

## 国内第3波でのCOVID-19症例集積研究およびCOVID-19肺炎治療中の増悪時におけるバイオマーカー推移とマネジメントの検討（単施設研究）

八板, 謙一郎  
千鳥橋病院感染症科

竹内, 宏樹  
千鳥橋病院感染対策チーム

有馬, 泰治  
千鳥橋病院総合内科

飯室, 世都子  
千鳥橋病院総合内科

他

<https://doi.org/10.15017/4742149>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 112 (3), pp.199-207, 2021-09-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---



---

**原 著**

---



---

**国内第3波でのCOVID-19症例集積研究およびCOVID-19肺炎治療中の増悪時におけるバイオマーカー推移とマネジメントの検討（単施設研究）**

- <sup>1)</sup>千鳥橋病院 感染症科  
<sup>2)</sup>千鳥橋病院 感染対策チーム  
<sup>3)</sup>千鳥橋病院 総合内科  
<sup>4)</sup>千鳥橋病院 循環器内科  
<sup>5)</sup>米の山病院 内科  
<sup>6)</sup>宮崎生協病院 初期研修医  
<sup>7)</sup>千鳥橋病院 感染対策室  
<sup>8)</sup>福岡医療団 法人看護部

八板謙一郎<sup>1)2)</sup>, 竹内宏樹<sup>2)3)</sup>, 有馬泰治<sup>3)</sup>, 飯室世都子<sup>3)</sup>, 佐々木洋平<sup>4)</sup>, 安波和道<sup>5)</sup>, 山下さくら<sup>6)</sup>, 山中麻衣<sup>2)7)</sup>, 灘吉幸子<sup>2)8)</sup>, 山本一視<sup>3)</sup>

**The Clinical Characteristics of COVID-19 Cases during a Third Wave in Japan and the Analysis of the Biomarkers and the Management of the Exacerbation of Pneumonia due to COVID-19 : a Single Center Study**

Kenichiro YAITA<sup>1)2)</sup>, Hiroki TAKEUCHI<sup>2)3)</sup>, Yasuharu ARIMA<sup>3)</sup>, Setsuko IMURO<sup>3)</sup>, Yohei SASAKI<sup>4)</sup>, Kazumichi YASUNAMI<sup>5)</sup>, Sakura YAMASHITA<sup>6)</sup>, Mai YAMANAKA<sup>2)7)</sup>, Sachiko NADAYOSHI<sup>2)8)</sup> and Kazumi YAMAMOTO<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> *Division of Infectious Diseases, Chidoribashi General Hospital, Fukuoka, Japan*

<sup>2)</sup> *Infection Control Team, Chidoribashi General Hospital, Fukuoka, Japan*

<sup>3)</sup> *Department of General Internal Medicine, Chidoribashi General Hospital, Fukuoka, Japan*

<sup>4)</sup> *Department of Cardiology, Chidoribashi General Hospital, Fukuoka, Japan*

<sup>5)</sup> *Department of Internal Medicine, Komenoyama Hospital, Omuta, Japan*

<sup>6)</sup> *Junior Residents, Miyazaki Seikyo Hospital, Miyazaki, Japan*

<sup>7)</sup> *Infection Control Room, Chidoribashi General Hospital, Fukuoka, Japan*

<sup>8)</sup> *Nursing Department, Fukuoka Iryo Dan, Fukuoka, Japan*

**Abstract**

**Background** : To date, there has been no silver bullet against Coronavirus disease 2019 (COVID-19). After starting an initial treatment, we sometimes experience an exacerbation of pneumonia due to COVID-19.

**Patients and Methods** : To begin with, we retrospectively summarized our series of COVID-19 cases hospitalized during a third wave of COVID-19 in Japan (November, 2020 – March, 2021). Then we extracted exacerbated cases for further analysis and focused on changes in the laboratory data and its management.

**Results** : Thirty patients participated in this study. The mean age  $\pm$  standard deviation was  $70.9 \pm 15.0$ . Twenty patients needed oxygen supply at the time of admission. Most of the administered medication was corticosteroid (24 cases). However, during the corticosteroid treatment, five patients experienced the exacerbation of pneumonia due to COVID-19. Among laboratory tests, the elevation of lactate dehydrogenase was detected at an exacerbation (four cases). With the exception of one patient transferred to another hospital, we raised the dose of corticosteroids for three cases. Although one patient died, the others finally improved.

