

症 例

重症 COVID-19 肺炎に対してトシリズマブ（アクテムラ®）を使用した 9 症例の報告

¹⁾大阪はびきの医療センター 感染症内科 ²⁾同 臨床研究センター ³⁾同 集中治療科
⁴⁾同 呼吸器内科 ⁵⁾同 肺腫瘍内科 ⁶⁾同 アレルギー内科 ⁷⁾同 小児科 ⁸⁾同 医務局
⁹⁾大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学講座

北島 平太 ¹⁾	橋本 章司 ²⁾	永井 崇之 ¹⁾	田村 嘉孝 ¹⁾	新井 剛 ¹⁾
平島 智徳 ⁵⁾	源 誠二郎 ⁶⁾	韓 由紀 ⁶⁾	松野 治 ⁶⁾	亀田 誠 ⁷⁾
吉田 之範 ⁷⁾	柏 庸三 ³⁾	山田 知樹 ³⁾	松岡 洋人 ⁴⁾	森下 裕 ⁴⁾
片岡 葉子 ⁸⁾	河原 邦光 ⁸⁾	山口 誓司 ⁸⁾	岸本 忠三 ⁹⁾	田中 敏郎 ⁸⁾

序 文

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) が世界的に蔓延し、4 月 20 日現在、感染者は 237 万超、死者 16 万人超と報告されている。COVID-19 に対する有効なワクチン、治療法の開発が急務の課題である ¹⁾。COVID-19 の重症化には過剰な炎症反応、サイトカインストームが関与することが示唆されており、サイトカインストームを抑制、制御可能な抗炎症、免疫療法の開発が強く望まれている ^{2,3)}。サイトカインの中でも、interleukin-6 (IL-6) は、COVID-19 の予後を反映するマーカーのみならず重症度と相関し、一方、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ（アクテムラ®）は、類似病態を呈する CAR-T (chimeric antigen receptor-modified T cell) 療法に伴うサイトカイン放出症候群に著効し、すでに承認されている ⁴⁾。IL-6 阻害療法は、COVID-19 におけるサイトカインストームに対しても画期的な治療薬となる可能性があり、本稿では、compassionate use として、重症 COVID-19 に対するアクテムラの使用経験を報告する。

方 法

これまでの COVID-19 に関する報告を踏まえ ⁵⁻⁷⁾、当センターでは、重症度別段階的治療プロトコルを作成し、日本感染症学会の重症度分類に準じて重症度を判断し、重症例においては、compassionate use として、（可能性がある）抗ウイルス剤（シクレソニド（オルベスコ®）、ファビピラビル（アビガン®）、ロピナビル・リトナビル（カレトラ®）、ヒドロキシクロロキン硫酸塩（プラケニル®））とともにアクテムラを投与した。

【重症度分類（日本感染症学会の分類に準拠）】

- ①軽症；症状が軽く、画像では肺炎症状が出ていない
- ②中等症；発熱や呼吸器症状があり、画像で肺炎症状
- ③重症；下記のいずれかに当たる場合
[1. 呼吸が荒く、RR $\geq$ 30 回/分、2. 安静状態での酸素飽和度 $\leq$ 93%、3. 動脈血中酸素分圧(PaO₂)/酸素濃度 (FiO₂) $\leq$ 300mmHg]
- ④重篤；下記のいずれかに当たる感染者
[1.人工呼吸器を必要とする人、2.ショックを起こした人、3.その他の臓器不全を併発しており、ICUでの治療を必要としている人]

