



編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発行

こうめちゃんがお届けします。
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ^{シー}紙 No. 119

栄養科 でらうまニュース No. 25

第119号

R3年7月号



DI ファーマ紙 No.119

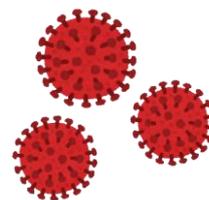
医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますようお願い致します。

TOPICS 新型コロナウイルス感染症治療薬について

【はじめに】

我が国における新型コロナウイルス感染症患者は 2021 年6月中旬には70万人を超え、ワクチン接種が進んでいるものの、まだ収束するには時間がかかりそうな状況です。当院でも新型コロナウイルス感染症患者の受け入れが開始となりましたので、新型コロナウイルス感染症の治療薬について勉強していきたいと思えます。

現在、新型コロナウイルス感染症に適応症がある薬剤は3種類のみで、レムデシビル（ベクルリー®）、ステロイドのデキサメタゾン（デカドロン®錠、デキサート®注）、バリシチニブ（オルミエント®）です。それぞれ重症度によって使用条件が異なりますので、まずは新型コロナウイルス感染症の臨床症状、重症度についてお話していきたいと思えます。



【新型コロナウイルス感染症の臨床症状と重症度について】

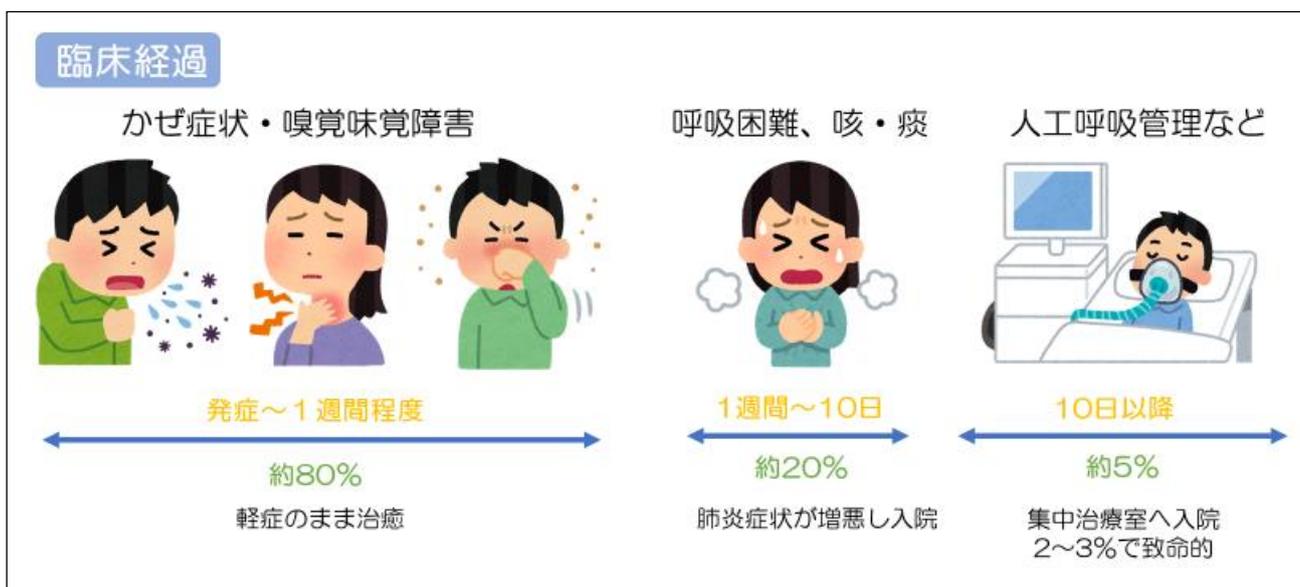


図 1. 新型コロナウイルス感染症の臨床経過と重症度分類 新型コロナウイルス診療の手引き・第5版より引用

新型コロナウイルス感染症の約80%は軽症のまま治癒しますが、残りの20%は入院治療が必要になったり、重症化したりする場合があります。当院では人工呼吸器管理を行う患者の受け入れは行っていませんが、肺炎症状が生じた患者の受け入れ、人工呼吸器管理を離脱したものの継続した入院治療やリハビリが必要な患者を受け入れております。

高齢者やリスク因子のある患者は重症化しやすいといわれており注意が必要です。悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期は重症化のリスク因子とされています。今回、2021年5月に厚生労働省より「新型コロナウイルス感染症の治療の手引き」が改訂されましたが、軽症でもリスク因子のある患者は入院対象になると記載されています。

