

## 新型コロナウイルス関連肺炎におけるグルココルチコイド使用の提案

趙建平<sup>1</sup> 胡軼<sup>2</sup> 杜榮輝<sup>3</sup> 程真順<sup>4</sup> 金陽<sup>5</sup> 周敏<sup>6</sup> 張靜<sup>7</sup> 瞿介明<sup>6</sup> 曹彬<sup>8</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸器・重症医学科、武漢430030。<sup>2</sup>武漢市中心医院呼吸器・重症医学科 430014。<sup>3</sup>武漢市肺科医院呼吸器・重症医学科 430030。<sup>4</sup>武漢大学中南医院呼吸器・重症医学科 430071。<sup>5</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸器・重症医学科、武漢430022。<sup>6</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸器・重症医学科 200025。<sup>7</sup>復旦大学附属中山医院呼吸器・重症医学科、上海200032。<sup>8</sup>日中友好病院呼吸中心中国医学科学呼吸病学研究院呼吸疾病国家臨床研究中心、北京100029。連絡先：曹彬、Email raobin\_ben@163.com。瞿介明、Email : jmqu0906@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008

2019年12月、武漢において原因不明の肺炎患者が相次いで報告され、その後の調査によって、2019 新型コロナウイルス（2019-nCoV）によるものであることが明らかになった。新型コロナウイルス関連肺炎は既に中国全土に拡大し、2020年2月6日現在、計31,161名の確定例が報告されている。新興感染症の大規模な出現は、疾病管理に突き付けられた非常に厳しい課題であり、臨床診療の基準を設けるため、国家衛生健康委員会は、「新型コロナウイルス肺炎の診療ガイドライン」を直ちに策定し、現在、試行第5版まで改訂されている。

ウイルス性肺炎にグルココルチコイドを使用すべきかについては、現在、議論が分かれている。コクランレビューにおいては、グルココルチコイドは、重症の市中肺炎患者の致死率を引き下げることができる<sup>①</sup>。コロナウイルス感染症としては、2003年に重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome, SARS）が流行した際、グルココルチコイドは、重症患者に幅広く使用されたことがあり、後ろ向きコホート研究では、グルココルチコイドは、致死率を引き下げ、入院期間を短縮することができる<sup>②</sup>の結果が示された<sup>③</sup>。しかし、グルココルチコイドは、SARS患者の致死率を増加させ、ウイルス不活化時間を延ばすこともあるとする研究もある<sup>④⑤</sup>。中東呼吸器症候群（Middle East respiratory syndrome, MERS）の患者においても、グルココルチコイドの使用は議論が分かれている<sup>⑥</sup>。また、複数の観察試験において、ホルモン剤はインフルエンザ肺炎の致死率を上昇させるおそれがある<sup>⑦</sup>の結果が示されている<sup>⑧</sup>。最近、Lancetに発表された論文においても、新型コロナウイルス関連肺炎の患者にグルココルチコイドを投与することには懐疑的である<sup>⑨</sup>。したがって、新型コロナウイルス関連肺炎に対して、グルココルチ

コイドは慎重に投与し、適応症と用量を厳格に把握する必要がある。

臨床におけるホルモン剤の使用に基準を設けるため、国家衛生健康委員会が作成した「新型コロナウイルス肺炎の診療ガイドライン」の補足として、次の提案を行うものである。

1、原則。（1）グルココルチコイドは慎重に投与し、解熱を目的としたグルココルチコイドの使用を固く禁ずる。（2）新型コロナウイルスに感染する前に、自己免疫性疾患、ネフローゼ症候群、気管支喘息等の基礎疾患のため、既に定期的にグルココルチコイドを使用している患者については、専門医が対診した後、引き続き使用することができる。グルココルチコイドの用量は、患者の基礎疾患と感染の重症度に応じて、個別に検討しなければならない。（3）新型コロナウイルスに感染する前に、様々な原因（睡眠呼吸障害、慢性肺高血圧症、間質性肺炎、じん肺等）により、既に低酸素血症が認められる場合、グルココルチコイドの適応症であるかは、より厳格に検討しなければならない。

2、適応症（次の4項目の全てに該当しなければならない）。（1）成人（18歳以上）。（2）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査または血清抗体検査の結果、新型コロナウイルスの感染が確認された患者。（3）症状（発熱、咳またはその他の該当する感染症状）が発生してから10日以内であり、画像診断の結果、肺炎が確認され、かつ急速に進行している。（4）安静時に酸素吸入していないとき、患者の血中酸素飽和度（SPO<sub>2</sub>）が93%以下であるか、または呼吸促進（呼吸頻度 $\geq 30$ 回/min）もしくは酸素化指数が300 mmHg以下である。

3、以下の各号に該当する場合、慎重に使用する。（1）薬物の経口投与またはインシュリン治療を受けている糖尿病患者。（2）既知のメチルプレドニゾロ

ン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾンまたはその他の賦形剤に対するアレルギー症状。(3) 難治性高血圧。(4) てんかんまたはせん妄の状態。(5) 緑内障。(6) 既知の直近3か月以内の活動性消化管出血。(7) 既知の改善が難しい低カリウム血症。

(8) 既知の続発性細菌性感染症または真菌感染症。(9) 既知の免疫抑制状態(化学療法、放射線療法または術後1か月以内、HIV感染)。(10) 重篤なリンパ球減少症(末梢血リンパ球の絶対数 $<300/\mu\text{l}$ )。

