

シリーズ◎新興感染症

【緊急ウェビナーレポート】新型コロナウイルス変異株の真相に迫る 第6弾

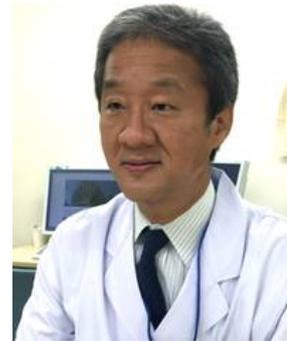
コロナ変異ウイルスでも炎症評価と治療強化で重症化は予防できる

2021/06/04

まとめ：小坂橋律子＝日経メディカル

5月22日、オンライン上で緊急開催した「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化をいかに食い止めるか」の詳細です。国立国際医療研究センター病院呼吸器内科医長の泉信有氏は、変異ウイルスでは進行が早い、従来型と同様の治療で重症化を予防できている現状を発表しました。ただし、早めの治療効果判定と治療強化が必要と強調しました。

われわれ国立国際医療研究センター病院（NCGM）では、COVID-19の軽症から重症まで診ています。2020年1月27日から2021年5月17日、入院患者数は814人、延べ患者数1万415人となり、平均在院日数は13.1日、人工呼吸器を導入した患者は53人、死亡者数は28人（3.4%）です。COVID-19に対する病床数は基本的に41床で、患者が増えた際は70床まで増やしました。



泉信有氏◎1993年熊本大卒。1999年に東京大で医学博士を取得、帝京大呼吸器内科助手などを経て2008年より現職。

NCGMの治療フローチャート（成人）では、酸素療法が必要な症例に対しては、レムデシビルとデキサメタゾンとありますが、呼吸器内科では、重症化リスクを有する患者に対しては重症化を待たずに、酸素投与が不要でもステロイドを入れるという方針を取っています（図1）。

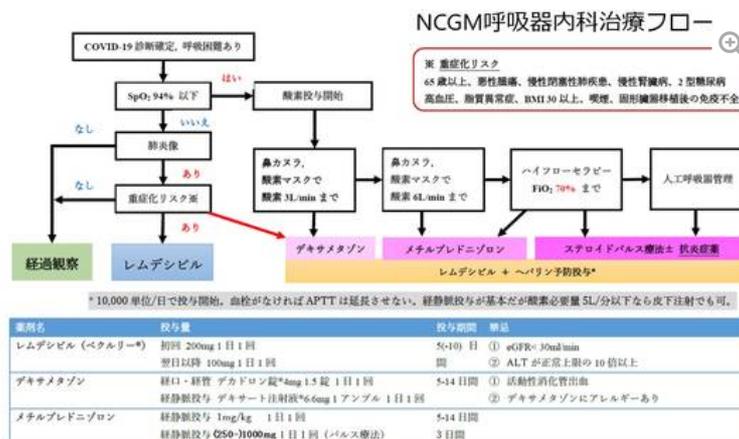


図1 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科におけるCOVID-19治療フロー

東京にある当院でも、COVID-19の変異ウイルスが増えており、今年3月以降の推計では6割ほどがN501Y陽性で、期間を区切ると、4月7日以降は7割、5月以降は8割近くがN501Y陽性となっています（図2）。

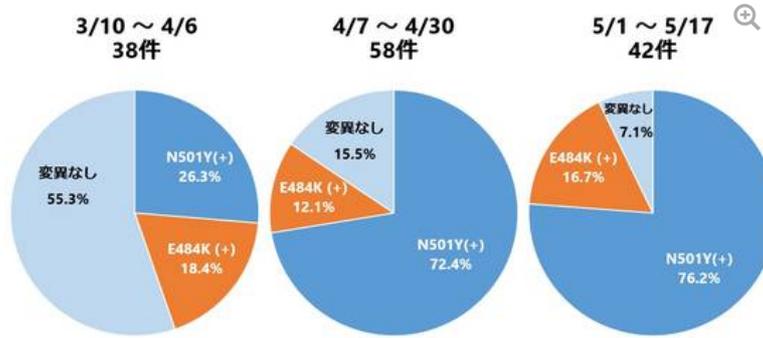
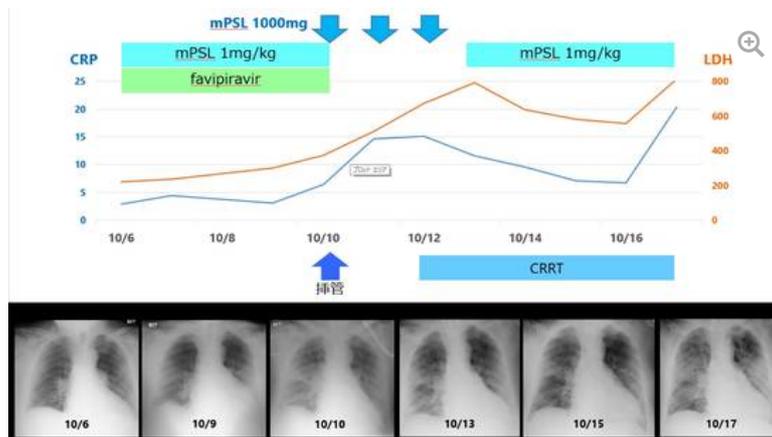


