



特別寄稿

新型コロナウイルス関連肺炎重症化への
対処について

福島 雅典 川本 篤彦 周 玠

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター

Critical points of early detection and early intervention
in the management of COVID-19

Masanori Fukushima Atsuhiko Kawamoto Bin Zhou

Translational Research Center for Medical Innovation,
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe, Japan

抄録

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による死亡率を低下させるためには、急性肺傷害 (ALI) / 急性呼吸促迫症候群 (ARDS) のハイリスク患者の管理に関する国内ガイドラインの整備が必須である。中国・台湾で最近発行されたガイドラインによれば、ALI/ARDSの重要な病態生理学的トリガーとして急性間質性肺炎 (AIP) の発症が重要である。本稿では、AIPの早期診断および早期介入のためのアルゴリズムを示す。COVID-19に対する新たな薬物・治療法を開発するには、注意深くデザインされた臨床試験による有効性・安全性の検証が不可欠である。

キーワード

新型コロナウイルス, COVID-19, 重症化, 急性肺傷害, ARDS

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48(1) : 151-6.

1. はじめに

今、喫緊に必要なのは重症化への対処に係る診療ガイドラインです。日本は現場で必須の治療ガイドラインを未だに作成できていません。そこで私共は、中国（日本語版）、台湾（日本語版）、WHO（英語）の診療ガイドライン、上海エキスパート・コンセンサスを公開しています（URL: <https://www.tri-kobe.org/pickup/detail/id=361>）。以下、新型コロナウイルス関連肺炎の治療上のポイントとして重症化し得る患者さんの早期診断と早期介入について記します。

2. 病理発生の理解

現時点で最大の問題は、急性肺傷害（ALI）／急性間質性肺炎（AIP）¹⁾ および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）²⁾ の知識、経験のないまたは乏しい医師、看護師らが対応している、せざるを得ないという現実です。一人一人のALI/AIPの経過、病勢を十分には把握できないこと、そして病理過程をよく知らないこと、また不明な点が多いこと。従って、治療のアルゴリズムが頭に浮かばないことです。

重症化に対しては、まず病理病態を理解しておかなければなりません。日本内科学会誌に発表されている急性肺損傷／急性呼吸窮迫症候群、診断と治療の進歩、平成23年特集での福田による病態と病理形態³⁾はこの疾患の理解に大変参考になり、中国のガイドラインの中の肺病理の記述の理解に役に立ちます。

かつて肺がんの分子標的薬ゲフィニチブ（イレッサ[®]）によって、重篤な副作用として約7,000人が亡くなりました。突然、ALI/AIPを起こして、知識のない、経験したことのない医師には対応不能でした。第3病日までに対処しないと、悪化して人工呼吸器を必要とする確率が高まります。

3. 重症化し得る患者さんの早期診断

重症化し得る患者さんの早期診断と重症化の防止、重症患者さんに対する治療に関する現時点でのアルゴリズムのポイントは以下の通りです。

①疲労感ないし倦怠感、異常なだるさを見落とさない。

新型コロナウイルスPCR検査陽性、あるいは発熱を訴える患者さんで、倦怠感が強い、すなわち動きたくない、疲労感が強い、動くとき非常にしんどい、息切れ、動悸を感じる、呼吸数増加がある、あるいは胸の息苦しさを感ずる等の訴えのある患者さん、血液検査でリンパ球数・血小板数の減少が認められる、または微熱程度、ないし熱はないが、これまで何ともなかったのに急に、倦怠感、疲労感、動くときしんどい等、同様な症状のある患者さんについても「様子をみましょう」は禁忌です。

②血中酸素飽和度の測定

①に該当する患者さんに対しては即座にパルスオキシメーターで血中の酸素飽和度を測定しなければなりません。これは医師の義務です。もし可能であれば、連続的なSpO₂のモニタリングが推奨されます。

③血中酸素飽和度の低下のある患者さんに対する酸素吸入の開始と新型コロナウイルス肺炎の画像診断

血中酸素濃度の低下は、すでに肺炎が急速に拡大しつつある証拠です。すぐに酸素吸入を開始して、CT撮影をする必要があります。

4. 重症化を防止するための早期介入

i) グルココルチコイドの投与

新型コロナウイルス関連肺炎の病理発生はALI/AIPと酷似しています。ALI/AIPの治療にはグルココルチコイドが一般的に使用されていますが、その効果は確立していません¹⁾。実際、新型コロナ肺炎に対するグルココルチコイドの投与は意見が分かれています⁴⁾。台湾のガイドラインと中国のガイドラインには相反する指示が記されています。台湾のガイドラインは、現時点では決定的なエビデンスは無いことから、その使用には否定的です。一方、中国のガイドラインでは、エキスパート・コンセンサス^{5, 6)}によるグルココルチコイド使用の原則について、述べています。その根拠論文⁷⁾の著者らは、新型コロナウイルス関連肺炎に対するグルココルチコイドの臨床効果について、SARS感染患者のレトロスペクティブ研究とインフルエンザA (H1N1) によるウイルス性肺炎のプロスペクティブ・コホート研究から肯定的に見ており、最終的な結論を出すには、精度の高い臨床試験が必要であるとしています。

グルココルチコイドについては、現場の医師の思い込みや、恣意的な判断による使用はすべきではありません。使用の際には、まず上記の中国のガイドラインに従った使用法を適用してみて、プロスペクティブに臨床効果を厳格に評価することが望ましいです。すでに日本でも非常に多くの患者さんが治療されていることから、現場の医師の判断で、グルココルチコイドが使用された患者さんについて、早急にレトロスペクティブにその効果を解析することが必要です。このようなアプローチは臨床科学の大原則です。直ちに行わねばなりません。

