

呼吸器内科医の立場から

清家 正博

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学分野)

Lessons and Issues of COVID-19 from the Perspective of Pulmonologists

Masahiro Seike

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Key words: COVID-19, respiratory disease, lung cancer

はじめに

2020年3月日本医科大学付属病院にて初の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の治療が行われて以来, 呼吸器内科は, 高度救命救急センター, 総合診療科, 各内科診療科および感染制御室などと密な連携を行い, 軽症および中等症患者に対する中心的診療科としての役割を担ってきた。一方では, 特定機能病院およびがん診療拠点病院としての専門呼吸器疾患医療を滞りなく提供する責務があり, COVID-19診療との両立が求められてきた。さらに, 研修医, 専攻医, 大学院生などの教育および研究の指導も継続しなければならない。これらの責務を限られた人員で行うためには, 医局員およびメディカルスタッフの感染対策, クラスター回避が大前提となる。これまで感染制御室指導のもと, 最大限の感染対策を講じ, 幸いにも現在までに診療を制限するような事態には至っていない。付属病院呼吸器内科におけるコロナ禍の診療, 教育, 研究の取り組みについて述べる。

1. 大学病院呼吸器内科の役割

大学病院の呼吸器内科に求められることは, 専門呼吸器診療と COVID-19 診療の両立および教育機関としての責務の継続である。十分な感染対策のもと, ① 軽症・中等症患者診療のフロントライン診療科として

の役割, ② 特定機能病院としての高度医療 (呼吸器疾患) の提供, ③ 教育・研究の継続, が求められる。

COVID-19 の診療においては, 臨床観察研究に参加して院内の薬物治療の体制を整え, 高度救命救急センターなどの関係部署と連携しながら治療に当たってきた。専門呼吸器診療においては, 飛沫感染リスクが極めて高い気管支鏡検査において, 対面式局所麻酔の禁止, N95, アイガード, PPE 装着を徹底し, 通年と変わらない件数の気管支鏡検査を行ってきた。間質性肺炎などのびまん性肺疾患の診療においては, 臨床像および画像診断において COVID-19 との鑑別が困難なことから, 新規患者受け入れなど少なからず影響はあったが, 肺癌の薬物療法においては, 通院や投与間隔の調整などを行うことで, 専門医療を提供することができた。医局員および関係スタッフの感染予防対策においては, 診療体制やカンファレンス実施方法の工夫およびリモート会議による医局会や抄読会の導入などの感染対策を講じた。専攻医などの若手教育に関しても, 早期の段階からリモートを有効に利用し, 教育機会をできるだけ逸しないような体制を整え, 教育を行ってきた。大学院生などの研究も研究助手のサポートの上研究計画を再考し, 研究を滞りなく継続することができている。今後も当面はウィズコロナ・ポストコロナでの診療・教育・研究となるが, リモートなどの利点を最大限生かし, 新しい形での体制を模索していく必要があると考えられる。

2. COVID-19 軽症および中等症患者の診療

COVID-19の重症度は、酸素飽和度および呼吸困難や肺炎所見などの臨床所見によって軽症、中等症I、中等症II、重症に分類され、中等症II以上の患者は人工呼吸器などの集中治療が必要となることが多い¹。一般病床の入院の適応になるのは、主に中等症Iの患者であり、当科がこれまでに受け持った患者の約2/3は中等症I、約1/3は軽症の患者であった。COVID-19患者は短期間、時には数時間で重症化、急性呼吸不全に至ることもあり、入院患者の重症化をいかに防ぎ、また早期に見極め対応できるかが重要になる。付属病院は高度救命救急センター、総合診療科および感染制御室と密に連携を取り、毎朝開催されるCOVID-19カンファレンスなどを有効活用して、重症度評価、治療薬選定、転出および転院の決定に加えて、疑い例の隔離解除の決定など、患者受け入れから退院まで常に情報共有を行って、重症患者に対する速やかな対応を行っている。

