

症 例

少量ステロイド投与により挿管回避可能であった COVID-19 の 6 症例

¹⁾福岡市立病院機構 福岡市民病院 感染症内科 ²⁾同 救急科

³⁾九州大学病院グローバル感染症センター

南 順也¹⁾ 斧沢 京子¹⁾ 小野 雄一²⁾ 柳田雄一郎²⁾ 下野 信行³⁾

序 文

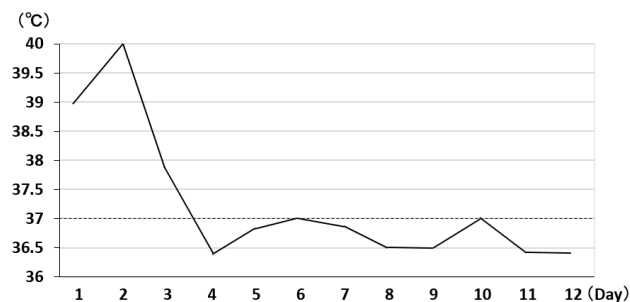
当院は福岡市内にある二種感染症指定病院として 2020 年 4 月 28 日時点で累計 60 名の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の入院を受け入れている。現時点で COVID-19 に対する確立された治療法はないが、国内では Lopinavir/Ritonavir (カレトラ[®])、Favipiravir (アビガン[®])、Ciclesonide (オルベスコ[®])、Hydroxychloroquine (プラケニル[®])、Nafamostat mesilate (フサン[®])、Camostat mesilate (フオイパン[®])、血液吸着療法 (PMX: Polymyxin B-immobilized fiber column) などが臨床現場で使用されている。当院でも上記治療あるいは自然経過により軽快した症例を数多く経験しているが、その一方で全く効果を示さず、人工呼吸器管理まで至った症例があるのも事実である。救命は当然ながら、感染拡大に伴う医療崩壊防止のためにも人工呼吸器管理まで至らないようにする治療戦略の確立が急務であるが、今回我々は酸素投与を要した COVID-19 に対して少量ステロイド投与を行い、挿管を回避できた 6 症例を経験したため、ここに報告する。

症 例

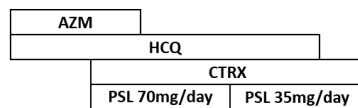
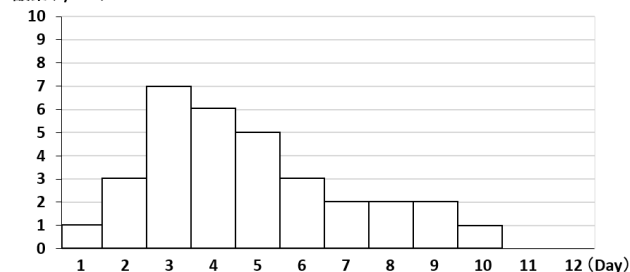
【症例①】 40 代男性

【要旨】 X-8 日に発熱、咳嗽、下痢で発症した。X 日に前医で両側肺炎像を指摘され、同日当院入院となった。入院時、酸素 1L/min を要しており、臨床的に COVID-19 が強く疑われたため、SARS-CoV-2 PCR の結果を待たずに azithromycin (AZM) と hydroxychloroquine (HCQ) を開始した。第 2 病日に PCR 陽性と判明した。第 3 病日に酸素 7L/min まで呼吸状態が悪化したため、ceftriaxone (CTRX) と prednisolone (PSL) 70mg/day (1mg/kg/day) を追加した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計 6 日間で漸減終了とした。第 11 病日に酸素投与不要となり、PCR 陰性化を確認したのち、第 12 病日に自宅退院となった (Fig.1)。

Fig.1



酸素 (L/min)

