

新型コロナウイルス肺炎の初期治療

松井英男¹

1 はじめに

2021年8月頃より日本を襲った新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の第5波は、ウイルスの変異と相まって瞬く間に日本中に蔓延し、「入院すべき患者が治療を受けられない事態」という意味で「医療崩壊」へと進展した。COVID-19に対する政府の方針は迷走を続け、重症患者以外は自宅(施設)療養ということになり、本来入院治療が必要な中等症患者も適切な医療を受けられなくなったのである。その結果、「医療難民」ともいうべき患者が急増し、療養中に自宅で死亡するケースも散見されるようになった。患者は診断がついた後は家(施設)から出られなくなり、保健所による安否確認に加え、治療に当たるのは地元の開業医による往診(訪問診療)という流れが作られた。一部報道で、訪問診療が取り上げられたのは記憶に新しい。しかし、この訪問診療では、医師やスタッフが感染症対策を十分にとって適切な治療をすることは困難を極める。そもそも訪問診療は、急性期疾患に行うものではない。また、敢えて行ったとしても訪問件数は限られる上に、入院ができるまでの応急処置という意味合いが強い。この疾患の厄介な点は、軽症に見えても急変の可能性があることである。第5波を通じて、ハイリスク患者のトリアージを含めた入院治療の拡充と、初期治療の重要性を痛感した次第である。

2 新型コロナウイルス肺炎の治療

新型コロナウイルス肺炎の治療は、中等症であれば、酸素投与(経鼻高流量療法を含む)、重症化すれば人工呼吸器、腹臥位療法、ECMO、さらには肺移植が検討される(図1)¹⁾。薬剤としては、中等症以上で用いる抗ウイルス薬は、現在のところレムデシベル(ベクルリー®)に限られるが、これは静脈注射が必要である。また、中等症IIでは、免疫抑制薬を用いるが、ステロイドとしてデカドロンなど、抗リウマチ薬としてヤヌスキナーゼ阻害剤であるバリシチニブ(オルミエント®)などが用いられる。また、血栓形成が疑われる際には、ヘパリンなどを用いた抗凝固療法も必要になる(図1)。

