

重症 COVID-19 患者における侵襲的人工呼吸管理中のステロイドの投与終了と 28 日死亡率の関連の検討, 後方視的コホート研究

恒光 健史^{1,a}, 鈴木 崇生¹, 松本 優¹

Association between corticosteroid treatment termination during invasive mechanical ventilation and 28-day mortality in severe COVID-19 patients, a retrospective cohort study

Takefumi Tsunemitsu¹, Takao Suzuki¹, Masaru Matsumoto¹

要旨 【目的】重症 COVID-19 患者における侵襲的人工呼吸管理中のステロイドの投与終了と 28 日死亡率の関連を検討した。【対象】研究デザインは単施設後方視的コホート研究である。2020 年 3 月 1 日から 2021 年 6 月 30 日の期間において、予定されたステロイド投与終了日（以下、終了予定日）に侵襲的人工呼吸管理が実施されていた COVID-19 患者を対象とした。終了予定日はデキサメタゾン 6mg 経口投与もしくは 6.6mg 経静脈内投与開始後 10 日目とした。終了予定日に治療制限があった患者は除外した。人工呼吸管理中にステロイドの投与を終了し以後ステロイドを投与しなかった患者を終了群、終了予定日以降に何らかの形でステロイドの投与継続した患者を継続群とした。主要評価項目は 28 日死亡率とし、ログランク検定を用いてその差を評価した。【結果】終了群 23 名と継続群 23 名で年齢や気管挿管直後の P/F 比、人工呼吸管理開始日の SOFA スコアを含めた患者背景に有意な差を認めなかった。終了予定日の P/F 比および SOFA スコアに有意な差を認めなかった。28 日死亡率は終了群で 61% (14 名) であり、継続群 22% (5 名) と比較し有意に高かった (HR 3.82, 95%CI 1.37-10.68, p=0.005)。【結語】重症 COVID-19 患者において侵襲的人工呼吸管理中のステロイドの投与終了は 28 日死亡率の悪化と関連していた。

(日救急医学会誌. 2022; 33: 121-7)

キーワード: デキサメタゾン, 器質化肺炎, ARDS

Aims: To investigate the association between corticosteroid treatment termination during invasive mechanical ventilation and 28-day mortality in severe COVID-19 patients.

Methods: The study was a single-center, retrospective cohort study of COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation on their scheduled corticosteroid termination day between March 1, 2020, and June 30, 2021. The scheduled corticosteroid termination day was scheduled 10 days after initiation of dexamethasone 6mg orally or 6.6mg intravenously. Patients who terminated corticosteroids during the ventilatory period and did not receive corticosteroids thereafter were defined as the termination group, whereas patients who continued to receive corticosteroids in some form after the scheduled corticosteroid termination day were defined as the continuation group. The primary endpoint was 28-day mortality, and the difference was evaluated using the log-rank test.

Results: The 28-day mortality was found to be 61% (14 of 23 patients) in the termination group, which was significantly higher than the 28-day mortality of 22% (5 of 23 patients) in the continuation group (Hazard Ratio: 3.82, 95% CI: 1.37-10.68; p=0.005).

Conclusions: In severe COVID-19 patients, corticosteroid termination during invasive ventilation is associated with an increased 28-day mortality.

(JJAAM. 2022; 33: 121-7)

Keywords: dexamethasone, organizing pneumonia, ARDS

Received on December 30, 2021 (JJAAM-2021-0114)

背景と目的

酸素投与を要する COVID-19 患者の治療にステロイドの投与は有効とされているが、その投与期間に

関してはまだ不明な点が多い。ステロイドの投与は感染などの有害事象の増加が懸念され^{1,2)}、短期間の投与が望ましいとされる^{3,4)}が、長期投与が有用な症例も存在する⁵⁾。

¹ 兵庫県立尼崎総合医療センター救急集中治療科

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

^a 〒660-8550 兵庫県尼崎市東難波町 2-17-77

原稿受理日: 2021 年 12 月 30 日 (JJAAM-2021-0114)

長期間の侵襲的人工呼吸管理を要する重症 COVID-19 患者においてステロイドの投与期間が通常の短期間の投与で十分であるかどうかを調査することは有意義であると考えられる。当施設ではステロイドの投与終了を契機に呼吸状態が増悪する症例を多く経験した。今回、侵襲的人工呼吸管理中にステロイドを終了した患者とステロイドを継続した患者の予後の比較を行ったので報告する。

