

症 例

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) に対する補助療法として ステロイド薬を全身投与した 2 例

¹⁾長野県立信州医療センター 感染症センター/呼吸器・感染症内科

²⁾同 呼吸器外科 ³⁾松本市立病院 循環器内科

小坂 充¹⁾ 山崎 善隆¹⁾ 坂口 幸治²⁾ 澤木 章二³⁾

序 文

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は、無症状もしくは軽度の発熱や上気道炎症状のみで自然に軽快すること多いが、肺炎が悪化し致死的な acute respiratory distress syndrome (ARDS) へと進展することもある。ステロイド薬の全身投与は、炎症に伴う肺傷害を抑制する効果が期待されるが、ウイルスクリアランスの遅延、二次感染や長期合併症などの問題も指摘されており、COVID-19 患者に対する効果に関して一定の見解は得られていない。今回我々は、重症化した COVID-19 患者に対して、methylprednisolone の全身投与を行い、良好な経過を得た 2 例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 : 83 歳, 男性.

主訴 : 発熱.

既往歴 : 高血圧症で通院治療中.

喫煙歴 : 20 本/日 (20~78 歳), 飲酒歴 : ビール 500mL/日.

現病歴 : アジア各国を周遊する大型クルーズ船の乗客から COVID-19 患者の発生が確認されたため横浜港にて検疫が開始された。自身も同じ船内で発熱し、発症翌日に咽頭拭い液で 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) PCR 検査を施行したところ陽性と判明し、当院へ搬送され入院となった。

入院時身体所見 : 身長 170cm, 体重 71.5kg. 体温 38.0°C, 呼吸数 18 回/分, SpO₂ 97% (室内気), 脈拍 63 回/分, 整. 血圧 170/96mmHg. 意識清明. 頸部リンパ節腫脹なし. 心音は整, 心雑音なし. 肺音は清.

入院時検査所見 : WBC 4,600/μL, CRP 1.73mg/dL と炎症反応の上昇は軽度であり, 肝・腎機能に異常所見はなかった.

胸部 X 線写真 : 右中下肺野や左下肺野に淡い濃度上昇を認めた (Fig. 1) .

Fig. 1



入院後経過 (Fig. 2) : Acetaminophen を内服していたが, 38°C を超える発熱が続き, 咳嗽, 喀痰も伴うようになった。第 4 病日の胸部 CT では, 肺末梢に斑状のすりガラス様陰影を認めた (Fig. 3A) . 第 6 病日, 院内倫理委員会の承認と本人同意のもと lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) 1 回 1 錠 1 日 2 回, 14 日間の内服を開始したが, 高熱の持続により倦怠感, 食欲低下, せん妄も出現した。第 7 病日にはすりガラス様陰影が拡大し (Fig. 3B) , 急激に低酸素血症が進行したため high-flow nasal cannula による酸素療法を開始した。急性期 ARDS に対する少量ステロイド療法として methylprednisolone 80mg/日, 混合感染を考慮し tazobactam/piperacillin 13.5g/日の投与を開始した。その後は速やかに解熱し, 食欲, せん妄は改善した。一方, 低酸素血症は遷延し, fraction of inspiratory oxygen (FiO₂) 0.8 の高濃度酸素投与が続き, 人工呼吸の検討を要した。第 8 病日以降は発熱がみられず, lopinavir/ritonavir の効果により解熱した可能性も考えられたため, 第 13 病日よりステロイド薬の投与を終了した。その後再び発熱を認め, 胸部 X 線で左上肺野に淡い濃度上昇も出現した (5 日後の胸部 CT で浸潤影を確認した [Fig. 3C].)