【本センターでの治療プロトコル】

- ・SARS-CoV-2 感染患者に対する抗ウイルス、抗炎症療法として、
- ①軽症患者に対して、オルベスコ（200 μ g インヘラー）1 日 2 回、1 回 2 吸入、14 日間）
- ②中等症（肺炎合併）～重症患者に対して、下記 3 剤のいずれか、オルベスコの併用可
 - ・アビガン（1 日目、1 回 1,800mg、1 日 2 回、2 日目より 1 回 800mg を 1 日 2 回、14 日間）
 - ・プラケニル（1 日 1 回体重に応じて 200～400mg）（+アジスロマイシン）
 - ・カレトラ（1 日、ロピナビル・リトナビル 400mg・100mg (2T)2 回、もしくは 4T で 1 回）
- ③さらに、以下の基準を満たす重症患者では、アクテムラ（400mg、生理食塩水 100mL に溶解し、インラインフィルターを用い、1 時間点滴、1 回投与。発熱や炎症所見が再燃する場合には再投与を考慮）
- ・アクテムラ適用基準：下記の 1 と 2 を満たす
 - 1.炎症指標の上昇〔CRP 上昇（5mg/dL 以上）またはフェリチン上昇（1,000ng/mL）〕
 - もしくは、肺の画像所見の拡大（24～28 時間以内に病巣の進展が 50%を超える）

2.低酸素化を示すいずれかの項目〔1.息切れか呼吸数 $RR \geq 30$ 回/分、2.安静時の経皮的動脈酸素飽和度 $\leq 93\%$ 、3.動脈血酸素分圧(PaO_2)/吸入酸素濃度(FiO_2) $\leq 300\text{mmHg}$ 〕

・除外基準：プロカルシトニン陽性、明らかな細菌感染合併、憩室炎の既往

結 果

現在までにクルーズ船の 3 名を含む 47 名の COVID-19 患者が当センターに入院し、21 名が症状軽快と PCR 検査の 2 回陰性確認で退院し、他の 26 名の内 11 名が入院当日～数日以内に急激に呼吸状態が悪化した重症例である。重症 11 例には全例抗ウイルス薬（7 例でアビガン錠、2 例でカレトラ錠）とオルベスコ吸入を併用し、院内倫理委員会の承認の元に、上記の投与基準を満たし説明同意の得られた 9 例に対し、抗 IL-6 受容体阻害薬（抗炎症薬）アクテムラ 400mg（1 例のみ高体重で 800mg）を単回投与した。本薬剤投与導入時の当初の 2 例は人工呼吸管理開始直後の投与となったが、2 例共に肺炎と呼吸機能が改善している。2 例はアクテムラ投与後も呼吸機能の悪化が続き、上記 2 例が当センターICU の COVID-19 専用枠の 2 床を占めているため、大阪府内の高度救命センターに転院し人工呼吸管理となったが、同院の集中治療にて改善・抜管され、10 日目、12 日目に当センターに再転入し、現在も改善傾向にある。残りの 5 例では投与開始後数時間以内に解熱と、『割れるような』激しい頭痛を認めた 3 例の全例での頭痛の消失および急激な呼吸機能悪化の停止を、2～4 日後に

呼吸機能の著明な改善（胸部陰影は軽度の増悪）を、5～7 日後に胸部陰影の改善を認め、3 例が退院目前である。なお本薬剤の投与に伴う敗血症の合併や気道由来検体のウイルス遺伝子陰性化期間の延長や遷延を認めていない（当院の軽症～中等症例 21 例の平均は 15.9 日）。9 症例のアクテムラ治療前後の経過を Table 1 に示すが、特に、退院目前の 3 症例の治療内容と臨床経過を以下に記載する。

