

新型コロナウイルス感染症：関連記事の紹介と解説 (2；文献(9)訂正版)

2020年3月3日 (12日文献訂正)

神戸大学医学部附属病院 感染制御部 宮良高維

NEJM, JAMA, Lancet, BMJ の様な一流紙が新型コロナウイルス肺炎について、中国の現場の医師達からの投稿を迅速に掲載し、free download を可能として一般に情報を公開しています。この文献紹介でも本感染症に関するリスクコミュニケーション目的で解説を加えて提示しています。また、前回の文献5 (CDCの感染対策暫定ガイドライン 2月21日版) からは、タイトルに新型コロナウイルスの正式名称「SARS-Cov-2」が使用されています。これは、2003年に流行した SARS-Cov と遺伝子配列が79%以上共通しており、中東呼吸器症候群の原因ウイルス (MERS-Cov；共通部分が50%程度) よりも、近縁と考えられることが命名の理由の様です。

今回は、武漢市からの138例、浙江省からの62例の臨床像の追加と、明るいNewsとして昨日(3月2日)公開された神奈川県でクルーズ船の乗客を引き受けた病院から、気管支喘息治療用の吸入ステロイド治療薬シクレソニド (オルベスコ®) の使用後、良好な結果を得た3例の報告についても紹介します。

1. 臨床症状と所見、中国の4報告の比較：

表1は、前回ご紹介した文献2と3にさらに2件の報告から臨床像を抜粋し、比較したものです。共にわが国のSARS-Cov-2感染者とは異なり、肺炎を発症した方を中心とした報告ですが、大半で発熱があり(発熱の程度の記載がある文献2と5では、37.3°Cを超える)、高率に咳嗽を伴っています。

*文献6 (Wang Dら；JAMA, 2月7日号、武漢大学病院の138例)

*文献7 (Xuら；BMJ, 2月13日号、浙江省7病院の62例)

文献6のFigure 2では、白血球数、好中球数、リンパ球数、D-dimer、BUN、Crの生存例と死亡例に分けた経過グラフが示されており、実臨床で重症例を診る際にも参考になると思います。また文献7は、武漢以外の都市からの初めての症例集積報告で、概要は以下の通りです。

- ・2020年1月10日～26日までに浙江省の7つの三次医療機関医に入院した検査確定62例の報告。
- ・武漢市の華南海鮮市場との接触歴がある症例はなく、ヒト・ヒト感染例のみである。
- ・浙江省では、covid-19のアウトブレイク後にSARS-Cov-2感染を疑う症例に専門に診る発熱外来を設置するなど厳密な感染対策を開始していた。
- ・浙江省で確認された症例の臨床像は、武漢からの症例報告と比較すると軽症である。
- ・入院時に息切れがあったのは、2例(3%)のみで、ARDSとなって、ICU管理となった症例も1例のみと少なく、投稿時点(2月8日頃?)での死亡例は無い。

武漢からの報告症例と比較すると浙江省からの報告症例の症状が軽症である理由について、著者らは、メディアと行政側の方針として、「熱、咳、喀痰、その他の上気道症状がある場合は、早い段階で受診する様に勧めた」ことをまず挙げています。62例中、2例(3%)のみが入院時に息切れの症状があり、ARDSでICU管理となった症例も1例のみと少ない結果でした。これは、わが国のcovid-19感染者よりも軽症例が多い結果です。また著者らは、中東呼吸器症候群(MERS)の伝播で報告された、二次感染例は死亡率が40%から20%に低下していたという報告を2報挙げ、二次感染例であることが軽症化の可能性要因

として考察しています。しかし、武漢からの3報告も大半がヒト・ヒト感染例と考えられますので、受診タイミングが早かったことが、軽症例中心の報告となった可能性が高いのではないかと考えています。

表 1. 中国からの臨床像報告についての抜粋

	Huang C ら (武漢；41 例) 文献 2	Chen N ら (武漢；99 例) 文献 3	Wang D ら (武漢；138 例) 文献 6	Xu X-W ら (浙江省；62 例) 文献 7
発熱	98% (37.3°C以上)	83%	98.6%	77% (37.3°C以上)
咳	76%	81%	59.4% (dry)	81%
息切れ	55%	31%	31.2%	3% (2 例)
喀痰	28%		26.8%	56%
血痰	5%			3%
筋肉痛・倦怠感	44%	11%	34.8%・69.6%	52%
意識障害		9%		
頭痛	8%	8%	6.5%	34%
咽頭痛		5%	17.4%	
鼻汁		4%		
胸痛		2%		
食思不振			39.9%	
下痢	3%	2%	10.1%	8%
悪心・嘔吐		1%	10.1%・3.6%	
めまい			9.4%	
症状、症候が一つ以上		90%		
両側性肺炎	98%	75%	100%	84% (肺炎 98%)
酸素補充療法	66%	75%	76.8%	記載なし
人工呼吸管理	29%	17%	23.2%	2% (1 例)
ECMO	5%	3%	2.9%	
持続透析	7%	9%	1.45%	
抗菌薬治療	100%	70%		45%
抗真菌薬治療		15%		
抗ウイルス治療	93%	75%	89.9%	89% (含む IFN-α 吸入)
副腎皮質ステロイド	22%	19%	44.9%	26%
免疫グロブリン静注		27%		26%
退院	68%	31%	34.1% (2/3 迄)	2%
死亡	15%	11%	4.3% (2/3 迄)	0 例