本研究は兵庫県立尼崎総合医療センターの倫理委員会によって承認された（承認番号 3-32）。また本論文の出版に際して患者本人もしくは家族から同意を得ており、本研究で使用した患者情報は個人情報保護法に基づいて匿名化がなされた。

対象と方法

1. 研究デザイン

本研究は電子診療録を用いた単施設後方視的コホート研究である。

2. セッティング

本研究は 2020 年 3 月 1 日から 2021 年 6 月 30 日の期間に兵庫県立尼崎総合医療センターの集中治療室に入院した COVID-19 患者の情報を利用して行われた。

3. 対象患者

集中治療室に入室し侵襲的人工呼吸管理が実施された患者で、ステロイドの投与が開始されて 10 日目 [予定されたステロイド投与終了日（以下、終了予定日）] に侵襲的人工呼吸管理が実施されていた患者を対象とした。デキサメタゾンの投与がなかった患者や終了予定日までに死亡していた患者、終了予定日までに侵襲的人工呼吸を離脱した患者、終了予定日までに侵襲的人工呼吸管理が実施されなかった患者、終了予定日に治療制限があった患者を除外した。治療制限は電子診療録で、「新規の治療を行わない」という内容の記載を認めた場合にありとした。

4. COVID-19 に対するステロイド治療

研究期間中のステロイドの標準治療は RECOVERY trial のステロイドの投与方法を参考にしてデキサメタゾン 6mg 経口投与もしくはデキサメタゾン 6.6mg 経静脈内投与を 10 日間としていた⁶⁾。ステロイドを投与終了するか何らかの方法で投与継続するかの判断は重症 COVID-19 患者の集中治療に携わる救急集中治療科の担当医と、感染症内科医もしくは呼吸器内科医との間で患者の血液検査データや CT 画像などを基に議論がなされ決定された。

5. 曝露と対照

本研究の曝露は侵襲的人工呼吸管理中のステロイドの投与終了とした。侵襲的人工呼吸管理中にステロイドを投与終了し、以後ステロイドの投与を行わなかった患者を終了群、終了予定日以後に何らかの方法でステロイドの投与を継続した患者を継続群とした。

6. 評価項目

プライマリーアウトカムは ICU 入室日を起点とした 28 日死亡率とした。その他のアウトカムは院内死亡率、人工呼吸期間、ICU 在室日数、気管切開の実施とした。有害事象は新規の感染、人工呼吸器関連肺炎、菌血症の発生とした。新規の感染は電子診療録上で ICU 入室 48 時間以後に各種培養検査の結果を基に細菌感染や真菌感染があると診断された症例とした。人工呼吸器関連肺炎の診断は米国感染症学会のガイドライン⁷⁾を基に行った。菌血症は電子診療録上で治療が必要な菌血症と判断されていた症例とした。

7. 統計手法

二値変数の評価は χ^2 検定もしくは Fisher の正確検定で行い、連続変数の評価は Mann-Whitney の U 検定で行った。28 日死亡率、院内死亡率の検定にはログランク検定を用いた。統計処理は EZR を使用し、有意水準は両側検定 $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 患者背景

患者フローを **Fig. 1** に示す。研究期間内に侵襲的人工呼吸管理を実施した COVID-19 患者 113 名を評価し終了群に 23 名、継続群に 23 名の計 46 名を研究に組み入れた。デキサメタゾンの投与がなかった患者 13 名、終了予定日までに死亡していた患者 3 名、終了予定日までに侵襲的人工呼吸を離脱した患者 42 名、終了予定日までに侵襲的人工呼吸管理が実施されなかった患者 6 名、終了予定日に治療制限があった患者 3 名を除外した。

患者背景を **Table 1** に示す。終了群と継続群で年齢、性別、気管挿管直後の arterial oxygen partial pressure/fractional inspired oxygen ratio (P/F 比)、気管挿管日の sequential organ failure assessment (SOFA) スコア、気管挿管日の lactate dehydrogenase (LDH)、気管挿管日の C-reactive protein (CRP)、併存疾患、チャールソン併存疾患指数に有意な差を認めなかった。Body mass index (中央値 23.9 vs. 26.9, $p=0.03$) は継続群で有意に高値であった。終了予定日の P/F 比、終了予定日の SOFA スコア、終了予定日の LDH、終了予定日の CRP に有意な差を認めなかった。発症からステロイド開始までの日数と気管挿管までの日数に有意な差を認めなかった。ICU に入室した時期に関して 4 つに分けられた研究期間で有意な差はなかった。