新型コロナウイルス感染症の重症度分類に関する対応もより具体的に記載されるようになりましたので以下に示します。（図2）酸素飽和度と臨床症状で重症度に差がある場合は、高い方に分類されます。この重症度に対して推奨される治療が変わってきます。（図3）

重症度分類			
重症度	酸素飽和度	臨床症状	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	<ul style="list-style-type: none"> 多くが自然軽快するが急速に病状が進行することがある リスク因子のある患者は入院の対象となる
中等症Ⅰ	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	<ul style="list-style-type: none"> 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 抗ウイルス薬の投与が考慮される（ステロイド薬は使用すべきではない）
中等症Ⅱ	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none"> 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 ステロイドが強く推奨される
重症		ICUに入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none"> 人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類 L型：肺はやわらかく、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

図2. 重症度分類 新型コロナウイルス診療の手引き・第5版より引用

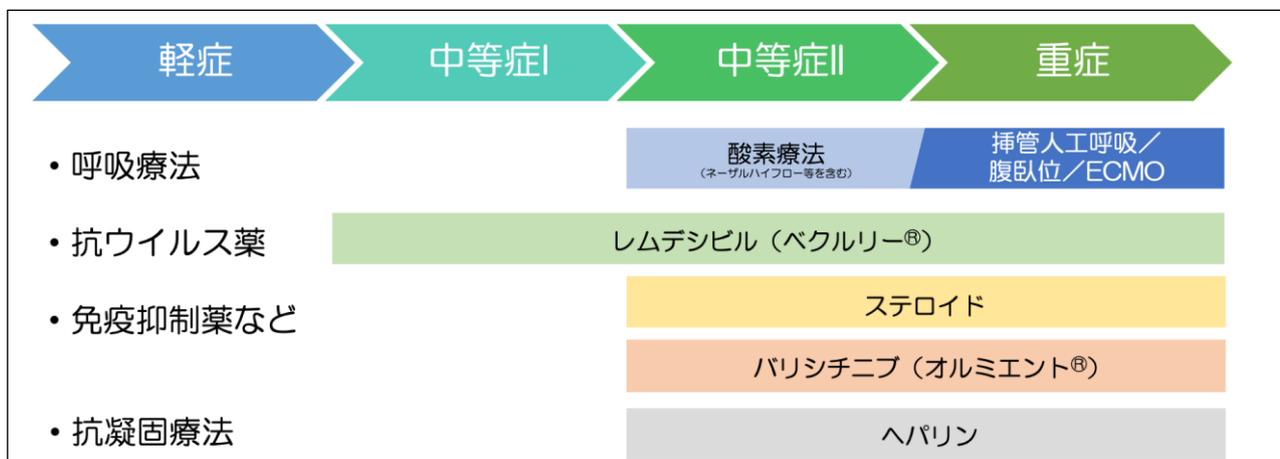


図3. 重症度別マネジメントのまとめ 新型コロナウイルス診療の手引き・第5版より引用

【軽症の患者】

解熱剤や鎮咳薬などの対処療法は、必要な場合のみとされています。飲水や食事が可能であれば、必ずしも輸液の必要はありません。

【中等症Ⅰの患者】

レムデシビルが考慮される薬剤として挙げられます。中等症Ⅰの患者で肺炎所見のある患者が対象とされます。現時点では、酸素投与が必要のない患者に対してステロイド薬は予後の改善は認められないため、使用すべきではないとされています。ただし、患者の基礎疾患に対して以前から使用しているステロイド薬は中止せず、継続使用が可能です。また、中等症Ⅰの患者に対して細菌感染の併発が疑われる場合には、喀痰検査ののち、エンピリックに抗菌薬を使用することがあります。

【中等症Ⅱの患者】

肺炎が急速に増悪する場合があります。中等症Ⅱ以上ではステロイドの使用によって予後改善効果が認められるため、強く推奨されます。ステロイド薬の中ではデキサメタゾンが最もエビデンスがあり、最長 10 日間使用します。ステロイド薬は早期に使用すべきであり、さらにレムデシビルの併用も考慮します。また、バリシチニブが用いられることもあります。

これらの免疫抑制薬（ステロイド薬、バリシチニブ）はどのような効果を得るために使用されているのでしょうか？新型コロナウイルス感染症では、ウイルスそのものが肺を攻撃し、肺炎が起こります。一方で自身の免疫細胞がウイルスを攻撃することで炎症が起こります。この免疫反応が過剰になるとサイトカインストームという免疫の暴走が生じることがあります。免疫の暴走が押さえられない場合、血栓症や臓器不全など致命的な状態に移行する可能性があります。この過剰な免疫反応を抑えるために免疫抑制薬が使用されます。

