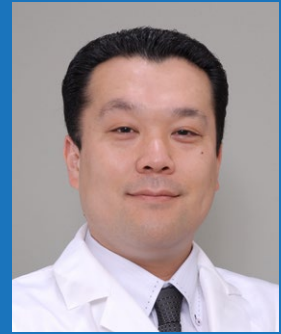


I. COVID-19治療戦略レポート

COVID-19のクリニカルパス Up to date



日本赤十字社医療センター 呼吸器内科 部長
出雲雄大 先生

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療は抗ウイルス薬の承認・適応拡大などにより進展してきましたが、次々に出現する新たな変異株によって、医療現場を含む様々な社会情勢が目まぐるしく変化しています。本記事ではCOVID-19診療の最新知見について臨床の第一線でご活躍の日本赤十字社医療センター呼吸器内科部長 出雲雄大先生にお話を伺いました。

COVID-19の臨床経過と診療のポイント

COVID-19はSARS-CoV-2によるウイルス性肺炎です。感染初期に体内でウイルス量が急激に増加しますが、自己の免疫力によりウイルス増殖を抑え込むことで、約80%の患者さんが軽症または無症状で自然に治癒していきます。免疫力の低下などによりウイルス増殖が抑え込めなかった残りの約20%の患者さんでは、咳、息切れ、呼吸困難などの肺炎症状や38～39度の発熱が認められ、さらに、適切な治療を行わなければ約5%の患者さんで酸素管理や人工呼吸器が必要になります^{1,2}。日本では臨床症状と酸素飽和度に基づき、重症度を軽症、中等症Ⅰ、中等症Ⅱ、重症に分類しており²、それぞれ諸外国のMild、Moderate、Severe、Criticalに相当します(図1)。

図1 重症度分類

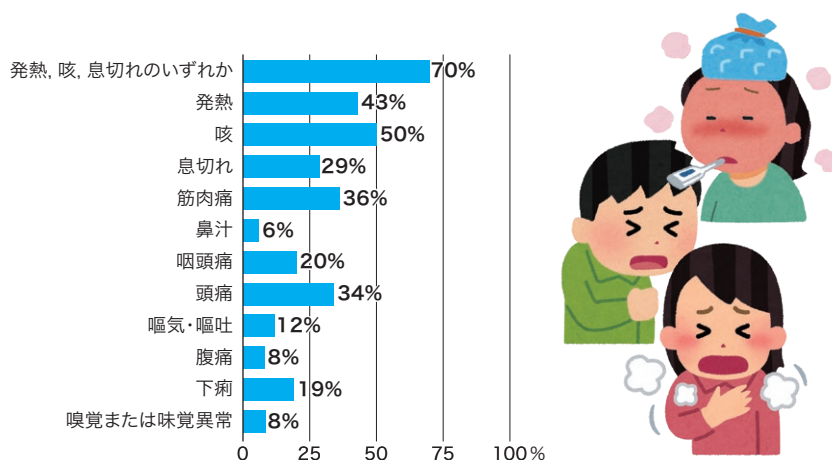
重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICUに入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類(L型, H型) ・L型: 肺は柔らかく、換気量が増加 ・H型: 肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

注

- ・COVID-19で死亡する症例は、呼吸不全が多いために重症度は呼吸器症状(特に呼吸困難)と酸素化を中心に分類した。
- ・SpO₂を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。
- ・呼吸不全の定義はPaO₂ ≤ 60mmHgでありSpO₂ ≤ 90%に相当するが、SpO₂は3%の誤差が予測されるのでSpO₂ ≤ 93%とした。
- ・肺炎の有無を把握するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部CTを撮影することが望ましい。
- ・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、高い方に分類する。
- ・重症の定義は厚生労働省の通知に従った。ここに示す重症度は中国や米国NIHの重症度とは異なっていることに留意すること。

