

症例報告

重症 COVID-19 肺炎に対し高流量鼻カニューラ酸素療法と レムデシビル投与を行った 1 小児例

萬木文佳¹⁾ 大西卓磨¹⁾ 佐藤智¹⁾ 出口薫太郎¹⁾
武井悠¹⁾ 上島洋二¹⁾ 新津健裕²⁾ 菅沼栄介¹⁾

要旨 本邦における小児 COVID-19 患者は軽症がほとんどであり、重症例の報告は少ない。今回、高流量鼻カニューラ (HFNC) 酸素療法とレムデシビル投与で治療した症例を経験した。症例は基礎疾患のない 14 歳女子。2021 年 5 月、発熱、咳嗽、倦怠感で発症し、発症 2 日目に行った PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性のため COVID-19 感染症と診断。呼吸困難が増悪し、発症 4 日目に入院した。経鼻酸素とデキサメタゾン投与を行ったが、7 日目に呼吸状態が増悪し当院 PICU に転院した。HFNC 酸素療法に変更し、デキサメタゾンに加えてレムデシビルの投与を行った。その後、呼吸状態の改善を認め、翌日 HFNC を離脱し 10 日目に酸素療法を終了した。低流量酸素療法で酸素化が保たれない患者において、HFNC 酸素療法は気管挿管の回避が期待される。本症例はデキサメタゾン投与に加え HFNC 酸素療法とレムデシビル投与で重篤な有害事象はなく、呼吸状態の悪化を抑えることができた。わが国では小児重症 COVID-19 肺炎患者が少ないため、今後の治療経験の蓄積と共有が必要である。

はじめに

2019 年から報告されたコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) は、日本においても 2022 年 9 月 1 日時点で 1,800 万人が感染しており、4 万人の死亡が報告されている。一方で小児期における COVID-19 患者の多くが軽症であり、20 歳未満の死亡例は 29 例で致命率は 0.01% 未満である (2022 年 9 月 4 日現在)¹⁾。米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の記述では 18 歳未満の COVID-19 関連致命率は 0.2% とされている²⁾。

小児 COVID-19 の重症度に応じた治療方針に関する研究報告は少ない。成人例においては高流量鼻カニューラ (high-flow nasal cannula; HFNC) 酸素療法による機械的呼吸補助の有効性が報告されている。また、抗ウイルス薬であるレムデシビルの COVID-19 肺炎に対する効果が示されている。今回、小児 COVID-19 肺炎に対し、HFNC 酸素療法とレムデシビルによる治療を行い、呼吸状態の改善が得られた症例を経験したため報告する。

Key words : COVID-19 肺炎, 高流量鼻カニューラ酸素療法, レムデシビル

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科 2) 同 集中治療科

連絡先: 佐藤 智 〒330-0843 さいたま市中央区 1 番地 2 埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

I. 症 例

症例：14 歳，女子

主訴：発熱，呼吸困難

現病歴：2021 年 5 月 25 日に発熱，咳嗽，倦怠

表 入院時検査所見

血算		LD	352IU/L
WBC	$2.48 \times 10^3 / \mu\text{L}$	CK	675IU/L
Neu	84.7%	BUN	12mg/dL
Lym	12.1%	Cre	0.48mg/dL
Mono	3.2%	UA	2.7mg/dL
Eos	0%	Na	136mEq/L
Baso	0%	K	4.6mEq/L
Hb	13.3g/dL	Cl	100mEq/L
Plt	$237 \times 10^3 / \mu\text{L}$	Ca	8.2mg/dL
凝固		P	3.8mg/dL
PT	12.9 秒	Glucose	129mg/dL
APTT	26.8 秒	免疫学的検査	
Fib	433mg/dL	CRP	1.73mg/dL
FDP	$2.4 \mu\text{g}/\text{mL}$	動脈血液ガス分析	
D-dimer	$1.3 \mu\text{g}/\text{mL}$	HFNC 装着下 FiO_2	0.4
生化学		pH	7.436
Total Protein	6.8g/dL	PaCO_2	42.2mmHg
ALB	3.3g/dL	PaO_2	95.6mmHg
T-BIL	0.5mg/dL	HCO_3	27.8mmol/L
AST	42IU/L	BE	3.2mmol/L
ALT	18IU/L		

HFNC：high-flow nasal cannula

感が出現し，発症 2 日目に近医を受診した。鼻咽腔スワブを用いた重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型 (SARS-CoV-2) 特異的 PCR 検査陽性で胸部エックス線写真の所見を併せて COVID-19 肺炎と診断された。自宅療養をしていたが，発症 4 日目に呼吸困難が出現したため前医へ入院した。SpO₂ は室内気で 88% であり，厚生労働省の分類で中等症 II であった³⁾。入院日から経鼻酸素 1L/分とデキサメタゾン 6.6mg/dose 1 日 1 回が開始された。また，マイコプラズマ肺炎を含めた細菌性肺炎の合併を考慮しミノサイクリンが投与された。その後，症状は一時的に改善傾向であったが，発症 7 日目に呼吸状態が再増悪したために当院 PICU へ転院した。