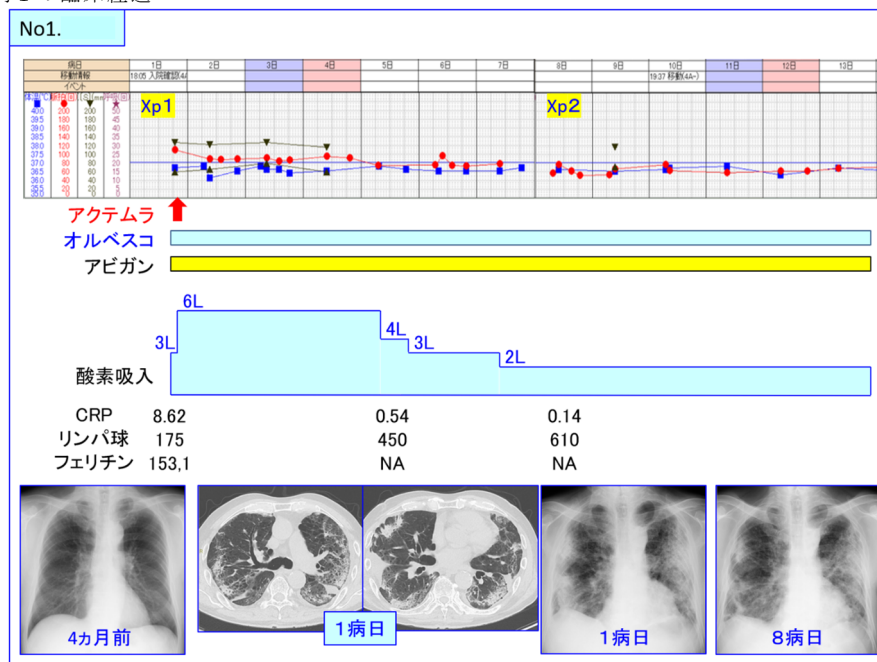
症例 1（Fig. 1）： 72 歳男性。既往歴に頭頸部癌治療後。重症 COPD と肺 *Mycobacterium kansasii* 症（INH+RFP+EB 併用）の治療中。入院約 2 週間前より倦怠感（呼吸困難感）が続き、4 日前より呼吸苦が増強し、当院再診。院内実施の COVID-LAMP 検査で陽性を認めて入院。発熱を認めない（ 36.7°C ）が著明な低酸素血症（室内気で SpO_2 87%、 $3\text{L}/\text{min}$ O_2 で 96%）と胸部 CT 検査で両側肺の末梢優位に広汎に広がる浸潤影・スリガラス陰影、CRP 8.62mg/dL↑（フェリチンは 153ng/mL）を認め、入院直後よりオルベスコ吸入を開始、夕方にアクテムラ点滴を実施し、第 2 病日には呼吸機能が悪化（ $6\text{L}/\text{min}$ O_2 で 93%）し、アビガン錠を追加した。第 4 病日（投与後 3 日目）より呼吸機能（ $4\text{L}/\text{min}$ O_2 で 93%）と食欲が著明に改善し、第 8 病日（投与後 7 日目）の胸部単純写真で両肺陰影の著明な改善を認めた。以後緩徐に呼吸機能と ADL が改善し、第 16 病日（投与 15 日後）に症状軽快定義を満たし、在宅酸素療法（ $2\text{L}/\text{min}$ O_2 ）導入での退院目前である。

Table 1. アクテムラを投与した新型コロナウイルス感染症 9 症例のまとめ

症例	年齢/性	重症度	O ₂ 量 (L/m)	CRP (mg/dL)	リンパ球 (/μL)	フェリチン (ng/mL)	併用薬	人工呼吸	離脱	効果判定
No.1	72/M	重症	3L	8.62	175	153.1	A+O	回避	—	有効
No.2	63/M	重症	5L	11.53	1,280	1,531.8	A+O	回避	—	有効
No.3	41/M	重症	3l	13.51	530	1,522.6	A+O	回避	—	有効
No.4	68/M	重症	6L	3.93	999	730.3	A+O	回避	—	有効
No.5	63/F	重症	6L	7.01	1,130	334.3	A+O	回避	—	有効
No.6	79/M	重症	10L	8.92	640	1,238.9	K+O	自院	13 日	有効
No.7	71/M	重症	10L	8.09	850	4,383.4	A+O	自院	目前	有効
No.8	79/M	重症	6L	8.57	865	1,110.7	A+O	転院	12 日	有効
No.9	48/M	重症	6L	3.78	820	3,355.4	A+O	転院	10 日	有効

