV-2 は、環境表面で 48~72 時間の感染性の持続が確認されており²⁾、環境表面の適切な消毒薬を使用した清拭が重要となる。「透析医療における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版)」^{3,4)} で推奨する環境消毒薬、0.05~0.1% 次亜塩素酸ナトリウムまたはアルコール系消毒薬を使用することにより、ウイルスが 1 分以内に不活化することが報告されており³⁾、ガイドラインに準拠した環境消

毒が重要な感染対策となる。

COVID-19 の飛沫感染と接触感染への対策として、物理的な距離をとること、フェイスマスクとアイガードを着用することの効果⁴⁾、また、COVID-19 は、発症する数日前より感染性があり、COVID-19 発症前後での 2 次感染が非常に多いことが報告されている⁵⁾。発症する前より感染性があることから、すべての患者および医療従事者が感染している可能性があると考え、常時マスクを着用し手指衛生を徹底する必要がある。

以上より、飛沫感染対策として、適切な換気を行うこと、飛沫距離である 2 メートル以上の物理的距離をとること、マスクを着用して飛沫距離と飛沫量を抑えること、接触感染対策として、手指衛生を行うこと、アイガード (フェイスシールドやゴーグル) を着用すること、環境消毒を行うことが非常に重要である。

3-2 透析施設における COVID-19 流行前後での感染対策の変化

令和二年度厚生労働科学特別研究事業「腎臓病・透析患者における COVID-19 の全国調査および易感染性・重症化因子の後方視的解析」(研究代表者: 南学正臣 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 教授) により、COVID-19 の流行前後での感染対策実施状況の調査が行われた⁶⁾。実施期間は 2020 年 10 月 20 日~11 月 16 日、日本透析医会および日本透析医学会の会員施設を対象に行われ、53% (2,227 施設/4,198 施設) の回答が得られた。結果は菅原有佳先生によりまとめられ、『Renal Replacement Therapy』に掲載されている (表 1 参照)⁶⁾。

COVID-19 流行前には、透析室に入室する前のスタッフの健康観察は 70.0%、患者の健康観察は 53.8% の施設のみの実施であったが、流行後にはそれぞれ 93.9% と 94.1% まで上昇しており、COVID-19 流行後の感染対策の啓発により順守率が上昇している。一方で、従来から「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」で推奨する个人防护具である、ディスポーザブルの非透水性ガウンまたはプラスチックエプロンの着用、およびアイガード (ゴーグルかフェイスシールド) の着用の実施状況は流行前より低く、流行後の啓発において上昇はしているものの低率であることがわかった。また、リネン類の患者ごとの

表 1 透析施設における COVID-19 流行前後での感染対策の変化

No.	Questions	対策実施割合	
		流行前 (%)	流行後 (%)
1	透析に使用する医療器具は患者ごとに滅菌されている、あるいはディスポーザブルである	95.7	94.1
2	スタッフが透析操作前後に手指衛生（手洗い、アルコール製剤による消毒など）を容易にできる設備・物品が適切な場所にある	97.0	97.3
3	透析装置の消毒や保守点検は取り扱い説明書に従い管理されている	98.6	97.7
4	施設管理責任者あるいは院内感染対策担当者を委員長とした感染対策委員会が設置され、各職種のスタッフが参加して定期的に開催されている	88.6	89.7
5	スタッフに発熱や下痢等の感染症を疑う症状のある時は透析室に入室する前に医師の診察を受け就業可能か指示を仰いでいる	70.0	93.9
6	透析回路のプライミングは治療直前に、手指衛生を行い清潔操作で添付文書に基づいた方法で行っている	93.9	93.8
7	穿刺・回収を二人で行うなど機械を血液汚染させない方法で行っている	58.6	59.0
8	スタッフは侵襲的手技の前後に入念な手指衛生を必ず行い、未使用のディスポーザブル手袋を装着している	96.6	97.1
9	穿刺および抜針操作をするスタッフは、マスクを装着している	87.0	98.2
10	穿刺および抜針操作をするスタッフは、ディスポーザブルの非透水性ガウンまたはプラスチックエプロンを装着している	58.0	66.1
11	穿刺および抜針操作をするスタッフは、ゴーグルあるいはフェイスシールドを装着している	51.4	74.0
12	血液に汚染された物品は周囲を汚染しないように注意して感染性廃棄物として廃棄するか、マニュアルにのっとり洗浄滅菌されている	98.6	97.8
13	ヘパリンや ESA 製剤はプレフィルドシリンジ製品を使用し、それ以外の透析中に投与される注射薬剤は、透析室から区画された場所で無菌的に準備されている	72.5	72.2
14	患者が感染症が疑われる状態にないかどうか、体温測定・症状の有無の確認などを用いて、入室前に確認している	53.8	94.1
15	感染症の疑われる患者を入室前に観察し、状態にあわせて対策を変更している	71.9	96.1
16	リネン類は患者ごとに交換している	29.3	34.4
17	患者から離れた場所で患者やスタッフの手指が高頻度に接触する場所（ドアノブ等）は 1 日数回清拭や消毒を行っている	52.3	90.1