**Conclusion** : Lactate dehydrogenase might be a sensitive marker for cases of an exacerbation of pneumonia due to COVID-19, and the intensification of treatments such as high-doses of corticosteroids could be helpful in some cases.

**Key words** : COVID-19, SARS-CoV-2, lactate dehydrogenase, corticosteroid

## はじめに

2021年7月現在、Coronavirus disease 2019 (COVID-19) に対する“特效薬”と言える薬剤はない。しかし、いくつかの治療薬（レムデシビル、デキサメサゾン、バリシチニブ、承認順に記載。）は日本でも承認されて使用されている。有効性に乏しいという論文<sup>1)</sup>もあるものの、レムデシビルは回復までの期間を短縮させることが報告されており<sup>2)</sup>、デキサメサゾンは酸素需要のあるCOVID-19症例の致死率を低下させることが示されている<sup>3)</sup>。また2021年4月に国内においてCOVID-19への適応が追加されたバリシチニブについても、レムデシビルとの併用群でのレムデシビル単剤に対しての優位性に関する結果が報告された<sup>4)</sup>。これらの抗ウイルス薬・抗炎症薬に加えて、過凝固に対して抗凝固薬<sup>5)</sup>、細菌共感染に対して抗菌薬<sup>6)</sup>の投与も行われることがある。さらに本稿執筆中に軽症治療薬としてカシリビマブ/イムデビマブ（抗体医薬）も特例承認された。

このようにCOVID-19流行初期と比較して比較的洗練してきた治療内容にも関わらず、高齢者の致死率は依然として高い<sup>7)</sup>。また我々は治療を開始したにも関わらず、COVID-19による肺炎の増悪をみることもしばしばある。米国感染症学会のガイドラインでは、進行性の重篤な症例で炎症反応が著明な場合にはトシリズマブを通常治療に追加することを条件付きで推奨している（Low certainty of evidence）<sup>8)</sup>。また米国国立衛生研究所のガイドラインでは、ハイフローデバイスや非侵襲的換気療法が必要になるような場合にバリシチニブかトシリズマブのいずれかの追加を推奨し

ている（推奨度 BIIa）<sup>9)</sup>。バリシチニブは現在国内でも通常診療の中で使用可能となっている。しかしトシリズマブの方は有効性が昨今の研究で明らかになったものの<sup>10)11)</sup>、国内未承認であり適応外使用となる。生物学的製剤を使い慣れていない医師にとっては、有害事象について一層配慮する必要があるだろう。その観点から鑑みるに、ステロイド薬の通常用法である「デキサメサゾン 6 mg 1日1回投与」<sup>3)</sup>からの変更・増量が有用であるならば、膠原病内科医不在の医療機関にとっては、トシリズマブ追加よりは受け入れやすいと考えられる。

第2波までは当院も原則ステロイドの使用する際はデキサメサゾンによる原法を選択してきたのだが、COVID-19による過剰炎症を抑えることができず増悪した症例も少なからずあった<sup>12)</sup>。そのためいわゆる国内「第3波」以降は様々な知見などを参考にして自由度を増し、デキサメサゾン原法から逸脱する症例も経験してきた。本研究は当院における第3波での経験を共有するものである。まずCOVID-19症例の特徴について示す。その後COVID-19肺炎増悪症例にどのような対応を行い、その手法が有用であったかどうかを検討する。また増悪の際に一般的なバイオマーカーがどのように推移したかについても検証を行う。

## 方 法

本研究は福岡県福岡市博多区に所在する2次救急病院である千鳥橋病院で施行されたものである。我々の施設は感染症指定医療機関ではないが、2020年4月の第1波からCOVID-19入院症例（主に軽症～中等症例）の受け入れを行ってき

た。2021年7月の段階で経験症例数は100例を超えている。本研究は2020年11月～2021年3月の第3波の間に当院に入院したCOVID-19の診断確定例について検討している。

