

## 当院における新型コロナウイルス感染症 20 症例のまとめ

岡 英明\* 牧野 英記\*\* 梶原浩太郎  
宮岡 純也\*\*\* 若松 一生\*\*\*\* 高村 弘美  
玉岡 啓子\*\*\*\*\* 近藤 陽一\*\*\*\*\*

### 要 旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は瞬く間に全世界へと感染拡大した新興感染症である。愛媛県でも 100 名を超える感染者が確認され、当院でも 7 月 1 日までに 20 例の入院診療を経験した。男女比は 1 : 1，年齢の中央値〔最小値－最大値〕は 52 歳〔12－90〕，重症化に関連する基礎疾患は 6 例で複数を有していた。予測重症化率の平均値（標準偏差）は 16（27）％に対して、実際の重症度は無症状 5 例，軽症 10 例，中等症 3 例，重症 2 例（10％）だった。予測重症化率のカットオフ値を 5％とする  
と中等症以上の予測能は AUC 0.973（感度 1.0，特異度 0.867）と良好だった。死亡は 2 例（致死率 10％）だった。PCR 陽性持続期間の中央値〔最小値－最大値〕は 18 日〔8－29〕で、1 回陰性確認後再陽性の頻度は 17 例中 7 例（41％）と高頻度だった。中等症以上では有意に入院時の CRP と Cr が高値で、急性腎障害の頻度も高く、また入院時の CT で進展した病変を高頻度に認めた。治療薬は無症  
例を含めて低用量ヒドロキシクロロキンを 15 例に使用し、中等症を中心にファビピラビルやヘパリンを併用した。治療により予測重症化率に比して重症例を低率に抑えられた可能性はある。COVID-19 に関して日々更新される情報を参考にしつつ、重症化リスクの評価と病態、病期に見合った治療選択を行うことが重要である。

### 緒 言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は中国武漢市で 2019 年 12 月に初めて報告され<sup>1)</sup>、以後瞬く間に全世界へと感染拡大していった。2020 年 8 月 9 日現在、世界では 19,474,377 人、日本では 47,331 人の感染者が報告されている<sup>2)</sup>。感染経路は接触感染と飛沫感染であることは早くに判明していたが、世界各国が独自の  
水際対策を行ったにもかかわらず感染拡大を防げなかった理由として、無症状の段階で感染力がピークに達するという COVID-19 の特異な性質が挙げられる<sup>3)</sup>。従って発熱や呼吸器症状などの有症状者のみをスクリーニングして感染対策を行っても集団感染や院内感染を完全に無くすることは不可能である。

日本では人口の多い都市部から感染拡大が始まり、地方への人の移動によって地方でも小規模な集団感染、いわゆる「クラスター感染」が発生している。愛媛県では 8 月 9 日現在、28 事例、101 人の感染者が報告されている<sup>4)</sup>。当院は第二種感染症指定医療機関であり、県内で発生した COVID-19 症例の内、7 月 1 日までに 20 例に対して入院診療を行ってきた。COVID-19 の入院治療経過の共有は今後の診療に寄与する  
と考えられるため、当院で経験した 20 例のまとめをここに報告する。

\*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 薬剤部

\*\*\*\*松山赤十字病院 看護部

\*\*\*\*\*松山赤十字病院 感染管理室

\*\*\*\*\*松山赤十字病院 小児科

## 方 法

2020年3月30日から7月1日までに新型コロナウイルスのPCR検査で陽性が確定し、当院に入院歴のある患者連続20例を対象とした。基礎疾患やバイタルサイン、血液検査、画像検査、治療内容などの情報を電子カルテより後ろ向きに得た。COVID-19患者の重症度分類は「新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き第2.2版」<sup>5)</sup>を参考にした。また重症化リスクの予測ツールとして武漢市の1,590例のコホートを基にしたスコアリングシステム<sup>6)</sup>を用いて予測重症化率の計算を行った。尚、スコアリングに用いられる基礎疾患としては慢性閉塞性肺疾患、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、慢性腎臓病（CKD）、悪性腫瘍、脳卒中、B型肝炎、免疫不全の9つで、これらに該当する数をカウントした。採血データの欠損する症例（2例）の予測重症化率はQxMD社のアプリケーションであるCalculateのCOVID-19 Prognostic Tool<sup>7)</sup>を用いて計算した死

亡率で代用した。予測重症化率による中等症以上の予測能の解析はROC解析を用いた。肥満の定義は日本肥満学会のBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上を用いて判定した。2群間の比較はMann-WhitneyのU検定及びFisherの正確検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。また治療に関しては全20例の患者の入院診療が終了する時点で、日本でCOVID-19に対する適応承認を有する薬剤はレムデシビルのみであった。従って、その他の薬剤を保険適応外使用するにあたっては倫理委員会の承認を得た上で本人もしくは代諾者より文書での同意を得た上で投薬を行った。また、得られた臨床情報を国立国際医療研究センターが主導で行っているレジストリ研究<sup>8)</sup>へ登録することにも同意を得た上で本検討も行った。

