

## [症例報告]

## ステロイドパルス療法が著効した新型コロナウイルス感染症の1例

尾道市立市民病院 内科<sup>1</sup>, 呼吸器内科<sup>2</sup>水戸川 剛秀<sup>1</sup>, 開原 正展<sup>1</sup>, 角南 良太<sup>2</sup>, 片岡 幹男<sup>2</sup>

**要旨** 症例は新型コロナ感染の第4波に相当する期間に感染した65歳, 男性で, Acute respiratory distress syndrome (以下ARDS) に進展し, ステロイドパルス療法が奏功し救命できた一例を経験したので報告する.

**Key words:** COVID-19, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルNa, パルス療法

## はじめに

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: 以下COVID-19) でもARDSを引き起こすが, 中国・武漢市ではCOVID-19による肺炎で入院した201名中84名(約41%)がARDSへ進行して, 死亡率は52%であったと報告されていた<sup>1)</sup>. 前報では2020年8月~12月に経験したCOVID-19感染症2例を報告したが, 2021年に第4波(主に $\alpha$ 株流行時)相当期間(図1)に人工呼吸管理相当と評価した症例にステロイドパ

ルス療法が著効した一例を報告する.

## 症例

**症例:** 65歳, 男性

**主訴:** 呼吸困難

**既往歴:** 脳性麻痺 頸椎損傷

**家庭環境:** 母と二人暮らし, 別居の姉妹が訪問介護を行なっている.

**現病歴:** 脳性麻痺(頸椎第5損傷)によってADL全介助の状態にて, ベッド上生活が主体, 認知機能

## COVID-19新規感染者数 (厚生労働省まとめ)

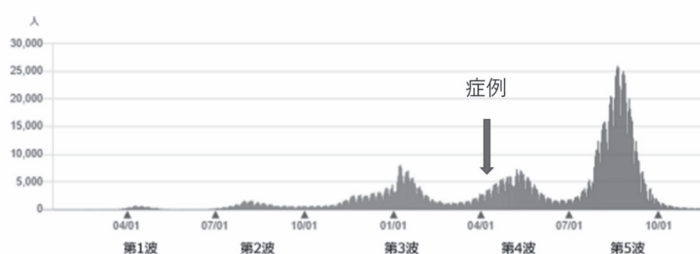


図1 COVID-19 新規感染者数 (厚生労働省まとめ) と本例発症時期

A case of severe COVID-19 infection successfully treated with methylprednisolone pulse therapy

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Onomichi Municipal Hospital

<sup>2</sup>Department of Respiratory, Onomichi Municipal Hospital

Takehide MITOGAWA<sup>1</sup>, Masanobu KAIHARA<sup>1</sup>, Ryota SUNAMI<sup>2</sup>, and Mikio KATAOKA<sup>2</sup>

に障害はないが、意思疎通にはパソコンを使用することもあった。

2021年5月X-14日 同居の母親の SARS-COV-2 陽性判明して医療機関に入院。

5月X-13日介護に訪問していた長女が発熱し、SARS-COV-2 陽性が判明し、在宅療養後5月X-7日に当院へ入院。5月X-7日介護に訪問していた次女も感染判明後、呼吸状態悪化したため、他の医療機関に入院。その後も訪問看護の支援を受けながら濃厚接触者として在宅療養していた。5月X-3日入院勧めるも希望せず、体温38℃を認めたため、ジクロフェナク25mg内服で対応した。5月X日朝、在宅支援看護師が訪問時、体温39℃、SpO<sub>2</sub>:85%であったため、かかりつけ医により在宅酸素が手配され、酸素吸入が開始された。夕方にSARS-COV-2 陽性が判明、酸素2.5L/分でSpO<sub>2</sub>:78%に低下、呼吸困難感さらに強くなり入院となった。当院は軽症～中等症までの受け入れ施設であるが、夜間帯でもあり県調整本部から入院要請があり、当院へ搬送された。救急部門への搬送時、SpO<sub>2</sub>:78%(2L/分)、呼吸数45/分であった。

入院時現症：身長153cm、体重58.5Kg、BMI:25.0、体温39.0度、血圧106/48mmHg、心拍数94/分、整。SpO<sub>2</sub>:96%(リザーバーマスク10L/分)、呼吸