4、用法、用量およびクール (1) 体重が80 kg未満の患者：1日目は、メチルプレドニゾロン 20 mgを1日2回投与する。2日目以降は、体温が38度未満である場合、メチルプレドニゾロン20 mgを1日2回投与し、6日間継続する。期間中、1日でも体温が38度以上に達した場合、用量を40 mg/回に増量し、1日2回投与する。(2) 体重が80 kg以上の患者：1日目は、メチルプレドニゾロン 40 mgを1日2回投与する。2日目以降は、体温が38度未満である場合、メチルプレドニゾロン40 mgを1日2回投与し、6日間継続する。期間中、1日でも体温が38度以上に達した場合、用量を60~80 mg/回に増加し、1日2回投与する。

投与方法：医師が症状に応じて判断し、静脈から点滴することが望ましい。症状によっては、段階的に経口投与に移行させることができる。

利益相反：全ての作者について、本研究における利益相反は存在しない。

#### 参考文献

- [1] Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017(12). DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.
- [2] Chen R, Tang X, Tan Y, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441.
- [3] Auyeung TW, Lee JSW, Lai WK, et al. The use of

corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study[J]. *J Infection*, 2005, 51(2): 98-102. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.09.008.

- [4] Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients[J]. *J Clin Virology*, 2004, 31(4): 304-309. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.07.006.
- [5] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome[J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2018, 197(6): 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- [6] Alfaraaj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, et al. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: a cohort study[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019, 29: 48-50. DOI: 10.1016/j.tmaid.2019.03.004.
- [7] Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study[J]. *Inte Care Med*, 2018, 44(9): 1470-1482. DOI: 10.1007/s00134-018-5332-4.
- [8] Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(6): e318-328. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001616.
- [9] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.

(受付日：2020-02-06)

(本文編集：呂小東)

・速報・

レムデシビルによる新型コロナウイルス関連肺炎患者の治療に関する臨床試験が武漢で始まる

2019年12月、新型コロナウイルス (2019-nCoV) 関連肺炎患者が報告された後、短期間のうちに複数の省に感染が急速に拡大し、中国に極めて大きな影響を及ぼした。今も尚、有効な抗コロナウイルス薬は上市されていない。レムデシビル (Remdesivir, GS-5734) は、現在、2019-nCoV感染症の治療における最も潜在力を有する薬剤の一つであり、米国のギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences, Inc.) が開発したものであるが、上市の許可・承認は取得していない。この薬品は、一種の核酸前駆体型の広域スペクトル抗ウイルス薬であり、既にエボラウイルス感染症の第III相臨床試験を完了しており、人体に対する安全性が初歩的に確認されている。前期の動物実験の結果、レム

デシビルによって中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) に感染させたマウスの肺組織のウイルスカ価を低下させることが実証され、細胞レベルで2019-nCoVの複製を抑制できることが確認されている。その臨床治療の効果と安全性については、慎重な科学的評価が待たれる。

レムデシビルを使用した新型コロナウイルス関連肺炎患者の治療に関する第III相臨床試験は、2020年2月5日、既に武漢で開始されており、日中友好病院と中国医学科学院薬物研究所が中心となって治験デザインを行うと共に、杭州泰格が治験監査を実施し、武漢市金銀潭医院や武漢中心医院等、多施設共同のプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験として行われている。臨床試験は、新型コロナウイルス感染症の成人入院患者を対象として、軽度から中等度

の肺炎患者と重症患者に対して、レムデシビルの治療効果と安全性を評価するという2つの部分から成る（臨床試験の登録番号は、NCT04252664とNCT04257656である）。

この臨床試験は、日中友好病院臨床試験倫理委員会による審査を通過し、各参加施設の倫理委員会の審査を経て、承認を取得したものである。

被験薬群の患者に対しては、1日目の用量をレムデシビル200 mg/50 ml（静脈点滴）とし、その後、9日間連続でレムデシビル100 mg/50 ml（1日1回、静脈点滴）を投与し、合計10日間の治療コースとする。対照薬群の患者については、同じ用量のプラセボを静脈点滴する。レムデシビルとプラセボの投与を除き、両群の患者は、いずれも現行のガイドラインに従って、病院における標準治療（standard of care, SOC）を受ける。治験計画において割り付ける被験者は合計761名であり、投与する薬剤は、被験者、医師、投薬を行う看護師に伏せられる。75%の割り付けが完了したとき、非盲検チームが中間解析を実施し、検出力を改めて算出し、独立したデータ安全性モニタリング委員会（data safety and monitoring board, DSMB）に結果を報告する。また、DSMBは、サンプル量を調整する必要があるか否か、または臨床試験を継続するべきか否かの提案を行うため、結果を評価する。

無作為化の割付けが完了した後、被験者には、28日目まで観察と追跡調査を継続し、無作為化の後に臨床的回復に達するまでの時間と臨床的寛解に達するまでの時間を臨床試験のプライマリーエンドポイントとする。この臨床試験は、CAP-China研究者の名義で実施し、電子データ収集システムによってデータ収集し、完了後にデータベースロックを行うと共に、統計解析担当者に引き渡し、データ解析を行う。臨床試験の終了予定日は、2020年4月27日である。

（徐九洋 曹彬）