## 結 果

全20例の患者背景をTable 1に示す。年齢の中央値〔最小値－最大値〕は52歳〔12－90〕、男性10例、女性10例で、基礎疾患の数はなしが14例、

Table 1 患者背景

症例	年齢(歳)	性別	基礎疾患	肥満	予測重症化率(%)	重症度	転帰	PCR陽性期間(日)
1	90	女	CKD, DM, 免疫不全	なし	69	中等症	軽快	18
2	86	女	COPD, CVD, HT	なし	81	中等症	死亡	-
3	85	男	CAD, CKD, CVD, DM, HT	なし	53	重症	死亡	-
4	76	男	なし	あり	6	中等症	軽快	22
5	74	男	なし	なし	3	無症状	転院	-
6	71	女	なし	なし	2	軽症	軽快	29
7	70	女	なし	なし	12	無症状	軽快	26
8	68	男	なし	なし	5	無症状	軽快	12
9	67	男	HT, 大腸癌術後	なし	13	無症状	軽快	8
10	53	男	CKD, HT, 尿管癌術後	あり	63	重症	軽快	25
11	51	女	なし	なし	3	軽症	軽快	12
12	48	女	なし	なし	1.0	軽症	軽快	18
13	46	男	なし	あり	0.4	無症状	軽快	16
14	42	女	なし	なし	0.8	軽症	軽快	11
15	38	男	なし	なし	3	軽症	軽快	23
16	38	男	DM, HT	あり	2	軽症	軽快	21
17	36	男	なし	なし	3	軽症	軽快	13
18	32	女	なし	なし	0.5	軽症	軽快	15
19	27	女	なし	なし	0.5	軽症	軽快	9
20	12	女	なし	なし	0.4	軽症	軽快	21
52[12-90]		10:10		4:16	3[0.4-81] 16±27	5:10:3:2	18[8-29]	

略語：CAD, 冠動脈疾患；CKD, 慢性腎臓病；COPD；慢性閉塞性肺疾患；CVD, 脳血管障害；DM, 糖尿病；HT, 高血圧  
中央値〔最小値－最大値〕

2つが2例, 3つが3例, 5つが1例で, 肥満は4例だった。予測重症化率の平均値(標準偏差)は16(27)% (中央値[最小値-最大値]は3% [0.4-81])であったが, 実際の重症度は無症状5例, 軽症10例, 中等症3例, 重症2例(10%)だった。予測重症化率のカットオフ値を5%とすると中等症以上の予測能はAUC 0.973(感度1.0, 特異度0.867)と良好だった。死亡は2例(致死率10%)で, 2例ともPCRが陰性化しないままそれぞれ第5病日, 第42病日に死亡退院した。尚, 後者は誤嚥性肺炎を繰り返し合併したことが主死因で, COVID-19としては中等症と判断した。2例以外に, 精神症状が強く入院継続が困難だったためPCRの陰性化を確認できないまま転院した1例が存在した。残った17例のPCR陽性持続期間の中央値[最

小値-最大値]は18日[8-29]だった。また1回陰性を確認した後に再度陽性となる現象を17例中7例(41%)で計9回認めた。中等症以上の5例中4例は後期高齢者で, 内3例は基礎疾患を複数有し, 基礎疾患のなかった1例も肥満を有していた。また50代で重症化した1例は高血圧, CKD, 悪性腫瘍の既往の3つの基礎疾患と肥満を有していた。上記の結果から高齢と複数の基礎疾患及び肥満の重複が重症度と関連することが示唆された。

次いで症状の内訳をFig. 1に示す。発熱が15例(75%)と最も多く, 次いで咳, 倦怠感, 味覚嗅覚異常の順に多かった。下痢は重症化した2例中2例ともにみられ重症化との関連が示唆された。また頭痛のみを訴えた患者も1例存在した。意識・見当識障害に関しては元々精神疾患を有する患者での評価が難しく, 病状が改善した前後の状態と比較すると3例(いずれも中等症)で意識・見当識障害を認めた。血痰は皆無だった。また咳などの下気道症状に比べて上気道症状である鼻汁は2例(10%), 咽頭痛は1例(5%)と稀であった。

血液検査所見に関しては無症状と軽症, 中等症と重症の2群に分けて検査項目の比較を行った(Table 2)。中等症・重症群では有意に入院時のCrとCRPが高く, eGFRが低く, 急性腎障害(AKI)合併率が高かった。また症例数が少なく統計学的に

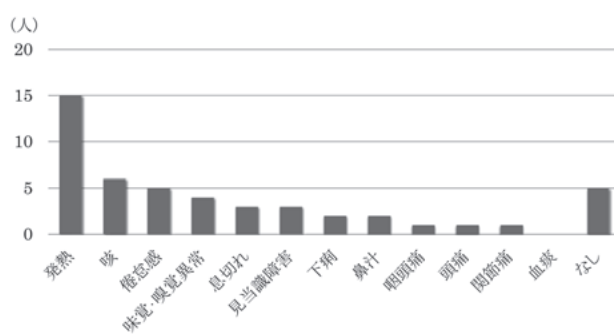


Fig. 1 COVID-19の症状の内訳 (n=20)

Table 2 重症度と血液検査所見 (n=18)

