

トシリズマブが奏功したアスピリン喘息と 2型糖尿病を合併した COVID-19 の一例

奈路田悠桃* 岡 英明** 梶原浩太郎***
牧野 英記 近藤 陽一****

要 旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に罹患したアスピリン喘息と 2 型糖尿病を合併した肥満患者の一例を報告する。症例は 40 代女性で、入院時は軽症であったが、入院後経時的に肺炎が増悪し、ファビピラビル、デキサメサゾン、レムデシビルに抵抗性であった。アスピリン喘息と糖尿病を合併し呼吸不全に対するステロイドパルス療法は躊躇されたため、トシリズマブ (商品名: アクテムラ) を投与したところ、病状は大きく好転し軽快退院した。ステロイド抵抗例や増量が困難な症例においてトシリズマブの追加投与が治療選択肢となり得ることを示唆する貴重な症例と考え、ここに報告する。

症 例

症 例: 40 代 女性 日本人

主 訴: 発熱, 咳嗽

現病歴: 同居の夫が SARS-CoV-2 PCR 検査陽性となり、濃厚接触者として X-3 日に SARS-CoV-2 PCR 検査を受け陰性であった。X-2 日に咳嗽と発熱が出現し、X-1 日に当院を受診し、SARS-CoV-2 TRC 検査で陽性となり、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診断で X 日に当院に入院した。

既往歴: アスピリン喘息, 2 型糖尿病, 脂肪肝

家族歴: 母 脳梗塞, 心肥大

内服薬: チオトロピウム, モンテルカスト, ボノプラザン, アンブロキシソール, ビランテロール/フ

ルチカゾン

生活歴: 飲酒 なし, 喫煙 なし, アレルギー アスピリン系薬剤 (喉頭狭窄症状), 海外渡航歴 なし

入院時現症: 身長 156 cm, 体重 86 kg, BMI 35.3 kg/m², 意識清明, 血圧 145/100 mmHg, 心拍数 101/分・整, 呼吸数 20/分, 体温 37.7°C, SpO₂ 97% (室内気), 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜貧血・黄染なし, 咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 表在リンパ節腫脹なし, 吸気時軽度笛声音あり, 呼気時 wheeze なし, 心雑音なし, 右下肢疼痛あり

入院時検査所見: 血液検査では D-ダイマー 2.11 μg/mL と上昇, 肝機能が軽度上昇, LDH 235 U/L と軽度上昇, CRP 0.76 mg/dL と軽度上昇を認めたが, リンパ球数やフェリチンは基準範囲内だった (Fig. 1)。胸部 X 線写真 (Fig. 2 a): 特記所見なし, 胸部 CT (Fig. 2 b): 右肺上葉に軽微な炎症を疑う限局したすりガラス影あり。

入院後経過: 来院時の肺炎像は軽微で酸素化の低

[血算]	[生化学]	Fer 88 ng/mL
WBC 4600 /μL	TP 7.2 g/dL	BS 164 mg/dL
RBC 463 万/μL	Alb 3.8 g/dL	eGFR 92.5 mL/min
Hb 13.8 g/dL	T.Bil 0.4 mg/dL	CRP 0.76 mg/dL
Plt 26.7 万/μL	AST 45 U/L	PCT 0.07 ng/mL
	ALT 61 U/L	
	LDH 235 U/L	
[血液分画]	ALP 316 U/L	
Neut 61.1%	γ-GTP 70 U/L	[微生物] 鼻咽頭ぬぐい液
	BUN 8.7 mg/dL	SARS-CoV-2 TRC 陽性
Eos 0.7 %	Cr 0.56 mg/dL	
Mono 9.3 %	Na 136 mEq/L	
Lympho 28.5 %	K 3.4 mEq/L	
	Cl 101 mEq/L	
	cCa 8.8 mg/dL	
[凝固系]		
D-dimer 2.11 μg/mL		