図2 国立国際医療研究センター病院における変異ウイルス患者の割合

症例を提示します。まずは、変異ウイルスではないCOVID-19症例です。81歳の男性で、BMIが34.4と超肥満、合併症に糖尿病、慢性腎臓病、COPD、頻脈を有する方です。発症後3日目に入院。胸部CT検査では肺気腫と、わずかな肺炎像を認めました。CRPが2.85mg/dL、BNP 355.6pg/mLと高値で、重症化のリスク因子を有するため、ファビピラビルとメチルプレドニゾン1mg/kg (100mg/body) を投与しました。

しかし、肺炎像の悪化は止まらず、入院3日目に挿管・人工呼吸器管理となりました。その時点で、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1000mg) を行いましたが、CRPは下がるものの、LDHの上昇は止まらず、元々腎機能が悪かったこともあり、人工透析導入ともなりましたが、最終的には亡くなりました。

この症例では、高用量のステロイド投与下であっても、反応不良となっている状況 (LDH上昇) をもっと厳しく評価すべきであること、特に合併症を有する場合には、その判断が急がれることを学びました。



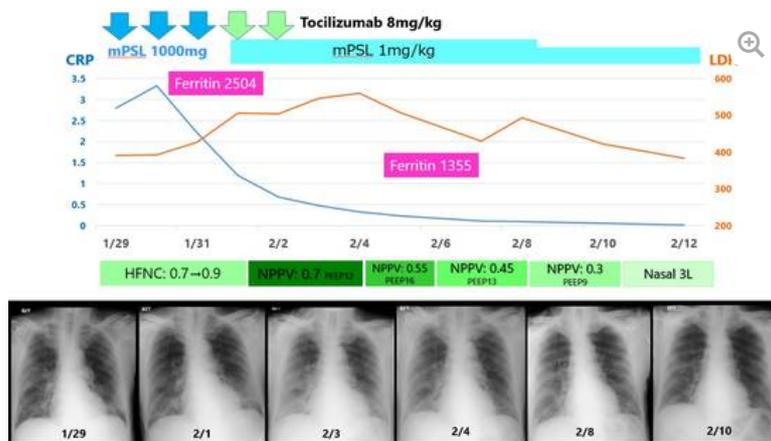
症例1 81歳男性 ファビピラビルとメチルプレドニゾン1mg/kgでは肺炎の進行を抑えられなかった一例

症例2は74歳の男性です。発症後2日目に入院した方で、糖尿病の合併があります。CT検査では、肺気腫、広範なすりガラス陰影を認めました。CRPが2.8mg/dL、Dダイマーが1.1μg/mL、BNP92.1pg/mL、フェリチン2504ng/mL、LDHが391 IU/Lでした。

症例1の経験から、速やかに強い治療を開始することとし、メチルプレドニゾン1000mgを初日から投与しました。3日間のステロイドパルス療法を終えても陰影が悪化、CRPは下がるものの、LDHは上昇傾向のままで、フェリチン高値も判明したため、

トシリズマブ8mg/kgを追加し、加えてステロイド療法も強化したまま継続しました（メチルプレドニゾン1mg/kg）。その後、酸素需要量は減り、フェリチンも下がり、無事退院できました。

このような経験から、抗炎症療法の修飾を受けやすいCRPは効果判定のバイオマーカーとしては使いにくく、フェリチンとLDHがCOVID-19による炎症を評価するバイオマーカーとして有用ではないかと考えています。