	全体 (n=18)	無症状・軽症 (n=13)	中等症・重症 (n=5)	P値
白血球 (μL)	4385[2070-11320]	4370[2070-6770]	4370[3480-11320]	0.38
リンパ球 (μL)	1065[440-2830]	1130[600-2830]	890[440-1860]	0.66
好中球・リンパ球比	2.9[0.5-15.1]	2.0[0.5-5.8]	3.9[1.3-15.1]	0.25
血小板 (x10 <sup>4</sup> /μL)	23[11-36]	24[11-36]	14[11-28]	0.49
T.Bil (mg/dL)	0.6[0.2-3.9]	0.5[0.3-1.2]	0.7[0.2-3.9]	0.73
LDH (IU/L)	221[146-447]	178[146-447]	297[151-393]	0.12
CK (IU/L)	92[43-821]	72[43-214]	233[72-821]	0.09
Cr (mg/dL)	0.8[0.5-1.4]	0.7[0.5-1.0]	1.1[0.8-1.4]	<0.01
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	69[28-135]	71[60-135]	45[28-74]	<0.01
AKI (%)	17	0	60	0.01
フェリチン (ng/mL)	216[6-648]	200[6-530]	404[216-648]	0.06
D-dimer (μg/mL)	0.8[0.6-7.0]	0.7[0.6-1.1]	1.7[0.6-7.0]	0.16
CRP (mg/dL)	1.3[0.1-11.4]	0.2[0.1-5.2]	7.1[1.3-11.4]	<0.01
PCT (ng/mL)	0.03[0.02-0.52]	0.03[0.02-0.08]	0.15[0.03-0.52]	0.14

略語: AKI, 急性腎障害; PCT, プロカルシトニン  
中央値 [最小値-最大値]

有意差を認めないものの好中球・リンパ球比やLDH, CK, フェリチンそしてD-dimerとプロカルシトニンはいずれも高い傾向を認めた。

画像所見に関して、入院時の胸部X線で異常所見を認めたのは20例中9例(45%)のみだったが、胸部CTでは19例中14例(74%)に肺炎像を認めた。CT所見の分類と症状の有無、重症度との関連をFig. 2に示す。中等症以上の5例中4例がすりガラス影(GGO)に加えて浸潤影や索状影、器質化などGGO以外の所見を認めており、病変の進展と重症度との関連が示された( $P=0.02$ )。

治療薬と重症度との内訳をFig. 3に示す。治療方針は病状と重症化リスクを踏まえて主治医が判断した。4例が無治療で、16例に投薬を行い、内15例にヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与した。無症状でHCQを投与した3例はいずれも65歳以上で、無治療だった軽症の2例はいずれも40歳未満だった。また中等症以上を中心にファビピラビルを6例に、D-dimer上昇を認めた中等症3例にヘパリンカルシウムの皮下注射を行った。HCQとファビピラビルにヘパリンカルシウムを併用し重症化を回避できた中等症2例(症例1, 4)の胸部CTを

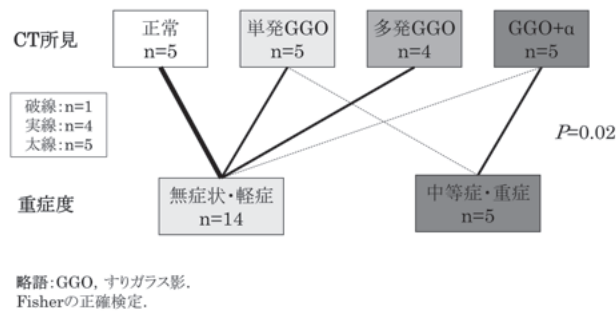


Fig. 2 入院時のCT所見と重症度 (n=19)

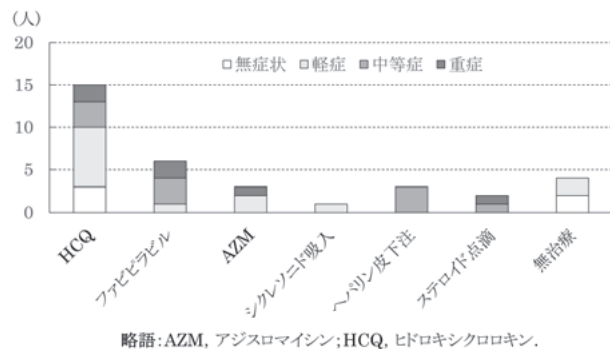


Fig. 3 治療薬と重症度 (n=20)

Fig. 4 (A, B) に、経過をFig. 5 (A, B) に示す。いずれも経過中に意識障害がみられた後期高齢者で、症例1は予測重症化率は69%と高く、症例4も入院時こそ6%だったが第3病日には28~42%にリスクが上昇した。意識障害がみられる間は食事介助が必要となり看護師の濃厚接触時間が長くなること、誤嚥リスクが高いことの2点を考慮して経鼻胃管を挿入して確実な経口薬の投与と経腸栄養を並行して行った。いずれもPCR陰性化を確認後、それぞれ第29病日、第24病日に退院した。またHCQとアジスロマイシン(AZM)にファビピラビルを追加したものの死亡した症例3の胸部CTをFig. 4-Cに、経過をFig. 5-Cに示す。前医での心臓超音波検査では壁運動異常を認めていなかったが、第2病日に施行した検査では前壁中隔の壁運動が低下しており心筋障害が示唆された。第3病日より頻呼吸が見られ、酸素1L/分の投与を開始した。第4病

