

症 例

新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討

埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器内科

倉島 一喜	鍵山 奈保	石黒 卓
春日 啓介	森本 康弘	小澤 亮太
高野 健治	磯野 泰輔	西田 隆
河手絵理子	細田 千晶	小林 洋一
高久洋太郎	高柳 昇	柳沢 勉

Key word: SARS-CoV2, COVID-19, risk factor, treatment

要 旨

現在新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV2 による感染症）では 50 歳以上で低酸素血症を認めた段階で他疾患に適応のある抗ウイルス薬の投与が推奨されている。しかし治療が必要となる重症化因子を検討した報告はない。今回 COVID-19 により入院した患者で抗ウイルス薬による治療を必要とした患者と経過観察のみで改善した群を後方視的に検討し、抗ウイルス薬が必要となる臨床症状、臨床データについて検討し、重症度に基づいた COVID-19 の治療指針について考察をおこなった。まず当院に入院した 28 例の COVID-19 感染患者について、A 群：症状なく SARS-CoV2 PCR 検査のみ陽性、B 群：症状あり、ウイルス肺炎像なし、C 群：症状あり、ウイルス肺炎像あり、無治療で軽快、D 群：症状あり、ウイルス肺炎像あり、治療を要した群に分類した。重症度と関連した症状、治療を必要とした D 群に特徴的な症状は下痢のみであった。次に重症度と関連した臨床検査値はリンパ球数、D-dimer, CRP, ferritin であったが、無治療で軽快した群 C 群と治療を要した群 D 群で有意差を認めた検査値はリンパ球数、CRP, ferritin であった。両群を区別するカットオフ値を ROC 曲線より求めると、リンパ球数 1,000/ μ L 以下、CRP4.16 以上、ferritin 434 以上となった。画像所見では、重治療を要しなかった C 群と要した D 群とを最もよく区別する所見は浸潤影の有無だった。下痢、リンパ球数 1,000 以下、ferritin 430 ng/mL 以上、CRP 2.5 mg/dL 以上、CT 上の浸潤影の 5 つをリスク因子として選ぶと、C 群の 60% で 1 または 2 個該当し、発症から PCR 陰性化までの日数と強い相関を示した ($P=0.0002$)。以上より CT 上ウイルス肺炎像と 5 つの重症化因子は抗ウイルス薬治療開始の判断材料になると思われた。

背 景

新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV2 による感染症）は 2020 年 3 月 27 日現在、日本国内での感染者数が 1,200 名を超え、輸入感染から市中感染症蔓延期の段階を迎えている。しかし抗ウイルス薬による治療に関する報告は限られており^{1,2)}、現在日本では COVID-19 に適応を有する治療薬は存在しない。しかし、ロピナビル・リトナビル、ファビピラビル、シクレソニドの COVID-19 患者への臨床試験が現在日本で進められている。抗ウイルス薬の対象と開始のタイミングは日本感染症学会より指針が示されており、50 歳以上で低酸素血症を認めた段階で抗ウイルス薬の投与を検討する、となっている³⁾。糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免

疫抑制状態等のある患者においてもそれに準じ、年齢にかかわらず、酸素投与と対症療法だけでは呼吸不全が悪化傾向にある例では抗ウイルス薬の投与を検討するとされている。しかしこれらの基準について国内の症例において、その妥当性を検討した報告はない。今回我々は当院で COVID-19 により入院した患者で抗ウイルス薬による治療を必要とした患者と経過観察のみで改善した群を後方視的に検討し、抗ウイルス薬が必要となる臨床症状、臨床データについて検討し、重症度に基づいた COVID-19 の治療指針について若干の考察をおこなった。

方 法

【試験デザイン】

研究は介入を伴わない後方視的観察研究とした。2020年2月7日から同年3月18日までに SARS-CoV2 PCR 検査で陽性となり入院した 28 例について以下の 4 群に分類しその臨床データを比較した。

A 群：無症候病原体保有者

B 群：症状あり、ウイルス肺炎像なし

C 群：症状あり、ウイルス肺炎像あり、無治療で軽快

D 群：症状あり、ウイルス肺炎像あり、抗ウイルス薬治療を要した群

抗ウイルス薬で治療された D 群は全例経過中に酸素投与を必要とし、広範な肺炎像により抗ウイルス薬投与が必要と判断した。ウイルス肺炎の有無は CT 画像により複数の呼吸器内科医、放射線科医師により判定した。