COVID-19の薬物治療の基本は、抗ウイルス治療と抗炎症治療である¹²。付属病院においては、保険適応になったデキサメサゾン、レムデシビル、パリチニブに加え、保険適応の薬剤が存在しなかった2020年春の第1波の時に、シクレソニドやファビピラビルの治療薬の臨床観察研究に参加し、院内における治療薬の体制を早期に整えた。軽症および中等症Iの抗ウイルス治療に関しては、シクレソニドやファビピラビルが用いられたが、シクレソニドに関しては、特定臨床研究の結果が2020年12月に報告され、シクレソニド投与群で肺炎増悪が対症療法群に比べて有意に多く、注意喚起もなされたことから、以後使用が控えられることとなった。ファビピラビルに関しては、今後臨床研究の結果が報告される予定である。レムデシビルは、人工呼吸器などが必要な重症患者では効果が期待できない可能性が高いが、入院を要する酸素投与が必要な肺炎患者では有効性が示され、2020年5月に特例承認となった³⁴。国内においては、中等症患者に対しても効果が認められると判断され、2021年1月からは、酸素投与を要しないが肺炎像が認められる「中等症I」患者にも投与可能となった。さらに、中和抗体薬のカシリビマブ/イムデビマブが今後承認予定であり、主に軽症者における重症化予防効果が期待される。

ステロイド（デキサメサゾン）は、英国で行われた入院患者を対象とした大規模無作為化オープンラベル

試験（RECOVERY試験）にて、デキサメサゾン投与にて有意に28日以内の死亡率を低下させ（ハザード比0.83, 95%信頼区間0.75~0.93, $p < 0.001$ ）、特に人工呼吸器管理が必要な患者で死亡率低下が顕著であったことが報告された（ハザード比0.64, 95%信頼区間0.51~0.81)⁵。一方で酸素投与が必要でない患者における有効性は示されなかったが（ハザード比1.19, 95%信頼区間0.91~1.55)⁵、当科の入院患者の検討では、複数の重症化リスク因子を有し重症化が予想される中等症I患者においては、デキサメサゾン投与により重症化が防げる可能性が示された（論文投稿中）。このような重症化リスクの高い中等症患者におけるステロイドの有効性に関しては、今後データを積み重ねていく必要があると考えられる。

3. COVID-19 パンデミックにおける肺癌診療

COVID-19の重症化リスクには、喫煙、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患（COPD）やステロイドや生物製剤の使用などが挙げられている¹。喫煙は重症化に関わる悪性腫瘍やCOPD発生の一因であるとともに、SARS-CoV-2受容体であるACE2遺伝子発現を上昇させ、重症化をもたらすことがその機序として推察されている⁶。肺癌、間質性肺炎およびCOPDなどの呼吸器疾患患者は喫煙の関与が強く、またステロイドや生物製剤を使用している患者も多く、呼吸器疾患患者においてはCOVID-19感染に十分注意する必要がある。

肺癌患者においては、武漢のCOVID-19陽性癌患者（105例）の報告では、肺癌は血液腫瘍に次いで重症化リスクが高い癌種であることが報告されている（重篤化率50%、死亡率18%）⁷。肺癌を対象とした観察研究においては、世界21カ国のCOVID-19罹患胸部腫瘍患者（400例）のレジストリ研究TERAVOLT（Thoracic cancer international coVID 19 cOLlaboraTion）での死亡率は35.5%であり、COVID-19関連死亡が多数（79.4%）であったと報告されている⁸⁹。本邦においても、日本呼吸器学会のCOVID-19診療実態（1,460例）において、全体死亡率5.6%（82/1,460例）に比べ、肺癌患者の死亡率は38.5%（5/13例）と間質性肺炎31.8%（7/22例）とともに高いことが示されている¹⁰。