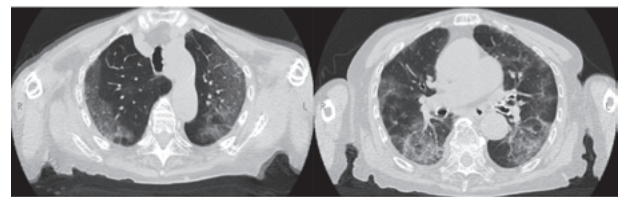


Fig. 4-A 症例1の胸部CT

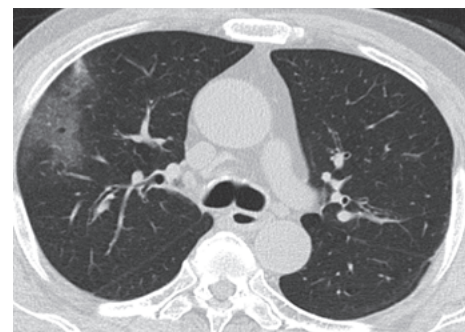


Fig. 4-B 症例4の胸部CT

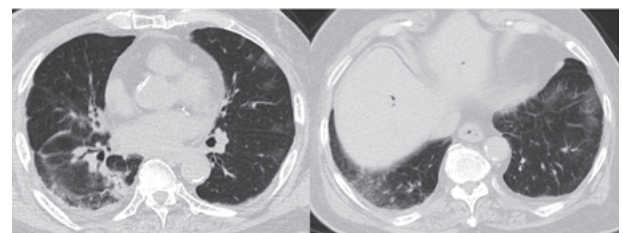


Fig. 4-C 症例3の胸部CT



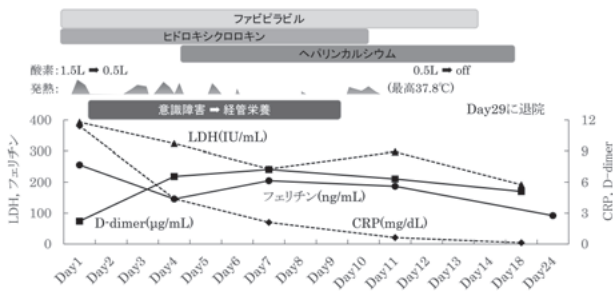


Fig. 5-A 症例 1 の経過図

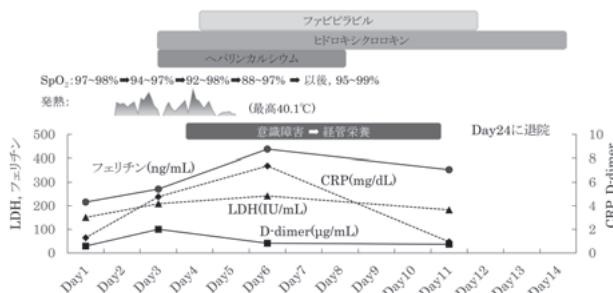


Fig. 5-B 症例 4 の経過図

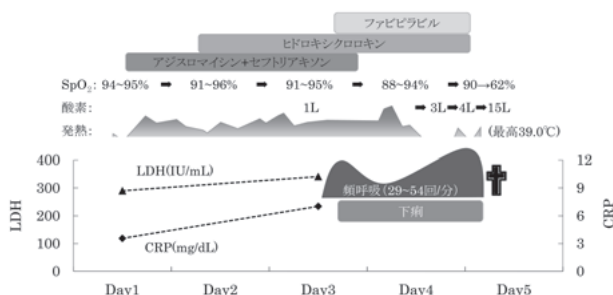


Fig. 5-C 症例 3 の経過図

日の昼まで酸素投与量は 1 L/分だったが、第 5 病日の早朝より急激に酸素化が悪化し、急変して死亡した。

## 考 察

当院で経験した COVID-19 患者の 20 例のまとめを報告した。重症化は 2 例（10%）で死亡は 2 例（10%）だったが、COVID-19 が主死因となったのは 1 例（5%）だった。COVID-19 の致死率に関しては 2020 年 2 月 3 日時点で、武漢市、武漢市を除く湖北省、湖北省を除く中国全土、そして中国以外の国でそれぞれ 5.15%、1.4%、0.19%、0.5% と報告された<sup>9)</sup>。このような差が生じた理由として、武漢市では重症例を中心に診断され、診断されてい