【倫理的側面】

抗ウイルス薬（ロピナビル・リトナビルとファビピラビル）の使用にあたっては別個に埼玉県立循環器呼吸器病センター倫理委員会の承認を得た。個人情報の管理について、患者名は匿名化され個人情報が分からないように配慮した。本研究は後方視的観察研究であり院内倫理委員会の承認を得た（承認番号 2019062）。

【統計】

臨床データは平均（標準偏差）で表記した。統計には JMP Ver.13, (SAS Institute Japan 株式会社、東

京都)を使用した。異なる群間の比較には Wilcoxon/Kruskal-Wallis の検定を使用し、カットオフ値の決定は ROC 曲線により求めた。相関関係の検定は Spearman Rank test を使用した。P < 0.05 を有意とした。

結 果

COVID-19 患者 28 名の患者背景を Table 1 に示す。A 群 3 名、B 群 5 名、C 群 10 名、D 群 10 名であった。性別では有意差はないものの重症例で男性が多く、重症化するほど平均年齢が上昇し、合併症（糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、高血圧）が増加する傾向があった。また喫煙歴も重症例ほど高い傾向がみられた。また症状発現から RT-PCR が陰性化するまでの期間は平均 19.9 日であり、肺炎像の無い群で約 10 日、肺炎像があっても治療を要しなかった群で約 20 日、治療を要した群で約 28 日であった。

臨床症状でよく見られた症状 (Table 2) は発熱 (78.5%) と咳 (46.9%) で、CT 上ウイルス肺炎を認めた全例でどちらかの症状がみられた。逆に CT 上ウイルス肺炎を起こしていない 8 例中 4 例では咳、発熱のいずれも認めなかった。重症度と関連した症状は下痢のみであり、さらに C 群と D 群でも有意差を認めた。D 群では全例で低酸素血症が認められたにもかかわらず、入院時に呼吸困難を訴えたのは 10 例中 1 例のみであった。

Table 1 : Patient Characteristics

Stages	Total	A+B	C	D	P (total)	P (C vs D)
number	28	8(A,3 ; B,5)	10	10		
sex (M,%)	12 (42.8%)	4 (50.0%)	3 (30%)	5 (50.0%)	NS	NS
age	57.6 (15.5)	48.1 (21.6)	58.9 (14.2)	64.1 (5.2)	NS	NS
complications**	7 (33.3%)	0	3 (30%)	4 (40.0%)	NS	NS
Smoking history, yes	4 (19.1%)	0	1 (10%)	3 (30.0%)	NS	NS
RT-PCR positive days	19.9 (8.5)	9.8 (4.8)	19.9 (5.9)	28.2 (5.5)	0.0046	0.0321

*: mean±SD, **: diabetes、chronic obstructive pulmonary disease or hypertension

A denotes stage A, no symptoms; B, positive symptoms but no viral pneumonia on computed tomography (CT); C, positive symptoms and viral pneumonia on CT, but recovered without treatment; D, positive symptoms and viral pneumonia on CT and required anti-viral treatment.

Table 2: Symptoms

Stages	Total	A+B	C	D	P (total)	P (C vs D)
Cough	13 (46.4%)	1 (12.5%)	6 (60%)	6 (60%)	NS	NS
Fever	22 (78.5%)	4 (50%)	9 (90%)	9 (90%)	NS	NS
Nasal discharge	2 (7.1%)	0	0	2 (20.0%)	NS	NS
Sore throat	6 (21.4%)	1 (12.5%)	3 (30%)	2 (20.0%)	NS	NS
Headache	8 (28.6%)	1 (12.5%)	4 (40%)	3 (30.0%)	NS	NS
Arthralgia	4 (14.3%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	NS	NS
Muscle pain	4 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	NS	NS
Malaise	8 (28.6%)	3 (33.3%)	3 (30%)	2 (22.2%)	NS	NS
Anorexia	5 (17.8%)	0	3 (30%)	2 (20.0%)	NS	NS
Abdominal pain	1 (3.6%)	0	0	1 (10.0%)	NS	NS
Diarrhea	6 (21.4%)	0	1 (10%)	5 (50%)	0.0127	0.0437
Shortness of breath	1 (3.6)	0	0	1 (10.0%)	NS	NS