主な臨床症状は咳、発熱、咽頭痛、鼻水などの風邪症状ですが、最近では下痢症状を訴える患者さんが増えました²。逆に、[図2](#)にあるように以前はCOVID-19の典型症状といわれていた嗅覚・味覚障害を訴える患者さんはかなり少なくなっています。これはウイルス株の変異が原因であると考えられます。嗅覚・味覚障害は患者さん自身がCOVID-19を自覚し、行動変容や受診の契機になりやすい特徴的な症状でしたが、現在は風邪症状と下痢の方が多いため、症状のみでCOVID-19を疑うことが難しくなりました。従って、クリニックでCOVID-19を鑑別するには、発熱と風邪症状がある患者さん全員にPCRや抗原検査を行うしかありません。ところが、検査に頼らざるをえない状況になっているにもかかわらず、患者さんの数に検査が追い付いていないのが現状です。また、呼吸器以外では頭痛、めまい、脳症などを含む意識障害、徐脈、肺塞栓や深部静脈血栓などの血栓症も認められます³。ただし、日本人では外国人に比べ、血栓症の発症率は低いと考えられています。

図2 COVID-19の主な症状



米国で診断された37万人の患者における臨床症状の頻度。臨床症状はインフルエンザや感冒に似ているが、嗅覚・味覚障害の頻度が高いことが特徴である。インフルエンザ様症状に加えて、嗅覚・味覚障害があれば、COVID-19の蓋然性が高いと考えられる。なお、下痢や嘔吐などの消化器症状の頻度はSARSやMERSよりも少ないと考えられる。また、不安や抑うつ⁴の頻度は高いと考えられる。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第5.3版

■日本赤十字社医療センターにおける治療

診療・治療を進めていく上で重要なのが重症化の予測です。これまでの多くの検討により、高齢、肥満(BMI 30kg/m²以上)、糖尿病、COPD、血液透析などが重症化予測因子であることが明らかになっています。当院では、65歳以上、男性、糖尿病、血液透析、診断時の酸素需要(酸素飽和度)、血清CRP値6.5mg/dL以上の6項目をスコア化し、合計スコアで重症化を予測する病院独自のCOVID-19重篤化予測モデルを診療に活用しています([図3](#))⁴。とりわけ、診断時の酸素飽和度が低く、症状として息切れや呼吸困難が認められる患者では注意が必要だと考えられます。また、治療方針に関しても、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」に示されている重症度別マネジメントを元とした、病院独自の治療フローチャートを作成しました([図4](#))。中等症Ⅱ以上の患者では速やかに酸素療法やネーザルハイフローなどの呼吸療法を開始し、重症の患者では気管挿管、人工呼吸管理、ECMOなどを考慮します。抗ウイルス治療は軽症・中等症Ⅰの患者ではレムデシビル投与や抗体カクテル療法、中等症Ⅱ・重症の患者ではレムデシビルとステロイド薬、パキシチニブの併用投与などを行います⁵。ただし現在は、感染者数の爆発的な増加の影響を受け、災害時に近い状態になってしまっているため、医療資源がどれくらい残っているかによって選択できる治療法が大きく左右されています。