既往歴：特記事項なし。

接触歴：明らかな COVID-19 患者との接触歴なし。

PICU 入室時身体所見：身長 157 cm，体重 51 kg。意識清明，体温 36.6℃，心拍 82/分，呼吸数 40/分，血圧 100/58mmHg，SpO₂ 91% (酸素マスク 3L/分)。

嗅覚・味覚障害なし。胸骨上窩に陥没呼吸あり。右胸部で呼吸音減弱，両側で coarse crackles を聴取。その他異常所見なし。乾性咳嗽と呼吸困難が著明で，体動は困難であった。

入院時検査所見 (表)：白血球数は軽度低下し，CRP 値は軽度上昇していた。AST，LDH，D-dimer は軽度上昇していた。また，HFNC 装着



図 1 胸部単純エックス線写真 (左：発症 4 日目，中央：発症 7 日目，右：発症 13 日目)

発症 4 日目では右下肺野を中心に浸潤影を認める (左)，発症 7 日目では右肺全体と左肺門部周囲に浸潤影を認める (中央)，発症 13 日目では浸潤影は消失している (右)。

直後の動脈血液ガス分析ではCO₂の貯留を認めなかった。

胸部単純エックス線写真 (図1) : 発症4日目 (前医入院時) に右下肺野を中心に浸潤影を認めた。発症7日目 (転院時) では浸潤影が右肺全体と左肺門部周囲に広がっていた。

胸部単純CT (図2) : 発症4日目 (前医入院時) に右下肺背側を中心にスリガラス影を認めた。

入院後経過 (図3) : 酸素マスク 3L/分で酸素

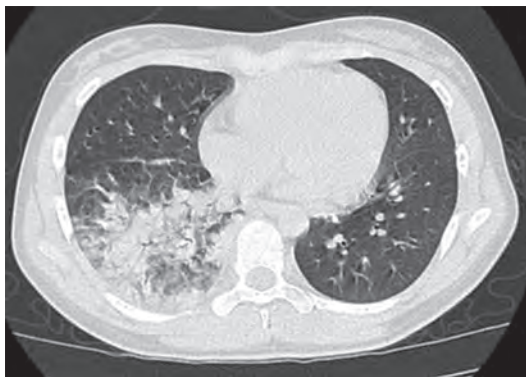


図2 胸部単純CT (発症4日目)
右下肺背側を中心にスリガラス影を認める。

化が保てず、気管挿管も考慮される状態であり、重症 COVID-19 肺炎と判断し、HFNC 酸素療法 (酸素 40L/min, FiO₂ 0.5) を開始した。エアロゾルによる感染拡大を防ぐため、医療従事者は N95 マスクや長袖ガウンを含めた個人防護具を用い陰圧室で治療を行った。さらに、前医からのデキサメタゾンに加えレムデシビル投与を開始した。デキサメタゾンは静脈内注射で投与し、レムデシビルは初日 200mg 1回、以降4日間 100mg 1日1回、計10日間投与した。また、血栓予防のためにヘパリンも併用した。その後、呼吸状態は速やかに改善し、翌日 (発症8日目) HFNC は離脱可能となった。発症10日目に PICU を退室し酸素療法を終了した。発症12日目に呼吸器症状は消失し、15日目に自宅退院した。

II. 考 察

日本の小児 COVID-19 肺炎のうち、酸素療法を行った患者はデータベース登録例の 1.5%⁴⁾ で、多くの患者が無治療または対症療法のみで治癒している。一方で気管挿管を行った症例が 0.2% 存在するなど、重症化する例も存在する⁴⁾。重症化のリスク因子として、成人では肥満、糖尿病、慢性