ない感染者が多数存在することから見かけ上の致死率が高くなったと推測されていた。しかしその後全世界に感染が拡大した結果、中国を含むアジア諸国では致死率が 0.1~6.6% であるのに対して欧米諸国では 4.5~16.3%、人口 10 万人あたりの死者数の比較でもアジア諸国では 0.03~0.77 人に対して欧米諸国では 9.47~78.96 人と明確な地域差が存在することが分かってきた<sup>10)</sup>。この理由としては人種差、年齢構成の違い、BCG 接種の影響、流行株の病毒性の違い等の可能性が推測されているが、現時点で原因は明らかではなく複数の要因が関与しているものと思われる。本邦における COVID-19 の致死率は 8 月 9 日現在で 2.2% である<sup>11)</sup>。当院の致死率 10% は本邦全体と比べて高率であるが、この理由として 2020 年 7 月以降、都市部を中心に特に若年層の急激な新規感染者数が増加し、それに伴って致死率も下がってきていることが挙げられる。また高齢者施設や精神科病院で発生したクラスターの感染者を受け入れたことで相対的に重症化リスクが高くなったことが影響していると考えられる。重症化や死亡のリスク因子は多数報告されているが、基礎疾患としては高齢に加えて心疾患、慢性腎臓病、COPD、肥満、鎌状赤血球症、固形臓器移植後、2 型糖尿病が確立された危険リスク因子として挙げられている<sup>12)</sup>。その他、高血圧や冠動脈疾患の既往、脳卒中の既往、慢性 B 型肝炎、免疫不全、妊娠なども重症化のリスク因子としての報告が多く、これらの基礎疾患の数を重症化の予測因子の一つとして含めた予測ツール<sup>6)</sup>を用いると、当院で重症化及び死亡した 3 例の予測重症化率は 53~81% であり、重症化や死亡を回避するのは難しい症例であった。全 20 症例での予測重症化率の平均は 17% であったことを踏まえると、当院の治療成績（重症化率 10%、致死率 10%）は比較的良好だったものと思われる。

鼻咽頭拭い液による PCR 陽性持続期間の中央値は 18 日で、既報<sup>13)</sup>の 17 日とほぼ同等であった。1 回陰性確認後の再陽性を 17 例中 7 例（41%）に認めたことに関して、別の報告<sup>14)</sup>でも 90 例中 18 例（20%）と比較的高頻度に認められている。これは COVID-19 発症早期の PCR の感度が 59~71% と低いとの報告<sup>15), 16)</sup>からも分かるように、少ないウイ

ルス量では感度が十分でないことを意味している。従って、陰性確認よりも重要な初期診断時の鼻咽頭拭い液の採取時には正確な手技の徹底が望まれる。

当院で経験した患者の症状に関しては一般的な症状の頻度に関する報告<sup>17)</sup>と大きな差異を認めなかった。下痢を認めたのは重症化した2例のみだが、遷延する下痢が独立した死亡リスク因子であると共に高サイトカイン血症や多臓器不全と関連するとの報告<sup>18)</sup>があり注意すべき症状と考えられる。但し下痢に関してはCOVID-19の治療薬候補であるHCQやAZMの副作用として頻度が高く、医薬品インタビューフォームによるとHCQで9.9%、AZMでは3.28%（市販後調査で0.91～8.16%）であり、使用に際しては注意が必要である。またCOVID-19の30%<sup>19)</sup>という高頻度にみられる味覚・嗅覚異常は4例（20%）で認めた。既報では若年者及び女性で有意に多いとされるが、今回は男性3例、女性1例で、年齢の中央値〔最小値－最大値〕は38歳〔12－38〕でその他の患者の中央値〔最小値－最大値〕67.5歳〔27－90〕と比較して若い傾向がみられた（ $P=0.08$ ）。

血液検査所見に関しては重症化や死亡との関連を検討した報告は多い。重症化の病態はウイルス感染により惹起された高サイトカイン血症及び血管内皮障害に続発する肺血栓塞栓症や播種性血管内凝固症候群、ARDS、そして多臓器不全であると考えられている<sup>20)</sup>。従ってこれらの病態と関連する炎症マーカーであるフェリチンやCRP、血栓症のマーカーであるD-dimer、そして臓器障害のマーカーであるASTやLDH、腎機能（eGFR）、CK等が独立した予後不良のマーカーとして確立されている<sup>21)</sup>。今回も中等症以上で有意に腎機能が悪くCRPが高値であった。上記以外にもリンパ球数や好中球数、血小板数、トロポニン、フィブリノゲン等の絶対値及びその変動も予後予測因子になりうるとの報告がある<sup>22), 23)</sup>。従って初診時のみならずその後のデータの変化にも注意を払う必要がある。

胸部CT所見に関して、当院で経験した中等症以上の8割で典型的所見としての肺野末梢優位の円形ないし斑状GGOに加えて浸潤影や器質化などの所見を認め、重症度と有意に関連していた。胸部CT

で肺炎像を認めた81例の報告<sup>24)</sup>では、無症状時期の9割以上ではGGO単独だったが、発症後1週間で2割、2週間で4割、そして2週間以上で7割の患者に網状影や充実部分の混合、浸潤影等といったGGO以外の所見が見られるようになることが示されている。また重症度と関連する所見として牽引性気管支拡張や胸腔内リンパ節腫脹、胸水貯留、びまん性病変等も報告されている<sup>25)</sup>。経験的には画像所見に比して酸素化が保たれている例が多いことから、画像変化が酸素化の悪化に先行すると言え、従って上記の様なGGO以外の所見が重症化の予測に使える可能性が高いと考えられる。一方、ダイヤモンドプリンセス号で感染した症例での検討では無症状者の5割以上でCTで肺炎像を認めた半面、有症状者でも2割はCT所見が正常であったと報告されている<sup>26)</sup>。従って正常なCT所見を理由にCOVID-19を否定することが出来ないことは忘れてはいけない。