併用薬の表記は、アビガン（A）、オルベスコ（O）、カレトラ（K）

Fig. 1. 症例 1 の臨床経過



症例 2(Fig.2)： 63 歳男性。高血圧症の治療中、接触歴なし。入院 10 日前より 37℃ 台発熱と嗅覚異常が続き、近医を経て当院受診。胸部 CT で両側上肺野背側に広汎に広がるスリガラス陰影と両側下肺野背側に散在する浸潤影、COVID-LAMP 検査で陽性を認めて入院。入院時体温 39.4℃、SpO₂ 96% (室内気)、CRP 9.22mg/dL↑、WBC 4,100、Lym 730/μL↓、AST 210、ALT 184、LDH 386 IU/mL↑を認め、入院直後よりアビガン錠とオルベスコ吸入を開始した。入院後も 39℃ 台発熱を反復し、呼吸困難と頭痛が緩徐に出現・

悪化した。第 3 病日には呼吸機能の急速悪化 (3-5L/min O₂ 吸入で SpO₂ 94%)、胸部単純写真で両側肺陰影の拡大と CRP 11.53mg/dL↑、フェリチン 1,531.8 ng/mL↑を認め、同日昼にアクテムラ点滴を追加した。投与後数時間で解熱し、頭痛も消失した。第 6 病日には呼吸機能が著明に改善 (1L/min O₂ 吸入で SpO₂ 95%) し、第 8 病日 (投与 5 日後) の胸部単純写真では両肺陰影の著明な改善を認め、第 10 病日 (投与 7 日後) には酸素吸入を終了 (SpO₂ 97%) し、症状軽快定義を満たし、退院目前である。

Fig.2. 症例 2 の臨床経過

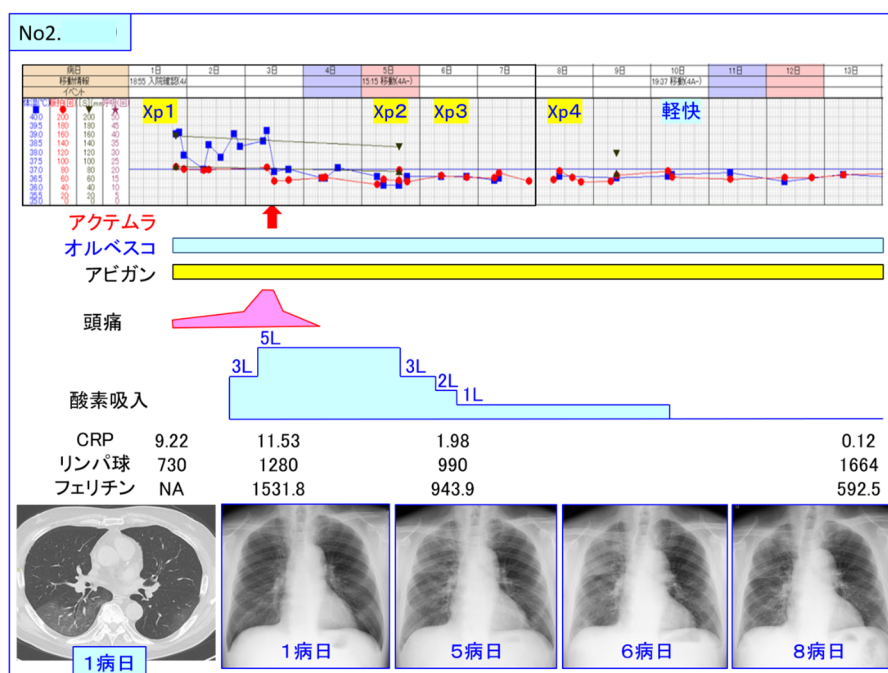
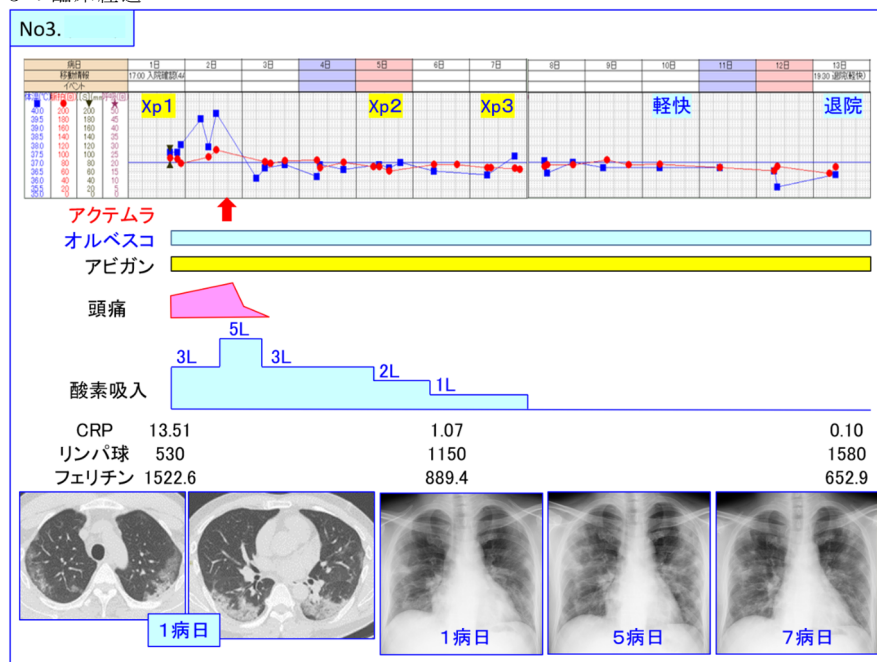