重症感染症および呼吸不全は、深部静脈血栓症の中等度リスク因子とされています。さらにサイトカインストームや血管内皮障害の影響で血液の凝固異常が生じ、血栓形成が起こると言われています。そのため、D ダイマー測定などの評価も行い、正常上限の3-4倍を超えるような場合、また肥満、不動がある場合などは、ヘパリンなどによる抗凝固療法が推奨されます。

また、細菌性肺炎、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）、敗血症、急性腎障害、消化管出血などの併発にも注意が必要です。酸素マスクによる酸素投与を行っても酸素飽和度（ $SpO_2 \geq 93\%$ ）を維持できなくなった場合、ステロイド薬やレムデシビルの効果をみつつ、人工呼吸への移行（重症：集中治療室のある病院への転院）を考慮するとされています。

【新型コロナウイルス治療薬】

次に、それぞれの薬剤を使用する際の注意点などについてお話ししていきたいと思えます。

<レムデシビル（ベクルリー®）>

RNA 合成阻害剤：2020 年 5 月 7 日特例承認

レムデシビルはウイルスの複製に関連するRNAポリメラーゼを阻害します。そのためウイルスの増殖が抑えられ治療効果を発揮します。抗ウイルス作用を期待して投与を行う薬剤であり、早期投与（発症 10 日以内）が望ましいとされています。投与期間は基本的には 5 日間投与を行います。重症症例など主治医の判断で 10 日間までの投与延長を行うことが可能です。



レムデシビルは特例承認*を受けた薬剤のため、通常の薬剤とは流通経路が異なります。厚生労働省の新型コロナウイルス感染症医療機関等情報支援システム（G-MIS）というシステムに医療機関の医師・薬剤師などが事前登録し、使用する患者登録を行うことで薬剤が病院に納品されます。在庫管理も毎日行い、G-MISに入力し報告する必要があります。

また、患者に対して薬剤使用の登録を行っているため、投与途中で転院する際は、レムデシビルを持って転院していただくことになります。

*特例承認とは：外国で既に対象となる疾患の治療に用いられていることを条件に、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある病気のみまん延等を防止するための緊急の使用が必要な医薬品について、厚生労働大臣が、専門家の意見を聴いた上で通常の承認の要件を満たさない場合でも承認が可能となる制度です。

・レムデシビルの投与方法と調整方法について



引用：ギリアド・サイエンシズ株式会社 HP

レムデシビルは液体製剤と凍結乾燥製剤がありますが、現在流通しているものは凍結乾燥製剤です。凍結乾燥製剤は小児にも使用でき、輸液も 100ml に溶解して投与が可能（液体製剤は輸液 250ml に溶解が必要）のため、輸液負荷をかけたくない場合にも適していると思われます。

レムデシビル 1 バイアルあたり、注射用水 19ml で溶解し、攪拌後 2 - 3 分静置すると 20ml の透明な液体となります。生食 100ml から 20ml（初日は 2 バイアル使用するため 40ml）を抜き取り、抜き取った後の輸液ボトルにレムデシビルを混注します。なぜわざわざ生食を抜き取るのでしょうか？輸液ボトルには予備容量といって追加できる液体量が決まっています。輸液ボトルが液体でパンパンに膨れ上がると内圧が上がり、ルートを穿刺する際に薬液が漏出する可能性があるため、こういった作業が必要になります。

混注後は 20 - 25 度で 4 時間安定、または 2 - 8 度（冷蔵庫）で 24 時間安定です。混注から投与まで時間がかかりそうな場合は冷蔵庫での保管が必要になります。

・投与時の注意点と副作用について

投与開始前の採血では腎機能の確認を行い、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の場合は投与が推奨されていません。禁忌ではありませんが、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与を考慮するとありますので、腎機能の悪い患者に投与する場合には、説明と同意が必要です。

肝臓で代謝される薬剤のため、ASL・ALT が基準範囲の 5 倍以上の場合は投与しないことが望ましいとされています。肝機能が正常でも投与後に悪化する場合もあり、投与後のモニタリングが必要です。

投与時間は 30 - 120 分かけて投与を行います。当院では 60 分で投与を行っています。まれですが投与の際にアナフィラキシーを含む過敏症の報告がありますので、投与開始後は症状観察を行い、発熱、呼吸困難など異常を認めた場合は直ちに投与を中止し処置を行います。