治療に関しては2020年8月9日現在、日本でCOVID-19に対する適応承認を有する薬剤はレムデシビルとデキサメタゾンである。レムデシビルは施設限定で重症例に限り使用が許可されており<sup>27)</sup>、当院では使用が困難である。日本の他の多くの施設同様、適応外となる様々な治療候補薬を過去の基礎研究や臨床研究、症例報告、更には日本感染症学会の指針<sup>27)</sup>や海外のガイドラインを参考にしながら使用するしかないのが現状である。COVID-19の治療を考える際、その病期を1)ウイルス感染期、2)肺炎期、3)過剰炎症期の3つに分類すると理解し易い<sup>20)</sup>。更に過剰炎症に伴って血管内皮障害から血栓傾向が惹起されてきて呼吸不全や多臓器不全に至るという病態理解も重要である<sup>28)</sup>。即ち1～3)には抗ウイルス作用を有する薬剤が、2～3)には抗炎症作用を有する薬剤と抗凝固療法が重要になってくる。当院では抗ウイルス作用だけでなく免疫調節作用と抗炎症作用を併せ持っているHCQ<sup>29)</sup>を軽症例から重症例まで広く使用し、中等症以上にはファビピラビルを併用した。またD-dimerが上昇した症例にはヘパリン皮下注を適宜追加することを基本方針とした。当院では人工呼吸器管理を施行しない方針としていたため重症化の徴候がみられた

50 代の 1 症例は他院に転院搬送した。転院先で人工呼吸器管理を施行されたが離脱でき、当院に再転院しリハビリを経た後に自宅退院が可能だった。

米国感染症学会のガイドライン<sup>30)</sup>で抗ウイルス薬として推奨されている唯一の薬剤はレムデシビルである。大規模なランダム化比較試験 (ACTT 試験)<sup>31)</sup>で有効性が示され、特に酸素投与を要する中等症で最も効果が期待できるが、前述の如く本邦で同薬を使用可能な施設は限られている。本邦において実臨床で最も使用されている抗ウイルス薬は ICD 協議会のアンケート調査<sup>32)</sup>によるとファビピラビルであった。同薬は本邦で開発され新型インフルエンザ薬として備蓄されていた薬剤である。中国で行われた非重症例を対象としたロピナビル・リトナビルとの非ランダム化比較試験<sup>33)</sup>では PCR 陰性化が有意に早く、CT 所見の改善率も高かったとの結果だった。また同じく中国で行われた中等症から重症例を対象とした中国産インフルエンザ薬であるウミフェノビルとのランダム化比較試験<sup>34)</sup>では、プレプリントではあるが、中等症に限るとファビピラビルで有意に症状改善率が高かったとの結果だった。本邦からのファビピラビルに関する比較試験に関する報告はなく、現在進行中の「COVID-19 に関するレジストリ研究 (UMIN000039873)」から有益な結果が報告されることを期待したい。

当院で頻用した HCQ に関しては単剤、更には AZM との併用療法においてウイルス培養陰性化が有意に早かったとの非ランダム化比較試験<sup>35)</sup>や、プレプリントながら少量 HCQ 単剤で CT 所見の改善率や有症状期間の短縮が有意だったとの少数例でのランダム化比較試験<sup>36)</sup>が存在する。しかしその後複数の大規模な観察研究<sup>37), 38)</sup>や濃厚接触者への予防投与のランダム化比較試験<sup>39)</sup>で有効性を示せなかったり、単剤あるいは併用療法で QT 延長<sup>40), 41)</sup>や心停止<sup>42)</sup>が問題になる事があるとの報告が相次いだため日本感染症学会の指針<sup>27)</sup>からも削除された。但し本邦で全身性エリテマトーデスに使用される HCQ の量は 200~400 mg と低用量で、安全性の高さからも臨床の現場で広く長期使用されている。実際に当院で使用した 14 例においても、定期的な心電図や血液検査での評価は行っていないものの、重症化

した 2 例における下痢以外に、不整脈を含む因果関係が否定できない有害事象は認めなかった。治療効果に関しては、HCQ を使用した 15 例の重症化率、致死率はいずれも 13.3% (15 例中 2 例) であったが、予測重症化率の平均値 (標準偏差) 21 (29) % と比較すると良好だったことから、一定の効果があった可能性は否定はできない。尚、妊婦や授乳婦でも慎重投与ながら使用が可能であること、薬理学的には抗ウイルス作用以外に免疫調節作用や抗炎症作用を有し重症化予防も期待されること<sup>29)</sup>、などから使用の是非に関して結論付けるには時期尚早と考えられ、現在進行中の試験結果を待ちたい。

当院で 3 例に使用したヘパリンに関して、血栓症を高率に合併する COVID-19 に対して抗凝固療法を行った症例では生存期間が有意に長く、特に人工呼吸器を装着した患者では死亡率が有意に低かった (63% vs 29%) と報告された<sup>43)</sup>。これを受けて国際血栓止血学会では敗血症に準じて予防的な低分子ヘパリンの投与を推奨している<sup>44)</sup>。その後の基礎的研究<sup>45)</sup>でヘパリンには抗凝固作用以外に新型コロナウイルスのスパイク蛋白に結合することで宿主細胞への侵入を阻止する抗ウイルス作用、そして炎症誘発蛋白と結合し炎症細胞の癒着と流入を防ぐ抗炎症作用も有することが報告された。更に、抗ウイルス作用は低分子ヘパリンよりも未分画ヘパリンの方が強いとの報告<sup>46)</sup>も存在する。また抗凝固薬でかつ肺炎治療薬のナファモスタットに関して、新型コロナウイルスのスパイク蛋白が宿主細胞の ACE2 受容体に結合して細胞融合することで感染する機序をセリンプロテアーゼ阻害薬として抑制することが報告<sup>47), 48)</sup>され、現在臨床試験が進行中である。本邦から報告された重症例 11 例の症例集積研究<sup>49)</sup>によるとナファモスタットとファビピラビルを併用投与することで 9 例が ICU を退室でき、内 7 例は退院可能だった。今後は出血リスクを考慮してこれらの抗凝固薬を併用したり使い分ける必要があると思われる。

