

デキサメタゾン

COVID-19小児患者に対する治療薬としての位置付け：

SARS-CoV-2に対する抗ウイルス効果ではなく、COVID-19重症例における免疫病態の改善を目的とする。

過去における新興コロナウイルス感染症（SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2）に対するコルチコステロイド療法についての臨床研究では、致死率減少効果は認められておらず、むしろウイルス消失率の減少や入院期間の延長に繋がっていた。しかし最近になって、デキサメタゾン投与が成人COVID-19重症例の致死率を下げるエビデンスが、3つのランダム化比較試験のメタ分析で示された¹⁾。小児重症患者においても今後の改善が期待されるが、さらなる解析が待たれる。

本来の適応症：

- ・ 免疫疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患に広く用いられる。

小児への適応と用法・用量：

適応に応じ様々。

COVID-19に対するRECOVERY trialでは成人を対象に6mg/日を経口または静注で10日間投与している²⁾。CoDEX trial³⁾およびDEXA-COVID19 trial¹⁾では最初の5日間を20mg/日静注、次の5日間を10mg/日静注投与している。小児への投与量は規定されていないが、重症例に対して0.3mg/kg/dose (max 6mg/dose) 1日1回投与が提唱されている⁴⁾。

機序： COVID-19の免疫病態としては下記のように考察されており、コルチコステロイドはこれらの免疫病態を改善させることで重症度を軽減させる役割を果たすことが示唆されている。

①COVID-19に伴う致死的な急性呼吸窮迫症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome）は、免疫系の過剰な生体防御反応であるサイトカインストームが原因であると考えられる⁵⁾。

②サイトカインストームは、遺伝子の転写因子であるNF- κ BとSTAT3の協調作用により、免疫関連タンパク質であるIL-6の増幅回路（IL-6アンプ）が活性化され、種々の炎症性サイトカインの産生が異常に増加することで起こる^{6) 7)}。

③病原性T細胞と炎症性単球が大量に肺循環に入り、重篤・重症COVID-19患者のサイトカインストームを誘発する⁸⁾。

デキサメタゾンではさらにSARS-CoV-2の受容体ACE2に結合し、細胞への侵入を阻害する効果が示されている（後述）⁹⁾。

in vitro研究または動物実験の成績：

- in vitroの培養系で気道上皮細胞におけるSARS-CoV-2のRNA複製に対するデキサメタゾンの抑制効果は証明されなかった¹⁰⁾。
- SARS-CoV-2 スパイク pseudotyped ウイルスを使用した実験でデキサメタゾンは、ACE2 に結合することにより、SARS-CoV-2 スパイク pseudotyped ウイルスの ACE2 高発現細胞への侵入を阻害すること示した⁹⁾。

COVID-19に対する臨床研究のまとめ：

- 英国におけるRECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trialの一角として、COVID-19に対するデキサメタゾンのランダム化比較試験が行われ、その予備的解析結果が発表された²⁾。様々な重症度のCOVID-19診断確定患者を、デキサメタゾン6 mg/日を10日間投与した群2104人と通常の治療のみ行った群4321人とにランダムに分けて予後を比較した。人工呼吸器管理が必要だった患者では、デキサメタゾン投与は致死率を約3分の1減少させた (致死率比0.65 [95%信頼区間 0.48~0.88]; p=0.0003)。酸素投与のみ必要とした患者では、デキサメタゾンは死亡率を約5分の1減少させた (致死率比0.80 [0.67~0.96]; p=0.0021)。しかし呼吸補助を必要としなかった患者では、デキサメタゾンの効果は認められなかった (致死率比1.22 [0.86~1.75]; p=0.14)。
- ブラジルの41の集中治療室で多施設ランダム化非盲検臨床試験が行われた。20 mg/日のデキサメタゾンを5日間静脈内に連日、10 mg/日のデキサメタゾンを5日間または退室まで連日投与し標準治療のみと比較した³⁹⁾。合計299人の患者 (61±14歳) が登録され、デキサメタゾン群は、最初の28日間の人工呼吸器なしが6.6日であったのに対し、標準治療群では4.0日であった (群間差 2.26 [95%信頼区間 0.2~4.38]; p=0.04)。7日後のデキサメタゾン群の平均sequential organ failure assessment (SOFA) スコアは6.1で、標準治療群では7.5であった (群間差 -1.16 [95%信頼区間 -1.94~-0.38]; p=0.004)。
- COVID-19の重症患者 1703 人におけるコルチコステロイドの有効性を評価した7件のランダム化臨床試験からのデータをプールして前向きメタ分析を実施した¹⁾。1703人の患者 (中央値 60 歳) の検討で、死亡率との関連の固定効果の要約オッズ比は、標準ケアまたはプラセボと比較して、デキサメタゾンで 0.64 ([95%信頼区間 0.50~0.82]; P<0.001) であったが、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロンでは有意差は得られなかった。
- 成人では、デキサメタゾンはCOVID-19のパンデミックにおいて、重度のCOVID-19症例の死亡率を大幅に低下させること発表され治療上の重要度が増している。治療への効果、可能性とともにリスク、副作用にも十分な考慮が必要である¹¹⁾。

文献：

- 1) Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A

meta-analysis. JAMA 2020;324:1330-1341.

2) Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – Preliminary Report. N Engl J Med 2020 July 17.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

3) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1307-1316.

4) Murphy ME, Clay G, Danziger-Isakova L et al. Acute severe respiratory syndrome coronavirus-2 treatment overview for pediatrics. Curr Opin Pediatr 2021;33:129-135.

5) Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Critical Care 2020;24:154

6) Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. Immunity. 2020;52:731-733.

7) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020;368:473-474.

8) Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med 2020;18:164.

9) Zhang Y, Hu S, Wang J, et al, Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. Virology. 2021 Feb;554:83-88. doi: 10.1016/j.virol.2020.12.001. Epub 2020 Dec 16.

10) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication-transcription complex in cultured cells. J Virol 2020;95:e01648-20.

11) Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. Eur J Pharm 2021 Jan 8;894:173854. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173854.