

●症 例

中等症 coronavirus infectious disease 2019 への
ステロイド投与の経験と国内報告例のまとめ

福永健太郎^a 内田 泰樹^b 大村 寧^a
八木 勇紀^a 黄瀬 大輔^b 山口 将史^b

要旨：新型コロナウイルス感染症（coronavirus infectious disease 2019：COVID-19）への有効な治療法は確立されていない。COVID-19は高サイトカイン血症を生じ重症化する症例も報告されている。今回我々は、ファビピラビル（favipiravir）投与下で病状が悪化し、比較的早期に副腎皮質ステロイド薬を短期間投与し軽快したCOVID-19の2例を経験した。国内外から同様の報告がみられ、抗ウイルス薬併用下に呼吸不全の進行を認めるCOVID-19症例に対しては、ステロイドを早期に短期投与すべきである。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型、ウイルス性肺炎、副腎皮質ステロイド薬
Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19),
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2),
Viral pneumonia, Systemic steroid

緒 言

新型コロナウイルス感染症（coronavirus infectious disease 2019：COVID-19）の約20%で重篤な肺炎およびacute respiratory distress syndrome（ARDS）に進展し、人工呼吸管理が必要になるとされている¹⁾²⁾。COVID-19では重症度に応じて種々の炎症性サイトカインが上昇し³⁾、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）はこれらを抑制し、肺障害を抑制する効果が期待される⁴⁾。しかし、COVID-19へのステロイド投与は、ウイルス排泄遅延や二次感染の問題点もあり⁵⁾、一定の見解がない。

今回我々は、COVID-19に対し早期にステロイドを投与し、重症化することなく軽快した2例を経験した。国内で比較的早期にステロイドを投与した症例報告をreviewし報告する⁶⁾⁷⁾。

症 例

【症例1】

患者：60代，男性。

連絡先：内田 泰樹

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町^b

^a 地方独立行政法人公立甲賀病院内科

^b 滋賀医科大学内科学講座呼吸器内科

(E-mail: uchiy@belle.shiga-med.ac.jp)

(Received 2 Jun 2020/Accepted 4 Aug 2020)

主訴：発熱，倦怠感。

既往歴：なし。

内服薬：なし。

職業：会社員。

喫煙歴：なし。

粉塵曝露歴：なし。

現病歴：職場の同僚がCOVID-19と診断され、自宅待機していた。20XX年4月X-1日から37℃台の発熱および倦怠感を認め、4月X日には38.9℃の発熱を認め受診した。胸部CTで両肺にすりガラス影を認め、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：SARS-CoV-2）PCR検査を行い、即日入院となった。

入院時現症：身長175cm，体重82kg，血圧149/92mmHg，脈拍127回/分・整，体温39.2℃，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）97%（室内気），呼吸回数20回/分，意識清明。呼吸音は正常で，心音は整で雑音を聴取せず。腹部は平坦・軟で，圧痛なし。全身に浮腫はなし。

入院時検査所見：白血球は3,100/μL，リンパ球数は744/μLと低下していた。CPK 301 U/L，CRP 0.68 mg/dLと軽度上昇していた。肝腎機能，凝固系には異常を認めなかった。

臨床経過（Fig. 1）：入院時に採取したPCR検査で陽性となり，ウイルス性肺炎を発症していた。日本感染症学会にシクレソニド（ciclesonide）が有効であった3例が

