

2.治療と管理について 2020.04.27 掲載

COVID-19 の小児における systematic review では、重症例は極めて稀とされている¹。現在のところ、先天性心疾患患者の症例報告はないが、特異な血行動態によって心血管系の予備力が低く、ハイリスク症例として、あらかじめ対応を想定すべきである。

1. COVID-19 感染症の管理

呼吸管理、感染拡大予防に加え、血行動態に基づく循環管理も重要と想定される。発熱・呼吸障害は、酸素・エネルギー需要亢進、相対的心筋虚血と収縮低下を引き起こし、循環を増悪させうる。安静・体温管理によりエネルギー・酸素需要の低減を検討する。NSAIDs は二次性臓器障害、イブプロフェンはウイルス受容体が接着する ACE2 を増やす可能性があり²、解熱鎮痛薬はアセトアミノフェンに留める。ACE 阻害薬・ARB も理論的に ACE2 への影響が想定されるが、現在のところ通常量の継続が推奨されている³。

病初期の肺炎は、末梢肺野に留まり、コンプライアンスやガス交換能の異常は少ない。増悪する症例は、肺血管透過性亢進、次いでコンプライアンス・ガス交換効率の低下、呼吸困難を発症し、二次的に無気肺を呈して V/Q ミスマッチが増悪し、最終的に ARDS の病態を形成する⁴。従って、病初期には酸素需要に応じた酸素を投与し、循環呼吸平衡を管理・調整する。非侵襲的換気はエアロゾル放出のリスクがあることを念頭に、6L/min 以上の気道デバイスを使用する場合、陰圧室が推奨される⁵。陥没呼吸や中心静脈圧波形変動は肺コンプライアンス低下を示唆し、ARDS への移行を示唆する。努力呼吸に伴う胸腔内陰圧は肺間質浮腫を増悪させ、肺コンプライアンスは更に低下し悪循環を形成する。従って呼吸困難感と努力呼吸を正しく鑑別し、更に基礎疾患の血行動態を勘案して人工呼吸管理の適応を判断する。気管挿管は専門の医師が行い、感染拡大予防のため、可能な限りバッグマスク換気を避け、挿管後はカフを膨らませて管理する⁵。

人工呼吸管理は肺病変のステージに応じて臨機応変に行う。コンプライアンスが保たれた肺に対する高い胸腔内圧は静脈還流を阻害し、心拍出量が低下する。一方、重症 ARDS では肺保護に主眼を置き、高 PEEP と低 1 回換気量で管理する。不均等換気は酸素飽和度低下・肺損傷と関連するため、圧容積関係をガイドに、beaking のない open lung strategy を選択する⁶。ARDS における筋弛緩薬の有効性は議論がある⁶が、感染予防上の有効性も視野に入れる。体外式膜型人工肺 (ECMO) は慎重な適応判断が求められる⁷。

抜管は、可能な限り陰圧室で、最低限の医療スタッフで行う。感染拡大予防の観点から、非侵襲的換気に頼らない抜管計画を立てる⁸。咳嗽予防にデクスメトミジン等の使用を検討する⁹。

2. COVID-19 感染症の治療

感染初期に増殖したウイルスは気道上皮・樹状細胞・マクロファージで遊走因子やサイトカインを産生する。高ウイルス価と血中炎症性サイトカインは ARDS や多臓器不全、死亡率と関連し、ウイルス価抑制と炎症制御が予後改善に寄与する。現時点で、有効性の高い治療は同定されていない

が、現実的な治療標的として①初期ウイルス価抑制、②免疫調整、③サイトカイン産生抑制、④サイトカイン除去が想定されている^{10,11}。

① 抗ウイルス薬

抗ウイルス薬としてアビガン (Favipiravir: phase 3, 成人, 初日 1800mg×2, 以降 800mg×2、最長 14 日間)、レムデシビル (Remdesivir: phase 3, 成人, 初回 200mg, 以降 100mg 24 時間毎/10 日間)が治験中である。レムデシビルは非 RCT 研究で重症例に対する有効性が報告された¹²。心血管系副作用はないが、肝・腎障害に注意を要する³。抗 HIV 薬のカレトラ (Lopinavir/Ritonavir) は酸素飽和度 94%以下の 18 歳以上重症 COVID-19 に対してランダム化比較試験が行われ、死亡率・回復期間を改善しなかった¹³。レムデシビルやクロロキンの併用を評価する臨床試験が行われている。

② 免疫調整療法 ~ ステロイドとガンマグロブリン製剤

武漢の後方視的検討ではメチルプレドニゾロンが予後改善に寄与した可能性¹⁴が報告され、次いで 1-2mg/kg/day の低用量はウイルス消失を遅延させない¹⁵ことが短報として報告された。重症例を対象にメチルプレドニゾロン 1-2mg/kg/day、3 日間のランダム化比較試験が開始された¹⁶。重症化予防にシクロソニド吸入の有効性を示唆する報告があり、本邦で観察研究が開始されている。現時点で IVIg の有効性は報告がない¹⁷。

③ 抗サイトカイン薬

クロロキン (200mg×3/day)は TNF と IL-6 を阻害し、またウイルス受容体の糖鎖負荷を阻害しウイルス増殖を防ぐ¹⁸。非ランダム化臨床試験で、アジスロマイシン併用 (初回 500mg, 2-5 日目 250mg)はウイルス消失と予後改善に寄与する可能性が示唆された¹⁹。QT 延長の他、CYP2D6 阻害を介する β 遮断薬増強作用に注意を要する³。また、IL-6 のモノクローナル抗体である tocilizumab(初回量 4-8mg/kg、効果不十分例は 12 時間後に同量投与)^{11, 20}も重症化抑制に寄与する可能性が指摘されている。

④ サイトカイン除去～血液浄化療法

血液浄化療法は、ARDS ガイドラインにおいて腎不全を合併した症例以外には推奨されない⁶。有効性を示唆する症例報告もあるが、適応は慎重とすべきである。

現時点でエビデンスレベルの高い治療は存在せず、すべての薬剤が off-label である²¹。対象が元来脆弱な循環特性・臓器特性を持つことを視野にいれ、メリットがデメリットを上回るかを充分考慮し、各施設の適応外使用に関する指針に則って治療にあたる。

参考文献

1. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020.
2. Fang L, Karakiulakis G and Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21.
3. Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchie A, et al. Cardiovascular Considerations in Treating Patients with Coronavirus (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020.
5. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e19.
6. 日本呼吸器学会 日, 日本集中治療学会. ARDS 診療ガイドライン. 2016.
7. MacLaren G, Fisher D and Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA.* 2020.
8. D'Silva DF, McCulloch TJ, Lim JS, et al. Extubation of patients with COVID-19. *Br J Anaesth.* 2020.
9. Tung A, Fergusson NA, Ng N, et al. Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2020.
10. Ye Q, Wang B and Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020.
11. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020.
12. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
13. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
14. Wu C, Chen X, Cai Y, 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.
15. Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020.

16. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
18. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-271.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
20. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020.
21. Alpern JD and Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19-Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020.

(文責: 岩手医科大学 齋木宏文)