¹ 医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 川崎高津診療所 理事長

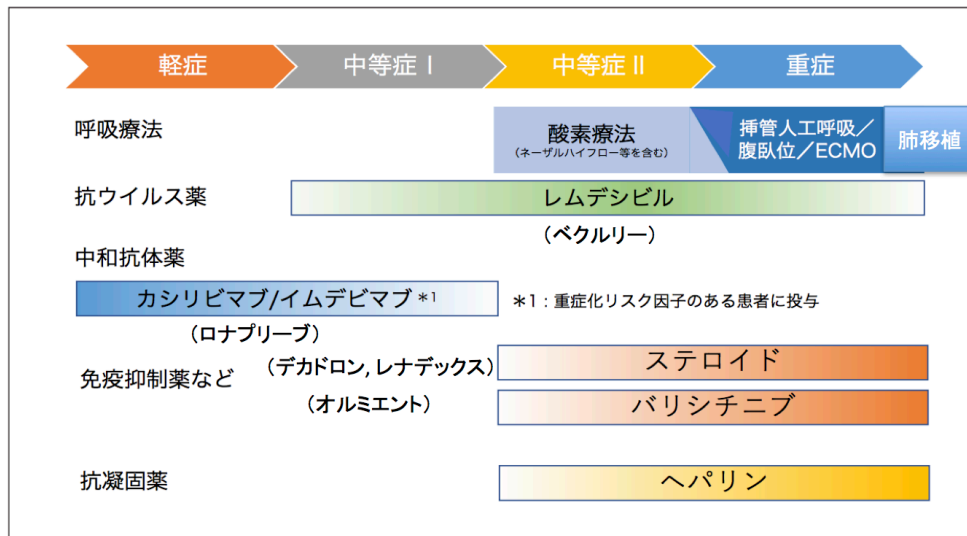


図1 新型コロナウイルス肺炎の重症度別治療法（文献1の図を一部改変）

新型コロナウイルス肺炎では初期治療が重要と考えられるが、これまで軽症で用いることができる薬剤がなかった。最近、新たに発症初期から使用できる薬剤として抗体治療薬ロナプリーブ™（ロッシュ・中外製薬）が特例承認された。これは、昨年、トランプ大統領が新型コロナウイルス肺炎に罹患、入院した際に使用されたもので（当時はリジェネロン社）、SARS-CoV-2のスパイク蛋白に対する抗体を二種類含んだものである（カシリビマブ・イムデビマブ）。適応は、SARS-CoV-2感染症で重症化リスクがあり、酸素投与を必要としない患者、発症7日以内の投与が原則である。日本の場合、この薬剤の一般流通はしておらず、対象患者が発生した医療機関が発注し、厚生労働省が無償で譲渡することになっている。われわれが利用している「中和抗体療法の神奈川モデル」では、拠点病院を設け（川崎市では2箇所）、通常の手続きで必要な製薬会社での登録業務を省略している（図2）²⁾。また、kintoneというアプリを用いて医療機関、患者搬送調整センター、神奈川県との調整を行っており、投与後の報告業務もこのアプリを通じて行うことができる。この薬剤は、自宅や療養施設での投与が原則として可能であるが、アナフィラキシーなどに備えて入院病床を確保しておく必要がある。また、9月27日に承認されたもう一種類の抗体治療薬（ゼピュディ™、グラクソ・スミスクライン社）は入院投与のみ可能である。

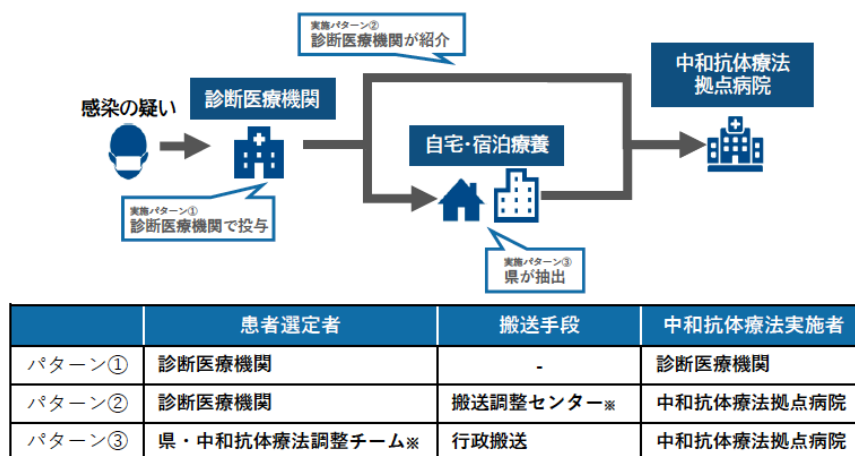


図2 中和抗体療法の神奈川モデル（文献2から引用）

3 新規経口治療薬

このように、新型コロナウイルス肺炎の治療では、COVID-19の診断がついてすぐに用いることができる経口治療薬がまだない。かつてファビピラビル（アビガン、富山化学富士フィルム）が話題になったが、臨床試験の結果が不十分であったため薬事承認が見送られた³⁾。新型コロナウイルス感染症の多くは軽症で治癒するため、薬剤の効果を実証するのが困難だったのである。経口治療薬の開発領域は大きく分けて三つある。一つは、ウイルス蛋白との結合から予想される既存薬の同定であり、二番目としては、ウイルスの持つ蛋白分解酵素に対する阻害剤（メインプロテアーゼ阻害剤）、さらにRNA合成酵素阻害剤である（表1）。

表1 新型コロナウイルス肺炎の新規経口治療薬

<ul style="list-style-type: none"> • ウイルスタンパクとの結合から予想される既存薬 <ul style="list-style-type: none"> – 解熱鎮痛剤(インドメタシン) – 向うつ薬(フルボキサミン) • タンパク分解酵素阻害(メインプロテアーゼ阻害剤) <ul style="list-style-type: none"> – PF-07321332(ファイザー製薬) – S-217622(シオノギ製薬) • RNA合成阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> – モルヌピラビル/EIDD-2801(米国メルク, MSD) – AT-527(米国アテア) – GS-441524(米国ギリヤードサイエンシズ)