Fig. 2

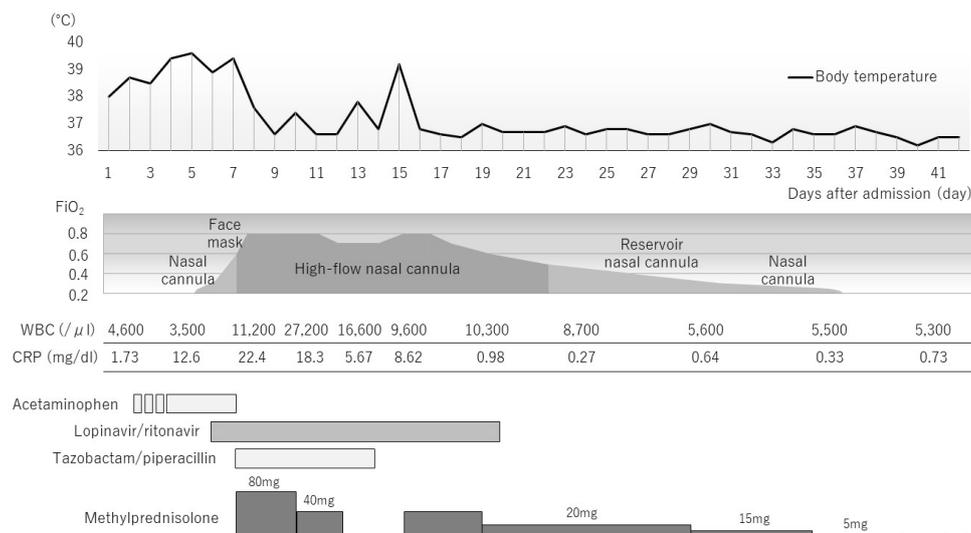
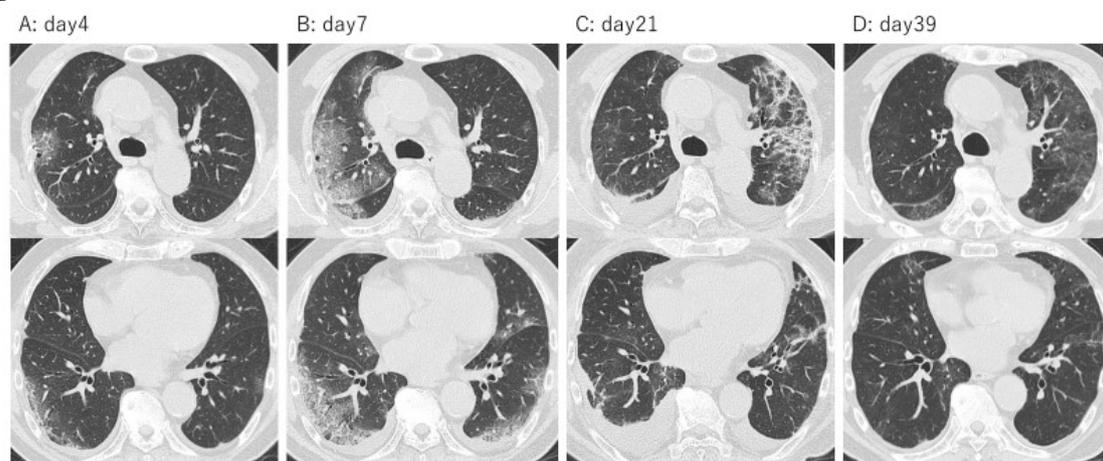


Fig. 3



臨床経過から二次感染合併よりも ARDS や器質化肺炎などを疑い、第 16 病日より methylprednisolone 40mg/日として再開したところ速やかに解熱し、呼吸状態は改善傾向となり、第 34 病日に酸素投与を終了することができた。Methylprednisolone は漸減しながら終了の方針とした。第 19 病日に鼻咽頭拭い液で 2019-nCoV PCR 検査の陰性化を確認した。低下していた日常生活動作もリハビリテーションによって徐々に回復し、両肺の陰影がほぼ消失したことを確認のうえ (Fig. 3D)、第 42 病日に退院した。

症例 2 : 62 歳, 男性。

主訴 : 発熱。

既往歴 : 早期胃癌。

喫煙歴 : なし, 飲酒歴 : 日本酒 2 合/日。

現病歴 : 日本国内で COVID-19 患者が比較的多く確認されていた地域へ 6 日間の出張をした翌日, 発熱,

倦怠感, 多関節痛, 下痢が出現した。症状改善せず, 発症から 4 日後に前医を受診した。胸部 CT で両肺の末梢主体にすりガラス様陰影が散在しており (Fig. 4A), 鼻咽頭拭い液で 2019-nCoV PCR 検査を施行したところ陽性と判明し, 発症から 6 日後に当院へ搬送され入院となった。

入院時身体所見 : 身長 174cm, 体重 83.3kg. 体温 38.3°C, 呼吸数 24 回/分, SpO₂ 94 % (室内気), 脈拍 89 回/分, 整. 血圧 165/97mmHg. 意識清明. 頸部リンパ節腫脹なし. 心音は整, 心雑音なし. 肺音は清.