今回、人工呼吸器から離脱し救命可能だった症例と繰り返す誤嚥性肺炎で酸素化が保てなくなった症例でステロイド点滴を行ったが、ステロイド全身投与に関しては当初、ウイルス血症の誘発やウイルス



排泄遅延が懸念される為、昇圧剤に抵抗するショックや人工呼吸器を要する呼吸不全症例に限っての弱い推奨に止まっていた<sup>50)</sup>。しかし米国感染症ガイドライン<sup>51)</sup>ではRECOVERY試験<sup>52)</sup>の結果を受けて2020年6月25日付けで、SpO<sub>2</sub>が94%以下で酸素投与や人工呼吸器、膜型人工肺（ECMO）を要する重症例に限って投与を推奨すると変更された。その推奨用量はデキサメサゾン6mg/日を10日間で、代替薬としてメチルプレドニゾロン32mg、プレドニゾロン40mgとなる。RECOVERY試験での治療必要数（NNT）は酸素投与例で25人、人工呼吸器症例では8人と効果は顕著であり、日本でも2020年7月21日付けでCOVID-19の治療薬として承認された。他にも成人呼吸窮迫症候群（ARDS）に対する観察研究<sup>53)</sup>においてメチルプレドニゾロンが死亡のハザード比0.38 [0.20–0.72]、NNTが6.3人と極めて良好な効果が報告された。COVID-19の病態から、ステロイドが適応になるのはウイルス感染期ではなく肺炎期から過剰炎症期に移行する時期と考えられ、投与時期を逸しないことが重要と思われる。

今回COVID-19に関して引用した報告は極一部に過ぎない。COVID-19は世界的な関心事項であり、関連する論文が8ヶ月足らずで3万7千本以上発表されるという異例の事態となっている（PubMedで“COVID-19”で検索。2020年8月9日時点）。論文投稿から査読、公開までの期間が非常に短くなっている反面、論文の質の低下も問題視されており、著名な雑誌においてさえも論文公開後に取り下げになる事例が相次いでいる<sup>54)</sup>。従って論文の結果を参考にする際には常に批判的吟味を行う必要があることを忘れてはならない。

## 結 語

当院で20例のCOVID-19を入院で受け入れ、HCQを中心とした治療により比較的良好な結果であった。基礎疾患の数や血液検査、CT所見などを組み合わせて重症化リスクを評価し、適応外の薬剤を含めて日々更新される情報を参考に、病態と病期に見合った治療選択を行うことが重要である。

謝辞：COVID-19の入院診療と感染対策にご尽力頂いた病棟スタッフに感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) WHO, Novel coronavirus-China. Jan 12, 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- 2) Johns Hopkins University of Medicine, Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 3) He X. *et al.*: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* **26**: 672–675, 2020.
- 4) 愛媛県庁ホームページ／新型コロナウイルス感染症に関する情報. <https://www.pref.ehime.jp/h25500/kansen/covid19.html#kansensha>
- 5) 厚生労働省ホームページ／新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第2.2版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000650168.pdf>
- 6) Liang W. *et al.*: Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* **180**: 1081–1089, 2020.
- 7) Calculate by QxMD: COVID-19 Prognostic Tool. [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_731/covid-19-prognostic-tool](https://qxmd.com/calculate/calculator_731/covid-19-prognostic-tool)
- 8) COVID-19に関するレジストリ研究／COVID-19 REGISTRY JAPAN. <https://covid-registry.ncgm.go.jp/>
- 9) World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report–14. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200203-sitrep-14-ncov.pdf?sfvrsn=f7347413\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200203-sitrep-14-ncov.pdf?sfvrsn=f7347413_2)
- 10) 菅谷憲夫：日本の新型コロナ対策は成功したと言えるのかー日本の死亡者数はアジアで2番目に多い。日本医事新報 **5014**: 30–33, 2020.
- 11) 新型コロナウイルス感染症まとめ／国内外の発生の状況. <https://hazard.yahoo.co.jp/article/20200207>
- 12) Centers for Disease Control and Prevention: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html> Updated July 22, 2020.
- 13) Xu K. *et al.*: Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* **71**: 799–806, 2020.
- 14) 藤田医科大学岡崎医療センター。岡崎医療センターにおけるSARS-CoV-2無症状病原体保有者のPCR陰性化状況。日本感染症学会ホームページ（2020.3.13）
- 15) Fang Y. *et al.*: Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* **296**: E115–E117, 2020.