Table 3: Laboratory data

Stages	Total	A+B	C	D	P (total)	P (C vs D)
PaCO ₂ (torr)	36.5 (6.0)	37.5 (4.2)	38.7 (8.6)	34.5 (3.6)	NS	NS
PaO ₂ (torr)	75.5 (14.2)	94.9 (6.1)	78.9 (15.6)	66.3 (4.0)	NS	NS
WBC (/μL)	5,300 (2007)	5,555 (2506)	4940 (1368)	5,444 (2224)	NS	NS
Lymphocyte (/μL)	1,246 (512)	1,566 (509)	1,300 (476)	833 (229)	0.0203	0.0401
D-dimer (μ/mL)	0.90 (0.49)	0.61 (0.06)	0.80 (0.29)	1.22 (0.65)	0.0246	NS
ALT (IU/L)	31.9 (18.2)	30.6 (10.1)	23.6 (11.8)	42.4 (25.5)	NS	NS
CK (IU/L)	121.8 (112.4)	145.6 (91.3)	72.2 (45.9)	155.9 (136.6)	NS	NS
CRP (mg/dL)	2.16 (4.34)	0.14 (0.10)	0.85 (0.84)	5.65 (6.51)	0.0005	0.0160
PCT (ng/mL)	0.05 (0.05)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.11 (0.65)	NS	NS
ferritin (ng/mL)	518.9 (538.3)	207.0 (128.7)	282.1 (137.8)	950.8 (672.9)	0.0012	0.0019
KL-6 (U/mL)	209.4 (43.8)	163.5 (24.7)	217.3 (32.9)	211.8 (52.7)	NS	NS

Data are expressed mean (standard deviation).

次に重症度と関連した臨床検査値(Table 3)はリンパ球数、D-dimer, CRP, ferritinであった。ウイルス肺炎を認めた症例のうちC群とD群で有意差を認めた検査値はリンパ球数、CRP, ferritinであった。両群を区別するカットオフ値をROC曲線より求めると、リンパ球数 1,000 /μL 以下、CRP 4.16 mg/dL 以上、ferritin 434 ng/mL 以上となった。このうち、治療を要しなかったC群のCRPの上限値は2.2 mg/dLであった。リンパ球数と治療の経過をみると(Fig.1)、治療を要した症例では開始時のリンパ球数が全例1,100 /μL 以下であり、治療とともに回復傾向がみられた。ウイルス肺炎がみられても治療せずに改善した群では10例中6例でリンパ球数は1,000/μL 以上であった。B群では5例全例で1,200 /μL 以上、A群は3例全例で1,900 /μL 以上であった。

画像所見 (Table 4) は、重症度に従い、単発すりガラス影から多発すりガラス影、Crazy-paving, 浸潤影を呈する頻度が多くなり、肺炎の区域数も増加した。肺炎の部位については下葉の背側に多くみられた。C群とD群とを最もよく区別する所見は浸潤影の有無だった。

以上より COVID-19 肺炎の重症化リスク因子として下痢、リンパ球数 1,000/μL 以下、ferritin 430 ng/mL 以上、CRP 2.5 mg/dL 以上、CT 上の浸潤影の5つを選ぶと、A群、B群では0個、C群の60%で1または2個、D群の全例で2個以上となった。またリスク因子の数は発症からPCR陰性化までの日数と強い相関を示した (Fig.2、P=0.0002)。