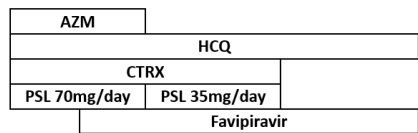
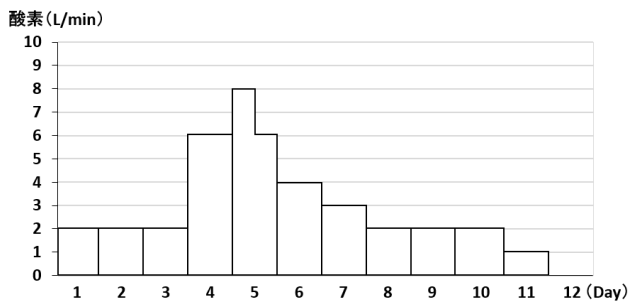
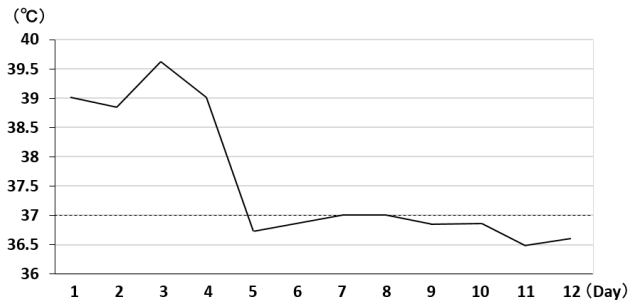


	4600	4900	5300	(/μL)
WBC				
CRP	4.9	9.4	1.0	(mg/dL)

【症例②】 40 代男性

【要旨】 X-8 日に発熱、咳嗽、下痢で発症した。X 日に SARS-CoV-2 PCR 陽性と判明したため、同日当院入院となった。入院時、両側肺炎像を認めており、酸素 2L/min を要していたが、各種治療薬については本人の同意が得られず、無治療経過観察の方針となった。第 4 病日に酸素 6L/min まで呼吸状態が悪化したため、本人同意のもと AZM、HCQ、CTRX、PSL70mg/day (1mg/kg/day) を開始した。第 5 病日に一旦酸素 8L/min まで増加したが、その後はピークアウトし、酸素 6L/min まで減量できたところ治療強化目的に favipiravir を追加した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計 6 日間で漸減終了とした。第 12 病日に酸素投与不要となり、PCR 陰性化を確認したのち、第 24 病日に自宅退院となった (Fig.2)。

Fig.2



	4700	7600	6900	(/μL)
WBC				
CRP	1.4	5.6	0.6	(mg/dL)

【症例③】 50代男性

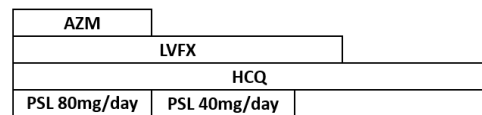
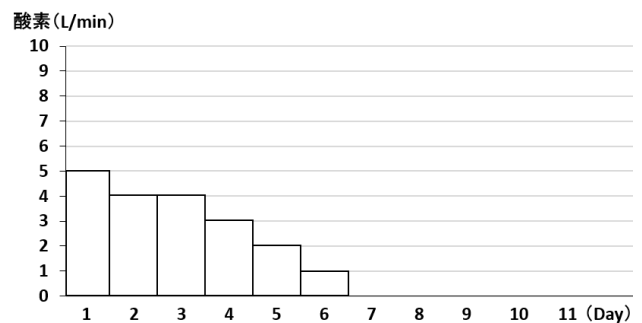
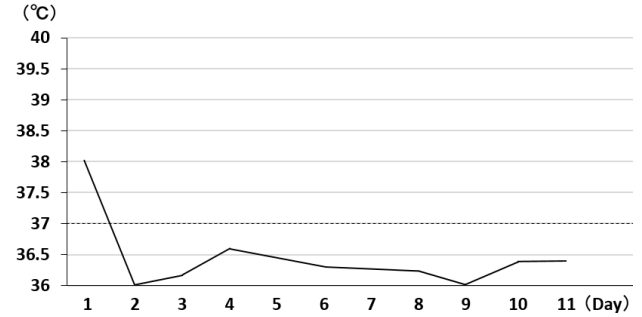
【要旨】X-12日に発熱、咳嗽で発症した。X-1日に SARS-CoV-2 PCR 陽性と判明した。同日他院へ入院となったが、両側肺炎像を認め、酸素 5L/min まで呼吸状態が悪化したため、X日に当院へ転院搬送となった。入院後、AZM、levofloxacin (LVFX)、HCQ、PSL80mg/day (1mg/kg/day) を開始した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計6日間で漸減終了とした。第7病日に酸素投与不要となり、第11病日に隔離施設へ退院となった (Fig.3)。