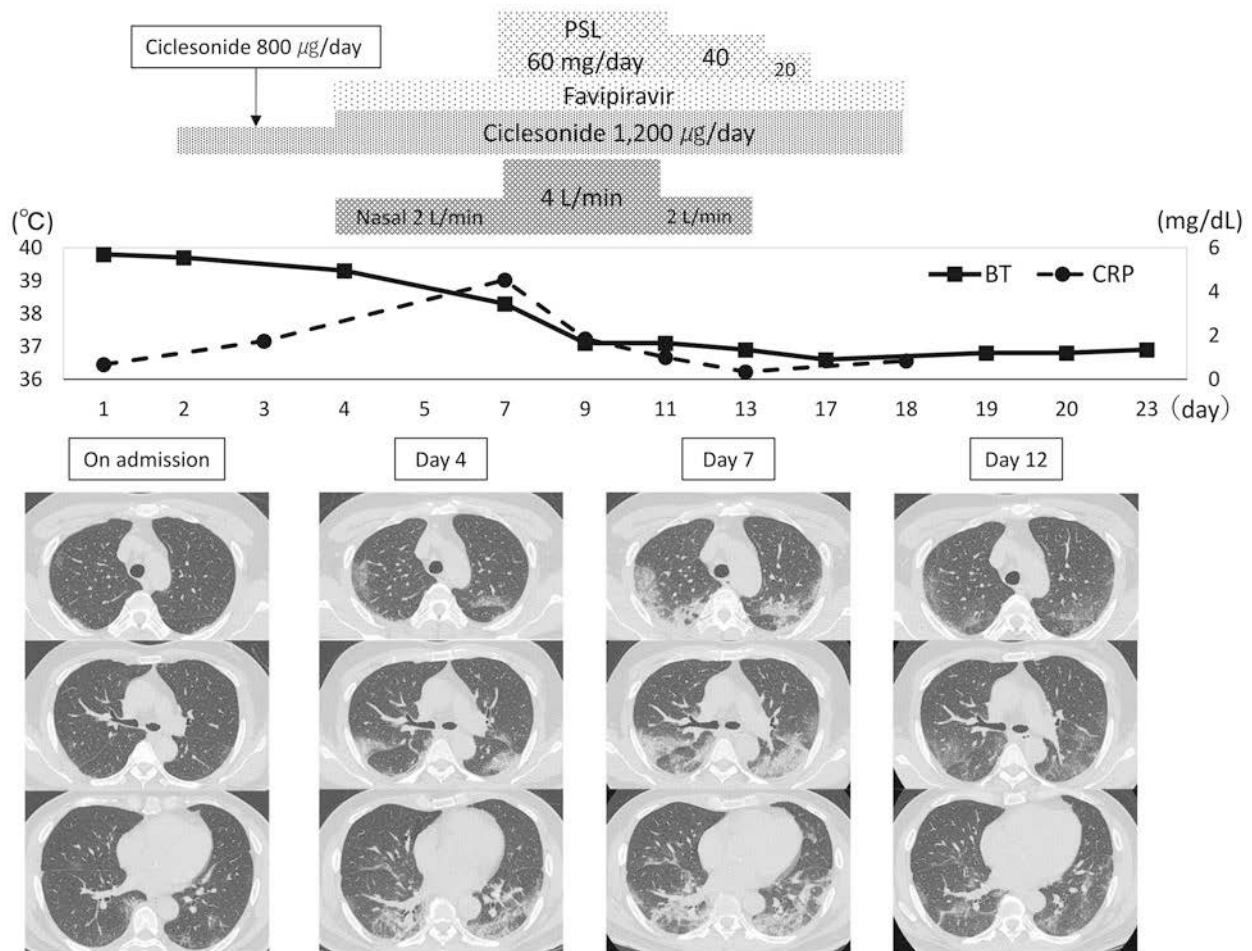


Fig. 1 Clinical course of case 1. PSL: prednisolone, BT: body temperature, CRP: C-reactive protein.

報告され⁸⁾、その報告内に記載されている投与方法の提案に準じて、第2病日からシクレソニド800 μ g/日を開始した。その後も高熱が続き、第4病日には経鼻酸素投与2L/分が必要となり、胸部CTでも両肺のすりガラス影が悪化した。そのため、同日よりシクレソニドを1,200 μ g/日に増量し、ファビピラビル (favipiravir) を日本感染症学会の「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版⁹⁾」に記載されている投与量、すなわち1日目(第4病日)は1回1,800mgを1日2回、2日目(第5病日)からは1回800mgを1日2回で開始した。抗ウイルス薬開始後も高熱が持続し、第7病日には経鼻4L/分となった。胸部CTでも両肺のすりガラス影の一部が浸潤影に変化し、両側下葉の容量減少を認めた。そのため、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 60mg/日を開始した。PSL開始後解熱傾向となり、酸素化の改善を認め、第11病日に経鼻2L/分に減量し、PSLを40mg/日に減量した。第12病日に撮影した胸部CTでは、両肺の陰影が改善しており、第13病日から酸素吸入が不要となったため、第14病日からPSL 20mg/日に減量し、第16病日で