まず既存薬では、解熱鎮痛剤の一つであるインドメタシンや、向うつ薬のフルボキサ

ミンの効果期待されている⁴⁾。このため、当院の初期治療としては、発熱と気管支炎の治療薬としてインドメタシン（ランツジール）の内服を推奨している。また、メインプロテアーゼ阻害剤としては、ファイザー製薬の PF-07321332、シオノギ製薬の S-217622 の治験が進行中である。さらに、RNA 合成阻害剤として注目されるのが、モルヌピラビル/EIDD-2801（米国メルク社）である。これは RNA の複製阻害をおこすリボヌクレオシドアナログであり、インフルエンザ、エボラ、コロナ、ベネズエラ馬脳症ウイルスに有効である⁵⁾。また、SARS、MERS、レムデシベル耐性ウイルスにも効果があることが確認されている⁵⁾。さらに、SARS-CoV-2 の動物実験では、肺機能や体重減少の改善、肺内ウイルスの減少が確認されており⁵⁾、臨床試験では入院・死亡を 50% 減少させたという（投与群 7.3% vs. 偽薬群 14.1%、投与群での死亡例なし）⁶⁾。このため、初期（症状発現から 5 日以内）の内服治療薬として期待されているが、一日 2 回で 5 日間内服した場合の費用は、約 79,000 円になる（10 月 14 日現在の円レート換算）。その他開発中の薬剤としては、AT-527（米国アテア）、GS-441524（米国ギリヤードサイエンシズ）などがある。

4 在宅での治療

在宅での治療は経過観察が主になるが、SARS-CoV-2 や COVID-19 に関する検査（血液、PCR、抗原、抗体）や内服治療（解熱剤、ステロイド剤）、在宅酸素療法（本来は適応外であるが時限的に可能、ただし低流量）、脱水状態に対する輸液などは可能である。当院では、診察の際の感染防御策として、入室 30 分前からの部屋の換気（扇風機を天井に向ける）、レベル 2 の防御（図 3）、必要最小限の物品の持ち込みと滞在時間は 15 分以内にするなどの対策をとっている。また、保健所との協力も必要になる。神奈川県では、LINE による安否確認と TEAM による情報共有を行っている。



図 3 当院のレベル 2 感染防御（左：標準装備 右：Full Face Mask）

症例 1

患者は、担がん状態の新型コロナウイルス肺炎で、化学療法中でもあり重症化のハイリスク例と考えられたが、化学療法先の病院からは来院を拒否され、PCR 検査も行われなかった。そのため、家族の PCR 検査も含め当院が対応した。患者は普段から鎮痛剤を常用していたため発熱の状態は不明であったが、咳嗽、下痢などの自覚症状があった。保健所からは AiCall (LINE Brain)による安否確認が行われたが、軽症例として経過観察された。本来であれば、抗体カクテル療法の適応であったが、当時はその選択肢はなかった。幸い保存的に軽快したが、免疫抑制状態であったため新型コロナウイルスの排出が遷延し、PCR では、Ct 値が高い陽性状態が続いた。

多くの患者でウイルスの排出は 10 日以内に治るが、白血病と先天性低ガンマグロブリン血症をもつ無症候性 COVID-19 患者で、診断後 15 週間にわたって鼻咽頭から感染力のある SARS-CoV-2 ウイルスが検出された例⁷⁾があることから、今回も慎重な対応を行った。

5 オンライン診療

新型コロナウイルス肺炎では、オンライン診療も認められているが、限られた情報の中での診療となり、十分な検査ができないのが難点である。実際、2020 年のオンライン診療に関するレセプトデータからの検討では、初診はオンラインであるが、それ以降は外来診療により PCR 検査を受けている現状が明らかになっている⁸⁾。当院では、診断確定例のフォローが必要な患者に対しオンライン診療を適応としている。したがって、問診とバイタルサインの確認が主な内容となるが、とくにパルスオキシメーターによる血中酸素濃度の値の変化に重点を置いている。実際の測定では、ある程度の時間をかけないと安定した値にならないこともあって、数値が減少したことの判断は慎重でなければならない。保健所からの安否確認も一日一回朝にあるが（神奈川県）、夜間発熱し解熱剤を内服したなどの情報は伝わっていないこともある。また、経過観察とされた例でも、当院の介入により救急搬送となった例が 3 例あった。

症例 2

患者は 50 歳代の男性で、喫煙歴があるほかはとくに既往歴はない。39 度台の発熱と倦怠感で発症し、PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と診断されている。発熱以外には症状もなく、保健所の経過観察と並行して第 7 病日までオンライン診療を行ったが、解熱剤（本例ではアセトアミンフェン）を連日使用しても発熱は持続した。呼吸苦はなかったが、診察時の血液酸素飽和度が 93%以下に低下したため救急搬送になった。入院時の

胸部 CT 像では、背側優位で胸膜下から両肺野におよぶスリガラス陰影を認めた（図 4 左）。デカドロン、レムデシベル投与に加えて NHF 60-70%/40L による酸素療法が開始された。これにより、解熱と同時に酸素化も改善し、胸部 CT 上でも病変部が策状に収縮する変化が認められた（図 4 右）。また、経過中は腹臥位療法が有効であった。患者は、軽度の咳嗽は残ったものの第 18 病日に軽快退院となった。