2. 治療

治療内容を **Table 2** に示す。ステロイドの投与日数の中央値は終了群で 10 日、継続群で 25 日と有意な差を認めた。継続群のステロイドの投与継続方法の大半はプレドニゾン 1mg/kg/日を漸減する方法 [11 名 (48%)] もしくはステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 250~1,000mg/日を 3~5 日間) に加えプレドニゾン 1mg/kg/日を漸減する方法 [8 名 (35%)] であった。

終了群と継続群でファビピラビルの投与やレムデシビルの投与、筋弛緩薬の投与、腹臥位療法の実施、

トシリズマブの投与、バリシチニブの投与、腎代替療法の実施、昇圧薬の投与、抗生剤の投与に関して有意な差を認めなかったが、positive end-expiratory pressure の最大値は終了群よりも継続群で高い傾向にあった。

3. アウトカム

ICU 入室から 28 日間の生存曲線を **Fig. 2A** に示す。

28 日死亡率は終了群で 61% (14 名) であり、継続群 22% (5 名) と比較し有意に高かった [hazard ratio (HR) 3.82, 95%信頼区間 1.37–10.68, $p=0.005$]。死亡原因は、終了群の循環不全によって死亡した 1 名以外は、全例呼吸不全によるものであった。

ICU 入室から退院までの生存曲線を **Fig. 2B** に示す。院内死亡率は終了群で 65% (15 名) であり、継続群 26% (6 名) と比較し有意に高かった (HR 3.79, 95%信頼区間 1.44–9.97, $p=0.003$)。

その他のアウトカムに関して、終了群と継続群で人工呼吸期間 (中央値 17 日 vs. 19 日, $p=0.43$)、ICU 在室日数 (中央値 17 日 vs. 18 日, $p=0.90$)、気管切開の実施 (6 名 vs. 8 名, $p=0.75$) に有意な差を認めなかった。また新規の感染 (18 名 vs. 20 名, $p=0.70$)、人工呼吸器関連肺炎 (15 名 vs. 18 名, $p=0.51$)、菌血症の発生 (8 名 vs. 7 名, $p=1.00$) に有意な差は認めなかった。

考 察

本研究の主要なポイントは COVID-19 患者において侵襲的人工呼吸管理中のステロイドの投与終了がステロイドを何らかの形で継続するのと比較して高い 28 日死亡率に関連していたことである。また院内死亡率もステロイド終了群のほうが高かった。人工呼吸期間や ICU 在室日数、新規の感染などに有意な差は認めなかった。

本研究でステロイドを投与終了したほうが予後不良であった理由として、重症 COVID-19 患者で生じる過剰な免疫反応の抑制がステロイドの 10 日間の投与では困難であった可能性がある。COVID-19 患者