終了とした。またファビピラビルは第18病日で終了とした。その後も症状の再燃なく経過し、PCR検査が陰性化したために第23病日に退院となった。

【症例2】

患者：80代、女性。

主訴：発熱、咳嗽。

既往歴：認知症、過活動膀胱、慢性腎不全。

内服薬：なし。

職業：無職。

喫煙歴：3本/日 \times 4年(18~22歳)。

粉塵曝露歴：なし。

現病歴：同居家族がCOVID-19と診断されていた。当初無症状であったが、濃厚接触者としてPCR検査を受けた日から咳嗽を認めていた。PCR検査が陽性であったため入院となった。

入院時現症：身長168cm、体重40kg、血圧139/98mmHg、脈拍60回/分・整、体温38.3 $^{\circ}$ C、SpO₂ 98% (室内気)、呼吸回数16回/分、意識清明。呼吸音は正常、心音は整で

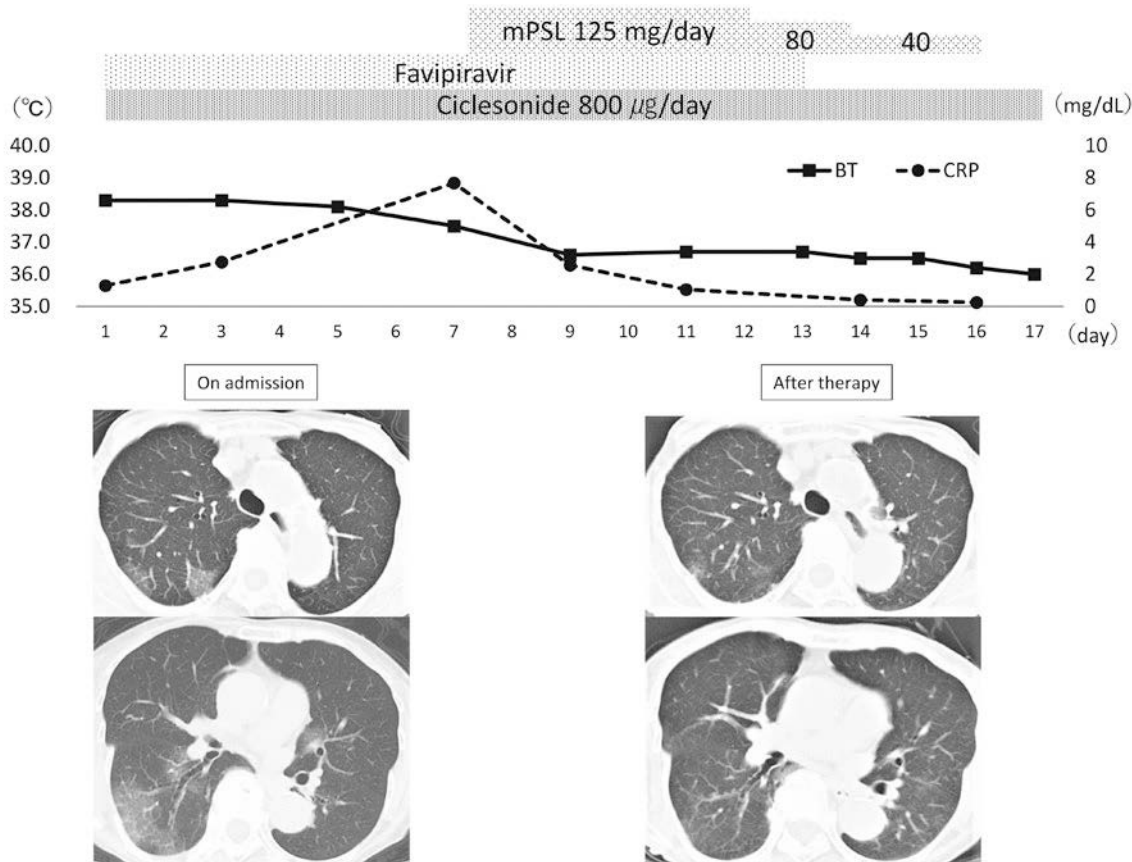


Fig. 2 Clinical course of case 2. mPSL: methylprednisolone.