【症例④】 60代女性

【要旨】X-13日に発熱、咳嗽で発症した。X日に倦怠感が増悪したため、当院へ救急搬送された。入院時、両側肺炎像を認めており、酸素 1L/min を要する状態であった。同日、SARS-CoV-2 PCR 陽性と判明したため、LVFX と HCQ を開始した。第2病日に酸素投与 4L/min となり、第3病日の血液検査で炎症反応が増悪したため、同日から PSL 60mg/day (1mg/kg/day) を追加した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計5日間で漸減終了

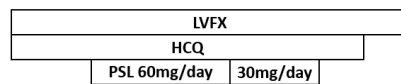
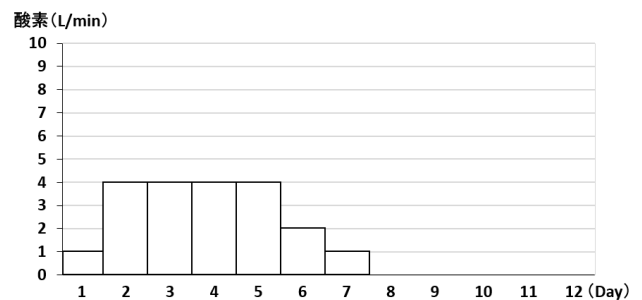
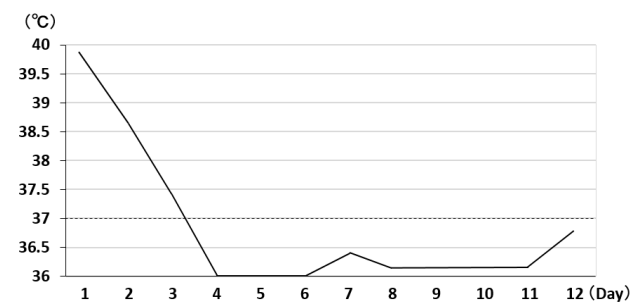
とした。第8病日に酸素投与不要となり、PCR 陰性化を確認したのち、第12病日に自宅退院となった (Fig.4)。

Fig.3



	7600	9500	5700	(/μL)
WBC				
CRP	20.6	4.6	1.8	(mg/dL)

Fig.4

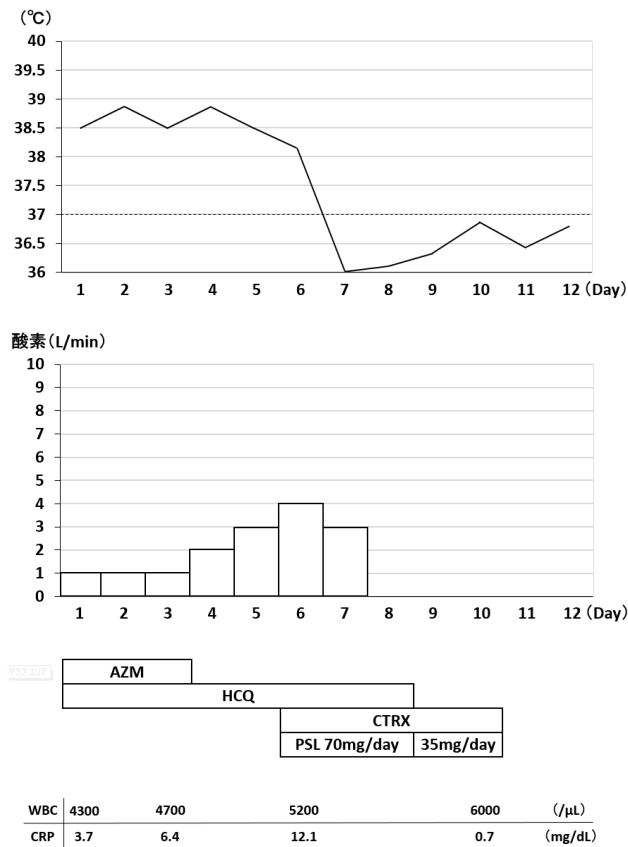


	8000	6300	5900	4700	(/μL)
WBC					
CRP	13.6	20.0	3.3	0.4	(mg/dL)