COVID-19蔓延期・医療逼迫期においては、肺癌患者の通院や治療によるリスクおよびCOVID-19診療シフトによる医療体制の制限などから、診療を制限せざるを得ない状況に陥ることがある。英国でのロック

ダウンによる肺癌の診断遅延による5年後の肺癌死者は4.5~5.3%増加するという試算結果が得られている¹¹。日本肺癌学会が全国118施設に実施したアンケート調査（COVID-19が肺癌診療に及ぼす影響調査）では、2020年1~10月において、前年の同時期に比べて新規肺癌患者が6.6%減少したことが報告された¹²。原発性肺癌罹患数は年間約13万人であり、約8,600人の患者が診断と治療機会を逸したことになる。肺癌治療は手術、放射線療法に加えて、近年分子標的治療やがん免疫療法の進歩およびがんゲノムパネル検査承認により、劇的な治療成績の改善と長期生存患者の増加をもたらした¹³。COVID-19感染状況とリスクを鑑みながら、肺癌診療を行っていく必要がある。日本肺癌学会は、2020年7月にCOVID-19パンデミックにおける肺癌診療：Expert opinionを発表した¹⁴。感染状況や各施設の医療状況を鑑みながら、治療や長期予後に関わる診療を優先的にしていく考え方が示されている。当科においては、2020年12月からの第2波においては、薬物療法実施に関しては少なからず受けたが、通院や投与間隔の調整などの調整を行いながら、進行肺癌患者の長期予後に繋がる分子標的治療や複合免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬と化学療法併用療法）は、COVID-19診療を行いながら、前年を上回る治療実績を提供できた。今後も長期予後が望まれる肺癌薬物療法は、COVID-19パンデミックにおいても継続できるよう柔軟に対応していく必要がある。

おわりに

2021年7月東京オリンピック・パラリンピックを控えた段階で、ワクチン接種は進んでいるが、COVID-19収束に向けての戦いはまだまだ続くと考えられる。大学病院においては、COVID-19診療とともに高度専門医療および教育・研究を継続させることが求められ、そのためには呼吸器内科のみならず高度救命救急センター、総合診療科、感染制御室、放射線科、検査部などの病院全体での多職種連携と意思統一が重要である。今後もウィズコロナ・ポストコロナでの最善の診療・教育・研究体制を日々模索し、大学病院としての責務を果たしていく所存である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

- 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版。
- 日本感染症学会：COVID-19に対する薬物療法の考え方。第7版。
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020 Nov 5; 383: 1813-1826.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al: Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020 Sep 15; 324: 1048-1057.
- RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Feb 25; 384: 693-704.
- Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al: Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1557-1559.
- Dai M, Liu D, Liu M, et al: Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10: 783-791.
- Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al: COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020, July; 21 (7): 914-922.
- Horn L, Whisenant JG, Torri V, et al: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* 2020; 38: LBA111.
- 日本呼吸器学会：【アレルギー・免疫・炎症学術部会】わが国の呼吸器内科における併存呼吸器疾患別にみたCOVID-19の診療実態。2020。https://www.jrs.or.jp/modules/assemblies/index.php?content_id=140 Accessed May 1, 2021.
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023-1034.
- 日本肺癌学会：【報告会開催のお知らせ】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が肺癌診療に及ぼす影響の調査結果について。https://www.haigan.gr.jp/modules/secretariat/index.php?content_id=47 Accessed May 1, 2021.
- Takano N, Ariyasu R, Koyama J, et al: Improvement in the survival of patients with stage IV non-small-cell lung cancer: Experience in a single institutional 1995-2017. *Lung Cancer* 2019 May; 131: 69-77.
- 日本肺癌学会：COVID-19パンデミックにおける肺癌診療：Expert opinion. https://www.haigan.gr.jp/modules/covid19/index.php?content_id=1 Accessed May 1, 2021.

（受付：2021年7月18日）

（受理：2021年9月6日）

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学雑誌が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。