入院時検査所見 : WBC 3,100/ μL , CRP 2.13mg/dL と炎症反応の上昇は軽度であった。肝・腎機能に異常所見はなかったが, LDH 417U/L, CK 800U/L と上昇していた。

胸部 X 線写真 : 両肺末梢に淡い濃度上昇を認めた (Fig. 5) .

入院後経過 (Fig. 6) : 院内倫理委員会の承認と本人同意のもと lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) 1回 1錠 1日2回, 14日間の内服を開始した. また, 混合感染を考慮し tazobactam/piperacillin 13.5g/日も開始した. しかし, 倦怠感が悪化し, 食欲も低下した. 胸部 CT で両肺のすりガラス様陰影は急速に増悪しており (Fig. 4B), 第3病日より methylprednisolone 80mg/日の投与も開始した. その後は速やかに解熱し, 倦怠感や食欲も改善したが, 第5病日に急激に低酸素血症が進行し, high-flow nasal cannula による酸素療法を開始した. 症例1の経験を踏まえ methylprednisolone は漸減しながら終了する方針と

した. 第6病日より呼吸状態に改善はみられていたが, 第7病日より院内倫理委員会の承認と本人同意のもと favipiravir (200mg) 1日目は1回8錠 1日2回, 2日目から5日目は1回3錠 1日2回, 5日間の内服を開始した. 第9病日の胸部 CT ですりガラス様陰影は改善傾向であり, 胸膜下曲線様陰影 (subpleural curvilinear shadow) を伴っていた (Fig. 4C), 第21病日に酸素投与を終了することができ, 同日に鼻咽頭拭い液で 2019-nCoV PCR 検査の陰性化を確認した. 両肺の異常所見がほぼ消失したことを確認のうえ (Fig. 4D), 第28病日に退院した.

Fig. 4

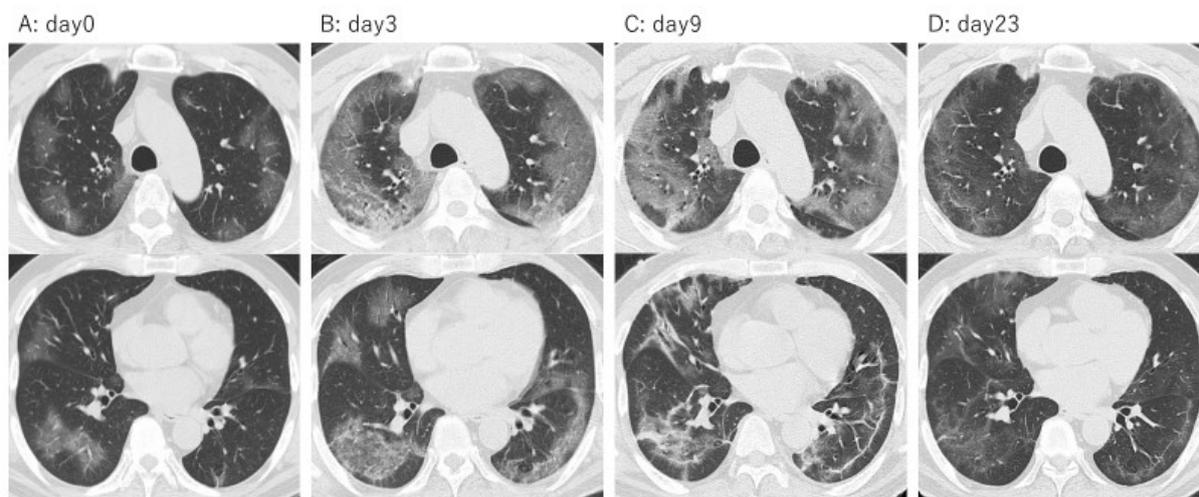
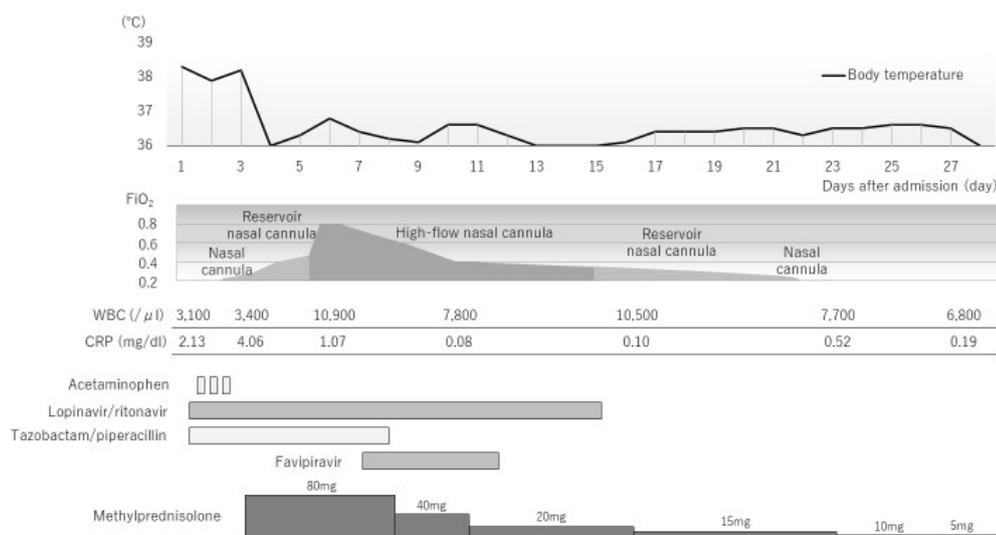