【症例⑤】70代男性

【要旨】X-7日に発熱、倦怠感で発症した。X-1日にSARS-CoV-2 PCR陽性と判明したため、X日に当院入院となった。入院時、両側肺炎像を認めており、酸素1L/minを要する状態であった。AZMとHCQを開始したが、第6病日に酸素4L/minまで呼吸状態が悪化したため、同日からCTRXとPSL70mg/day(1mg/kg/day)を追加した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計5日間で漸減終了とした。第8病日に酸素投与不要となり、PCR陰性化を確認したのち、第12病日に自宅退院となった(Fig.5)。

Fig.5

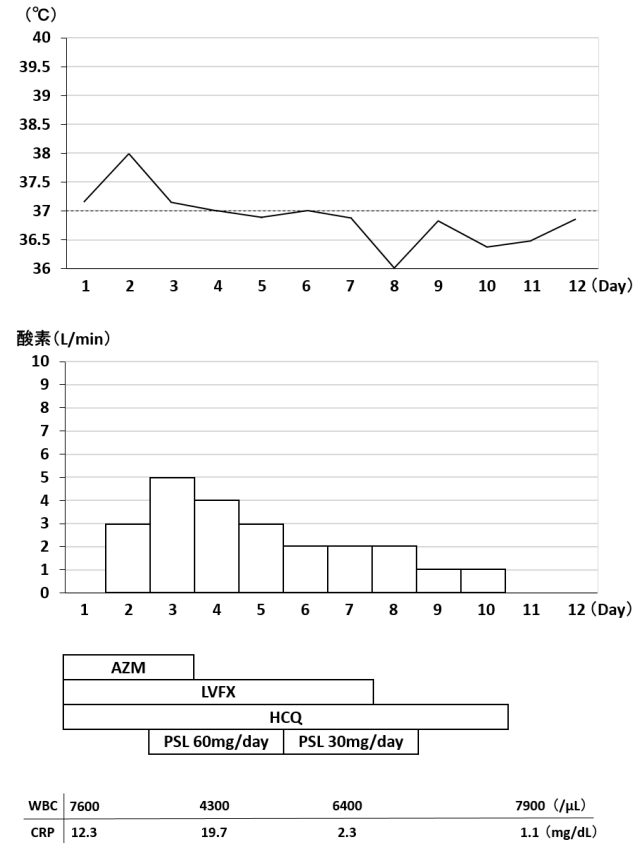


【症例⑥】80代女性

【要旨】X-7日に咳嗽、咽頭痛で発症した。X日に前医で両側肺炎像を指摘されたため、同日当院入院となった。臨床的にCOVID-19が強く疑われたため、SARS-CoV-2 PCRの結果を待たずにAZM、LVFX、HCQを開始した。第2病日にPCR陽性と判明した。入院時は酸素投与不要であったが、第3病日に酸素5L/minまで呼吸状態が悪化したため、同日からPSL60mg/day(1mg/kg/day)を

追加した。ステロイド開始後は速やかに解熱し、呼吸状態と炎症反応は改善傾向となった。ステロイド投与は合計6日間で漸減終了とした。第11病日に酸素投与不要となり、PCR陰性化を確認したのち、第24病日に自宅退院となった(Fig.6)。

Fig.6



考 察

COVID-19の治療は、favipiravir、remdesivir、hydroxychloroquine、ivermectinなどの薬剤に加え、重症例に対する人工呼吸器管理、体外式膜型人工肺(ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation)、持続緩徐式血液濾過透析(CHDF: continuous hemodiafiltration)、血液吸着療法(PMX: polymyxin B-immobilized fiber column)などの集中治療からなる。最も重要なことは患者の救命であり、そのためには集中治療を要する症例を減らすことが不可欠である。今回、我々は酸素投与を要するCOVID-19に対して少量ステロイドを短期間投与することで、人工呼吸器管理を回避できた6症例を経験した。