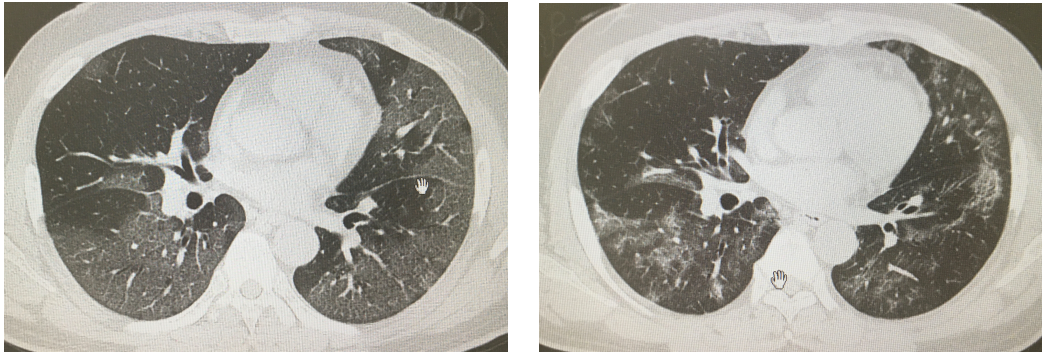


図 4 胸部 CT 画像（左：第 7 病日 右：第 15 病日）

このように、新型コロナウイルス肺炎では、肺炎が進行しても呼吸苦を感じないこと（Happy Hypoxia）が問題になる。これは、末梢の肺胞内に炭酸ガスがたまらないために起こる現象であり、病態としては、肺動脈系の血流が気管支動脈系にシャントしてしまう結果と考えられている⁹⁾。また、末梢血管の血栓形成などにより、換気血流不均衡が生じることも関与しているであろう。本例のように、背側病変が主体の場合は、腹臥位療法が効果的であった。また、退院後のフォローでは、KL-6 値が高値であり、引き続き経過観察中である。診断がつき次第何らかの治療を行っていただければ、1 週間の間に肺炎が進行するのを防げたのではないかと反省させられた一例である。

症例 3

患者は、とくに既往歴のない 80 歳台の男性である。家庭内感染の可能性があり、咽頭痛と咳嗽の症状あるため PCR 検査をうけ SARS-CoV-2 陽性が確認された。発症 3 日目までオンライン診療を行ったが、本人の自覚症状はないものの息切れがあり、血中酸素飽和度の低下も認めたため救急搬送となった。入院時の胸部 CT 像では、左中葉と右中下葉におよぶスリガラス陰影を認め、一部策状を呈していた（図 5）。

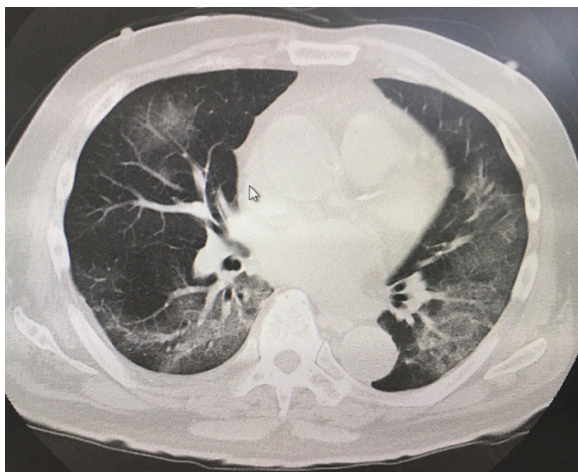


図5 第3病日の胸部CT画像

デキサメタゾンの内服を開始したが、急激な酸素化低下があり、ステロイドパルス療法を行いNHF65-70%の酸素投与を行った。第6病日の胸部レントゲン写真では、左中葉と右中下葉の網状陰影が認められた(図6左)。第18病日には症状も軽快し、PCR検査も陰性化したが、NHF55%以下には下げられなかった。再度ステロイドパルス療法を行ったが、第20病日に急激に呼吸状態が悪化し、第23病日の胸部レントゲン写真上では急性間質性肺炎(あるいはARDS)像を呈していた(図6右)。その後緩和医療(モルヒネおよびミダゾラム)が行われたが、第23病日に死亡した。