<デキサメタゾン（デカドロン[®]錠、デキサート[®]注）>

副腎皮質ホルモン製剤（ステロイド薬）

2020 年 7 月に発表された RECOVERY 試験（マルチアーム大規模ランダム化比較試験）において、デキサメタゾン投与群は対象群と比較し、デキサメタゾン群で死亡率が有意に低下したことにより、新型コロナウイルス感染症に対する有用性が認められました。この 2 群間の差は人工呼吸器を使用していた患者で最も大きく、次いで人工呼吸器を除く酸素投与をしていた患者で差が認められました。一方で酸素投与を必要としない患者では、デキサメタゾンの投与は予後に影響しませんでした。この結果より、軽症・中等症 I の患者にはデキサメタゾンは推奨されていません。（図 3 参照）

・デキサメタゾンの投与方法

6mg を 1 日 1 回 10 日間まで（経口・経管・静注）

内服可能な場合は内服で投与し、内服困難な場合は他の投与方法となります。デカドロン[®]錠は粉砕・簡易懸濁も可能な薬剤であり、経鼻胃管からの投与も可能です。誤嚥などのリスクがある場合は点滴を選択します。

・投与時の注意点と副作用について

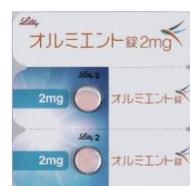
- ・ 40 kg 未満の小児などではデキサメタゾン 0.15mg/kg/日への減量を考慮
- ・ 妊婦・授乳婦にはデキサメタゾンではなく、プレドニゾロン 40mg/日を考慮
- ・ 肥満や過体重の用量は個別に検討が必要
- ・ 血糖測定やリスクに応じた消化性潰瘍の予防も検討

おおよそ 10 日間の投与のため、ST 合剤などの感染予防を目的とした内服は必要ないと考えられています。新型コロナウイルス感染症は血栓症のリスクが高い疾患であるため、デキサメタゾンを含むステロイドの投与も血栓症のリスクにはなり得ます。CoDEX 試験（非盲検ランダム化比較試験）においてはデキサメタゾン投与群と対象群で深部静脈血栓症の発症頻度は差がなかったとされていますが、ステロイド投与以外にも血栓症のリスク因子のある患者では注意が必要です。

<バリシチニブ（オルミエント[®]）>

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤：2021 年 4 月適応追加

もともとは関節リウマチやアトピー性皮膚炎の免疫を抑制する薬剤として発売されていました。JAK 阻害剤は炎症や免疫活性化シグナル伝達において重要な役割を果たす JAK を阻害します。今回は酸素吸入を行っている患者で、レムデシビルとの併用において適応が追加になりました。



新型コロナウイルス感染症の入院患者を対象としてレムデシビルに加えて、バリシチニブ投与群とプラセボ群を比較した ACTT-2 試験（二重盲検ランダム化比較試験）において、統計学的な有意差はなかったものの、死亡率が低下する傾向がみられました。また、回復までの期間がバリシチニブ群7日、プラセボ群8日と約1日短く、統計学的に有意差が認められました。また投与開始から15日目の患者の臨床状態を比較した結果、プラセボ群と比較してバリシチニブ群の臨床状態のオッズ比は30%高い結果となりました。（オッズ比1.3）この試験においてステロイド使用は10%程度と低く、バリシチニブが標準的なステロイドの使用を超える付加的な利益を与えるかどうかはまだ不明です。現在、デキサメタゾンとバリシチニブの有意性の検証（ACTT-4 試験）が行われています。中等症Ⅱ以上の患者にはデキサメタゾン治療が推奨されているため、今のところ使用頻度は高くないと考えられますが、重症の糖尿病などでステロイドが使用しにくい患者などには選択肢になる治療かもしれません。

- バリシチニブの投与方法

4mg1日1回 最長14日間（経口）

- 投与時の注意点と副作用について

中等症Ⅱ以上の患者において入院下で投与する

レムデシビルと併用することが条件

中等度の腎機能障害（ $30 \leq eGFR < 60$ ）の患者は2mg1日1回に減量が必要

重度の腎機能障害（ $15 \leq eGFR < 30$ ）は2mgを48時間おきに1回

透析患者やeGFRが 1.5 ml/分/1.73m^2 未満の患者は禁忌

リンパ球が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者は禁忌

【おわりに】

今後も新型コロナウイルス感染症の情報は常にアップデートされていくと思われます。情報収集を行いながら患者さんへより最適な薬物治療を行えるよう薬剤部からも情報発信していきたいと考えております。