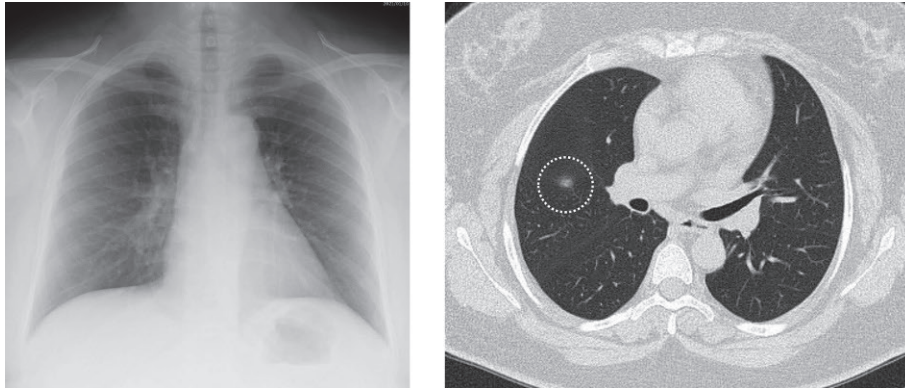
Fig. 1

*松山赤十字病院 臨床研修センター

**松山赤十字病院 腎臓内科

***松山赤十字病院 呼吸器内科

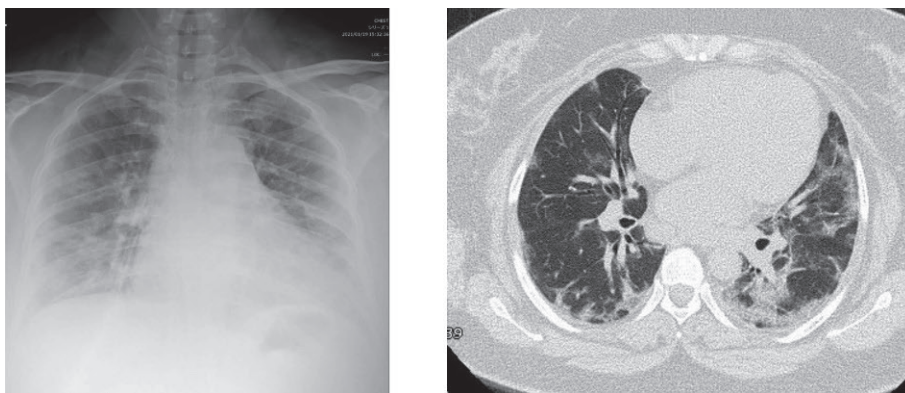
****松山赤十字病院 小児科



a. 胸部 X 線写真

Fig. 2

b. 胸部単純 CT



a. 胸部 X 線写真 (X+7 日)

Fig. 3

b. 胸部単純 CT (X+9 日)