2. 治療:

1) **文献7:** この浙江省からの報告では、抗ウイルス治療として IFN- α 吸入療法が単独あるいは、他の抗ウイルス薬 (抗 HIV 薬の Lopinavir/ritonavir 等) と併用されています。この治療法は、中国において小児の上気道ウイルス感染症に対して、治験的に試行されているもののようです。しかし、G-CSF などの蛋白製剤を取り扱った経験がある方であれば、ご存じだと思いますが、攪拌などで泡が立つと蛋白分子は界面で失活することから、泡立ってない様な攪拌が勧められています。蛋白分子を含む溶液を超音波ネブライザーなどで細かい水滴粒子とすると、界面の面積が著増しますので、実際の力価がどの程度まで保たれているか、難しいところかもしれません。

2) **文献8 (岩淵ら; オルベスコ®吸入で肺炎が改善した3例、日本感染症学会 HP, 3月2日公開)**

わが国で、クルーズ船から8名の患者を引き受けた神奈川県感染症指定医療機関 (神奈川県立足柄上病院) で、2月20日より 酸素化不良・CTで肺炎を認めた3症例に対して、気管支喘息の治療薬であるオルベスコ®(シクレソニド)の吸入を行うことで、良好な結果が得られた という報告が、日本感染症学会のHPで公開されました。これは、国立感染症研究所村山庁舎のコロナウイルス研究所から、本吸入薬がコロナウイルスに対して強い抗ウイルス活性を有するという情報提供があり、試行したとのこと です。その場合の投与量は、通常の 200 μ g 吸入 \times 2回/1日よりも倍量の吸入で、14日間継続が勧められています。また、現時点では3例のみの preliminary なデータですので、本薬を使用した治療に関する他施設共同研究のプロトコールを作成中とのことです。

これまでの Covid-19 肺炎症例の報告 (文献2, 3, 6, 7) では、主に ARDS に対して副腎皮質ステロイドの全身投与がかなりの症例に対して行われています (有効な治療薬が無い中での苦しい選択だと思いますので、よく理解できます) が、過去の SARS 症例に対する副腎皮質ステロイド全身投与の経験に関するコメント (文献9) では、ウイルス血症を誘発する、ウイルス排出の遅延が見られる、90日死亡率で差が無かった、その他の合併症の発生などで投与が支持されないとされています。ただ、文献8のシクレソニドについては、全身投与ではなく、気道内局所投与であることと、単にステロイドによる抗炎症作用のみを期待して使用されているわけではなく、詳細は不明ですが、直接の抗ウイルス活性があるとのことなので、その効果が期待されます。

また、この文献8中には、胸部CTの変化も質の高い画像で記載されていますので、実際の臨床例を診療する際にも参考になると考えられます。

3) **文献10 (日本感染症学会; COVID-19に対する抗ウイルス薬治療の考え方 第1版)**

文献6内でも症例1では、*in vitro* 試験と動物モデルで MERS-CoV に有効であったロピナビルを含む薬剤であるロピナビル・リトナビルの合剤 (商品名; カレトラ) が使用されましたが、副作用と考えられる食思不振などで本薬が中止され、シクレソニドに変更されています。この文献の中では、カレトラに加えて、わが国でも新型インフルエンザ用に備蓄されているファビピラビル (アビガン®) を使用する際の用法用量、注意点も記載されています。

4) その他のわが国からの症例報告 (11~13)

国立国際医療センターからの3例の報告(文献11;日本感染症学会;2月5日公開版)では、最後のページに実際の診療に用いている防護具を着用した医師の写真も掲載されています。東京都保健医療公社豊島病院からの4例(文献12;同2月25日公開)、市中肺炎の1例(文献13;施設名、著者共に匿名、同3月2日公開)などが邦文で紹介されていますので、参考にしてください。

これまでに紹介した文献も含めて(文献番号太字は今回紹介分)

- (1) Li Q et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- (2) Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- (3) Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- (4) Shi H et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis, doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- (5) Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) or Persons Under Investigation for COVID-19 in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>
- (6) Wang D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China
- (7) Xu X, W et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020, doi: 10.1136/bmj.m606
- (8) 岩淵ら. 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. (日本感染症学会HP; 3月2日公開) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200302_02.pdf
- (9) Lassel CD et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury February 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- (10) 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(日本感染症学会 HP; 2月26日公開) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf
- (11) 中村ら. 当院における新型コロナウイルス(2019-nCoV)感染症患者 3例の報告(日本感染症学会 HP; 2月5日公開) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/2019ncov_casereport_200205.pdf
- (12) 佐野ら. 酸素投与が必要となった Coronavirus Disease 2019(COVID-19) 4症例の経過報告. (日本感染症学会 HP; 2月25日公開) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19casereport_200225.pdf
- (13) 匿名. COVID-19 と判明した市中肺炎の一例. (日本感染症学会 HP; 3月2日公開) http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200302.pdf