数48/分、両側足首～足背にうっ滞性潰瘍を認めた。

入院時検査所見：(表1)末梢血液検査で貧血なく、白血球数は基準値内でリンパ球数の減少が認められた。生化学検査ではAST49U/L、CK278U/Lと軽度上昇、炎症マーカーのCRP10.8mg/dL、フェチリン516.5ng/mLと増加していた。凝固系ではプロトロンビン時間は基準値内で、Dダイマー1.1μg/mLと軽度亢進していた。免疫系では、T-SPOT.TBは陰性でマイコプラズマPAも40未満であり、また尿中肺炎球菌抗原とレジオネラ抗原は共に陰性であった。

入院時胸部XPで両側肺野全体にわたって透過性が低下し、スリガラス陰影と中枢優位の浸潤影を認めた(図2a)。胸部CTでもほぼ同様で両側肺野に、中枢優位にスリガラス陰影と不均一な濃度上昇の広範な拡がりを認めた。又気管支血管束周囲の濃度上昇と牽引性気管支拡張も認められた(図2b)。心電図では上室性期外収縮を認めたが、洞性頻脈のみであった。

入院臨床経過：

リザーバー15L/分でSpO<sub>2</sub>:88%、呼吸数50回/分、人工呼吸器対応が必要と判断される重症と診断した。しかし気管挿管、人工呼吸器装着を患者

表1. 入院時検査成績

WBC	9100	/μL	AST	49	U/L	KL-6	217	ng/dL
Neut.	5000	/μL	ALT	29	U/L	フェリチン	516.5	ng/mL
Lymph.	700	/μL	LDH	579	U/L	マイコプラズマPA	40	未満
Mon.	300	/μL	ALP	78	U/L	βDグロブリン	7.3	pg/mL
Eos.	0	/μL	γ-GTP	24	U/L	プロカルシトニン	0.11	ng/mL
Baso	0	/μL	ChE	140	U/L	乳酸	8.2	mg/dL
RBC	4.14×10 <sup>6</sup>	/μL	T-Bil	0.5	mg/dL	T-SPOT.TB		
Hb	12.6	g/dl	D-Bil	0.2	mg/dL	ESAT6	0	
PLT	14.9×10 <sup>3</sup>	/μL	S-AMY	60	mg/dL	CFP10	0	
CRP	10.8	mg/dl	BS	104	mg/dL	BNP	11.5	pg/mL
PT	93	%	BUN	22.8	mg/dL	尿検査		
PTINR	1.01		Cr	0.41	mg/dL	尿中レジオネラ	(-)	
APTT	43.4	sec	UA	3.8	mg/dL	尿中肺炎球菌抗原	(-)	
Fibrinogen	476	mg/dl	CK	278	U/L	β2M-globulin	78474	μg/L
D-dimer	1.1	μg/mL	Na	142	mEq/L			
TP	5.8	g/dl	K	3.7	mEq/L			
Alb	2.9	g/dl	Cl	105	mEq/L			
A/G	0.97		補正Ca	8.8	mEq/L			

は希望せず、リザーバマスクによる酸素吸入での対応とした。入院後直ちにレムデシビル(以下REM) 200mg 点滴静注、デキサメタゾン注射液 3.3mg/日、二次性肺炎の合併も考慮してメロペネム(以下MEPM) 2g/日の投与を開始した。

第2病日(入院日を第1病日とした)の胸部XP(図3)で陰影のさらなる拡がりを認めて、デキサメタゾン注射液に代えてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルNa(以下mPSL) 500mg/日、3日間と低分子ヘパリン:ダルテパリンNa10000単位/日投与開始し、適宜PTT値をモニターしながら最高16000単位/日まで増量した。第3病日の生化学検査でAST9367IU/L, ALT4177IU/L,

LD9929IU/Lの著明な上昇を認め、Dダイマーも $9.4 \mu\text{g/mL}$ と増加していることから、ARDSに急性肝障害を合併し、また血栓症の併発も強く疑われた。

REM100mg/日も第3病日以降、計10日間投与した。第4病日には肝酵素の速やかな低下傾向を認めたが、Dダイマーはさらに増加して、第8病日の $73.5 \mu\text{g/mL}$ をピークに減少していった。腎機能低下を伴う多臓器不全のため造影CT検査は施行できず、肝障害の原因や血栓の有無についての評価はできていない。

mPSLパルス3日間投与後、胸部XPでの陰影(図4)とSpO<sub>2</sub>の改善傾向を認め、引き続き4日間はmPSL125mg/日を投与した。その後徐々に減



図 2a. 入院時胸部 XP (臥位)