文献 6 より引用して改変。

交換は重要な接触感染対策であるが、流行の前後でも遵守率の低い項目である。今後は、従来のシーツや枕カバーから防水ベッドマットや防水カバーに変更し、直接の環境消毒を行うことで遵守率を高め、接触感染対策を徹底する必要がある。

4 透析室における COVID-19 への感染対策

4-1 患者教育の徹底

患者には、毎日の体温測定と健康状態の把握を指示する。発熱や咳、嘔吐や下痢などの症状がある場合、来院前に透析施設に必ず連絡するように指導する。患者から連絡を受けた場合、自施設で抗原検査や PCR 検査を用いたスクリーニングを行い、隔離透析を実施する必要がある。

また、透析室内だけでなく透析室以外でも常時マスクを着用すること、定期的な手指衛生を行うことなどの協力を依頼する。そして、COVID-19 の流行期には、不要不急の外出や旅行、集団での会食は控えるように

教育する。

4-2 医療従事者への注意

毎日の体温測定と健康状態の把握を行い、発熱や体調不良のある医療従事者は出勤を停止して、十分な経過観察を行う。常にマスクを着用し、診療のたびに手指衛生を徹底する。また、スタッフ自身が感染源とならないように、食事場所や休憩室でマスクをはずして飲食をする場合、他の従事者と一定の距離を保ち、極力マスク無しでの会話を控える。また、無症状の職員もいることから、十分な体調管理を行うように指導する。

4-3 COVID-19 疑い患者への感染対策の徹底

COVID-19 が疑われ抗原検査や PCR 検査の対象となった場合でも、検査結果の報告までに数日かかる地域がある。COVID-19 疑い患者においても、結果報告があるまでの 1~2 回程度、自施設で透析を施行する

必要がある。透析施行の際には、個室隔離透析が望ましいが、不可能な場合には「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について」^{7, 8)}を参考に、空間的な隔離あるいは時間的な隔離を行い、感染対策を徹底する。なお、抗原検査やPCR検査の陽性が判明した場合、症状の有無にかかわらず、原則的に透析患者は入院の対象となる。

4-4 個人防護具の着用と環境表面の清掃・消毒の徹底

「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）」⁴⁾では、平時より穿刺や返血などの手技は、ディスポーザブルガウンまたはプラスチックエプロン、サージカルマスク、ゴーグルあるいはフェイスシールドを着用すること、透析室での器具の清掃および環境表面の消毒には、0.05～0.1% 次亜塩素酸ナトリウム、ペルオキシソルホン酸水素カリウム配合剤、アルコール系消毒薬のいずれかを使用すること、が推奨されている。透析室では平時の感染対策を遵守することが、COVID-19への感染対策にも繋がるので、平時からのガイドラインを遵守した感染対策の徹底が重要である。

なお、患者のCOVID-19が判明した場合、発症2日前より濃厚接触となるが、個人防護具の適切な着用が、濃厚接触者とならないために非常に重要となる。

詳細なCOVID-19の透析室における感染予防策については、「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について（第4報改訂版）」⁷⁾・（第5報）」⁸⁾と「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（五訂版）」⁴⁾を参考にされたい。

5 mRNA ワクチン接種の効果

5-1 mRNA ワクチン接種による症候性および

無症候性 SARS-CoV-2 感染への影響⁷⁾

医療従事者を対象としたイスラエルからの研究により、ファイザー社のmRNAワクチンの感染抑制の効果が検討された。鼻咽頭スワブによるPCR検査にて定期的なスクリーニングを受けている医療従事者6,710人を対象として、症候性および無症候性SARS-CoV-2感染の発生について研究が行われた。mRNAワクチン2回接種7日以降後の症候性SARS-CoV-2感染は、ワクチン接種群で8人(4.7/10万人日)、ワクチン未接種群で38人(149.8/10万人日)、補正後IRRは0.03