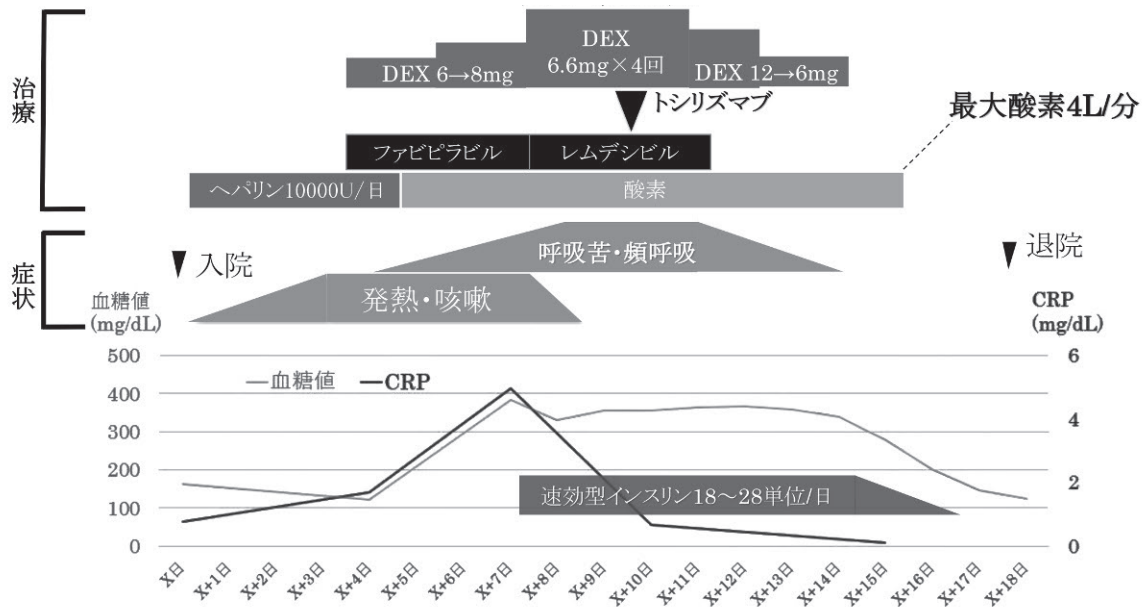


Fig. 4 経過表

下はなく COVID-19 軽症と診断した。D-ダイマー上昇に対して入院日からヘパリンの予防投与を、アスピリン喘息に対してはステロイド/ β_2 刺激薬合剤の吸入を開始した。入院翌日より 38°C を超える高熱が持続するため第4病日にファビピラビルを開始したが、第5病日に呼吸苦が出現し、酸素投与とデキサメサゾン 6 mg の内服を開始した。しかし解熱が得られず胸部 X 線写真 (Fig. 3 a) や胸部 CT (Fig. 3 b) で肺炎所見も悪化するため、第8病日にファビピラビルからレムデシビルに切り替え、デキサメサゾンを 8 mg 内服から 6.6 mg 1日4回の点滴に強化し、更に喘息に対する治療も短時間作用性 β_2 刺激薬と長時間作用性抗コリン薬の吸入を追加した。第9病日には解熱し咳嗽も改善したが、酸素化不良 (最大 4 L/分投与下で SpO_2 96%) は遷延し高血糖 (最高 364 mg/dL) が出現した。更なる治療強化を検討したが、アスピリン喘息と高血糖が存在するため抗炎症治療としてのステロイドパルス療法は躊躇され、適応外使用の同意を得た上で第10病日にトシリズマブ 8 mg/kg (680 mg) を投与したところ、酸素化の悪化は止まり、第12病日より酸素化の急速な改善を認めた。第16病日に酸素とデキサメサゾンを中止し、再燃が無いことを確認後、第19病日に独歩退院した。経過を Fig. 4 に示す。

考 察

今回、アスピリン喘息、肥満、2型糖尿病を合併した COVID-19 患者に対して抗ウイルス薬とデキサメサゾンを投与するも酸素化が悪化するため、トシリズマブを投与し重症化を回避できた1例を経験した。

酸素吸入を要する中等症 II 以上の COVID-19 に対してはデキサメサゾン 6 mg の有効性が示されているが¹⁾、更に進行した症例 (SpO_2 90%未滿かつ CRP 10 mg/dL 以上) に対してメチルプレドニゾン 250 mg という高用量ステロイドを3日間、標準治療に上乘せすることで劇的に死亡率が抑えられた (標準治療群の死亡率 42.9% に対して対照群では 5.9%) とする小規模なランダム化比較試験 (RCT)²⁾ が存在し、重症度に応じた中等量から高用

量ステロイドの有効性はほぼ確立していると言って良い。一方、ステロイド薬の種類に関して、アスピリン喘息を合併している場合はメチルプレドニゾンを含むコハク酸エステル型ステロイドに対して過敏症が誘発されるため、リン酸エステル型ステロイドを選択すべきとされている³⁾。本症例では酸素投与が開始となってからリン酸エステル型であるデキサメサゾン 6 mg 内服を開始し、更にその後体格を考慮して 8 mg 内服まで増量したが酸素化と咳嗽は徐々に悪化し、喘息発作の治療に準じてデキサメサゾン 6.6 mg 点滴を6時間毎まで増量した。それでも酸素必要量が増加していったため、IL-6 阻害薬であるトシリズマブを投与した。

新型コロナウイルスが肺胞のマクロファージや単球、樹状細胞などに感染すると IL-6 などの炎症性サイトカインが分泌される。IL-6 は Cis signaling と Trans signaling の2経路によりサイトカインストームを引き起こすが、IL-6 signaling に対する抗体製剤の一種がトシリズマブであり、このトシリズマブを投与することでサイトカインストームを鎮静化させ、重症化を予防・治療できると推測されている⁴⁾。中国からのメタ解析⁵⁾によると血中 IL-6 濃度と COVID-19 の重症度は相関すると報告されているが、COVID-19 とサイトカインストーム、IL-6 との関与が指摘されて以降、多数の臨床試験が行われてきた。しかしながら 2020年6月にデキサメサゾンに関する RECOVERY 研究¹⁾ が発表される以前の RCT-TCZ-COVID-19 研究⁶⁾ や BACC Bay Tocilizumab 研究⁷⁾ では、標準治療にステロイドが含まれておらず、トシリズマブによる死亡率や重症化率の改善を得られなかった。一方、2021年に入って相次いで発表され、標準治療群の殆どにデキサメサゾンが含まれた RCT である REMAP-CAP 研究⁸⁾ とトシリズマブに関する RECOVERY 研究⁹⁾ ではトシリズマブを主体とする IL-6 阻害薬群で人工呼吸管理からの離脱や死亡率の低下などの有効性が示された。以上から、重症度の高い症例でステロイドを投与された状況においてはトシリズマブの追加投与が予後を改善することがほぼ確立されたと言える。