Fig. 5



Fig. 6



考 察

今回の2症例はいずれも2019-nCoVによる重症肺炎であったが、症例1はlopinavir/ritonavirとともに、症例2はlopinavir/ritonavirおよびfavipiravirとともに、methylprednisoloneを投与することで人工呼吸器やextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)など高度な医療機器を用いることなく改善させることができた。COVID-19の世界的感染拡大により、医療機関において重症患者に必要な人工呼吸器やICU病床の不足が問題となっている。医療体制が十分整っていない国や地域が存在することを考慮すると、できるだけ重症化させないような治療戦略が必要であろう。

現時点でCOVID-19に対して有効性が証明された抗ウイルス薬は存在せず、世界中で様々な薬剤による臨床試験が行われている。抗HIV薬として開発されたlopinavir/ritonavirや抗インフルエンザ薬として開発されたfavipiravirもその一つである。lopinavir/ritonavirについては、severe acute respiratory syndrome (SARS)やMiddle East respiratory syndrome (MERS)¹⁾でも使用されていたが、199名のCOVID-19患者を対象としたランダム化比較試験ではその有効性を示すことはできなかった²⁾。現時点でfavipiravirに関する臨床試験結果は公表されていない。いずれの薬剤も複数の臨床試験が進行しており、有効性の評価についてはそれらの結果を待つ必要がある。少なくとも今回の2症例に関してはこれらの抗ウイルス薬が明らかに効果を示したと実感することはできなかった。

有効性の確認された抗ウイルス薬がない現状で、刻々と重症化していくCOVID-19患者に対し、我々ができることは人工呼吸やECMOなどの呼吸・循環管理しかないのだろうか。ステロイド薬は、SARSやMERS患者に対し他の治療薬に併用する形でしばしば投与されてきたが、同様にCOVID-19患者に対しても炎症抑制効果を期待して投与されている³⁾。しかし、Russellらは、2019-nCoVによる肺傷害や敗血症性ショックに対しステロイド薬を使用すべきではないと報告しており⁴⁾、2019-nCoVによる重症急性呼吸器感染症のマネジメントに関するWHO暫定ガイドラインには、特別な理由（喘息やCOPD増悪、敗