(95% CI 0.01～0.06)であり、無症候性SARS-CoV-2感染は、ワクチン接種群で19人(11.3/10万人日)、ワクチン未接種群で17人(67/10万人日)、補正後IRRは0.14(95% CI 0.07～0.31)で、ワクチン接種により症候性感染だけでなく無症候性感染を減少させることが確認された。

COVID-19は無症候性感染が多いことが知られており、本研究でも無症候性感染は38.7%であった。この無症候者からの感染が、感染拡大の原因の一つと考えられることから、全国民へのワクチン接種の推進が非常に重要な感染対策となる。

5-2 透析患者における mRNA ワクチン接種と

中和抗体の獲得⁸⁾

透析患者56人と医療従事者95人に、ファイザー社ワクチンを2回接種して、30日後にAbbott社のSARS-CoV-2 IgG II Quantを用いて抗スパイクIgG抗体価を測定、抗体陽性化率および抗体価を比較した研究が報告された¹⁾。抗体陽性化率は、医療従事者は100%(95/95)であり、透析患者は96%(54/56)であった。陽性化しなかつた2人は、糖尿病と高血圧がありプレドニンを内服している75歳の男性と、糖尿病のある90歳の男性であった。ファイザー社ワクチン2回接種後の透析患者の抗体価は、70歳未満の群においては医療従事者より有意に低値であったが、70歳以上では同等の抗体価であった。そして、透析患者における抗体陽性化率は、医療従事者と同等であり、ワクチン接種による発症や重症化の予防が期待できると考えられる。

おわりに

COVID-19対策は、ウイルスの特徴や感染経路、対策の基本をよく理解して、その基本を繰り返すことが重要である。いくら優れた対策をたてても、それを実施する患者や医療従事者が全員で取り組まなければ、守らない患者や医療従事者から感染が拡大する。各施設で個々の患者や医療従事者に十分な指導を行うとともに、ワクチン接種を含む感染対策の取り組みが、感染拡大の予防にきわめて重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 菊地 勘 : 透析患者における新型コロナウイルス感染症の現況と感染対策. 日腎会誌 2021; 63(5) : 565-570.
- 2) 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 2016; 382(16) : 1564-1567.
- 3) Kampf G, et al. : Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection 2020; 104 : 246-251.
- 4) Chu DK, Akl EA, Duda S, et al.; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors : Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020; 27; 395 (10242) : 1973-1987.
- 5) He X, Lau EHY, Wu P, et al. : Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26 (5) : 672-675.
- 6) Sugawara Y, Iwagami M, Kikuchi K, et al.; COVID-19 Task Force Committee of the Japanese Association of Dialysis Physicians, the Japanese Society for Dialysis Therapy, and the Japanese Society of Nephrology : Infection prevention measures for patients undergoing hemodialysis during the COVID-19 pandemic in Japan: a nationwide questionnaire survey. Ren Replace Ther 2021; 7(1) : 27. doi: 10.1186/s41100-021-00350-y.
- 7) Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. : Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. CJASN 2021; CJN.03500321; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03500321>.
- 8) Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al : Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. JAMA 2021; 22; 325(24) : 2457-2465. doi: 10.1001/

jama.2021.7152.

参考 URL

- ‡1) World Health Organization (WHO) 「Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic」 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (2021/10/2)
- ‡2) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について」 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20461.html (2021/10/2)
- ‡3) 菊地 勘, 山川智之, 竜崎崇和, 南学正臣, 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number_20210813.pdf (2021/10/2)
- ‡4) 日本透析医学会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20200430_infection%20control_guideline.pdf (2021/10/2)
- ‡5) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000818427.pdf> (2021/10/2)
- ‡6) 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第5.1版」 <https://www.mhlw.go.jp/content/000801626.pdf> (2021/10/2)
- ‡7) 日本透析医学会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について (第4報改訂版)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20200402_corona_virus_15.pdf (2021/10/2)
- ‡8) 日本透析医学会新型コロナウイルス感染対策ワーキンググループ「新型コロナウイルス感染症に対する透析施設での対応について (第5報)」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/20201008_action_for_covid19_v5.pdf (2021/10/2)