

1. 当院に入院した COVID-19 患者の 2 年間の解析

加古川中央市民病院 呼吸器内科

西馬 照明 徳永 俊太郎 藤井 真央
多木 誠人 堀 朱矢

【要旨】

2020 年はじめより日本中に広がった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、東播磨地域においても同年 4 月以降、何度も大きな感染の波を繰り返している。当院は感染のフェーズに合わせて多数の受け入れを行ってきており、2020 年 4 月より 2022 年 3 月までの 2 年間に COVID-19 入院患者を 1010 人受け入れている。当初は死亡率 8.2% で重症化する症例も多かったが、治療薬の進歩により、第 5 波では死亡例はなかった。一方で第 6 波では COVID-19 自体よりも基礎疾患で悪化する症例が目立ち、今後の推移について、薬剤の効果を含め慎重に見極めていく必要がある。

【はじめに】

2019 年 12 月に中国の武漢で集団発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、世界に拡大し、日本には翌 1 月 16 日に初めて報告された。非常に強い感染性を持ち、3 月に入ってから兵庫県各地で報告が相次ぎ、重症化を来しやすいことから、4 月 5 日以降当院でも入院患者の受け入れが始まった。急激な患者数の増加にともない対応病床を確保した結果、当院では約 2 年間で 1000 例を超える患者を受け入れている。その間に抗ウイルス薬やワクチン接種をはじめいくつかの薬剤が登場したが、当院入院患者の詳細や薬剤効果などについて明らかにすることが必要である。

【目的】

当院の COVID-19 入院患者の背景と臨床経過を明らかにし、薬剤治療の効果を調査する。

【材料】

2020 年 4 月より 2022 年 3 月 31 日までに当院で入院した COVID-19 入院患者を対象とした。本研究には、患者同意を得たのちに国立国際医療研究センター COVID-19 レジストリ (COVIREGI-JP) に登録したデータを用いた。不足データは電子カルテより抽出した。

【方法】

COVID レジストリで匿名化されたデータを用いて、

患者年齢、性別、転帰、治療内容を解析し、入院患者の流行のピークごとの推移について比較検討をおこなった。なお本研究は当院の研究倫理審査委員会での承認を得た (2021-42)。

【結果】

当院の入院患者は COVIREGI-JP にすべて継続登録しており、匿名化された自施設データをデータ利用申請して入手した。軽症・中等症を入院対象とし、2020 年 4 月 6 日に COVID-19 患者がはじめて入院して以降、2022 年 3 月 31 日までに 1010 人の入院加療をおこなった。年齢は平均が 46.91 ± 25.49 歳 (0-99 歳) と様々で、男女比は 1 : 1.16 で女性の方が多かった。周産期の患者を積極的に受け入れていることもあり、妊婦が 79 人含まれていた。

COVID-19 の流行はいくつかの大きな波を作っているが、2022 年 3 月 31 日まで第 6 波まで確認されている。厚生労働省では新型コロナウイルス陽性患者をリアルタイムに公表¹⁾しており、陽性患者数の経過は図 1 の通りである。

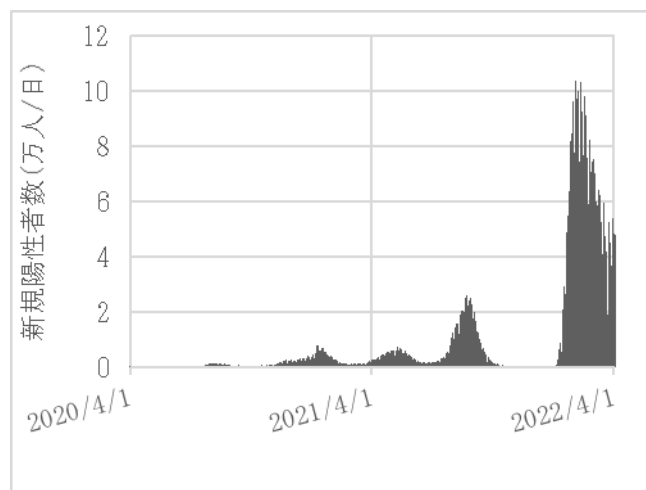


図 1 : 国内の新規陽性患者数

第 5 波、第 6 波にしたがって爆発的に陽性患者数が増えているものの、治療薬やワクチンの進歩により幸いなことに入院患者総数は抑えられているようである。当院では入院日に応じて、第 1 波は 2020/4/6 より