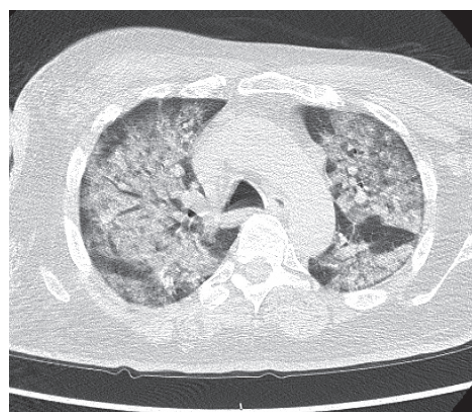


図 2b. 入院時胸部 CT



図 3. 第2病日 胸部 XP (臥位)



図 4. 第5病日 胸部 XP (臥位)

量を予定していたが、第8病日の胸部CT(図5)で肺炎の遷延化が見られたため、2回目のmPSLパルス(500mg, 3日間)を施行した。それ以降は速やかにSpO<sub>2</sub>が改善し、胸部XP(図6)、胸部CT(図7)でもスリガラス陰影、濃厚影の消退が認められたため、以降はmPSLを80mg/日から40mg/日へと減量した。呼吸状態の改善に伴い食事摂取可能となり、PSL内服に変更して、15mg/日から3~4日毎に漸減してPSL5mg/日にて転院まで続けた。転院間近の第21病日の胸部XP(図8)では、両側肺野のスリガラス影は消退していた。

低分子ヘパリンはPTTとDダイマーを指標に調整して減量した。後療法でエドキサバントシル酸塩水和物への移行も検討したが、足背部のうっ滞性皮膚炎からの滲出性出血もあり、Dダイマー1.0~1.7

と低値が続いたことを確認したうえで終了とした(図9)。

### 考 察

COVID-19感染症の死亡者の多くが肺炎にARDSを併発し、呼吸不全あるいは多臓器不全で亡くなっている。また凝固異常による血栓形成が重症化の一因となることも報告されている<sup>2)</sup>。本例は入院時にARDSの状態であったが気管挿管、人工呼吸器管理を希望しなかったため、リザーバマスク15L/分、REM200mg+デキサメタゾン注6.6mg併用で治療を開始した。

本例は入院3日前に発熱が訪問看護師によって確認され、X-3日を発症日と認定した。しかし、入院当日にARDSの状態で搬送されていること、加え

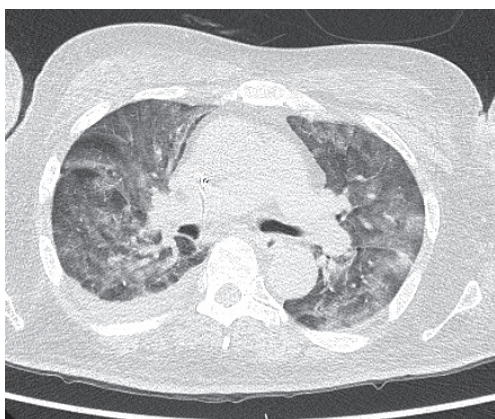


図5. 第8病日 CT画像

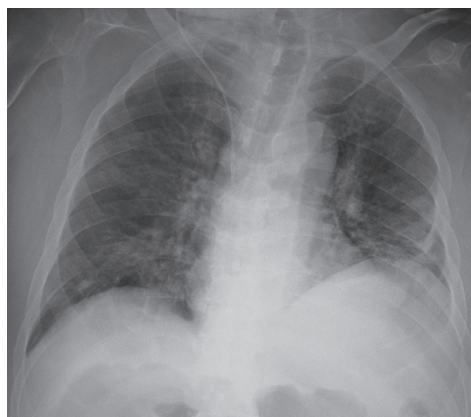
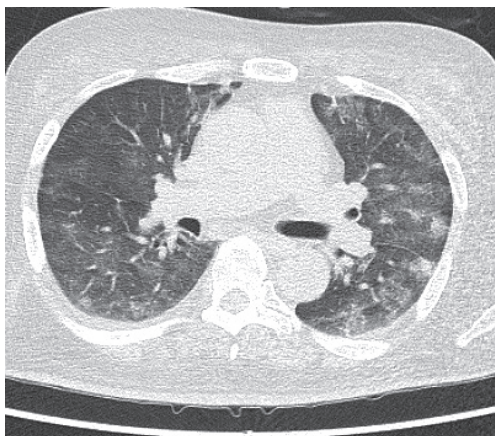


図6. 第12病日 胸部XP(臥位)