COVID-19 に対して保険適応外であるトシリズマブと同じく関節リウマチに適応を有するバリシチ

ニブが一足先に2021年4月に国内で適応承認された。バリシチニブもトシリズマブと同様にサイトカインのシグナル伝達において重要な役割を果たすヤヌスキナーゼ (JAK) を阻害することで過剰な免疫応答を抑制し COVID-19 肺炎の重症化を予防する薬剤である。2020年12月に発表された RCT¹⁰⁾ではレムデシビルに追加投与することでプラセボと比較して臨床的改善が有意で、特に高流量酸素や非侵襲的人工呼吸を受けた患者の回復が、対照群18日に対して10日と有意に短縮できたとの結果であった。バリシチニブは1日1回の経口薬であり投与は容易であるが、腎機能低下例では減量投与または禁忌とされていること、レムデシビルとの併用が必須であることなどの制限も存在する。ステロイドとの併用投与の適否に関して、先の RCT¹⁰⁾では併用率が12%程度と低いため結論に至らず、今後公表予定の RCT の結果が待たれる。

結 語

アスピリン喘息と糖尿病を合併した肥満患者の COVID-19 肺炎に対してデキサメサゾンとレムデシビルを投与するも抵抗性で、トシリズマブを追加投与したところ呼吸状態が急速に改善した一例を経験した。ステロイド抵抗性の COVID-19 に対してはトシリズマブ併用は有効な治療選択肢の一つである。

文 献

- 1) RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, **384**: 693-704, 2021.
- 2) Edalatifard M. *et al.*: Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.*, **56**: 2002808, 2020.
- 3) 谷口正実: 非アレルギー性薬剤過敏症の病態と治療. *アレルギー* **56**: 1475-1484, 2007.
- 4) Moore JB, June CH: Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.*, **368**: 473-474, 2020.
- 5) Coomes EA, Haghbayan H: Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.*, **30**: 1-9, 2020.
- 6) RCT-TCZ-COVID-19 Study Group: Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.*, **181**: 24-31, 2021.
- 7) BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators: Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.*, **383**: 2333-2344, 2020.
- 8) REMAP-CAP Investigators: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, 2021 **384**: 1491-1502, 2021.
- 9) RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**: 1637-1645, 2021.
- 10) ACTT-2 Study Group Members: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.*, **384**: 795-807, 2021.

A case of COVID-19 with aspirin-induced asthma and diabetes mellitus that responded remarkably to treatment with tocilizumab

Yutou NARODA*, Hideaki OKA**, Kotaro KAJIWARA***, Hideki MAKINO and Yoichi KONDO****

*Clinical Training Center, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital

***Department of Respiratory Center, Matsuyama Red Cross Hospital

****Department of Pediatrics, Matsuyama Red Cross Hospital

A woman in her 40s with aspirin-induced asthma, diabetes mellitus, and obesity came to our hospital with fever and cough and was admitted with a diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). On admission, she had no decrease in oxygenation, and chest CT showed very mild pneumonia. Because D-dimer was positive, prophylactic heparin was started for prevention of thrombosis, and inhaled corticosteroid and a long-acting β_2 agonist were also started. Favipiravir was started on the 4th day due to persistent high fever; however, on the 5th day, respiratory distress occurred, and oxygen and oral dexamethasone at 6 mg/day were started. Since the patient's pneumonia worsened immediately, favipiravir was changed to remdesivir on the 8th day, and dexamethasone was increased to 6.6 mg intravenously four times daily, and treatment for asthma was intensified. The patient showed improvement in fever and cough, but oxygenation worsened, requiring treatment with oxygen at 4 L/min. Because of aspirin-induced asthma and hyperglycemia, we hesitated to perform pulsed steroid therapy, and tocilizumab was administered on the 10th day. The patient showed rapid improvement in oxygenation from the 12th day and was discharged on the 19th day. This is a valuable case suggesting that additional administration of tocilizumab may be a treatment option in cases of steroid resistance and cases in which it is difficult to increase the dose of steroid.