

デキサメタゾン

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：

副腎皮質ステロイドに期待する主な目的は、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果ではなく、COVID-19 重症例における免疫病態の改善である¹⁾²⁾。

過去における新興コロナウイルス感染症（SARS-CoV, MERS-CoV）に対するコルチコステロイド療法についての臨床研究では、致死率減少効果は認められておらず、むしろウイルス消失率の減少や入院期間の延長に繋がっていた³⁾⁴⁾。しかしデキサメタゾン投与が成人 COVID-19 重症例の致死率を下げるエビデンスが、11 つのランダム化比較試験をもとにした 2 つのメタ分析で示された⁵⁾⁶⁾。小児重症患者においても予後の改善が期待されるが、Non-multisystem inflammatory syndrome in children (非 MIS-C) である COVID-19 で入院を要した小児（18 歳未満）のデータを後方視的に解析した研究ではステロイドの早期投与（入院 2 日以内）の有効性は確認されなかった⁷⁾。小児 COVID-19 患者におけるさらなる解析が待たれるが、現状において小児患者だけをターゲットにしたランダム化試験は行われていない (<https://clinicaltrials.gov/>)。デキサメタゾンは小児への使用が許可されており、広く入手可能で、安全性プロファイルも確立されている²⁾。

本来の適応症：

免疫疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患に広く用いられる。

小児への適応と用法・用量：

適応に応じ様々。

COVID-19 に対する RECOVERY trial では成人を対象に 6mg/日を経口または静注で最長 10 日間投与している⁸⁾。CoDEX trial⁹⁾および DEXA-COVID19 trial⁵⁾では最初の 5 日間を 20mg/日静注、次の 5 日間を 10mg/日静注投与している。小児への投与量は規定されていないが、一般的には、0.15mg/kg/日（最大 6mg）で最大 10 日間あるいは退院まで投与される¹⁾²⁾。重症例に対して 0.3 mg/kg/dose (max 6mg/dose) 1 日 1 回投与を提唱している専門家もいる¹⁰⁾。

作用機序：

グルココルチコイドは、細胞内のグルココルチコイド受容体に結合して遺伝子の転写を調節し、最終的には炎症性サイトカインの産生を低下させ、炎症部位への好中球の移動を抑制するなど、幅広い免疫反応に影響を及ぼす¹¹⁾。COVID-19 の免疫病態としては下記のように考察されており、コルチコステロイドはこれらの免疫病態を改善させることで重症度を軽減させる役割を果たすことが示唆されている。

1) COVID-19 に伴う致死的な急性呼吸窮迫症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress

Syndrome) は、免疫系の過剰な生体防御反応であるサイトカインストームが原因であると考えられる¹²⁾。

2) サイトカインストームは、遺伝子の転写因子である NF- κ B と STAT3 の協調作用により、免疫関連タンパク質である IL-6 の増幅回路 (IL-6 アンプ) が活性化され、種々の炎症性サイトカインの産生が異常に増加することで起こる¹³⁾¹⁴⁾。

3) 病原性 T 細胞と炎症性単球が大量に肺循環に入り、重篤・重症 COVID-19 患者のサイトカインストームを誘発する¹⁵⁾。

デキサメタゾンではさらに SARS-CoV-2 の受容体 ACE2 に結合し、細胞への侵入を阻害する効果が示されている (後述)¹⁶⁾。

in vitro 研究または動物実験の成績：

1) in vitro の培養系で気道上皮細胞における SARS-CoV-2 の RNA 複製に対するデキサメタゾンの抑制効果は証明されなかった¹⁷⁾。

2) SARS-CoV-2 スパイク pseudotyped ウイルスを使用した実験で、デキサメタゾンは ACE2 に結合することにより、SARS-CoV-2 スパイク pseudotyped ウイルスの ACE2 高発現細胞への侵入を阻害すること示した¹⁶⁾。

3) 患者検体を用いたシングルセル RNA シーケンス解析と血漿プロテオーム解析により、デキサメタゾンは好中球に作用して、インターフェロンにより活性化される遺伝子発現と活性化 IL-1R2+好中球を抑制した。また、免疫抑制的な未熟な好中球を増殖させ、好中球を情報の受け手から情報の供給側に変えることによって細胞間の相互作用を再構築させていた¹⁸⁾。

COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：

1) 英国における RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial の一角として、COVID-19 に対するデキサメタゾンのランダム化比較試験が行われ、その結果が発表された⁸⁾。様々な重症度の COVID-19 診断確定患者を、デキサメタゾン 6mg/日を最長 10 日間投与した群 2,104 人と通常の治療のみ行った群 4,321 人とにランダムに分けて予後と比較した。人工呼吸器管理が必要だった患者では、デキサメタゾン投与は致死率を約 3 分の 1 減少させた (致死率比 0.64 [95%信頼区間 0.51~0.81])。酸素投与のみ必要とした患者では、デキサメタゾンは死亡率を約 5 分の 1 減少させた (致死率比 0.82 [0.72~0.94])。しかし呼吸補助を必要としなかった患者では、デキサメタゾンの効果は認められなかった (致死率比 1.19 [0.92~1.55];)。

2) ブラジルの 41 の集中治療室で多施設ランダム化非盲検臨床試験が行われた。20 mg/日のデキサメタゾンを 5 日間静脈内に連日、10mg/日のデキサメタゾンを 5 日間または退室まで連日投与し、標準治療のみと比較した⁹⁾ 合計 299 人の患者 (61±14 歳) が登録され、デキサメタゾン群は、最初の 28 日間の人工呼吸器なしの期間が 6.6 日であったのに対し、標準