図3 日本赤十字社医療センターのCOVID-19重篤化予測モデル

COVID-19重篤化予測モデル12点以上が悪化する可能性高い

	点数
65歳以上	3
男性	2
糖尿病	2
血液透析	6
診断時の酸素需要	7
初回の血清CRP値6.5mg/dL以上	3

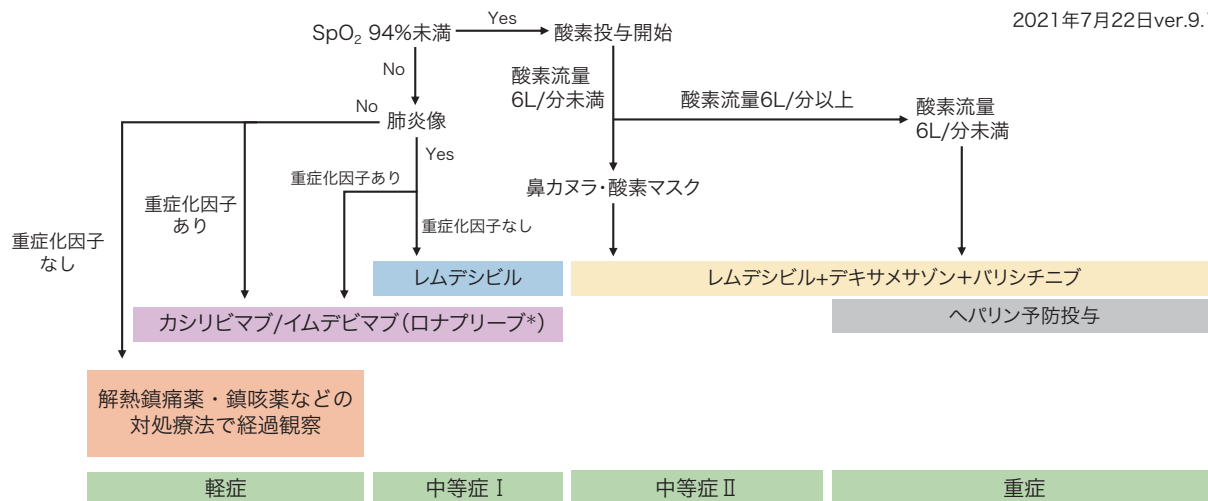
COVID-19: coronavirus disease 2019, CRP: C-reactive protein.

Muto Y, et al.: Predictive model for the development of critical coronavirus disease 2019 and its risk factors among patients in Japan. *Respir Investig.* 2021 *in press.*

図4 日本赤十字社医療センターのCOVID-19治療フローチャート

JRCMC COVID-19治療フローチャート

2021年7月22日ver.9.1



*ロナプリーブは症状発症7日以内に原則投与
重症化因子（以下の少なくとも一つ）：50歳以上、BMI 30kg/m²以上、高血圧を含む心血管疾患、喘息を含む慢性肺疾患、1型又は2型糖尿病、透析患者を含む慢性腎障害、慢性肝疾患、免疫抑制状態（例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）
また、ロナプリーブ投与90日以内の新型コロナワクチン接種は勧められないとされています

ヘパリン予防投与：ヘパリン5000単位×2/日皮下注射
その他、臨床試験・治験該当の場合は別途相談

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

■第1波～第5波の変遷と課題

2021年8月現在のデルタ株の流行による第5波は、これまでの第1波～第4波に比べ圧倒的に患者さんの数が増加しています。第1波ではウイルスの詳細がわからず治療法も模索状態であったため医療現場では厳しい状態が続きましたが、今ほど患者さんの数は多くありませんでした。第3波後に東京都では都立・公社病院をコロナ対策病院として運営することが決まり、医療提供体制に余裕が生まれたのですが、大阪・神戸で第4波が起こってから徐々に感染者数増加の波が大きくなっています。ウイルスが変異して味覚・嗅覚障害などの特徴的な症状が現れず、風邪症状が長く持続してしまうことで、知らず知らずに感染が広がっているためと考えられます。さらに問題なのは、自宅療養中に中等症Ⅱや重症へと悪化する方が増えていることですが、これはウイルスの変異が直接の原因ではない可能性があります。これまでの感染症の歴史を踏まえると、ウイルスは感染力が強く、弱毒化する変化をたどる傾向があり、COVID-19も例外ではないはずです。現在、重症化する患者さんが増加しているのは、感染者数増加に伴って発症してから医療機関で適切な治療を受けられるようになるまでの期間が長引いていること、すなわち社会的要因や医療資源の枯渇が原因だと考えられます。重症化を防ぐための治療を患者さんに速やかにお届けできるようにすることが現在の課題であり、経口治療薬など外来で処方可能な新規治療薬の登場が期待されます。

参考

- 1) Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M.: Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
- 2) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 診療の手引き 第5.3版(2021年8月31日更新).
- 3) Gupta A et al.: *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032.
- 4) Muto Y, et al.: Predictive model for the development of critical coronavirus disease 2019 and its risk factors among patients in Japan. *Respir Investig*. 2021 *in press*.
- 5) Izumo T, et al.: Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19. *Respir Investig*. 2021 Aug 10;S2212-5345(21)00125-8.