Fig.3. 症例 3 の臨床経過



症例 3(Fig.3): 41 歳男性。基礎疾患、接触歴なし。入院 8 日前より頭痛、38℃台発熱と倦怠感が出現・持続し、2 日前の PCR 検査で陽性を認めて入院。入院時体温 39.8℃、SpO₂ 93% (室内気)。胸部 CT で下葉優位、外側優位に広汎な浸潤影、CRP 13.5mg/dL↑、WBC 3,600、Lym 530/μL↓、LDH 256IU/mL↑ (AST20/ALT34) を認め、入院直後よりアビガン錠とオルベスコ吸入を開始した。第 2 病日にも 39℃台高熱と『激しい頭痛』を反復、呼吸困難が増強し (3L/min O₂ 吸入で SpO₂ が安静時 96%、労作時 90%)、フェリチン上昇 (1,522ng/mL) を認め、夕方にアクテムラ点滴を追加した。投与後数時間で解熱。頭痛も徐々に改善し、第 3 病日には消失した。第 5 病日 (投与 3 日後) には呼吸苦が著明に軽減 (1~2L/min O₂) し、第 7 病日 (投与 5 日後) に酸素吸入を終了 (SpO₂ 98%) した。第 10 病日に症状軽快定義を満たし、COVID-LAMP 検査の 2 回陰性を確認し、第 13 病日に退院となる。

考 察

本項では、現在までに重症 COVID-19 に対してアクテムラを使用した 9 例の経過を示した。抗ウイルス剤併用下であるが、アクテムラ投与後に、全ての症例において、酸素化の改善が観察されており、サイトカインストームからの離脱、重症化の抑制に新たな治

療法となる可能性がある。2 例においては、発熱や倦怠感などの症状は改善するも、数日 (~2 日) で酸素化が悪化し、人工呼吸管理 (重篤) を要したが、その後改善しており、1 例においては、アクテムラ投与 9 日後に、抜管、酸素吸入から離脱可能となっている。

SARS-CoV-2 は、血管内皮細胞に感染し血管内皮細胞障害を惹起することが示されているが⁸⁾、高濃度の IL-6 は血清中で可溶性 IL-6 受容体と複合体を形成し、gp130 に結合 (trans-signaling) し、血管内皮細胞の活性化及び障害、心筋細胞の収縮力の抑制、凝固カスケードを促進し、組織の低酸素化や血管透過性を亢進させ、ARDS やショック、多臓器不全や DIC の発症に深く関与することが示唆されている^{9,10)}。したがって、IL-6 阻害薬は、サイトカインストームに対する新たな治療剤となる可能性があり、事実、アクテムラは、CAR-T 療法に伴うサイトカイン放出症候群に対して著効し、すでに承認されている⁴⁾。