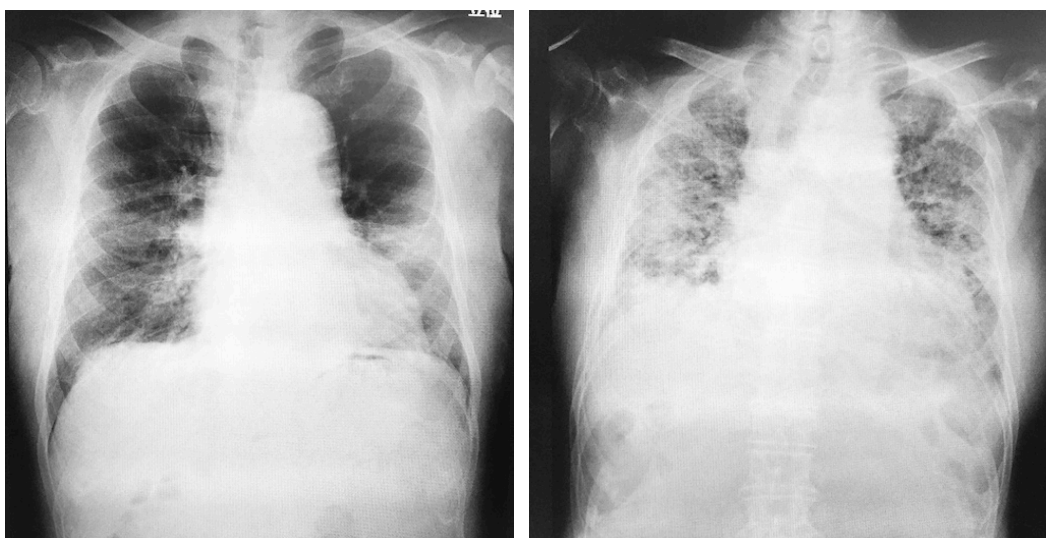


図6 胸部レントゲン写真(左:第6病日 右:第23病日)

新型コロナウイルス肺炎が急速に進行し死に到る場合があるが、その病理学的な終末像はびまん性肺胞障害(Diffuse Alveolar Damage, DAD)である¹⁰⁾。そこには

SARS-CoV-2 ウイルスはもはや存在せず、感染が誘因となって間質細胞から TNF α や INF β などの炎症性サイトカインが放出され、肺胞上皮細胞等が炎症性細胞死 (PANoptosis)をおこし、組織の線維化が進む結果、肺組織に不可逆的な変化をもたらされる¹¹⁾。本例も、状態は一旦快方に向かったものの、胸部レントゲン写真上は間質性肺炎像が増悪し、患者は死に至った。発症から 20 日以上が経過し、鼻咽頭からはウイルスが検出されなかったため、最後は一般病棟に移り家族との面会も許された。高齢者の場合、治療をどこまで続けるかの判断は難しいが、予後が見込めない場合は緩和医療への移行も考慮しなくてはならない。

6 おわりに

新型コロナウイルス感染症の第 6 波が懸念されているものの、昨今の感染者数の減少や国政選挙などが控えていることもあって、今準備すべきことに議論が向かないのは残念なことである。ワクチンのブースター接種と新規経口治療薬に期待をかけつつ、日常生活と経済活動が戻って来ることを願うばかりである。

謝辞 入院時の治療ならびに検査画像を提供していただいた、北里大学病院消化器内科原田洋平先生、厚木市立病院内科西岡彩子先生に感謝申し上げます。

文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第5.3版 2021年
- 2) 新型コロナウイルス感染症 中和抗体療法の手引き 神奈川県 第3版 2021年
- 3) ファビピラビル（アビガン）特定臨床研究の最終報告について 藤田医科大学
<https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006eya.html> (cited 2021/10/24)
- 4) Gordon DE, et al. Science 370, 1181, 2020
- 5) Cox RM, et al. nature Microbiology 6:11-18, 2021
- 6) メルク社プレスリリース
<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-announce-submission-of-emergency-use-authorization-application-to-the-u-s-fda-for-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-c/>
(cited 2021/10/25)
- 7) Avanzato V, et al. Cell 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049
- 8) 松井英男 デジタル化社会の医療 川崎高津診療所コラム 2021年
https://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/18873-1-20211010220203_b6162e44b69543.pdf (cited 2021/10/24)
- 9) Ackermann M, et al. N Engl J Med 383:120-8, 2020
- 10) Konopka KE, et al. Histopathology 2020 doi:10.1111/his.14180
- 11) Karki R, et al. Cell 2020 doi: 10.1016/j.cell.20

川崎高津診療所コラム「新型コロナウイルス肺炎の初期治療 v1.8」 2021/10/30

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.