2020/5/2 まで、第2波は2020/7/1 より2020/9/30 まで、第3波は2020/10/13 より2021/2/25 まで、第4波は2021/3/13 より2021/6/14 まで、第5波は2021/6/22 より2021/10/25 までで、第6波は2022/1/6 より2022/3/31 までのデータを解析した。

入院患者数は第1波より第6波まで8人、19人、199人、212人、289人、283人であったが、第1、2波は数が少ないため第3波までまとめて年齢毎に表に示した(表1、図2)。

表1：年齢別入院数

| (歳) | 第1-3波 | 第4波 | 第5波 | 第6波 | 計 |
|-------|-------|-----|-----|-----|-----|
| 0-9 | 26 | 10 | 31 | 35 | 102 |
| 10-19 | 16 | 11 | 14 | 12 | 53 |
| 20-29 | 27 | 16 | 41 | 26 | 110 |
| 30-39 | 36 | 14 | 60 | 51 | 161 |
| 40-49 | 19 | 28 | 52 | 19 | 118 |
| 50-59 | 15 | 38 | 51 | 16 | 120 |
| 60-69 | 18 | 27 | 21 | 27 | 93 |
| 70-79 | 32 | 41 | 10 | 43 | 126 |
| 80- | 37 | 27 | 9 | 54 | 127 |
| 計 | 226 | 212 | 289 | 283 | |

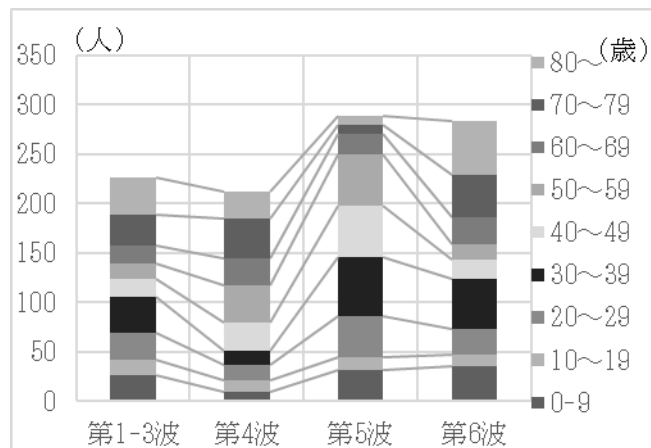


図2：年齢別入院数

第3波まではほぼすべての年齢にわたって入院していたが、第4波は中高年が増えたのに対して、第5波は逆に減って比較的若い年代に増えていた。第6波は再び高齢者が増えたのが特徴である。

一方で死亡や、重症転院については小児科症例では見られなかった。図3に小児科症例以外の各期間における死亡率・死亡+重症化率をしめす。重症化とは気管挿管を含む人工呼吸管理により当院ICUまたは専門施設に搬送した症例のことであり、当初はそれぞれ8.2%、14.7%であったが、第5波では死亡例は認めなかった。第6波では再び死亡例が増えているが、COVID-19自体の肺炎の悪化というより、感染に伴う付随疾患の

増悪により死亡したケースも含めているので注意が必要である。

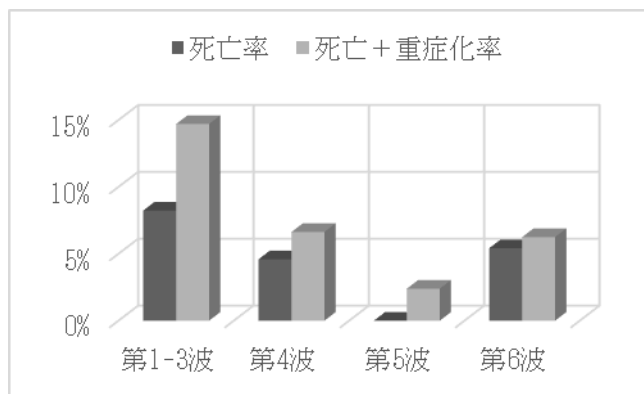


図3：各期間における死亡率と重症化率
(小児科症例を除く)