COVID-19の確定診断については、SARS-CoV-2抗原（定性、定量）・拡散増幅法（polymerase chain reaction（PCR法）・Nicking Enzyme Amplification Reaction（NEAR法））などで行われている。重症度については新型コロナウイルス感染症診療の手引き（第5.1版<sup>7)</sup>）に準じて解析したが、本研究ではICU入室だけでは重症へカテゴライズしていない。当院では感染対策の観点から、ネーザルハイフローは現在のところ積極的には使用しておらず、本症例群でも当院で使用されたものはない。また本研究における「増悪傾向にある症例」の定義については誤嚥、細菌性肺炎、睡眠時無呼吸症候群、心不全などを原因としていないと判断され、投与酸素流量が持続的に1L/min以上増加し、COVID-19の病勢が悪化傾向にあると考えられたものとしている。

研究対象期間中に37人がコロナウイルス病床や集中治療室にCOVID-19の病名で入院したが、このうち7名を解析より除外した。その内訳は入院前からデキサメサゾン投与されていたもの：2名、SARS-CoV-2検査偽陽性（他院で施行したNEAR法でSARS-CoV-2陽性であったが、当院で施行されたPCR法でSARS-CoV-2陰性となったもの）：1名、ベッド満床のための転院したもの：1名、来院後に即人工呼吸器管理となった重症例で転院したもの：1名、ウイルス性肺炎後の器質化肺炎治療目的で転院してきたもの：1名、慢性腎臓病により透析が必要になる可能性が高く転院したもの：1名、である。

初めに、症例群の年齢、性別、喫煙歴、併存・既往疾患、Body Mass Index、入院までの日数、重症度、治療薬の詳細、転機などを要約した。さらに治療中の増悪症例について抽出し、症例の年代、性別、増悪に至るまでの日数（発症後、ステロイド治療開始後）、酸素流量推移、有用性を期待されている代表的かつ一般的な血液検査所見<sup>7)</sup>の推移（lactate dehydrogenase (LDH), c-reactive protein (CRP), D-dimer）、治療内容調整、転機について記述した。なお、フェリチンについては欠測値が多かったため解析項目からは除外した。

## 結 果

30名が本研究での解析症例となった。30名の詳細は表1に示す。年齢は60歳以上が22名と高齢者が7割以上を占めた。また重症化因子とされる高血圧、糖尿病、脂質異常など<sup>7)</sup>を基礎疾患として持つ割合が大きかった（それぞれ57%、37%、30%）が、Body mass indexは高くなく、同じく重症化因子の一つとされる肥満<sup>7)</sup>の要素は小さかった。また来院日に既に酸素投与を要するものが67%であった。

初期治療薬は概ね標準治療であるステロイド、それもデキサメサゾンが使用されるものが多く（57%）、一部の症例（23%）ではデキサメサゾン投与量の不足を懸念してプレドニゾロン（≒1mg/kg（体重）/day）で開始されたものもいた（酸素投与量が当初より高流量であった症例や、体重が70kgを超える症例など）。抗凝固薬やレムデシビルも多く使用された（それぞれ77%、70%）。なおヘパリンを使用する際は国立国際医療研究センターのプロトコル<sup>13)</sup>を参考にしたが、活性化部分トロンボプラスチン時間は厳密な治療域まで意図的に延長をさせることは行わなかった。また大部分の症例（87%）が当院での治療により軽快したが、3名が死亡した。その内訳はCOVID-19による呼吸不全：1名、COVID-19経過中の心停止（新規血管イベントの疑い）：1名、COVID-19が軽快した後methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 菌血症を発症したもの：1名である。

現在当院ではCOVID-19による入院時は、B型肝炎ウイルスや結核のスクリーニングを原則行っているが、HBs抗原陽性0/30名、HBs抗体陽性7/30名、HBc抗体陽性11/30名という結果であった。なおHBs抗体/HBc抗体陽性者全例にHBV-DNA定量検査を行って陰性結果を確認している（うち1名がデキサメサゾンでの治療後にごく微量の検出あり（<1logIU/mL））。また結核のスクリーニングとしてInterferon-Gamma Release Assays検査は28名で行われ、1名のみ陽性であった（外国出身者）。