雑音を聴取せず。腹部は平坦・軟で、圧痛なし。全身に浮腫はなし。

入院時検査所見：白血球は4,200/ μ L、リンパ球数は1,071/ μ Lであった。CRP 1.29mg/dL、procalcitonin 0.42ng/mLと軽度上昇を認めた。APTT、PTは正常で、D-dimer 2.0 μ g/mL、FDP 6.5 μ g/mLと上昇していた。AST 40U/L、ALT 23U/L、 γ -GTP 110U/L、LDH 261U/L、BUN 54.8mg/dL、Cr 1.56mg/dL、アミラーゼ152U/L、リパーゼ98U/Lと腎機能障害および肝機能、膵酵素の軽度上昇を認めた。フェリチンが171.9ng/mLと上昇していた。

臨床経過 (Fig. 2)：入院日よりシクレソニドは症例1と同様に800 μ g/日、合併症のある高齢者であったためにファビピラビルを1日目は1回1,600mgを1日2回、2日目からは1回600mgを1日2回で開始した。その後も発熱が続きCRPも上昇した。徐々にSpO₂が低下し、室内気下では90%台前半、労作時には90%より下がるようになった。第7病日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 125mg/日を開始した。臥床傾向となったため、血栓予防目的で未分画ヘパリン (heparin) も開始した。mPSL投与日から酸素化は改善し、体温は37°C台となり、第9病日以降解熱した。そのためmPSL

は第12病日より80mg/日、第14病日より40mg/日と漸減し、第16病日に中止した。またファビピラビルは第13病日までの13日間の投与で終了とした。その後病状は安定して、PCR検査で陰性化が確認されたために退院となった。

考 察

今回経験した2例は、抗ウイルス薬を投与したが病状が悪化し、比較的早期からステロイドを投与することで重症化することなく回復した。

SARS-CoV-2は、種々の炎症性サイトカインを誘導し、重症例ではそれらがより高値であることが報告されている³⁾。そしてSARS-CoV-2による肺炎の約30%では、症状の出現から約9日でARDSに至っており、急速に病状が悪化することから、サイトカインストームが重症度に関係すると考えられている³⁾。Wuらは、高齢 (65歳以上)、39°C以上の発熱、呼吸困難、好中球増多、低リンパ球数、低アルブミン血症、LDHやフェリチン高値などがARDS進展へのリスクファクターと報告し¹⁰⁾、ARDSに至った患者のなかでmPSL投与群が非投与群と比較して死亡率の減少に寄与したと報告しているが、mPSL投与群の約

Table 1 Summary of cases in which steroids were administered relatively early to COVID-19