表2：全入院患者の転帰

| (歳) | 帰宅 | 宿泊療養 | 療養転院+施設 | 重症転院+死亡 | 死亡のみ |
|-------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0-9 | 89 87.3% | 11 10.8% | 2 2.0% | 0 0.0% | 0 0.0% |
| 10-19 | 41 78.8% | 13 25.0% | 0 0.0% | 0 0.0% | 0 0.0% |
| 20-29 | 97 89.0% | 12 11.0% | 0 0.0% | 0 0.0% | 0 0.0% |
| 30-39 | 142 88.2% | 17 10.6% | 0 0.0% | 3 1.9% | 0 0.0% |
| 40-49 | 103 87.3% | 11 9.3% | 2 1.7% | 2 1.7% | 0 0.0% |
| 50-59 | 104 86.7% | 5 4.2% | 1 0.8% | 11 9.2% | 2 1.7% |
| 60-69 | 77 82.8% | 4 4.3% | 8 8.6% | 6 6.5% | 1 1.1% |
| 70-79 | 94 74.6% | 0 0.0% | 16 12.7% | 17 3.5% | 10 7.9% |
| 80- | 49 38.6% | 4 3.1% | 50 39.3% | 24 18.9% | 23 18.1% |
| 計 | 796 78.8% | 77 7.6% | 79 7.8% | 63 6.2% | 36 3.6% |

表2は年齢別の転帰を示す。若年齢ではほぼ自宅から、宿泊療養施設への移動がほとんどであるが、高齢者は治療を行っても自宅に戻れない症例が目立った。特に80歳以上では自宅退院できたのは4割も満たさず、死

亡率は20%近くもあった。

図4は妊婦患者の経過である。東播磨県外からの入院依頼も多く、受け入れ件数も期間ごとに増え、帝王切開や分娩が必要な例が増えていた。

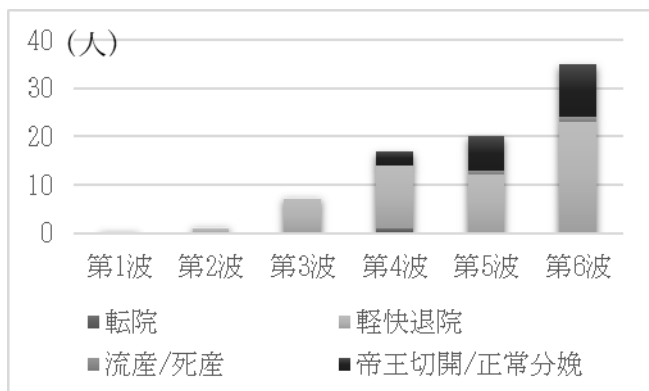


図4：妊婦患者の経過

表3は治療内容の経過である。ステロイドは当初より投与されたが、レムデシベルは2021年1月の適応拡大、バリシチニブは2021年4月の追加承認となったため、この2剤は第4波から使用している。レムデシベルの使用率が第4波、第5波で特に高いのに対して、第6波では無治療や抗体製剤投与の患者も多く、比較的軽症の入院患者が多かったと考えられる。

表3：治療内容の変化（小児科症例を除く）

| | 第1-3波 | 第4波 | 第5波 | 第6波 |
|--------|-------|-----|-----|-----|
| 計 | 188 | 196 | 251 | 240 |
| 無治療者 | 104 | 37 | 43 | 107 |
| レムデシベル | 0 | 138 | 207 | 92 |
| バリシチニブ | 0 | 97 | 85 | 60 |
| ステロイド | 79 | 139 | 103 | 76 |
| 抗体製剤 | 0 | 0 | 22 | 23 |
| ラゲブリオ | 0 | 0 | 0 | 19 |

【考察】

COVID-19感染のピークは「波」と表現され、これまで6回繰り返されている。当地域で発生したピークと全国の感染状態との比較は以下のとおりである。

第1波(2020/4/6-2022/5/2)：横浜の豪華客船のクラ

スターを契機として全国に拡大、4月7日より5月25日まで緊急事態宣言が発出され多くの大規模イベントが中止となった。ピークは4月11日。

第2波(2020/7/1-2020/9/30)：緊急事態宣言解除後の飲食店などの繁華街で多く報告された。7月22日に「Go To トラベル」がスタートし感染拡大の一因となる。ピークは8月7日。