本研究参加者30名のうち5名がCOVID-19治療中に肺炎が増悪したと考えられた症例であった。これらの症例を表2に示す。全例が60歳以上で

表1 本研究参加者におけるCOVID-19症例の特性・治療・転機 (n=30)

| 年齢 (mean ± S.D.), [min-max] | 70.9 ± 15.0, [45-100] | 入院までの日数 <sup>3</sup> (mean ± S.D.), [min-max] | 7.1 ± 3.5, [0-7]  |
|-----------------------------|-----------------------|---|-------------------|
| 男 : 女                       | 16 : 14               | 入院時重症度  |                   |
| 喫煙歴                         |                       | 中等症 II  | 20                |
| 非喫煙者                        | 12                    | 中等症 I   | 8                 |
| 前喫煙者                        | 9                     | 無症状/軽症  | 2                 |
| 現在喫煙者                       | 6                     | 治療薬   |                   |
| 不明                          | 3                     | ステロイド   | 24                |
| 併存・既往疾患 <sup>1</sup>        |                       | 抗凝固薬 <sup>4</sup>                             | 23                |
| 高血圧                         | 17                    | レムデシビル  | 21                |
| 脂質異常                        | 11                    | 抗菌薬 <sup>5</sup>                              | 13                |
| 糖尿病 <sup>2</sup>            | 9                     | 初回選択ステロイド                                     |                   |
| 気管支喘息 (咳喘息含む)               | 4                     | デキサメサゾン (6 mg 内服もしくは6.6 mg 点滴)                | 17                |
| 心不全                         | 4                     | ブレドニゾロン (≒ 1 mg/kg(体重)/day)                   | 7                 |
| 認知症                         | 4                     | ステロイド治療開始後経過                                  |                   |
| 脳卒中                         | 3                     | 増悪なし  | 14                |
| 悪性腫瘍                        | 2                     | 増悪あり  | 5                 |
| 虚血性心疾患                      | 2                     | その他 <sup>6</sup>                              | 5                 |
| 不整脈                         | 2                     | ステロイド総投与日数 (mean ± S.D.), [min-max]           | 10.1 ± 4.7 [6-28] |
| 慢性腎臓病                       | 2                     | 転機  |                   |
| C型肝炎                        | 2                     | 軽快  | 26                |
| BMI (mean ± S.D.)           | 23.6 ± 3.6            | 死亡  | 3                 |
|                             |                       | 転院  | 1                 |

BMI, Body Mass Index ; max, 最大 ; min, 最小 ; S. D., 標準偏差 ;

<sup>1</sup>肝機能障害, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 寝たきり, パーキンソン病がそれぞれ1名, <sup>2</sup>入院時に指摘された, 未診断もしくは既知のHbA1c高値 (6.5%以上) かつ糖尿病の診断名が元々なかった4名は含まれていない, <sup>3</sup>発症日を day 0 とする, また来院時無症状の2名は除く, <sup>4</sup>ヘパリン皮下注射もしくは持続静注が21名, エドキサバンの2名 (元々の内服例1名, 心房細動での新規開始1名), <sup>5</sup>セフトリアキソン11名, アジスロマイシン7名, メロペネム1名, またセフトアレキシシンとST 合剤がそれぞれ1名 (膀胱炎や膀胱炎の疑いを使用), <sup>6</sup>本研究の「増悪」の定義を満たさないが, 発熱や1L/min未満の酸素再開に対してステロイド増量・再開や抗菌薬を開始した症例3名, 心不全併症例1名 (後に菌血症で死亡), 呼吸不全での死亡ではないと考えられた症例2名を含む。