第7. 16病日 胸部CT



図8. 第21病日 胸部XP(半坐位)

て同居の家族が X-14 日に PCR 陽性で医療機関に入院しており、介護者の家族も翌日の X-13 日に COVID-19 が発症している。これらの状況と潜伏期を 5 日間程度として、発症日は発熱が確認された日より数日前と推測された。

第 2 病日には胸部 XP 上さらにスリガラス陰影が拡がり (図 3)、ARDS に対して mPSL パルスを開始したが、夕より血圧低下、尿量低下など多臓器不全への進展が認められた。第 3 病日の血液検査で著明な肝酵素増加や腎機能低下 (尿量低下, eGFR 36ml/min)、軽度 CPK 増加を認めた。

著明な肝酵素上昇は、急激な ARDS 進展によるサイトカインストームによる急性肝細胞傷害あるいは、うっ血性心不全によるうっ血肝、または門脈血栓症に起因する可能性が考えられた。ただ、血圧低下はショック状態には至っていなかったこと、COVID-19 感染による血管障害、血栓の主座は肺動脈系であることが多く<sup>2)</sup>、さらに急速に改善がみられたことから、いずれの可能性も低く、サイトカインストームによる多臓器不全で一過性の激しい肝細胞障害、腎機能低下が発生したものと考えられた。

しかし D ダイマー増加は、CT 画像で肺動脈本幹や門脈系に血栓は指摘できなかったが、D ダイマーの著明な増加は病前からの ADL 不良による深部静脈血栓や COVID-19 感染症による肺動脈系の微小血栓の形成が強く疑われたため、ダルテパリン Na

による治療を併用した。

COVID-19 感染症におけるステロイド投与については、当初賛否両論があった。Russell らは、COVID-19 感染症による肺障害や敗血症ショックにステロイドを使用すべきでないと報告している<sup>3)</sup>。しかし Wu ら<sup>1)</sup>は、COVID-19 入院患者を対象とした ARDS 発症の危険因子を検討した後ろ向きコホート研究では、ARDS に進展した 84 名の中で mPSL 点滴投与群の死亡率が投与されなかった群に比べて低かったと報告している。

さらに COVID19 感染症の ARDS に対する全身性ステロイド投与については、英国で行われた大規模多施設無作為オープンラベル試験では、28 日以内の死亡が対照群で 25.7%、デキサメサゾン群は 22.9%と低く、さらに人工呼吸器装着群では 41.4% に対し 29.3%と重症者ではより有効性が高いと報告された<sup>4)</sup>。本邦においても 2020 年 9 月 4 日発行の新型コロナ感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 3 版では中等症以上の病態においてデキサメサゾン投与も承認を得た<sup>5)</sup>。

デキサメサゾンの COVID-19 肺炎患者に対する有効性は RECOVERY 試験<sup>4)</sup>により、予後改善のエビデンスが示されているが、デキサメサゾン治療が不応で呼吸不全が悪化した場合、どのような薬物療養を選択すべきか明確ではない。