Case	Age	Sex	Underlying disease	Smoking history (Pack · Year)	Duration from onset to steroid administration	Respiratory condition at starting steroid	Coadministered anti viral drug	Administered steroid, dose and duration	Outcome
authorless ⁶⁾	90s	F	HTN, CHF, AF	NA	8 days	5L/min	no use	steroid pulse (details unknown)	dead
Takayanagi-1 ⁷⁾	70s	F	pituitary tumor, epilepsy	never	3 days	0.5L/min	no use	HDC 100 mg (duration unknown)	dead
Takayanagi-2 ⁷⁾	80s	F	DM, BA	never	5 days	room air	no use	PSL 40 mg (duration unknown)	NA
Okumura ⁷⁾	70s	M	BA, DM, HTN, CKD, chronic hepatitis B	50	8 days	FiO ₂ 30%	CIC, LPV/r	mPSL 80 mg × 2 days	aggravated
authorless ⁷⁾	70s	M	RA	34.5	9 days	HFNC	no use	mPSL 500 mg × 3 days	aggravated
Deura-1 ⁷⁾	70s	M	colon cancer, pancreatitis, urothelial carcinoma, glaucoma	0	8 days	room air	baloxavir marboxil	mPSL 500 mg × 3 days (day8-10)	improved
Deura-2 ⁷⁾	70s	F	DM, fatty liver	0	7 days	room air	baloxavir marboxil	mPSL 500 mg × 3 days (day7-9, day12-14)	improved
Niizuma ⁷⁾	70s	M	cerebral infarction, OSAS, spinal canal stenosis	0	6 days	6L/min	LPV/r	HDC 200 mg × 1 day	improved
Kosaka-1 ⁷⁾	80s	M	HTN	58	7 days, 16 days (readministration)	HFNC	LPV/r	mPSL 80 mg × 3 days → 40 mg × 3 days, readministered mPSL 40 mg/day on 16th day, gradually decrease the dose of mPSL and finish	improved
Kosaka-2 ⁷⁾	60s	M	stomach cancer	0	9 days	2L/min	LPV/r	Started from mPSL 80 mg, gradually decrease the dose of mPSL and finish in 1 month.	improved
Shinoda ⁷⁾	30s	M	none	0	10 days	room air	favipiravir	mPSL 80 mg × 3 days, mPSL 40 mg × 3 days	improved
Yamamoto ⁷⁾	60s	M	COPD, HTN, HU	45	8 days	1L/min	CIC, HCQ, favipiravir	PSL 40 mg × 5 days (aggravated) → mPSL 125 mg × 8 days	improved
Harada ⁷⁾	80s	M	AF	30	13 days	15L/min	CIC	mPSL 500 mg × 3 days → PSL 40 mg 4 weeks	improved
Ota ⁷⁾	30s	M	HL, BA	0	12 days	3L/min	CIC, favipiravir	mPSL 1,000 mg × 3 days → 125 mg × 2 days → 62.5 mg × 2 days	improved
Minami-1 ⁷⁾	40s	M	NA	NA	11 days	7L/min	HCQ	PSL 70 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 35 mg × 3 days	improved
Minami-2 ⁷⁾	40s	M	NA	NA	12 days	6L/min	HCQ	PSL 70 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 35 mg × 3 days	improved
Minami-3 ⁷⁾	50s	M	NA	NA	12 days	5L/min	HCQ	PSL 80 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 40 mg × 3 days	improved
Minami-4 ⁷⁾	60s	F	NA	NA	16 days	4L/min	HCQ	PSL 60 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 30 mg × 3 days	improved
Minami-5 ⁷⁾	70s	M	NA	NA	13 days	4L/min	HCQ	PSL 70 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 35 mg × 3 days	improved
Minami-6 ⁷⁾	80s	F	NA	NA	10 days	5L/min	HCQ	PSL 60 mg (1 mg/kg) × 3 days → PSL 30 mg × 3 days	improved
Tamura ⁷⁾	60s	M	HTN, HU	NA	22 days	7L/min	LPV/r, HCQ, CIC	HDC 250 mg × 7 days (aggravated) → mPSL 1 g × 3 days	improved
Nakura ⁷⁾	60s	M	HTN	NA	11 days	15L/min	LPV/r	mPSL 1,000 mg × 3 days	improved
Izumi ⁷⁾	60s	M	none	NA	11 days	5L/min	no use	mPSL 1,000 mg × 3 days → 80 mg → 40 mg → 20 mg → 10 mg (2 days, respectively)	improved
Our case-1	60s	M	none	0	8 days	4L/min	CIC, favipiravir	PSL 60 mg × 4 days → 40 mg → 20 mg (3 days, respectively)	improved
Our case-2	80s	F	dementia, OB, CKD	0.6	7 days	room air	CIC, favipiravir	mPSL 125 mg × 5 days → 80 mg → 40 mg (2 days, respectively)	improved

F: female, M: male, HTN: hypertension, CHF: chronic heart failure, AF: atrial fibrillation, DM: diabetes mellitus, BA: bronchial asthma, CKD: chronic kidney disease, RA: rheumatoid arthritis, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, HU: hyperuricemia, HL: hyperlipidemia, OB: overactive bladder, HFNC: high flow nasal cannula, CIC: ciclesonide, LPV/r: lopinavir/ritonavir, HCQ: hydroxychloroquine, HDC: hydrocortisone, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, NA: not available.

半数は死亡している¹⁰⁾。そのため、ARDSに至る前に炎症やサイトカイン産生を抑制する治療が必要と考えられる。今回我々が経験した2例は、上記リスクファクターを複数満たし、酸素化の悪化、炎症反応の上昇を認め、特に症例1では経時的に胸部CTでの陰影が悪化した。ARDSへの進展が危惧されたためにステロイドの投与を行い、2例とも重症化することなく軽快した。