表2 ステロイド開始増悪をきたした症例の臨床経過

| 症例 | 年代  | 性別 | 増悪に至るまでの日数 <sup>1</sup> | 酸素流量 (L/min) | LDH (U/L) 基準値 (115-245) | CRP (mg/dL) 基準値 (0.30 以下) | D-dimer (μg/mL) 基準値 (1.0 未満)           | 主な治療内容 <sup>8</sup> (アンダーライン: 変更点)  | 増悪前  | 増悪後  | 転機            |
|----|-----|----|-------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------|--|---|--|--|---------------|
|    |     |    | 発症日 治療開始から              | 増悪前/増悪時/最大   | 増悪前/増悪時                 | 増悪前/増悪時                   | 増悪前/増悪時                                |   |  |  |               |
| 1  | 60代 | 男性 | 2                       | 1/2/4        | 281/359                 | 18.89/13.94               | 1/(2.1) <sup>5</sup>                   | デキサメサゾン 6 mg 内服<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服                                       | デキサメサゾン 6 mg 内服<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服  | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回) <sup>9</sup> | 転院<br>(増悪に伴う) |
| 2  | 60代 | 女性 | 2                       | 1/2/2.5      | 282/(253) <sup>3</sup>  | 7.12/(1.28) <sup>3</sup>  | (0.7) <sup>6</sup> /(0.7) <sup>3</sup> | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回)                    | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回) <sup>9</sup> | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 1 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 内服<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回) <sup>9</sup> | 軽快            |
| 3  | 90代 | 女性 | 1                       | 3/5/7        | 519/577                 | 8.37/6.3                  | 2.8/1.8                                | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注                                  | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注   | ステロイド増量 <sup>10</sup><br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注                                     | 軽快            |
| 4  | 60代 | 男性 | 4                       | 2/4/6        | (447) <sup>4</sup> /466 | (8.54) <sup>4</sup> /1.31 | (1.4) <sup>7</sup> /0.9                | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 点滴 (3日間)<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回) | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>アジスロマイシン 500 mg 点滴 (3日間)<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回)        | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>ヘパリンカルシウム 10,000 単位持続静注                                       | 軽快            |
| 5  | 80代 | 女性 | 2                       | 3/5/15       | 459/494                 | 3.77/1.91                 | 1.3/1.8                                | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回)  | デキサメサゾン 6.6 mg 点滴<br>レムデシビル 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回)   | ステロイド増量 <sup>11</sup><br>レムデシビル 点滴<br>セフトリアキソン 2 g 点滴<br>ヘパリンカルシウム 5,000 単位皮下注 (2回)                                | 死亡<br>(緩和治療)  |

CRP, c-reactive protein; LDH, Lactate dehydrogenase;

表内で提示している検査値において、注釈がなければ「増悪前」は増悪前日の値、「増悪時」は増悪日の値である。

<sup>1</sup> 夜勤帯での増悪は翌日扱いとしている。

<sup>2</sup> ステロイド投与日を治療開始としている。

<sup>3</sup> ( ) 内、参考値として増悪翌日の血液検査結果を記載

<sup>4</sup> ( ) 内、参考値として増悪 3 日前の血液検査結果を記載

<sup>5</sup> ( ) 内、参考値として増悪 2 日後の血液検査結果を記載

<sup>6</sup> ( ) 内、参考値として増悪 2 日前の血液検査結果を記載

<sup>7</sup> ( ) 内、参考値として増悪 4 日前の血液検査結果を記載

<sup>8</sup> 薬剤投与量はことわりがなければ 1 回投与量である。レムデシビルの投与方法は添付文書の通りである。

<sup>9</sup> 活性化部分トロンボプラスチン時間延長のため一時中止

<sup>10</sup> デキサメサゾン 6.6 mg 1 日 2 回点滴 (1 日) に増量のうち、メチルプレドニゾロン 40mg 1 日 2 回点滴 (3 日間)、メチルプレドニゾロン 500mg (3 日間)、その後ステロイド漸減、合計 14 日間の使用。

<sup>11</sup> デキサメサゾン 6.6 mg 1 日 2 回点滴 (1 日) に増量のうち、メチルプレドニゾロン 500 mg (3 日間) でも病勢が鎮静化しなかった。そこでメチルプレドニゾロン 1,000 mg (3 日間) を加え、その後ステロイド漸減、合計 28 日間の使用 (途中ステロイド中断期間あり)。

あり、発症日から増悪に至るまでの日数は平均8日間であった。ステロイド治療が開始されて数日内という早期に増悪をきたした症例が多かった。症例3と、特に症例5については人工呼吸器管理相当だと考えられたが、本人もしくは家族より人工呼吸器管理は行わないという方針が明確であり行っていない。血液検査ではLDHは増悪前と比して4例(80%)で増加しており、CRPは全例で低下していた。ステロイド開始後増悪がなかった群14名(表1)についても、ステロイド開始後のLDH値推移についても検討したところ、LDH増加があった症例は4名のみ(29%)であった。治療方針については当院で管理を完遂した4名全例で調整/変更を行われていた。ステロイド増量/製剤変更3名、レムデシビル投与開始1名、ヘパリン投与方法変更(皮下注射から持続静注)1名、抗菌薬追加1名であった。転院症例を含む4名は軽快退院となった。