治療群では4.0日であった（群間差 2.26 [95%信頼区間 0.2~4.38]；p=0.04）。7日後のデキサメタゾン群の平均 sequential organ failure assessment (SOFA) スコアは6.1で、標準治療群では7.5であった（群間差 -1.16 [95%信頼区間 -1.94~-0.38]；p=0.004）。

3) 中等度から重度の COVID-19 の成人患者に対する標準治療と比較した全身性コルチコステロイドの使用については、少なくとも11のランダム化比較試験（RCT）で検討されており、その結果はさらに下記に示す2つのメタ分析で評価されている⁵⁾⁶⁾。

4) COVID-19 の重症患者1703人におけるコルチコステロイドの有効性を評価した7件のランダム化臨床試験からのデータをプールして前向きメタ分析を実施した⁵⁾。1703人の患者（中央値60歳）の検討で、死亡率との関連の固定効果の要約オッズ比は、標準ケアまたはプラセボと比較して、デキサメタゾンで0.64（[95%信頼区間 0.50~0.82]；

P<0.001）であったが、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロンでは有意差は得られなかった。これらの研究は、小児を含まないか、18歳未満の参加者の人数や結果（有害事象を含む）を個別に報告していない。

5) より最近のメタ分析では、全身性コルチコステロイドが症候性 COVID-19 の成人入院患者において全死亡率を低下させるというエビデンスが示されている（リスク比、0.89、95%CI、0.80-1.0）⁶⁾。

6) COVID STEROID 2 RCT では、重度の低酸素症（10 L/min以上の酸素または機械換気が必要）の成人982人を対象にデキサメタゾン6mgと12mgを比較している。28日目の生命維持装置なしの生存日数、90日目の死亡率、重篤な有害事象はすべて2群間で同等であった¹⁹⁾。小児はこれらの治験には含まれていない。

7) Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS) COVID-19 registryに参加した7カ国58病院における18歳未満の非 MIS-C COVID-19 入院患者（1163人のうち56.5%にあたる658名が入院中に呼吸補助を必要とした）を対象とし、傾向スコアマッチング法（propensity score matching）を用いた後方視的コホート研究が行われた⁷⁾。多変量解析の結果、入院後2日以内にステロイド（ステロイドの種類は不明）を投与された非 MIS-C COVID-19 患者群の在院日数は、早期にステロイドを投与されなかった患者群と比べて有意差はなかった（指数関数的係数0.94；95%CI、0.81-1.09；P = 0.42）。

8) 英国における International Severe Acute and emerging Respiratory Infection Consortium World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol のデータベースを利用した18歳以上の COVID-19 に罹患した入院患者（64,088人の重症 COVID-19、25,209人の非低酸素性 COVID-19）を対象に行われた傾向スコアリング法（A propensity scoring methodology）による解析が行われた²⁰⁾。重症の COVID-19 患者では、デキサメタゾン（n=21,129）、レムデシビル（n=1,428）、および両方を併用した治療（n=10,846）は、神経学的合併症の頻度と関連があり、それぞれのオッズ比は0.76（95% 信頼区間 [CI] = 0.69-0.83）、0.69（95% 信頼区間 = 0.51-0.90）、および0.54（95% 信頼区間 = 0.47-0.61）であった。非低酸素血症の COVID-19 患者でも同様の傾向がみられた。

9)COVID-19 のマネジメントにおいて、デキサメタゾンにおける治療への効果とともにリスク、副作用にも十分な考慮が必要である。重要な潜在的有害事象として、高血糖、胃炎および消化管出血、行動変化、高血圧、副腎抑制および感染症（細菌性、真菌性および糞線虫症）に関連するリスクが挙げられる。しかし、デキサメタゾンは、COVID-19 の試験において、重篤な有害事象のリスク増加との明らかな関連性は指摘されなかった²⁾。特に成人においては重度の COVID-19 症例の死亡率を大幅に低下させることが報告され、治療上の重要度が増した²⁾²¹⁾。小児においてもランダム化試験による評価が望まれる。

文献：

- 1)Zhu F, Ang JY. COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep* 24:51-62, 2022
- 2)Boast A, Curtis N, Holschier J, et al. An Approach to the Treatment of Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* 41:654-662, 2022
- 3)Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3:e343, 2006
- 4)Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197:757-767, 2018
- 5)Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 324:1330-1341, 2020
- 6)Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD014963, 2021
- 7)Tripathi S, Nadiger M, McGarvey JS, et al. Association of Early Steroid Administration With Outcomes of Children Hospitalized for COVID-19 Without Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr* 176:1208-1216, 2022
- 8)Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:693-704, 2021
- 9)Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1307-1316, 2020
- 10)Murphy ME, Clay G, Danziger-Isakov L, et al. Acute severe respiratory syndrome coronavirus-2 treatment overview for pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 33:129-135, 2021
- 11)Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 17:233-247, 2017

- 12)Gattinoni L, Chiumello D,Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care 24:154, 2020
- 13)Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity 52:731-733, 2020
- 14)Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 368:473-474, 2020
- 15)Fu B, Xu X,Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med 18:164, 2020
- 16)Zhang Y, Hu S, Wang J, et al. Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. Virology 554:83-88, 2021
- 17)Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. J Virol 95 2020
- 18)Sinha S, Rosin NL, Arora R, et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. Nat Med 28:201-211, 2022
- 19)Group CST, Munch MW, Myatra SN, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. JAMA 326:1807-1817, 2021
- 20)Grundmann A, Wu CH, Hardwick M, et al. Fewer COVID-19 Neurological Complications with Dexamethasone and Remdesivir. Ann Neurol 93:88-102, 2023
- 21)Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. Eur J Pharmacol 894:173854, 2021