Fig.1 : Clinical courses of lymphocyte number and CRP

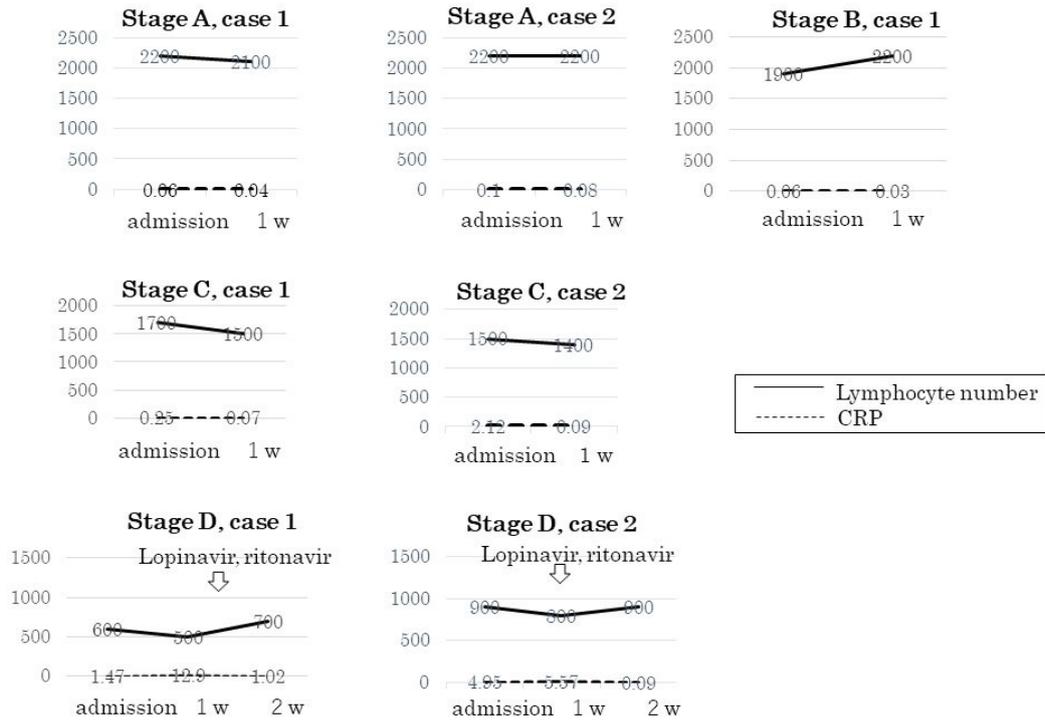
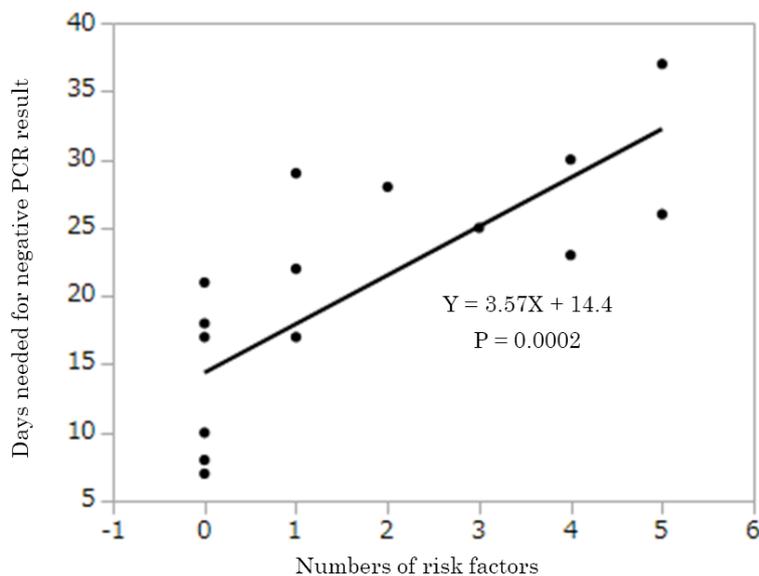


Table 4 : Finding of computed tomography

Stages	Total	C	D	P
number	20	10	10	
Single grand grass opacity	2 (10.0%)	2 (20%)	0	NS
Multiple grand grass opacities	18 (89.5%)	8 (80%)	10 (100%)	NS
Crazy-paving appearance	6 (30.0%)	1 (10%)	5 (50.0%)	0.0073
Consolidation	10 (52.6%)	1 (10%)	9 (90%)	<0.0001
Affected lung segments, n (SD)	9.2 (6.3)	4.8 (4.2)	13.6 (4.4)	0.0016

C denotes stage C, positive symptoms and viral pneumonia on computed tomography (CT), but recovered without treatment, or D, positive symptoms and viral pneumonia on CT and required anti-viral treatment.

Fig. 2 : Numbers of risk factors and days from onset of symptoms to the negative result of RT-PCR for SARS-CoV2