サイトカインストームに対する免疫抑制療法として、COVID-19 肺炎から ARDS を発症した患者 84 名のうち、メチルプレドニゾロンによる全身性ステロイド投与を行った群の死亡率が非投与の群に比較して低かった (46% vs. 61.8%) との報告もあるが¹¹⁾、SARS や MERS で予後を改善しなかった報告もあり、IL-6 阻害療法を risk/benefit の観点よりを勧める総説もある¹²⁾。

一方、IL-6 は膜型 IL-6 受容体を介する classic signaling により、リンパ球の活性化や肝細胞からの急性期蛋白の産生を誘導し、ウイルスや細菌を排除する作用も有しており、SARS-CoV-2 や他の病生物の感染合併時には、それらの排除が遅延する可能性がある¹⁰⁾。したがって、アクテムラを使用する際には、抗ウイルス剤や抗菌剤との併用下において、適応の是非を考慮すべきである。

これまでの、COVID-19 に対するアクテムラに関する使用報告では、中国から 2 つの報告があり、重症～重篤患者 20 例において、19 例で、投与後平均 13.5 日で退院可能となった報告¹³⁾と、また中等症から重篤患者 15 例（中等症 2、重症 6、重篤 7）での使用報告は、（具体的改善程度は不明であるが）、有効であるように見えるが、重篤では再投与を考慮と結論づけている¹⁴⁾。また、症例やケースシリーズの報告として、治療成功例 5 例¹⁵⁻¹⁷⁾、重症化への予防効果 1 例¹⁸⁾とともに、抗ヒト IL-6 キメラ抗体であるシルツキシマブ(シルヴァント®)での 21 名の患者への投与にて、7 例にて酸素化改善、9 例にて安定、3 例が悪化、1 例死亡、1 例脳血管事象合併との報告もある¹⁹⁾。4 月 20 日現在において、ClinicalTrials.gov には、アクテムラ 22 件、シルヴァント 3 件、完全ヒト IL-6 受容体抗体サリルマブ（ケブザラ®）8 件の治験が登録されている。本稿で提示した症例は全て SARS-CoV-2 に対してその排除を促進する可能性がある抗ウイルス剤との併用であり、排除の結果、酸素化が改善した可能性も否定できない。しかし、これらの治験の結果で、IL-6 阻害療法の COVID-19 の重症化に対する有効性や安全性が判明するまでには時間を要し、compassionate use におけるアクテムラ使用症例の蓄積は重要と考えられる。

文 献

1) McCreary EK, Pogue JM. COVID-19 treatment: a review of early and emerging options. Open Forum Infectious Diseases 2020;7(4), ofaa105.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>.

2) Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-1034.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

3) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science
10.1126/science.abb8925(2020).

4) Maude SL, Barrette D, *et al.* Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer J. 2014;Mar-April;20(2):119-122.

5) 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 March 9, 2020

6) Yang X, Yu Y, Xu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered retrospective, observational study. Lancet Respir. Med.
10.1016/S2213-2600(20)30079-5(2020).
doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

7) Liu T, Zhang J, Yang Y, *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv
<https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.

8) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet Published Online April 17, 2020.
[Http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

9) Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. Immunity 2019;50:1007-1023.

10) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy 2016;8:959-970.
11) Wu C, Chen X, Cai Y, *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 Mar 13
doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994 [Epub ahead of print]

- 12) Ledford H. How does COVID-19 kill? Uncertainty hampers doctors' ability to choose treatments. *Nature* 2020;580:311-312.
- 13) Xu X, Han M, Li T, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *China Xiv* submitted for publication 2020
chinaXiv:202003.00026v1.
- 14) Luo P, Liu Y, Qia L, *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med. Virol.* April 6 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- 15) Michot J, Albiges L, Chaput N, *et al.* Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
- 16) Zhang X, Song K, Tong F, *et al.* First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* April 3 2020. Doi10.1182/bloodadvances.2020001907.
- 17) Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, *et al.* Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2020 April 16.
Doi:10.1002/jmv.25897. [Epub ahead of print]
- 18) Mihai C, Dobrota R, Schroder M, *et al.* COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann. Rheum. Dis.* April 2 2020. Doi10.1136/annrheumidis-2020-217442.
- 19) Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, *et al.* Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.0401.20048561>.