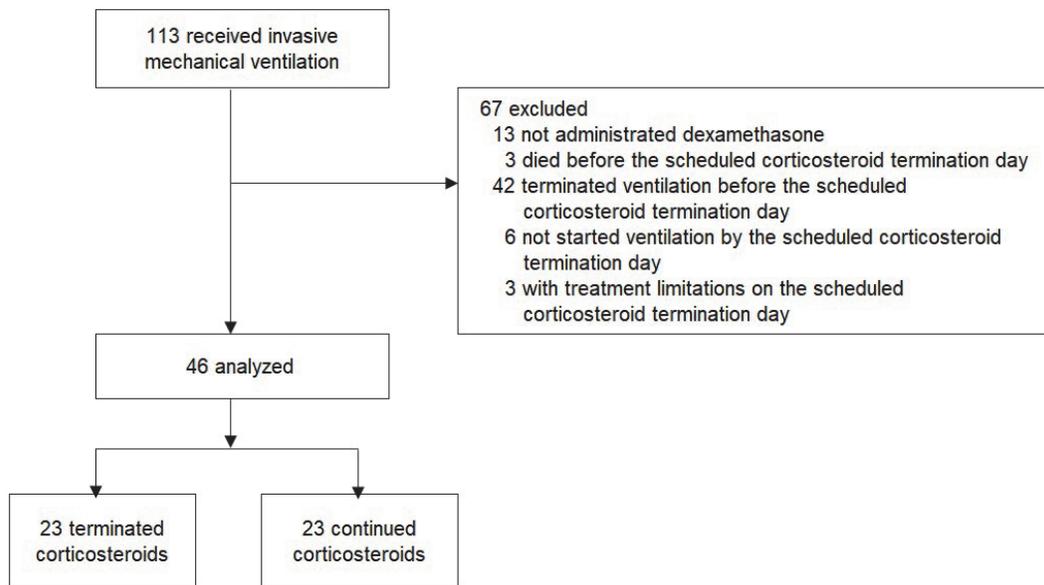


Fig. 1. Patient flow diagram.

Table 1. Baseline characteristics of the study patients.

	Termination group (n=23)	Continuation group (n=23)	p value
Age, median (IQR)	70 (64–76)	66 (63–73)	0.52
Man, n (%)	18 (78)	17 (74)	1.00
BMI, median (IQR)	23.9 (22.7–26.1)	26.9 (24.7–29.1)	0.03
P/F ratio on intubation day, median (IQR)	142 (133–149)	130 (104–152)	0.16
SOFA score on intubation day, median (IQR)	3.0 (3.0–7.0)	4.0 (3.0–4.5)	0.94
LDH on intubation day, median (IQR), U/L	529 (452–710)	508 (410–636)	0.33
CRP on intubation day, median (IQR), mg/dL	6.7 (4.0–12.4)	8.9 (5.2–11.4)	0.54
Comorbidity, n (%)			
Hypertension	11 (48)	14 (61)	0.55
Diabetes	4 (17)	9 (39)	0.19
Chronic pulmonary disease	4 (17)	1 (4)	0.35
Chronic heart failure	1 (4)	0 (0)	1.00
Chronic renal failure	5 (22)	4 (17)	1.00
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	0.35
P/F ratio on the scheduled corticosteroid termination day, median (IQR)	154 (137–177)	153 (129–182)	1.00
SOFA score on the scheduled corticosteroid termination day, median (IQR)	7.0 (5.0–10.5)	6.0 (5.5–8.0)	0.59
LDH on the scheduled corticosteroid termination day, median (IQR), U/L	476 (357–541)	411 (383–513)	0.60
CRP on the scheduled corticosteroid termination day, median (IQR), mg/dL	7.3 (4.6–16.3)	8.1 (5.3–15.6)	0.78
Days from COVID-19 onset to corticosteroid administration, median (IQR)	7 (5–8)	6 (4–7)	0.31
Days from COVID-19 onset to intubation, median (IQR)	11 (9–12)	11 (9–13)	0.58
Timing of admission to ICU, n (%)			0.23
March 2020–June 2020	0 (0)	0 (0)	
July 2020–October 2020	4 (17)	1 (4)	
November 2020–February 2021	10 (43)	8 (35)	
March 2021–June 2021	9 (39)	14 (61)	

IQR: interquartile range, BMI: body mass index, P/F: arterial oxygen partial pressure/fractional inspired oxygen, SOFA: sequential organ failure assessment, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein

Table 2. Details of corticosteroids therapy and other treatments.

	Termination group (n=23)	Continuation group (n=23)	p value
Corticosteroids			
Duration of corticosteroids, median (IQR)	10 (10–11)	25 (20–52)	<0.01
Corticosteroids administration methods following dexamethasone 6.6mg/day, n (%)			
Prednisolone 1mg/kg/day, gradually decreased	NA	11 (48)	
Corticosteroid pulse therapy + prednisolone 1mg/kg/day, gradually decreased *	NA	8 (35)	
Dexamethasone 6.6mg/day, gradually decreased	NA	2 (9)	
Dexamethasone 6.6mg/day	NA	1 (4)	
Prednisolone 0.3mg/kg/day, gradually decreased	NA	1 (4)	
Antivirus drug			
Favipiravir, n (%)	12 (52)	8 (35)	0.37
Days from COVID-19 onset to Favipiravir administration, median (IQR)	7 (5–8)	4 (4–7)	0.19
Remdesivir, n (%)	18 (78)	17 (74)	1.00
Days from COVID-19 onset to Remdesivir administration, median (IQR)	9 (8–11)	9 (7–11)	0.70
Respiratory therapy			
Neuromuscular blockade, n (%)	15 (65)	13 (57)	0.76
Prone positioning therapy, n (%)	5 (22)	9 (39)	0.34
Max PEEP, median (IQR), cmH2O	15.0 (14.0–17.5)	17.0 (16.0–18.0)	0.07
Other therapy, n (%)			
Tocilizumab	0 (0)	2 (9)	0.49
Baricitinib	0 (0)	1 (4)	1.00
Renal replacement therapy	5 (22)	4 (17)	1.00
Vasoactive therapy	21 (91)	19 (83)	0.67
Administration of antibiotics	23 (100)	23 (100)	NA