- 16) Ai T. *et al.*: Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* **296**: E32-E40, 2020.
- 17) Guan WJ. *et al.*: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **382**: 1708-1720, 2020.
- 18) Zhang L. *et al.*: Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: Impact on disease course and in-hospital mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun 29. doi: 10.1111/jgh.15166.
- 19) Giacomelli A. *et al.*: Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* **71**: 889-890, 2020.
- 20) Romagnoli S. *et al.*: SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev* **100**: 1455-1466, 2020.
- 21) Kenneth McIntosh. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 26, 2020.)
- 22) Zhou F. *et al.*: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**: 1054-1062, 2020.
- 23) Li Q. *et al.*: Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* **34**: 2163-2172, 2020.
- 24) Shi H. *et al.*: Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* **20**: 425-434, 2020.
- 25) Zhao W. *et al.*: Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol* **214**: 1072-1077, 2020.
- 26) Tabata S. *et al.*: Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.*, **20**: 1043-1050, 2020.
- 27) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第5版 (2020年7月20日)
- 28) Iba T. *et al.*: The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* **24**: 360, 2020.
- 29) Wang M. *et al.*: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* **30**: 269-271, 2020.
- 30) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.  
<https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
- 31) Beigel JH. *et al.*: Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med.*, **383**: 1813-1826, 2020.
- 32) ICD 制度協議会ホームページ. COVID-19 の臨床対応に関するアンケート調査結果 (2020年6月1日).  
[http://www.icdjc.jp/info/2006\\_anketo.html](http://www.icdjc.jp/info/2006_anketo.html)
- 33) Cai Q. *et al.*: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
- 34) Chen C. *et al.*: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020. 03. 17. 20037432. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- 35) Gautret 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* **56**: 105949, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 36) Chen Z. *et al.*: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. 03. 22. 20040758. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- 37) Mahévas M. *et al.*: Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.*, **369**: m1844, 2020.
- 38) Geleris J. *et al.*: Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **382**: 2411-2418, 2020.
- 39) Boulware DR. *et al.*: A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.*, **385**: 517-525, 2020.
- 40) Chorin E. *et al.*: The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* **26**: 808-809, 2020.
- 41) Mercurio NJ. *et al.*: Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* e201834, 2020.
- 42) Rosenberg ES. *et al.*: Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* **323**: 2493-2502, 2020.
- 43) Paranjpe I. *et al.*: Association of Treatment Dose Anti-coagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* **76**: 122-124, 2020.
- 44) Thachil J. *et al.*: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* **18**: 1023-1026, 2020.
- 45) Liu J. *et al.*: Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost* **4**: 518-523, 2020.
- 46) Hippensteel JA. *et al.*: Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **319**: L211-L217, 2020.
- 47) Hoffmann M. *et al.*: Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* **64**: e00754

- 20, 2020.
- 48) Yamamoto M. *et al.*: The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner. *Viruses* **12**: 629, 2020.
- 49) Doi K. *et al.*: Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care* **24**: 392, 2020.
- 50) Alhazzani W. *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* **48**: e440-e469, 2020.
- 51) Bhimraj A. *et al.*: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.  
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- 52) RECOVERY Collaborative Group.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 53) Wu C. *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* **180**: 1-11, 2020.
- 54) Abritis A. *et al.*: An “alarming” and “exceptionally high” rate of COVID-19 retractions?. *Account Res*. 11: 1-2, 2020 doi: 10.1080/08989621.2020.1793675.

## **A summary of 20 confirmed cases of coronavirus disease 2019 at our hospital**

Hideaki OKA\*, Hideki MAKINO\*\*, Koutaro KAJIWARA, Junya MIYAOKA\*\*\*,  
Issei WAKAMATSU\*\*\*\*, Hiromi TAKAMURA, Keiko TAMAOKA\*\*\*\*\* and Yoichi KONDO\*\*\*\*\*

\*Department of Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital

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

\*\*\*Department of Pharmacy, Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*\*\*Department of Nursing, Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*\*\*\*Infection Control Office, Matsuyama Red Cross Hospital

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

The new coronavirus disease (COVID-19) is an emerging infectious disease that has spread worldwide very rapidly. In Ehime Prefecture, more than 100 infected patients have been confirmed to date and we experienced 20 cases of hospitalized COVID-19 patients by July 1 in our hospital. The male-female ratio was 1:1, with a median age of 52 years [range, 12–90] and six patients had more than two comorbidities. The average predicted severity rate was  $16 \pm 27\%$ , whereas the actual severity was as follows: five asymptomatic, 10 mild, three moderate, two severe (10%). When the cut-off value of the predicted severity rate was 5%, the AUC for predicting moderate to severe disease was 0.973 (sensitivity 1.00, specificity 0.87). Mortality rate was 10% (2/20). The median PCR-positive period was 18 days [range, 8–29], and the frequency of re-positive after previous negative results was high (41%, 7/17). Among the moderate to severe group, there were significantly higher levels of CRP and Cr and a significantly higher frequency of acute kidney injury and developed lesions on CT scans was observed on admission. Regarding therapeutic drugs, low-dose hydroxychloroquine was used as a key drug in 15 cases, including asymptomatic cases, and favipiravir and heparin were used in combination, mainly in moderate cases. It is possible that this treatment strategy could keep the number of severe cases lower than the predicted severity rate. It is important to evaluate the risk of aggravation and to select the optimal treatment according to the pathophysiology and stage of the disease with reference to the information about COVID-19 that is updated daily.