## 考 察

今回のCOVID-19第3波の研究では、基礎疾患を持つ比較的高齢者の症例が酸素を必要とする状態で入院することが多かった。多くは軽快しているものの、治療中に酸素需要が増加し、本研究での増悪の定義を満たすものが5名あった。また増悪時の一般的な血液検査ではLDHの上昇を4名で認めた。ステロイド増量/製剤変更などで対応されることが多かったが、増悪症例の中で1名が死亡した。

COVID-19に対するワクチン投与が進むことで状況は変わっていくだろうが、高齢は重症化のリスクである<sup>7)</sup>。年齢階級別の致死率は60代で1.4%、70代で5.0%、80代以上で13.7%とされている<sup>7)</sup>。過去の報告にもあるように<sup>14)</sup>、基礎疾患が多かったことや比較的高齢の症例群であったことが、本研究で酸素投与例が多かったことや増悪/重症化が少なからずみられた要因と考えられた。

また今回の研究で最も増悪に相関が見られたのはLDHであった。一般的に増悪/重症化していく際にはCRPやフェリチン、D-dimer、LDHなどの上昇がみられるとされる<sup>7)</sup>。フェリチンやLDHの上昇は「軽度の播種性血管内凝固症候群と肺限局性血栓性微小血管障害」に伴うものと考

えられており<sup>15)</sup>、特にLDHは肺傷害を示しPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratioと逆相関することも報告されている<sup>16)</sup>。またCRPはインターロイキン-6との相関があり広く使用されているという理由で、トシリズマブの有用性を論じた研究でも、全身性炎症のバイオマーカーとして対象症例の組み込みに使用されている(CRP 75 mg/L以上という値が用いられている)<sup>10)</sup>。我々の増悪をきたした5名のうち4名でLDHは上昇傾向が確認されたが、CRPはステロイド治療開始後(増悪時)には全例で低下をみている。これらの結果は、初期のステロイド治療で全身性炎症(CRP上昇)は抑制されつつあるも、肺傷害(LDH上昇)はパラレルな改善をみていないということを示唆しているのかもしれない。このような局所の炎症抑制が不十分だと考えられる症例にはステロイド増量や他剤追加での更なる炎症抑制が必要ではないかと推測する。

しかし本研究の症例群を経験した第3波の時期はバリシチニブのCOVID-19に対する国内での適応承認がなかったことや、トシリズマブの当院倫理委員会承認もされていなかったこと(CH-2021-06、承認日2021年4月16日)などから、初期のステロイド治療で改善しない場合の次の一手には、炎症抑制薬としてはステロイドの増量しか考えられなかった。ステロイド投与量についてはデキサメサゾン6 mg 1日1回投与<sup>3)</sup>が最も根拠のあるものであり、高用量ステロイド投与の有効性・安全性については明らかにはなっていない<sup>7)</sup>。感染症学会のウェブサイトでは日本におけるステロイド治療の症例集積研究として、プレドニゾン1 mg/kg(体重)/dayを初期投与量として使用した6症例が紹介されている<sup>17)</sup>。今回の症例群におけるプレドニゾンでの初期治療症例では特にこの文献を参考にした。また海外からは高用量ステロイドに関して、メチルプレドニゾン2 mg/kg(体重)/day(5日間)とそれに続く漸減<sup>18)</sup>、メチルプレドニゾン250 mg/day(3日間)<sup>19)</sup>、メチルプレドニゾン250~500 mg/day(3日間)とそれに続く内服プレドニゾン50 mg(14日間)<sup>20)</sup>などが有効であったという報告があるが、デキサメサゾン6 mg 1日1回<sup>3)</sup>以上の投与量について確立したエビデンスがあるとは言い難いのが現状である。