IQR: interquartile range, PEEP: positive end-expiratory pressure, NA: not applicable

* The definition of corticosteroid pulse therapy was 250–1,000mg of methylprednisolone for 3–5 days.

の重症化には過剰な免疫反応が関与しているとされ⁸⁾, その抑制にステロイドの投与は有効であるとされる⁹⁾。ステロイドは人工呼吸管理を要するような患者でとくに効果的であるとされること¹¹⁾や, CRPが高値であった患者でより効果的であったとする報告があること¹⁰⁾から, 重症度の高い患者や炎症が高度である患者ほど効果的であることが予想される。本研究の対象者は重症 COVID-19 患者の中でも人工呼吸期間の中央値が 15 日を超えるような臨床的にとくに重症度が高い患者であり, 過剰な免疫反応が生じていた可能性は否定できずステロイドの必要性が高かったと考えられる。ステロイドの適切な投与期間に関しては不明な点が多いが, 本研究で対象にしたような重症の患者では過剰な免疫反応が遷延して

いることが予想されステロイドの投与期間は 10 日間では不足していた可能性が示唆される。

また本研究でステロイドを 10 日間で投与終了したほうが予後不良であった理由の一つとして二次性の器質化肺炎の合併の可能性が考えられる。一般的に COVID-19 患者に対するステロイドの投与は短期間が良いとする報告が多い^{3,4)}。7 日間を超えるステロイドの投与は 60 日死亡率に影響を与えない可能性を示唆する報告もある¹¹⁾。しかしステロイド投与終了後に再度炎症反応の上昇や呼吸不全の増悪を認めるなど二次性の器質化肺炎を疑った場合はステロイドの長期間の投与が望ましいとされる^{5,12)}。実際に入室後にフォローアップの CT 検査が実施された患者の中で, 読影レポートで器質化肺炎の疑いがある

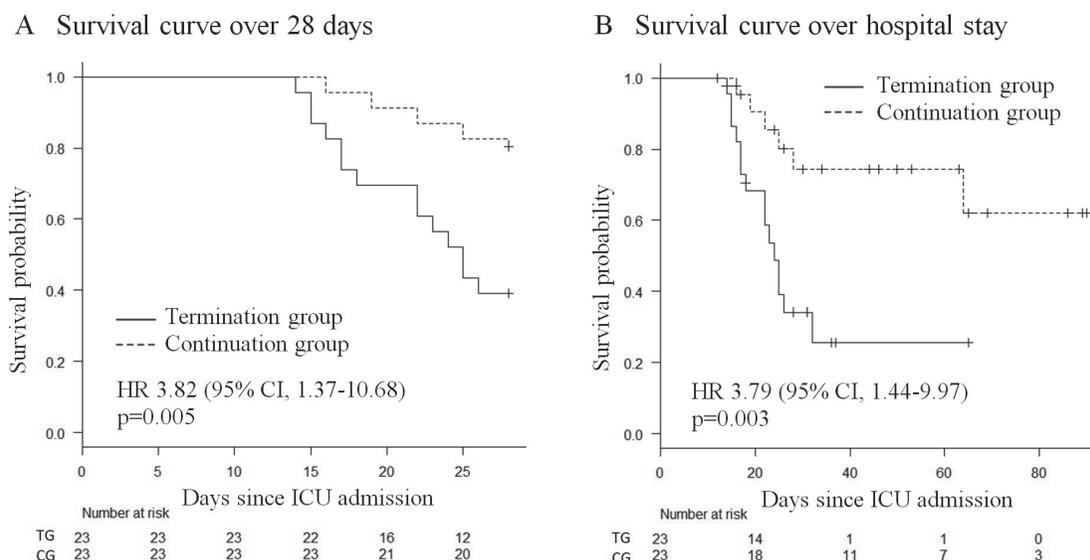


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for 28-day mortality and in-hospital mortality in severe COVID-19 patients (termination vs. continuation group).