<文責 薬剤部>

参考文献

厚生労働省 HP 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療のてびき 第5版 (2021.6.18 アクセス)

https://www.kyoto.med.or.jp/covid19/pdf/2021ken2_105.pdf

J-IDEO 2021. Vol.5 No.3 3波を堪えたプラチナ戦士たちのコロナ戦記

薬局 2021. Vol.72 No.5 感染症とステロイド

実験医学 2021. Vo.39 No.4 免疫の暴走 サイトカインストーム

ギリアド・サイエンシズ株式会社 HP <https://www.g-station-plus.com/> (2021.6.18 アクセス)

日本イーライリリー株式会社 HP <https://www.lilly.co.jp/> (2021.6.18 アクセス)

【副作用報告件数】 6月 0件

【輸血副作用報告件数】 4月 1件（悪心）、5月 0件、6月 0件

でらうまNEWS No. 25

新年度が始まりお忙しい日々を過ごしておられることと思いますが、皆さんお変わりありませんでしょうか。くれぐれもお体には気を付け健やかに過ごしてください。

今月のメニュー

日本人の食事摂取基準改定について

日本人の食事摂取基準は、健康の保持増進、生活習慣病の予防を目的としてエネルギー及び各栄養素の摂取量について1日当たりの基準を示したものです。

5年ごとに改定が行われ、令和元年に「日本人の食事摂取基準（2020年版）」が改定されました。「日本人の食事摂取基準（2020年版）」は、高齢社会のさらなる進展を踏まえ、高齢者の低栄養・フレイル予防を新たに視野に入れ策定されています。

2015年版から大きく変わった点は以下のとおりです。

【年齢区分】

高齢者の年齢区分が変更され、前期高齢者と後期高齢者が区分されました。

年齢(歳)	年齢(歳)
18~29	18~29
30~49	30~49
50~69	50~64
70以上	65~74
	75以上

【目標BMI】

フレイル予防を考慮し、65～69歳の目標とするBMIの範囲の下限が引き上げられました。

年齢(歳)	目標とするBMI(kg/m ²)
18～49	18.5～24.9
50～69	20.0～24.9
70以上	21.5～24.9



年齢(歳)	目標とするBMI(kg/m ²)
18～49	18.5～24.9
50～64	20.0～24.9
65～74	21.5～24.9
75以上	21.5～24.9

【たんぱく質】

フレイル及びサルコペニアの発症予防を考慮し、50歳以上の目標量の下限値が引き上げられました。

年齢(歳)	目標量(中央値)(%エネルギー)
18以上	13～20(16.5)



年齢(歳)	目標量(中央値)(%エネルギー)
18～49	13～20
50～64	14～20
65～74	15～20

(たんぱく質目標量の下限引き上げ)

今回の改定で、50歳以上のたんぱく質の目標量の下限が引き上げられました。これは、要介護になる手前の虚弱状態・フレイルにたんぱく質不足が強く影響すると考えられるためです。日本人の高齢女性を対象とした研究では、1.2g/kg体重/日以上なたんぱく質を摂取する高齢女性は、0.8g/kg体重/日未満の摂取よりもフレイルになるリスクが低いことが報告されています。

(当院の食事について)

「日本人の食事摂取基準(2020年版)」の改定を受け、当院の院内約束食事箋の見直しを行いました。また体格や性別によって必要エネルギーは異なるため、きめ細かな食事対応ができるよう昨年6月から順次、食事のエネルギー設定の幅を増やしていきました。そして、それぞれの食事でたんぱく質が不足しないよう主菜(魚・肉・卵・豆腐などを利用した料理)の量を調整しています。

食種：常食 1600 キロカロリー
1食当たり：たんぱく質 24g (15%)



食種：常食 1800 キロカロリー
1食当たり：たんぱく質 30g (16%)



たんぱく質量の調整のため
主菜を増量

日本人の食事摂取基準の次回改定は2025年となります。当院栄養管理室では、今後も質の良い食事を提供するため、社会情勢を鑑みながら常に食事内容について見直しを行っていきます。

何かご不明な点については、栄養管理室までご連絡ください。

参考文献

- ・日本人の食事摂取基準(2020年版) 厚生労働省
- ・栄養指導NAVI ヘルシーフードグループ
- ・フレイルに対する栄養介入 葛谷雅文 日本転倒予防学会誌 Vol.3 No.3:17-20 2017