考 察

本研究で提示した一部症例（ダイヤモンド・プリンセス号患者 14 例）の具体的、全体的な臨床像や画像所見は別報にて報告（投稿中）しており、ここでは治療選択との関連から有用な臨床マーカーの探索を行った。抗ウイルス薬は重症化してしまってから開始ではサイトカインストームが進行し、不可逆的な呼吸不全に至る可能性が高い。しかし、SARS-COV2 に現在使われているロピナビル・リトナビルとファビピラビルは副作用もあるため^{4,5)}、多くの症例が自然軽快するといわれる本疾患では全例に使用する根拠は乏しい。一方で COVID-19 は発症 10 日から 14 日くらいに急激に悪化する症例があるが、上気道粘膜にレセプターを有するインフルエンザと異なり⁶⁾、レセプター(ACE2)が肺胞 II 型細胞に主に発現している本ウイルス⁷⁾は症状に乏しく、気が付かないうちに重症化して治療時期を逸する可能性がある。ダイヤモンド・プリンセス号から当院に入院した症例では当初軽症との連絡で本人も息切れを訴えていなかったにも関わらず、低酸素血症と広範囲の肺炎像を認め、ただちに集中治療室で治療を開始した症例もあった。治療が必要となる重症化リスク因子を特定し、そのリスク因子のある症例では低酸素血症がみられない段階から治療を開始することで重症化を未然に防ぎ、集中治療室での治療が必要となる患者数を低減できる可能性がある。以上の観点から ABCD アセスメントによる治療戦略の私案を Fig. 3 に示した。

本研究で示した 5 つの臨床マーカーの一つでも陽性所見を認めた症例を治療対象とすると今回検討した患者の 57% が治療対象となり、実際に厚生省指針により治療した患者の割合 (36%) を大幅に上回るが、現在非常に軽症例でもウイルス排出期間が短縮できるのであれば治療の対象とすべきという意見もあり今後の議論が待たれる。

本研究で示した 5 つの臨床マーカーについて若干の考察を加えたい。中国からの報告では予後不良因子は高齢、SOFA スコアの高値、D-dimer $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ であった⁸⁾。本研究では死亡例ではなく治療を要した肺炎という意味で、より早期の重症化因子を調べた点が異なっている。SARS-CoV2 は肺だけでなく腸にもレセプター (ACE2) があるため⁹⁾、下痢は胃液バリア

ーが突破されたことを示す可能性がある。しかし下痢の評価にあたっては、もともと下痢をきたす他の要因がないか慎重に見極める必要がある。また中国での重症例の報告では下痢の頻度は少なく¹⁰⁾、さらなる症例の集積が必要である。

Fig. 3 : ABCD assessment and COVID-19 treatment plan

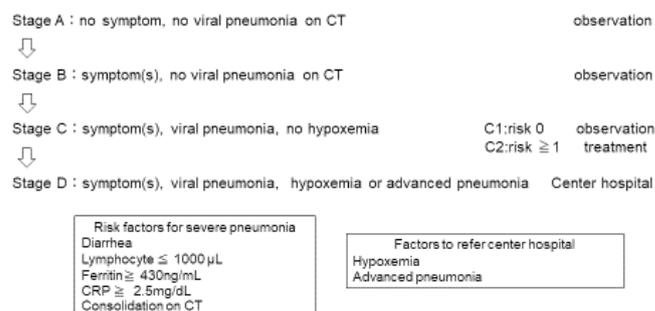
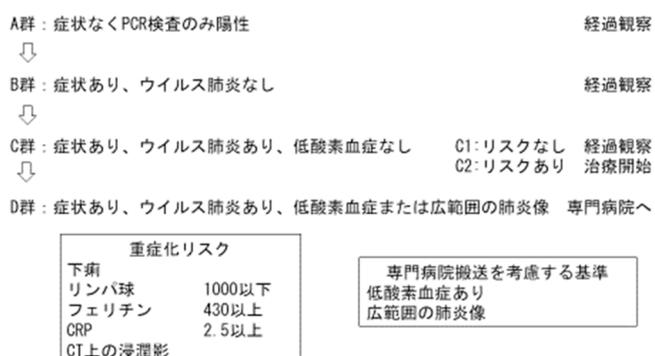


図3 : ABCDアセスメントによる治療指針（私案）



リンパ球数の減少は武漢での治療ガイドラインでも重症になるにつれて減少し、剖検所見ではリンパ節の壊死と脾臓の萎縮も見られることが指摘されている¹¹⁾。CRP は軽症の COVID-19 では上昇しない例が多かったが重症例では上昇した。しかし同じ炎症性マーカーであるプロカルシトニンも重症例も含め COVID-19 症例では上昇がみられなかった。Ferritin はサイトカインストームのマーカーの一つであるが、興味深いことにインフルエンザ A(H1N1pdm)では上昇しないことが報告されている¹²⁾。また COVID-19 で上昇するサイトカインのプロファイルについても既に報告がある¹⁰⁾。CT 画像は下葉の背側にすりガラス影が出現し、肺気量の低下を伴い、重症化するにしたがって浸潤影が増すことが知られている¹³⁾。本研究では統計的には浸潤影の有無が最も単純で有意な治療判別基準であった。SARS-CoV2 は肺胞 II 型