Panel A shows the survival curve over 28 days. Panel B shows the survival curve over hospital stay.

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ICU: intensive care unit, TG: termination group, CG: continuation group

とされた症例は継続群において22名中13名(59%)、終了群において16名中5名(31%)認めており、重症COVID-19患者の一部には二次性の器質化肺炎が合併している可能性が示唆された。先述の過剰な免疫反応がステロイドの終了とともに顕在化した可能性が考えられる一方で、一部の患者においては二次性の器質化肺炎の合併が転帰不良に寄与した可能性も考えられた。ステロイドの長期投与を実施するか判断する際には、CT検査を行い器質化肺炎の所見の有無を確認することは有用である可能性がある。

本研究の限界

本研究にはいくつかの制限がある。まず症例数の少ない単施設の後方視的研究であり選択バイアスの存在が考えられる。また症例数が少なく単変量解析のみを実施しており、交絡の調整ができていないことが挙げられる。

次に患者のICU入室時期にばらつきがあり、研究期間の後期に組み入れられた患者が多い継続群のほうが腹臥位療法の熟練や人工呼吸器関連肺炎の早期の発見などより良い治療がなされた可能性がある。

次にステロイド投与を終了するか継続するかが担

当医によって決定されておりランダムではないところである。しかし終了群と継続群で人工呼吸開始時のP/F比やSOFAスコアおよび終了予定日のP/F比やSOFAスコアに有意な差は認めず、終了予定日までの2群間の重症度は同等であったことから重症度でステロイドの終了か継続が判断されたわけではないと考えられる。実際に投与継続された理由の多くは二次性の器質化肺炎の合併の懸念であった。またステロイドの投与が終了された理由は、適切な投与期間が不明な中で最初に設定された投与期間が10日間であったことや長期の投与による重複感染などの合併症の懸念があったことなどであり、恣意的なステロイドの投与終了はなかったと考えられる。

最後にステロイドの継続方法が患者ごとで異なり、どの継続方法が終了群と比較して有利であったか不明であることである。

結 語

侵襲的人工呼吸管理が実施されている重症COVID-19患者においてステロイドの投与終了は何らかの方法でステロイドを投与継続した場合と比較し28日死亡率の悪化に関連していた。本研究からは

適切なステロイドの継続方法は不明であり、今後長期の侵襲的人工呼吸管理が必要とされる患者を対象とした適切なステロイドの投与量や投与期間に関する研究が期待される。

本論文の全著者に利益相反はなし。

文 献

- 1) Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, et al: Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159: 1019-40.
- 2) Noreen S, Maqbool I, Madni A: Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021; 894: 173854.
- 3) Shang L, Zhao J, Hu Y, et al: On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 395: 683-4.
- 4) Mishra GP, Mulani J: Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: e8.
- 5) Kory P, Kanne JP: SARS-CoV-2 organising pneumonia: Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19? *BMJ Open Respir Res*. 2020; 7: e000724.
- 6) Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704.
- 7) Waters B, Muscedere J: A 2015 Update on Ventilator-Associated Pneumonia: New Insights on Its Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2015; 17: 496.
- 8) Wang J, Jiang M, Chen X, et al: Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020; 108: 17-41.
- 9) de Mello Silva Júnior ML, de Souza LMA, Dutra REMC, et al: Review on therapeutic targets for COVID-19: insights from cytokine storm. *Postgrad Med J*. 2021; 97: 391-8.
- 10) Pagnesi M, Inciardi RM, Lombardi CM, et al: Determinants of the protective effect of glucocorticoids on mortality in hospitalized patients with COVID-19: Insights from the Cardio-COVID-Italy multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2021; 108: 270-3.
- 11) Ji J, Wu M, Zhong L, et al: Early, low-dose, short-term methylprednisolone decreased the mortality in critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study. *J Infect*. 2021; 82: 84-123.
- 12) Chong WH, Saha BK, Chopra A: Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumonia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities. *Heart Lung*. 2021; 50: 667-74.