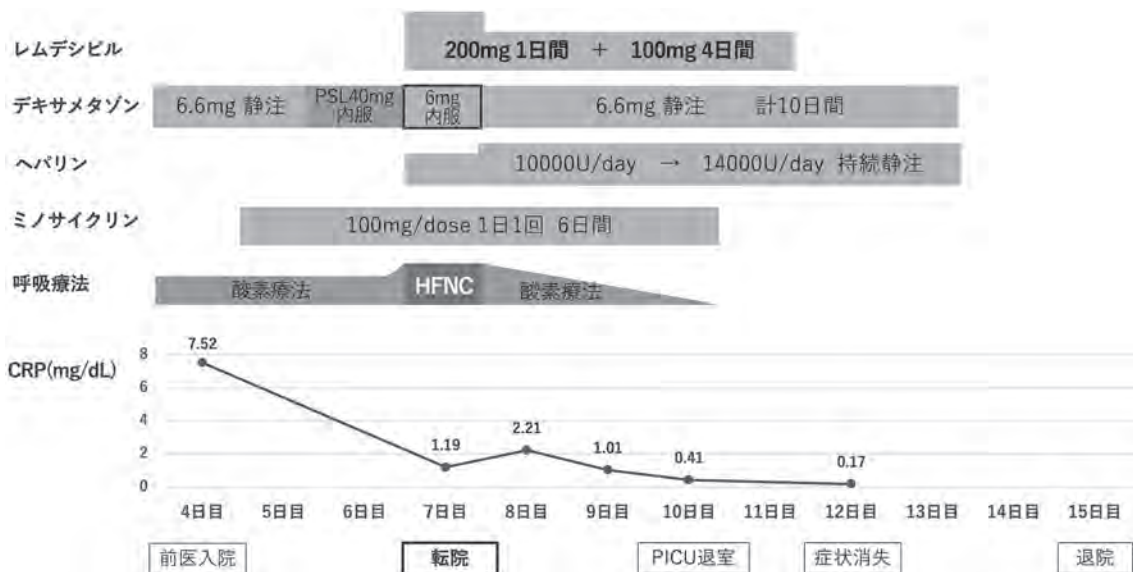


図3 入院後経過

腎臓病、悪性腫瘍などがある。小児においては生後1か月未満、男児、基礎疾患の存在などが報告されているが⁵⁾、本症例ではいずれも該当しなかった。

COVID-19 肺炎の治療法は、主に呼吸療法、抗ウイルス薬、中和抗体薬、免疫抑制薬、抗凝固薬に分類され重症度や合併症に合わせて選択される。呼吸療法では経鼻酸素や酸素マスクなどの低流量酸素療法で酸素化が保たれない場合にはリザーバー付きマスクやHFNCが使用され、さらに重症例に対しては気管挿管による人工呼吸や体外式膜型人工心肺 (ECMO) が選択される³⁾。HFNCを使用することで酸素化や呼吸数を改善するとともに、気管挿管を回避できる可能性が報告されている⁶⁾。本症例は酸素マスク 3L/分では酸素化が保たず、HFNCを使用することで呼吸状態の改善が得られ、気管挿管による人工呼吸管理を回避できた。

レムデシビルはもともとエボラ出血熱の治療薬として開発された抗ウイルス薬である。1'-シアノ置換ヌクレオシドアナログのプロドラッグであり、細胞内で活性型ヌクレオシド 3 リン酸に変換され、RNA の複製に必要な RNA ポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス作用を示す⁷⁾。COVID-19 肺炎に対しても回復までの期間を短縮するとされている。成人を対象にして行われた臨床試験では、低流量酸素療法を行っている患者でのレムデシビル投与がもっとも効果が高かった。また、発症 10 日目までに投与することで特に効果が期待できる⁸⁾。体内の SARS-CoV-2 ウイルス量は発症時から 1 週間以内に最大量となり、その後の 1~3 週間で減少していくとされており⁹⁾、最近では成人において、より早期のレムデシビル投与が考慮されるようになってきている⁵⁾。レムデシビルは酸素療法が必要な中等症 I 以上の症例や、重症化リスク因子を有する軽症患者が適応となっている。体重 3.5kg 以上 40kg 未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 5mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5mg/kg を 1 日 1 回点滴静注する。なお、総投与期間は 10 日までとする。しかし、小児 COVID-19 肺炎においてレムデシビルの使用報告は限られている。また、レムデシビルとデキサ

メタゾンを併用する場合、レムデシビルを先行または同時投与した群で致命率・入院期間が改善した¹⁰⁾。小児ではレムデシビルを投与しなくても軽症のまま治癒する例が多いが、本症例のようにリスク因子がない例で重症化することは教訓的であった。小児において発症早期にレムデシビル投与を判断することは難しいが、増悪の兆候があった場合は迅速な投与が必要である。また、本症例では低流量酸素療法と同時にデキサメタゾンの単独投与を開始した。レムデシビルはデキサメタゾンと同時の投与がより効果的であった可能性がある。レムデシビルの副作用として肝機能障害と腎機能障害が報告されている⁸⁾。本症例は使用中の異常値やその他の重篤な有害事象を認めなかった。前述の通り、小児に対するレムデシビルの使用経験は少ないが、小児特有の副反応などは報告されておらず成人と同様に使用できるのではないかと考えられる¹¹⁾。