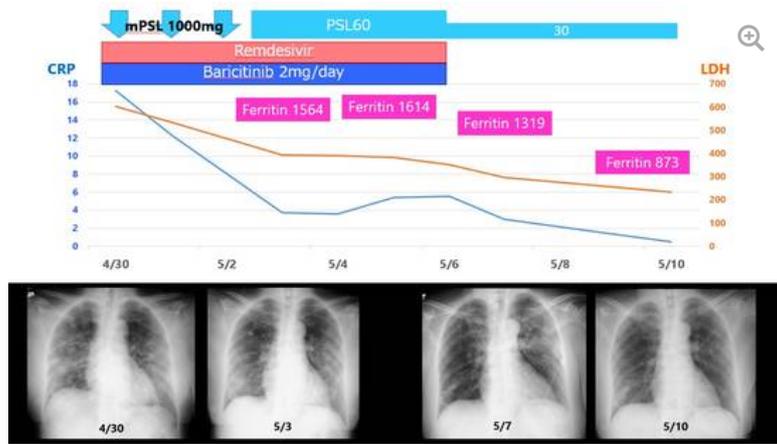
症例2 74歳男性 バイオマーカーの推移にあわせた治療強化で治癒に至った一例

では、本題の変異ウイルスの症例を提示します。症例3は58歳の女性です。発熱からは9日目、高熱を出してから3日目に呼吸困難が出現し、救急搬送された症例です。

体温38.6℃と高く、SpO₂は84%（NC6L/分）、CRP17.3mg/dL、Dダイマー1.2μg/mLで、フェリチンは235.0ng/mLとあまり高くありませんが、LDHが604 IU/Lと高く、入院時のCT検査で広範なすりガラス陰影と牽引性気管支拡張像を認め、びまん性肺胞障害（DAD）が生じていることが示唆されました。

そのため初日から、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1000mg）とレムデシビル、パキシチニブを投与したところ、フェリチンは徐々に低下し、治癒しました。

救急搬送時には高流量ネーザルカヌラ（HFNC）でFiO₂ 70%、50L/分の呼吸補助が必要でしたが、非侵襲的陽圧換気（NPPV）に切り換えたところ、FiO₂を50%に下げることができました。この時点の判断として、陽圧換気で虚脱肺をリクルートしながら、エビデンスに則ってデキサメサゾン6mgで治療に入って様子を見るという判断をなさる先生もおられるかと思います。しかし、全肺葉に広がる広範な陰影と、強い肺傷害を示すLDH高値という条件が揃っており、もしもこの呼吸状態で治療が不十分になると、気管内挿管に追い込まれてしまいますし、肺組織の破壊も進むため救命できたとしても労作時呼吸苦などの後遺症も残ってしまう可能性があります。



症例3 58歳女性 N501Y変異陽性 従来株同様のバイオマーカーの推移にあわせた治療強化で治癒に至った一例

我々はこれまでの経験から、COVID-19を間質性肺炎（特に炎症性筋疾患などで見られるALI/DAD）の類型（アナロジー）として捉え、できるだけ早期に肺局所の炎症をしっかり抑える戦略が必要であり、遅れて治療を小出しで追加するのでは、肺胞傷害が進み予後が悪くなると考えています。

また、N501Y変異ウイルス例は、病勢が強く、さらに長引く印象を持っており、早期の治療効果の評価と、治療内容の見直しが求められると感じています。

特に変異ウイルス例では、治療下での熱の遷延やCRPのさらなる上昇がある場合は要注意で、加えて、CRPが上昇したときに判断しないといけないと考えています。導入した治療の効果判定には、肺傷害のバイオマーカーとしてLDH、フェリチン、酸素需要量を用い、これらが改善しない場合は、治療を段階的に強化するという戦略です。具体的には、多肺葉におよぶ広範な陰影を背景としてLDH300IU/L以上、フェリチン300ng/mL以上を示すケースでは肺局所で強い免疫応答が生じているため、酸素需要量に応じて治療を強化しています。

HFNCを必要とする症例には、ステロイドパルス療法とバリシチニブで一気に肺を守ります。HFNCを導入していなものの酸素を要するような症例にも高用量ステロイド療法とバリシチニブを投与します。酸素不要例であっても、肥満や若年で広範浸潤影を示すような症例にはデキサメタゾンの早期治療を検討しています。

このような戦略により、重症化させず、挿管をさけること、すなわち、患者を危険にさらさず、医療者側のマンパワーも維持することが可能になります。

変異ウイルスが7割以上を占めるようになった今年5月に、当科では24人を治療しています。そのうち13人でHFNCやNPPVといった呼吸補助を要しましたが、この治療で挿管・人工呼吸器導入を回避できています。特に変異ウイルス例は進行が早いため、迅速な判断が求められますが、挿管を回避することは可能だと思います。昨今、インド型変異による症例も出現してきていますが、治療下の臨床経過には大きな差はなく、同様の治療戦略を今後も取り続ける予定です。

東京では、第3波のときに患者数の爆発的な増加により、医療機関へのアクセスが悪化したため、重症化直前で搬送されてくる症例が多く、非常に苦労しました。推測ではありますが、現在の関西地域の状況は、変異ウイルスによる影響に加え、我々が第3波で経験したのと同様な医療状況によるのではないかと感じています。

© 2006-2021 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.