日本呼吸器学会および日本感染症学会のホームページに掲載がある症例報告のうち、気管挿管後にステロイドの投与を行った症例や基礎疾患に対しステロイドを使用中で、COVID-19の治療のために投与内容や投与量を変更していない症例は除き、ステロイドを投与した症例と我々が報告した2例をまとめた (Table 1)⁶⁾⁷⁾。厚生労働省から発行されている「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第2版」では、呼吸器症状はなく、SpO₂ ≥ 96% の場合は軽症、息切れ、肺炎所見があり SpO₂ が 93 ~ 96% の場合は中等症 I、SpO₂ ≤ 93% で酸素投与が必要な場合は中等症 II、ICU に入室あるいは人工呼吸器が必要な場合は重症と重症度が定義されている¹¹⁾。25例の重症度の内訳は、軽症が2例、中等症 I が4例、中等症 II が16例、重症が3例であった。使用されているステロイドの種類や投与方法はさまざまであるが、10日以内の使用期間が半数以上であった。有効性に関しては、25例中20例は有効であったが、抗ウイルス薬を併用していない例では病状の悪化を認めており、抗ウイルス薬の併用は必要と考えられた。ステロイドの開始時期は多くの症例が中等症以上で開始しており、症状発現からステロイド開始日までの中央値は10日であった。Fadelらは、入院時に4L以上の酸素投与を必要とする症例もしくは必要酸素量がベースライン時よりも増加した時点で、mPSLを短期的に用いることでARDSへの進展を抑制できたと報告している¹²⁾。また、WangらはmPSL 1~2mg/kg/日 5~7日間の投与群では未投与群に比べ酸素投与期間や入院、ICU滞在期間の短縮および侵襲的人工呼吸管理への進展の割合の減少を認めたと報告している¹³⁾。そしてデキサメサゾン (dexamethasone) の有効性を前向きにみた RECOVERY 試験においても、酸素投与が必要な症例において死亡率を低下させており、特に症状が7日以上持続している症例での有効性が示されている¹⁴⁾。したがってステロイドの開始時期としては、症状が長く持続しており (7日以上)、入院時に呼吸不全があるもしくは呼吸不全が悪化傾向となった時点が好ましいと思われた。

COVID-19において抗ウイルス薬使用下で病状が悪化し、酸素を要する中等症に至った場合や初診時から酸素投与が必要な呼吸不全であった場合、比較的早期かつ短期的なステロイドの投与を考慮する必要がある。

謝辞：COVID-19の診療に献身的に対応されている両病院

のスタッフに厚く御礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
- 2) Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
- 3) Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 4) Rhen T, et al. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
- 5) Russell CD, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473-5.
- 6) 日本呼吸器学会. 新型コロナウイルス感染症に関する対応について.
https://www.jrs.or.jp/modules/covid19/index.php?content_id=2 (accessed on August 13, 2020)
- 7) 日本感染症学会. 新型コロナウイルス感染症 症例報告.
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31 (accessed on August 13, 2020)
- 8) 岩渕敬介, 他. COVID-19肺炎初期~中期にシクレソニド吸入を使用し改善した3例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf (accessed on August 13, 2020)
- 9) 日本感染症学会. COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版 (2020年2月26日).
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf (accessed on August 13, 2020)
- 10) 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* 2020; 180: 934-43.
- 11) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第2版. 2020.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf> (accessed on August 13, 2020)

- 12) Fadel R, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa601.
- 13) Wang Y, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 57.
- 14) Horby P, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

Abstract

Short-term treatment with systemic steroids in moderate coronavirus infectious disease 2019: a case report and review of domestic cases

Kentaro Fukunaga^a, Yasuki Uchida^b, Yasushi Omura^a,
Yuki Yagi^a, Daisuke Kinose^b and Masafumi Yamaguchi^b

^aDepartment of Internal Medicine, Kohka Public Hospital

^bDivision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine,
Shiga University of Medical Science

Effective treatment for coronavirus infectious disease 2019 has not yet been established. Infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 induces hypercytokinemia. Consequently, patients may develop pneumonia and, in severe cases, acute respiratory distress syndrome. Therefore, it is necessary to develop a therapeutic strategy to suppress inflammatory cytokines. Two of our patients showed aggravated symptoms despite the use of antiviral drugs. Short-term treatment with systemic steroids in the moderate phase improved their condition. Similar results have been reported in other cases in Japan and other countries. It is necessary to consider short-term treatment with systemic steroids along with antiviral drugs in the event of poor response to antiviral drugs and hypoxia.