「はじめに」で示した通り、デキサメサゾン6

mg 1日1回投与<sup>3)</sup>でも病勢が抑えられないような症例では、米国2つのガイドラインにおいてもやや差があるものの、バリシチニブ<sup>8)</sup>やトシリズムマブ<sup>8)9)</sup>の追加を勧めている。トシリズムマブは両方のガイドラインで記載がある。しかし日本国内ではトシリズムマブの安易な積極的使用を控えるべき問題がいくつかあると考えられる。結核やB型肝炎の再活性化の問題である。日本は結核中蔓延国であり、2019年の統計でも10万人当たりの新規活動性結核届出は11.5、潜在性結核も7,684人が報告されている<sup>21)</sup>。B型肝炎ウイルスについても近年の報告において高齢者ではHBc抗体陽性率は高く、60代で31.9%、70歳以上で42.0%とされている<sup>22)</sup>。比較的高齢であった本研究参加者のHBc抗体陽性率もこのデータにほぼ矛盾しない。既にその危険性についても論じられているが<sup>23)</sup>、これらの再活性化問題は国内では一層憂慮するべきであろう。またトシリズムマブは半減期も長い（関節リウマチ症例における8 mg/kg（体重）の単回投与で、133 ± 25.7時間<sup>24)</sup>。今回の表2の症例群もステロイド治療開始時から早期に増悪していることより、増悪症例ではHBc抗体やInterferon-Gamma Release Assaysの検査結果が判明していない可能性も高い（両者とも当院では外注検査）。その点では投与開始後でもすぐに中止可能なバリシチニブ追加（健康被験者に4 mg 単回投与で、半減期6.39時間<sup>25)</sup>）というアクションの方が選択しやすいかもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。1. 少ない症例数を後方視で解析した単施設研究であり、臨床情報が不十分な可能性があること、2. COVID-19増悪時にそのままの治療方針であった場合というコントロール群をおいていないので比較検討ができないこと、3. いわゆる変異株が福岡においても大きな問題になる以前の時期であること、4. レムデシビルの適応が本研究の解析期間内（2021年1月）から変更になっており、早期の抗ウイルス薬治療が開始されてきたことも結果に影響している可能性があること、5. COVID-19に対するワクチン接種普及前の研究であること、6. ステロイドの製剤や投与量調整だけでなく、他の炎症抑制薬の効果や併用についても更なる検討が必要になること、などである。既にRECOVERY（Randomised Evaluation of

COVID-19 Therapy）のウェブサイト<sup>26)</sup>には、高用量ステロイド vs 標準量ステロイド、またバリシチニブに関しての研究に関する言及があることから、このような大規模研究で更にそれらの有効性の有無が明らかになると予想される。

## 結 論

本研究結果と文献の考察より、デキサメサゾンをはじめとしたいわゆる標準的治療にも反応が乏しく酸素需要が増大する症例群では、LDHの上昇が多くみられることが分かった。またそれらの症例にステロイド高用量投与が有効な可能性があると考えられた。特に結核やB型肝炎既往の問題で生物学的製剤などその他の炎症抑制剤を追加しにくい症例群では、短期間の高用量ステロイドは検討に値する。

## 謝 辞

COVID-19症例のマネジメントに関わる全てのスタッフに感謝します。また記載した参考文献以外にも、当院から転院搬送となった症例の他医療機関でのマネジメントをはじめ様々なエキスパートオピニオンなども参考にしていることをここに強調し、改めて感謝します。

## 倫理的配慮

本研究は千鳥橋病院倫理委員会の承認を得ている。（CH-2021-05、承認日2021年4月16日）

## 資金援助

本研究に関連する外部資金の援助はない。

## 利益相反

著者らに本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

## 参 考 文 献

- 1) WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A,

- Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancorienne L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA and Swaminathan S : Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 384 : 497-511, 2021.
- 2) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S and Lane HC for ACTT-1 Study Group Members : Remdesivir for the Treatment of Covid-19–Final Report. *N Engl J Med.* 383 : 1813-1826, 2020.
  - 3) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R and Landray MJ : Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 384 : 693-704, 2021.
  - 4) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupheal NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE and Beigel JH for ACTT-2 Study Group Members : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 384 : 795-807, 2021.
  - 5) Moonla C, Sosothikul D, Chiasakul T, Rojnuckarin P and Uaprasert N : Anticoagulation and In-Hospital Mortality From Coronavirus Disease 2019 : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 27 : 10760296211008999, 2021.
  - 6) Westblade LF, Simon MS and Satlin MJ : Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends Microbiol.* S0966-842X(21)00094-9, 2021.
  - 7) 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 5.1 版, 2021.
  - 8) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S and Falck-Ytter Y : Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 4.4.1. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (2021/07/29 アクセス)
  - 9) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (2021/07/29 アクセス)
  - 10) RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 397 : 1637-1645, 2021.
  - 11) REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI,

- Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA and Derde LPG : Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 384 : 1491-1502, 2021.
- 12) Yaita K, Takeuchi H, Miura H, Yonemura S, Isa K, Kawasaki W, Yamanaka M, Nadayoshi S and Yamamoto S : Case Series of Elderly COVID-19 patients treated in a Single Center : The Importance of Managing Cases Considered Mild-to-Moderate. *Journal of Hospital General Medicine.* 3 : 99-103, 2021.
- 13) Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, Suzuki T, Nakamoto T, Hayakawa K, Bekki N, Hara H and Ohmagari N : A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. *Glob Health Med.* 2 : 190-192, 2020.
- 14) Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, Suzuki S, Toyoda A, Suzuki K, Endo M, Fujii N, Suzuki M, Saito S, Uemura Y, Shibata T, Kondo M, Izumi K, Terada-Hirashima J, Mikami A, Sugiura W and Ohmagari N : Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan : Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. *Clin Infect Dis.* cial1470, 2020. [Online ahead of print]
- 15) Levi M, Thachil J, Iba T and Levy JH : Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 7 : e438-e440, 2020.
- 16) Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, Song Z, Zha Y, Xue Y and Gu G : Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients : a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY).* 12 : 11245-11258, 2020.
- 17) 南順也, 斧沢京子, 小野雄一, 柳田雄一郎, 下野信行. 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. *日本感染症学会.*  
 〈[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200512\\_12.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200512_12.pdf)〉 (2020. 5. 12 公開)
- 18) Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, Erfani A, Khodamoradi Z and Gholampoor Saadi MH : Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients : a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 21 : 337, 2021.
- 19) Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, Najafizadeh SR, Farhadi E, Jalili N, Esfahani M, Rahimi B, Kazemzadeh H, Mahmoodi Aliabadi M, Ghazanfari T, Sattarian M, Ebrahimi Louyeh H, Raeeskarami SR, Jamalimoghadamsiahkali S, Khajavirad N, Mahmoudi M and Rostamian A : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients : results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 56 : 2002808, 2020.
- 20) Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, Arias Arias C, Muñoz B, Quiceno J, Jaramillo D and Ramirez Z : Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One.* 16 : e0252057, 2021.
- 21) Tuberculosis Surveillance Center. Tuberculosis in Japan - annual report 2020. Department of Epidemiology and Clinical Research, the Research Institute of Tuberculosis : Tokyo, Japan. 2020.
- 22) 田中純子, 内田茂治, 山崎一美, 池田健次, 相崎英樹, 日野啓輔, 江口有一郎, 三浦宜彦, 宮坂昭生, 島上哲朗, 片山恵子. 厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服政策研究事業) 「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」平成 27 年度総括研究報告書  
 〈<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25543/1>〉 (2021/07/29 アクセス)
- 23) Campbell C, Andersson M, Ansari MA, Moswela O, Misbah SA, Klenerman P and Matthews PC : Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following Tocilizumab therapy : A systematic review to inform risk assessment in the COVID era. *medRxiv.* 2021. 03. 22. 21254128, 2021. (2021/08/02 アクセス)
- 24) 中外製薬. アクテムラ<sup>®</sup>点滴静注用 80 mg・200 mg・400 mg 添付文書 2020 年 4 月改訂 (第 1 版).
- 25) 日本イーライリリー. オルミエント<sup>®</sup>錠 4 mg・2 mg 添付文書 2021 年 4 月改訂 (第 4 版, 効能変更).
- 26) RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)  
 〈<https://www.recoverytrial.net/>〉 (2021/07/30 アクセス)

(Received for publication August 19, 2021)