血症性ショックなど）がない限りステロイド薬をルーチンに投与することは避けるべきであると記載されている⁵⁾。それらの根拠として、SARSやMERS、インフルエンザ患者などに対するステロイド治療の結果、気道や血中からのウイルスクリアランスを遅延させる、死亡率を上昇させる、精神病や糖尿病などの合併症を生じることなどを示唆する複数の報告が挙げられている⁶⁻⁸⁾。一方、Shangらはこれまでの報告の多くは観察研究であり、選択バイアスや交絡因子によってステロイド薬使用群の死亡率が高くなることは十分考えられるということを指摘し、COVID-19に対するステロイド使用について異なる見解を示した⁹⁾。SARSやMERSの患者において、血清中の炎症性サイトカインの上昇がみられることはすでに報告されているが、COVID-19患者においても、炎症性サイトカインの上昇が確認され、とくにICU管理を要した患者では、GCSF、IP10、MCP1、MIP1A、TNF α などが有意に高値であり、サイトカインストームが重症度と関連していることが示唆されている³⁾。Chenらは、SARS患者に対し適切にステロイド薬を使用すれば、死亡率は低下し、二次感染や他の合併症なく入院期間は短縮すると報告している¹⁰⁾。また、Siemieniukらは、システマティックレビューとメタアナリシスの結果から、市中肺炎患者に対するステロイド治療は死亡率や人工呼吸の必要性を低下させ、入院期間を短縮させると報告している¹¹⁾。Wuらは、COVID-19肺炎患者を対象とした後ろ向きコホート研究を行い、methylprednisolone投与群は非投与群と比べて重症例が多かったにも関わらず死亡率が低かったと報告している¹²⁾。中国胸部学会の専門家らは、2019-nCoV肺炎に対するステロイド薬の投与については慎重な検討が必要だが、投与する場合は少量から中等量(0.5~1mg/kg/日)のmethylprednisolone相当)とし、短期間(7日以内)の投与にとどめることを推奨するという合意声明を発表した¹³⁾。

今回の2症例は、高熱の持続に伴い倦怠感、食欲低下を認めた。また、急速に低酸素血症が進行し人工呼吸についても検討を要する状態となった。しかし、methylprednisolone投与後、速やかに解熱し、倦怠感や食欲も回復した。仮に、ステロイド薬を投与していなかった場合、高熱によって酸素需要が高まり、酸

素化を維持できなくなった可能性がある。ステロイド薬自体に酸素化を直接改善させる効果はないかもしれないが、少なくとも間接的には酸素化の維持に有効であった可能性が考えられた。ただし、ステロイド薬による合併症として精神病などには注意が必要であり、症例 1 のように高齢でせん妄を認めている患者への投与には特に慎重な判断が求められる。ステロイド薬投与の負の側面として挙げられているウイルスクリアランスの遅延に関して、症例 1 では第 20 病日に、症例 2 では第 21 病日に PCR 検査で陰性化を確認している。2019-nCoV は、症状消失後も比較的長期に上気道検体からウイルス遺伝子が検出されると報告されている¹⁴⁾。今回の 2 症例について、ステロイド薬を使用していなければより早くウイルスクリアランスされていた可能性はあるが、COVID-19 のマネジメントにおいて最も重要なことは死亡率を減少させることである。この 2 症例において、methylprednisolone 投与後に発熱、倦怠感、食欲低下などの症状が改善し、致死的な低酸素血症に至らず改善したことは注目に値すると考える。

今回我々は、COVID-19 に対し補助療法としてステロイド薬を使用し一定の効果を得たと考えられる 2 例を経験した。COVID-19 に対するステロイド薬投与については一致した見解が得られていないが、適切に使用することで症例によっては恩恵を受けられる可能性もある。効果や安全性の評価をするため、よくデザインされたランダム化比較試験を行っていく必要がある。

文 献

- 1) Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 584-594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
- 2) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 3) Huang C, Wang Y, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 4) Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- 5) [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed March 31, 2020).
- 6) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, *et al.* Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- 7) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.
- 8) Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23: 99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
- 9) Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395: 683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
- 10) Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, *et al.* Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129: 1441-52.
- 11) Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, *et al.* Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 519-28. doi: 10.7326/M15-0715.
- 12) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With

Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.

JAMA Intern Med 2020. doi:

10.1001/jamainternmed.2020.0994.

13) Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M, *et*

al. Expert consensus on the use of corticosteroid in

patients with 2019-nCoV pneumonia. Zhonghua Jie He

He Hu Xi Za Zhi 2020; 43: E007. doi:

10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007. [Article in

Chinese]

14) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong

Z, *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory

Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020;

382: 1177-1179. doi: 10.1056/NEJMe2001737.