COVID-19 感染症においてステロイドパルス療

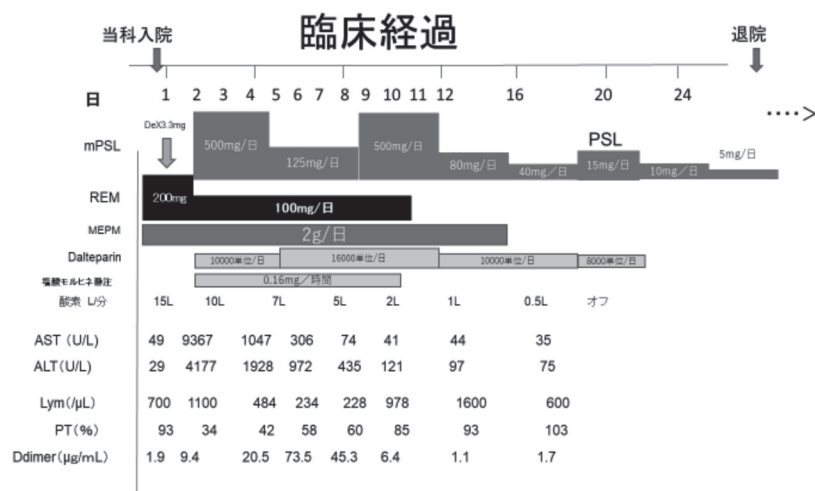


図 9. 臨床経過

法は確立された治療ではないが、有効であったとの報告もある<sup>6) 7)</sup>。

Ranjbar ら<sup>8)</sup> は COVID-19 で入院した患者 86 例を対象に、デキサメサゾン群 (6mg, 10 日間) と mPSL (2mg/Kg/日 で開始し 5 日毎に半量ずつ減量) で、3 重盲検無作為化比較を行ない、mPSL 群で開始 5 日、10 日何れの時点でも、臨床症状スコアの有意な改善が認められた。全観察期間でも臨床症状平均スコア、平均入院期間、人工呼吸管理が必要となった患者の割合も mPSL 群で有意に低下していた<sup>8)</sup>。小規模な単施設での検討であり、mPSL の量も我々の使用した量より少なかったが、重症 COVID-19 肺炎に対して mPSL の有用性が示されたと考えられた。

本例は入院時にすでに ARDS の特徴的画像所見を示し、著しい酸素化障害があり、呼吸数も 35 回/分以上 (45 ~ 50 回/分) と気管挿管による人工呼吸管理を開始する基準に至っていた。

本症例の画像所見は入院時点で ARDS の所見に一致しており、気管支血管束周囲にも炎症の主座があり、スリガラス様陰影の濃度上昇が認められたが、末梢及び胸膜直下は正常肺が残存していた。

COVID-19 肺炎では同一個体同一肺葉内で滲出期から線維化期までの様々な病期の病変が同時に存在することが特徴とされ、肺内においてウイルス感染が徐々に広がり、それによって病変が拡大し、最終的に呼吸不全をきたすような広大な病変が形成されることが示唆されている。

Wölfel ら<sup>9)</sup> は COVID-19 患者非重症入院患者 9 名のウイルス培養検査では発症後 7 日目には陰性であったと報告したが、重症患者の場合においては、感染性ウイルスが存在している可能性も推測される。しかし発症 7 ~ 10 日以降に重症化に進展する肺炎は、ウイルス自体による肺炎というよりもむしろサイトカインストームによる影響であると考えられており、有効な抗ウイルス薬を先行あるいは同時併用するのであれば、ステロイドパルス療法は有効な治療法のひとつであると考えられる。

本例は REM とステロイドパルスを併用し、肺炎の遷延化が見られた時点で 2 回目のパルスを施行し

て症状、酸素化の急速な改善を認め、その後はステロイドの漸減を行うも病状の悪化はなく、回復した。以上の経過から重症 COVID-19 肺炎に対して抗ウイルス剤+ステロイドパルス療法の有効性が示唆された。「mPSL1000mg/日を 3 日間」という本邦での標準的使用量<sup>10)</sup> と「500mg/日を 3 日間」のどちらが有用かは、今後の検討が必要であり、重症 COVID-19 肺炎でのステロイドパルス療法の適応の選択、治療効果及び他剤との比較なども検証する必要はあると考える。

さらに重症 COVID-19 肺炎患者に対して無作為化比較対照試験が必要であると考えられた。

#### おわりに

重症新型コロナウイルス感染にステロイドパルス療法が奏効し、救命できた一例を経験したので報告した。抗ウイルス剤と併用することでステロイド治療の有効性が示された症例と考える。

#### 謝 辞

日頃より当院にてコロナ患者の診療、看護に携わって頂いている職員の皆様およびそのご家族に本誌をおかりして深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Wu, C, et al: Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 180 (7) 934-943,2020.
- 2) 中島典子, 他: COVID-19 の肺病理 - びまん性肺胞傷害と血栓症 -. 血栓止血誌; 32 (6): 708-714, 2021.
- 3) Russell CD, et al: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 395;473-475,2020.
- 4) The RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 384;693-

704,2021.

- 5) 診療の手引き委員会：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第3, 厚生労働省.
- 6) 志賀光二郎, 他：酸素投与が必要な COVID-19 肺炎患者に対し, ファビピラビル, ナファモスタット, ステロイドパルス, エンドキサンおよびシクレソニドによる治療で良好な転帰を得た1例. 日本病院総合診療医学会雑誌 16 ; 292-294, 2020.
- 7) 山本千恵, 他：重症 COVID-19 後の間質性肺疾患が疑われステロイドパルス療法が奏功した1例. 日呼吸誌 10 ; 432-436, 2021.
- 8) Ranjbar K, et al : Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. BMC Infectious Disease 21; 337, 2021.
- 9) Wölfel R et al: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature 581: 465-469, 2020.
- 10) 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別委員会：COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 4.3 版