重症肺炎に対しては、これまでも経験的にステロイドの使用がなされてきたが、実際に使用されたステロイド

の投与方法については一定しておらず、その有用性についても議論の多いところである。最近では、成人の市中肺炎において、ステロイドの使用が臨床的に安定するまでの期間を短縮させたという報告¹⁾や、死亡率と人工呼吸器使用率を低減させたという報告²⁾がある。重症のコロナウイルス感染症として知られる SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) や MERS (Middle East Respiratory Syndrome) に対しても他の薬剤と併用する形でステロイドが投与されてきた経緯^{3,4)}があり、今回の COVID-19 に対しても同様の試みがなされている⁵⁾。COVID-19 に対するステロイドの有用性については、世界保健機関 (WHO : World Health Organization) はルーチンでの使用を推奨しておらず⁶⁾、否定的な意見⁷⁾もあるが、その一方で、少量かつ短期間のステロイド投与は有用であるとの報告^{8,9)}もある。COVID-19 が重症化する要因としては過剰なサイトカイン産生が関与すると考えられており、重症例では IL-2、IL-7、IL-10、TNF- α などのサイトカインの上昇が認められたとする報告⁵⁾や、死亡例において IL-6 の上昇を認めたとする報告^{10,11)}がある。IL-6 阻害薬である Tocilizumab が有効であるとの報告¹²⁾もあるが、同様にステロイドもサイトカイン産生を抑制することで有用性を示すことが考えられる。

今回提示した症例の全てにおいて、hydroxychloroquine を使用しているが、本薬剤は抗ウイルス作用および免疫調節作用を有するとの報告^{13,14)}があることから積極的に使用した。それにも関わらず病勢の悪化を認めたため、少量かつ短期間のステロイド投与を行うこととした。投与開始のタイミングとしては、いずれの症例においても酸素需要量が急激に増加した時点や酸素投与を要する状態で CRP が急上昇した時点の一つの目安とした。今回、サイトカインの測定は行っていないが、重症例や死亡例で CRP が高値を示す¹⁰⁾ことを考慮すれば、これらの指標が参考になるかもしれない。

一方、ステロイドの副作用にも注意すべきであり、二次感染やウイルスクリアランス遅延のリスクがあるため、全症例に対してむやみに投与すべきものではない。二次感染という点においては、特に人工呼吸器関連肺炎には注意が必要である。また、ステロイドの使用方法においても、適切な投与開始時期、投与量、投与期間について確立されたものはなく、さらなる症例集積が不可欠である。今後の感染拡大に伴い、本邦における重症例および死亡

例の増加が懸念されるため、今回の報告が一名でも多くの患者の救命につながれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, *et al.* Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 18;66(3):346-354. doi: 10.1093/cid/cix801.
- 2) Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, *et al.* Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):519-28. doi: 10.7326/M15-0715.
- 3) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
- 4) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, *et al.* Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- 5) Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 6) WHO. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected. Geneva: World Health Organization, Jan 28,2020. [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 April 17, 2020)
- 7) Russel CD, Nillar JE and Baillie JK. Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-nCov Lung Injury. *Lancet* 2020. Doi:10.1016/50140-6736(20)30317-2.
- 8) Wang Y, Jiang W, Wang C, *et al.* Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience

from Wuhan, China. medRxiv preprint doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.

9) Russell B, Moss C, George G, *et al*. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *ecancer* 2020, 14:1022; www.ecancer.org; DOI:

<https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>.

10) Ruan Q, Yang K, Wang W, *et al*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*.

2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. [Epub ahead of print]

11) Aziz M, Fatima R and Assaly R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1002/jmv.25948. [Epub ahead of print]

12) Fu B, Xu X and Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020 Apr 14;18(1):164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.

13) Jianjun Gao, *et al*. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi:

10.5582/bst.2020.01047.

14) Wang M, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi:

10.1038/s41422-020-0282-0.