第3波(2020/10/13-2021/2/25)：年末年始の恒例行事や帰省が感染の急拡大をきたし、1月8日より3月21日まで2度目の緊急事態宣言が出された。飲食店に時短営業を求めた。ピークは1月8日。

第4波(2021/3/13-2021/6/14)：関西を中心に変異ウイルス(アルファ株)が流行し、4月25日より3度目の緊急事態宣言が発出された。ピークは5月8日。

第5波(2021/6/22-2021/10/25)：緊急事態宣言はまん延防止等重点措置に切り替わったが、新規変異株であるデルタ株流行期と重なった。ワクチン効果で高齢者に比率は減った。ピークは8月20日。

第6波(2022/1/6-2022/5/31)：デルタ株よりさらに二次感染リスクの高い変異株のオミクロン株を中心として急拡大し、これまでで最も多い陽性患者となった。兵庫県では1月27日より3月21日までまん延防止等重点措置がとられた。

COVID-19治療は厚生労働省から出された新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き²⁾を元に、重症度別に治療方針を立てている。2020年3月に第1版が出され、2022年3月31日の第7.1版まで現在は改訂されている。

当初の治療薬はファビピラビルやシクレソニドが使用されていたが、有効性が否定されてきたことにより使用しなくなった。デキサメタゾンの有用性は早くから示されており、英国で行われた入院患者を対象とした6,425人の大規模多施設無作為化オープンラベル試験では、デキサメタゾンの投与を受けた患者は、標準治療を受けた患者と比較して致死率が減少したことが示された(21.6% vs. 24.6%, $P < 0.001$)。

レムデシベルについてはいくつかのランダム化比較試験があるが、人工呼吸や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できないとされている²⁾。しかし重症化リスク因子のある発症7日以内の軽症・中等症Iの症例を対象に行われたランダム化比較試験(PINETREE)において、レムデシベルを3日間投与した治療群では、プラセボ群と比較してCOVID-19に関連した入院または死亡を87%減少させたと報告がある⁴⁾。そのため当初は重症患者に対する適応だったのが、むしろ中等症への適応へと拡大された。

またバリシチニブについては、レムデシビル（10日以内）に加えて、バリシチニブ（14日以内）またはプラセボ（対照）を投与した RCT では、バリシチニブを投与された患者の回復までの期間の中央値は7日、対照群では8日と短く（ $P=0.03$ ）、15日目の臨床状態の改善のオッズも30%高かった⁵⁾。

この2剤の報告例はいずれも発症早期の患者に投与され、効果が示されているのが特徴である。当院での治療は患者数の急増に伴い、治療をプロトコール化して治療の均一化を優先したことから、必ずしも全例が発症日を考慮して治療されたわけではない。レムデシビルやバリシチニブが効果あったかどうかについては重症度やウイルス変異株だけでなく、発症期間も検討の一つに入れる必要がある。

最近の治療薬として、中和抗体薬であるカシリピマブ/イムデビマブが2021年7月、ソトロビマブが2021年9月に特例承認され、第5波より投与開始した。内服抗ウイルス薬であるモルヌピラビルが2021年12月、ニルマトレルビル/リトナビルが2022年2月に特例承認され、第6波より主に使用されているが、入院患者としては数が少なく治療効果の評価は困難であるが、今後症例の積み重ねにより評価ができると考える。

本報告では当院に入院したすべての患者の評価をおこなっている。入院適応については医師の判断ではなく、保健所からの要請に基づくため、感染状況に大きく左右される。無症状の付き添い入院や妊婦を含むことから、データの偏りが生まれるのはやむを得ない。今後は患者背景を絞って薬剤やワクチンの治療効果への評価を行うことが必要であると考えられる。

【結論】

CIVIREGI-JP 登録により得られた膨大なデータより当院の入院患者の傾向が明らかになった。さらに解析をして COVID-19 への適切な対応・治療に努めていきたい。

【謝辞】

本研究に関し、COVIREGI-JP 入りに多大な貢献をした臨床研究・治験センターおよび COVID-19 診療に関与したすべての医療スタッフに深謝します。

【文献】

- 1) 厚生労働省 データからわかるー新型コロナウイルス感染症情報ー
<https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html>

- 2) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第7.1版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000923423.pdf>
- 3) Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021: 384, 693-704.
- 4) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022: 386, 305-15.
- 5) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021: 384, 795-807.

【Keyword】

COVID-19, レムデシビル, バリシチニブ