COVID-19 肺炎の合併症として血栓症があり、サイトカインストームや血管内皮障害により凝固異常が起こると考えられている。COVID-19 肺炎において D-dimer 上昇は予後不良と関連している可能性がある¹²⁾。また、重症感染症や呼吸障害は深部静脈血栓症のリスクである。本症例でも D-dimer が上昇していたことと長期臥床が予想されたことから深部静脈血栓症のリスクがありヘパリンを併用した。

なお、本患児からは SARS-CoV-2 を分離しておらず、ゲノム解析は実施できていない。本患児が発症した 2021 年 5 月にわが国で検出されていた変異株のほとんどはアルファ株であったことから、本症例の原因ウイルスはアルファ株であった可能性が高いと考えられる。

結 語

小児重症 COVID-19 肺炎に対し、デキサメタゾン投与に加え HFNC 療法とレムデシビル投与を行い、治療した症例を経験した。現時点で日本では小児重症 COVID-19 肺炎患者数が少ないので今後の治療経験の蓄積と共有が必要である。

本症例報告にあたって保護者に説明を行い、同意

を得た。

日本小児科感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文の要旨は第 185 回日本小児科学会埼玉地方会で発表した (2021 年 12 月, 埼玉)。

文 献

- 1) 厚生労働省：データからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—。 <https://covid19.mhlw.go.jp/>, (参照 2022/9/4)。
- 2) Centers for Disease Control and Prevention : COVID Data Tracker : Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>, (参照 2022/9/4)。
- 3) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 8.0 版。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>, (参照 2022/9/4)。
- 4) 日本小児科学会：「データベースを用いた国内発症 小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告：第 3 報。 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220328_tyukan_hokoku3.pdf, (参照 2022/9/4)。
- 5) Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al : COVID-19 in children and adolescents in Europe : a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 4 : 653-661, 2020
- 6) Teng XB, Shen Y, Han MF, et al : The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest* 51 : e13435, 2021
- 7) Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD : Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacotherapy* 40 : 659-671, 2020
- 8) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al : Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N Engl J Med* 383 : 1813-1826, 2020
- 9) Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al : SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect* 81 : 357-371, 2020
- 10) Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, et al : Optimal timing of remdesivir initiation in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) administered with dexamethasone. *Clin Infect Dis* 75 : e499-e508, 2021
- 11) Manabe S, Mizuno S, Jinda T, et al : Safety of remdesivir in 20 children with COVID-19—case series—. *Biol Pharm Bull* 45 : 1853-1856, 2022
- 12) Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A : Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 47 : 100761, 2021
- 13) 厚生労働省：第 38 回厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料 3-2, 令和 3 年 6 月 9 日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000790388.pdf>, (参照 2023/1/28)。

**Severe pediatric COVID-19 pneumonia treated with high-flow nasal cannula
and intravenous remdesivir**

Fumika YURUGI¹⁾, Takuma OHNISHI¹⁾, Satoshi SATO¹⁾, Kuntaro DEGUCHI¹⁾,
Haruka TAKEI¹⁾, Yoji UEJIMA¹⁾, Takehiro NIITSU²⁾, Eisuke SUGANUMA¹⁾

- 1) *Division of Infectious Diseases, Immunology and Allergy, Saitama Children's Medical Center*
2) *Division of Critical Care Medicine, Saitama Children's Medical Center*

Most pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in Japan exhibit a mild clinical course. We encountered a case with severe COVID-19 pneumonia treated with high-flow nasal cannula (HFNC) and intravenous remdesivir. A previously healthy 14-year-old female was diagnosed with COVID-19 due to fever, cough, and fatigue using polymerase chain reaction. She was admitted to the community hospital after her respiratory symptoms worsened on day 4 of her illness. On admission, nasal cannula oxygen and intravenous dexamethasone were administered. On day 7, her respiratory condition worsened and she was transferred to our pediatric intensive care unit (PICU) for further treatment. After admission to the PICU, intravenous remdesivir and oxygen support using a HFNC were initiated along with intravenous dexamethasone (6.6 mg/dose). The next day, her respiratory condition improved, and HFNC was tapered off. On day 10, oxygen support was removed. HFNC therapy has been reported to curtail worsening symptoms and it avoids intubation in COVID-19 patients. Remdesivir is an antiviral medication that is expected to decrease both recovery time and estimated mortality. In our case, HFNC therapy and intravenous remdesivir, along with intravenous dexamethasone, successfully prevented deterioration of respiratory status without any serious adverse events. Since there are only a few serious pediatric COVID-19 patients in Japan, more clinical experience in treating pediatric patients with acute SARS-CoV-2 infection is needed.

Key words : COVID-19, high-flow nasal cannula, remdesivir

(受付 : 2022 年 6 月 13 日, 受理 : 2023 年 2 月 22 日, 受付 No. 1006)

* * *