細胞を主なターゲットとすることから⁷⁾サーファクタント産生が障害されることが容易に推察される。サーファクタントの障害は肺胞の表面張力を増大させるため肺胞体積の低下、重力効果の加重による背側のすりガラス影をよく説明できる。本疾患でよくみられる crazy-paving 所見はサーファクタントが障害される肺胞タンパク症でもよくみられる所見である¹⁴⁾。

最後に5つの臨床マーカーの数と発症からPCR陰性化までの期間に強い相関がみられたことから、これらは疾患の重症度と相関する数量的変数として利用可能かもしれない。現在進行中の抗ウイルス薬の臨床試験ではウイルスPCRの結果陰性化までの期間が指標となるものもあることから今回示された重症度指標も評価の際の参考になると思われる。

本研究は少数例を対象とした報告であるため、今後さらに症例を増やし検証する必要がある。現在臨床試験中のファビピラビルはPCR法によるSARS-CoV2の排出期間を大幅に低下するという報告もあり¹⁵⁾、そのような場合にはより早期からの治療開始という選択も考えられる一方、ワクチンが実用化されて患者の多くが軽症化すれば無治療で経過観察してよい症例が増える可能性もある。

文 献

1) Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-459.

2) Cao B, Wang Y, Wen D, et al.: A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/2020.

3) COVID-19 に対する抗ウイルス薬に対する治療の考え方 第一版 (日本感染症学会)

4) Murphy RL, DaSilva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin. Trials*. 2008; 9(1): 1-10.

5) アビガン添付文書

6) 新矢恭子、河岡義裕 ヒト体内におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布 *ウイルス* 2006 ; 56(1): 85-90.

7) Lu R, *et al*: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

8) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

9) Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. 2002 *FEBS Let*. 532: 107-110.

10) Huang C, Wang W, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395: 497-506.

11) 中国新型コロナウイルス診療ガイドライン (第7版) The General Office of National Health Commission Office of State TCM Administration printed and distributed on March 3, 2020.

12) 越智史博, 林 正俊 当院におけるパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染のサイトカインマーカーの検討 *小児感染免疫* 2011;23(4): 371-377.

13) Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patient with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

14) Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respiratory Care* 2011; 56(7): 1016-28.

15) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Risk factors for the severe COVID-19 pneumonia

Kazuoyoshi Kurashima, Takashi Ishiguro, Naho Kagiya, Keisuke Kasuga, Yasuhiro Morimoto, Ryouta Ozawa,
Kenji Takano, Yasusuke Isono, Takashi Nishida, Eriko Kawate, Chiaki Hosoda, Youichi Kobayashi, Takaku
Yotaro, Noboru Takayanagi, Tsutomu Yanagisawa

Saitama cardiovascular and respiratory center, Department of Respiratory Medicine

The anti-viral drugs are recommended in patients with COVID-19 if they are older than 50 in addition with hypoxemia. It is still unclear which clinical markers predict severe COVID-19 pneumonia. We categorized 28 patients with COVID-19 by the clinical outcomes following 4 groups, Stage A: no symptoms, no viral pneumonia on computed tomography (CT); stage B: symptom(s), no viral pneumonia on CT; stage C: symptom(s), viral pneumonia on CT, recovered without anti-viral treatment(s), stage D: symptom(s), viral pneumonia on CT, required anti-viral treatment(s). Only clinical symptom that correlated with the severity of the disease was diarrhea, and incidence of diarrhea was significantly higher in stage D than that of stage C. Lymphocyte number, levels of CRP and ferritin and the incidence of consolidation on CT were significantly different between stage C and D. Therefore, we proposed five risk factors for severe COVID-19 pneumonia, namely the presence of diarrhea, lymphocyte number $\leq 1,000$ / μ L, ferritin ≥ 430 ng/mL, CRP ≥ 2.5 mg/dL and the presence of consolidation on CT. The days that required from the onset of symptom(s) and the first negative results of PCR for SARS-CoV2 were well correlated to the numbers of these risk factors ($p = 0.0002$).