上海エキスパート・コンセンサスでは挿管またはECMOの補助によって患者さんが有効血中酸素濃度を維持できる場合はグルココルチコイドを停止することが提案されています。重症化しない場合には漸減します。グルココルチコイドの投与で症状が軽快したからといって油断してはいけません。患者さんの有効血中酸素濃度が維持できない場合は挿管、ECMOに移行する手立てを講じなければなりません。

ii) タンパク質分解酵素阻害薬治療

全身性炎症反応症候群に伴うALIの改善に適応のあるタンパク質分解酵素阻害薬シベレスタットが中国でCOVID-19 ARDSに対して承認されました。その投与が推奨されます⁸⁾。

iii) トシリズマブの使用

血中のIL-6値が上昇している患者さんには、中国診療ガイドラインでは、トシリズマブの投与が推奨されています。トシリズマブは、サイトカインストームを一定程度抑える効果が報告されています⁹⁾。

5. まとめ

治療のポイントは早期に血中酸素濃度低下をパルスオキシメーターで診断し、CT撮影を行ってALI/AIPの診断を確定し、周到的治療を開始することです。薬物療法としてはO₂吸入、少～中等量のグルココルチコイド、トシリズマブおよびシベレスタット等が使用されますが、最適なアルゴリズムはまだ確立していません。最適な診療法の確立に向けて周到的デザインおよび臨床試験が不可欠です。

謝 辞

本稿作成にあたり、福島健太郎先生（大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学）の有益な助言、大倉愛氏（公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター）の協力を感謝します。

利益相反

本稿の内容と関連して開示すべき利益相反はない。

付 記

本稿は下記の医療イノベーション推進センター（TRI）の新型コロナウイルス感染症特設ページにおいて2020年4月9日先行公開された。「臨床評価」web-siteでは査読前原稿として公表し、印刷体刊行時に更新される可能性がある。

TRI新型コロナウイルス感染症特設ページ：

<https://www.tri-kobe.org/pickup/detail/id=361>

参考文献

- 1) MSD マニュアル プロフェッショナル版 急性間質性肺炎
<https://www.msmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル/05-肺疾患/間質性肺疾患/急性間質性肺炎>
- 2) MSD マニュアル プロフェッショナル版 急性低酸素血症性呼吸不全 (AHRF, ARDS)
<https://www.msmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル/21-救命医療/呼吸不全および機械的人工換気/急性低酸素血症性呼吸不全>
- 3) 特集 急性肺損傷/急性呼吸窮迫症候群 (ALI/ARDS)：診断と治療の進歩. トピックス I 病因と病態 4. 病態と病理形態.
福田悠.
日本内科学会雑誌 第100巻 第6号 平成23年6月10日. 1536-1540
- 4) Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.
Clark D Russel, Jonathan E Millar, J Kenneth Baillie.
Comment. Lancet Vol 395 February 15, 2020. 473-475.
- 5) 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议
赵建平, 胡轶, 杜荣辉, 程真顺, 金阳, 周敏, 张静, 瞿介明, 曹彬
中华结核和呼吸杂志 2020年3月第43卷第3期
Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia
Zhao Jianping, Hu Yi, Du Ronghui, Chen Zhenshun, Jin Yang, Zhou Min, Zhang Jing, Qu Jieming, Cao Bin
Chin J Tuberc Respir Dis, March 2020, Vol. 43, No. 3
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008
- 6) Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia.
Wei Zhou, Yisi Liu, Dongdong Tian, Cheng Wang, Sa Wang, Jing Cheng, Ming Hu, Minghao Fang, Yue Gao
Letter. Signal transduction and targeted therapy. (2020) 5:18.
- 7) On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.
Lianhan Shang, Jianping Zhao, Yi Hu, Ronghui Du, Bin Cao.
Correspondence. Lancet Vol 395 February 29, 2020. 683-684.
- 8) Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a

meta-analysis of randomized controlled trials

Shenglan Pu, Daoxin Wang, Daishun Liu, Yan Zhao, Di Qi, Jing He, Guoqi Zhou

BMC Pulm Med. 2017; 17: 148. Published online 2017 Nov 21. doi: 10.1186/s12890-017-0498-z

PMCID: PMC5699178

9) Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, Haiming Wei.

chinaXiv:202003.00026v1.

(投稿日：2020年4月8日)

(Preprint, ver. 1.0公表日：2020年4月20日)

(受理日：2020年5月28日)

(公表日：2020年6月15日)

Critical points of early detection and early intervention in the management of COVID-19

Masanori Fukushima Atsuhiko Kawamoto Bin Zhou

Translational Research Center for Medical Innovation,
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe, Japan

Abstract

To reduce the mortality in patients suffering COVID-19, it is essential to urgently establish the clinical guideline in Japan for the management of high-risk patients with acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). Based on recently published guidelines from China and Taiwan, we need to realize the importance of acute interstitial pneumonitis (AIP) as a key pathophysiological trigger of ALI/ARDS. Precise strategies for early detection and therapeutic intervention of AIP in such high-risk patients are suggested in this article. It is critical to evaluate the clinical usefulness of any novel drugs/therapies for COVID-19 by performing carefully designed clinical trials.

Key words

SARS-Cov-2, new coronavirus, COVID-19, acute lung injury, ARDS