

中間報告

COVID-19 に対するシクレソニド投与の観察研究

一般社団法人日本感染症学会

藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局

はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックに対し、各種の既存薬を用いた治療法の検討が進んでいる。シクレソニド(商品名:オルベスコ®)は気管支喘息に適応のある吸入ステロイド喘息治療薬である。今回のエピデミックの早期の段階で国立感染症研究所の松山らにより、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対するシクレソニドの *in vitro* での抗ウイルス効果が示され¹⁾、また足柄上病院の岩淵らにより、シクレソニド投与による COVID-19 患者の予後改善効果を示唆する症例報告がなされた²⁾。これを受け、日本感染症学会ではシクレソニドを COVID-19 に適応外投与する際の注意点を紹介すると共に³⁾、COVID-19 に対するシクレソニド(オルベスコ)投与の観察研究への参加を広く会員に呼びかけてきた⁴⁾。

会員の皆様のご協力により、シクレソニド投与症例の登録が進んできていることから、現時点で得られているデータについてここに報告する。

方 法

COVID-19 の確定診断が得られている患者に、医療機関の判断により治療目的でシクレソニドが投与された症例につき、当該患者の基礎的な臨床情報の入力をお願いした。具体的には患者背景、合併疾患、シクレソニド投与開始時の重症度、主治医判断による投与開始 7 日目、14 日目の経過、入院約 1 か月後までの転帰、薬剤の投与量と投与期間、併用薬、有害事象を収集した。報告の迅速性と医療施設における入力の簡便性を優先する観点からサーベイ機能を使用しているため、データクリーニングは限定的に行なった。

本研究は藤田医科大学および東邦大学の医学研究倫理審査委員会の許可を得て行った。

結 果

【概観】

2020 年 8 月末までに登録された症例を対象とした。448 の医療施設からシクレソニド投与患者 2,728 例が登録された。このうち患者背景まで入力されている症例が 2,710 例、シクレソニド投与開始 7 日目の経過まで入力されている症例が 2,406 例、14 日目の経過まで入力されている症例が 1,891 例、入院から約 1 か月後までに生じた転帰が入力されている症例が 2,632 例であった。

本コホートでは患者の 64.6%がファビピラビルを投与されていた。ファビピラビルの投与の対象となる患者は医療現場において最善の支持療法を行っても予後が不良である場合が多かったと考えられる⁵⁾。すなわち、ファビピラビルが投与されずシクレソニドが投与された場合とファビピラビルとシクレソニドの双方が投与された場合では臨床的状況が異なっていた可能性が高いことから、全患者群、ファビピラビル非投与患者群の 2 群につきデータを集計した。

《全患者群》

【患者背景】

年代分布、性別、基礎疾患の有無(糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態)、他の抗ウイルス作用のある薬剤の投与の有無について Table 1 に示す。60 歳未満が 58.1%を占めており、また 38.4%が女性だった。また、合併症として糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態のうち少なくともひとつがある患者が 38.6%だった。また、ファビピラビルが 64.6%に投与されていた。

【シクレソニドの投与状況】

シクレソニドの投与状況を Table 2 に示す。投与患者の過半数が「その他」の投与量だったが、これはサーベイでの選択肢が承認用量だったのに対し、COVID-19 患者ではこれより高用量(400 µg 1 日 3 回など)が多く用いられたためと考えられる。投与期間の中央値は 13 日間だった。陽性確認日および入院日から投与開始日までの中央値はそれぞれ 2 日と 0 日だった。

Table 1. COVID-19 に対しシクレソニドを投与された患者の背景因子（全患者群）

項目	カテゴリ	n	(%)
年齢群(n=2,726)	10 代未満	6	(0.2%)
	10 代	32	(1.2%)
	20 代	222	(8.1%)
	30 代	287	(10.5%)
	40 代	462	(16.9%)
	50 代	576	(21.1%)
	60 代	470	(17.2%)
	70 代	420	(15.4%)
	80 代	211	(7.7%)
	90 代以上	40	(1.5%)
性別(n=2,727)	男性	1,679	(61.6%)
	女性	1,048	(38.4%)
糖尿病(n=2,718)	あり	518	(19.1%)
	なし	2,200	(80.9%)
心血管疾患(n=2,717)	あり	469	(17.3%)
	なし	2,248	(82.7%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=2,720)	あり	811	(29.8%)
	なし	1,909	(70.2%)
慢性肺疾患(n=2,717)	あり	288	(10.6%)
	なし	2,429	(89.4%)
免疫抑制状態(n=2,716)	あり	121	(4.5%)
	なし	2,595	(95.5%)
いずれかの合併症(n=2,718)	あり	1,048	(38.6%)
	なし	1,670	(61.4%)
ファビピラビル投与(n=2,728)	あり	1,762	(64.6%)
	なし	966	(35.4%)
ロピナビル・リトナビル投与(n=2,728)	あり	79	(2.9%)
	なし	2,649	(97.1%)
ナファモスタット投与(n=2,970)	あり	153	(5.6%)
	なし	2,575	(94.4%)
メチルプレドニゾン投与(n=2,728)	あり	32	(1.2%)
	なし	2,696	(98.8%)
デキサメタゾン投与(n=2,728)	あり	112	(4.1%)
	なし	2,616	(95.9%)
カモスタット投与(n=2,728)	あり	46	(1.7%)
	なし	2,682	(98.3%)
ヒドロキシクロロキン投与(n=2,728)	あり	68	(2.5%)
	なし	2,660	(97.5%)
レムデシビル投与(n=2,728)	あり	54	(2.0%)
	なし	2,674	(98.0%)
その他 COVID-19 の治療に関連した薬剤(n=2,728)	あり	746	(27.3%)
	なし	1,982	(72.7%)
転帰(n=2,632)	死亡退院	141	(5.4%)
	転院（増悪）	148	(5.6%)
	入院中（生存）	99	(3.8%)
	転院（軽快）	267	(10.1%)
	退院（生存）	1,977	(75.1%)

Table 2. シクレソニドの投与状況（全患者群）

(a) シクレソニドの投与量					
n	投与量			n	(%)
2,700	1 回 200 µg 1 日 1 回			35	(1.3%)
	1 回 200 µg 1 日 2 回			603	(22.3%)
	1 回 200 µg 1 日 3 回			320	(11.9%)
	その他			1,742	(64.5%)
(b) シクレソニドの投与期間					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
2,356	12.4	7.3	13	8	14
(c) 陽性確認日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
2,686	2.7	3.8	2	1	3
(d) 入院日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
2,685	4.4	141.1	0	0	1

【重症度】

本研究では酸素投与を必要としていなかった患者を軽症、自発呼吸だが酸素投与を必要としていた患者を中等症、機械換気（人工呼吸）や体外式膜型人工肺（ECMO）を必要としていた患者を重症と定義している。この定義に準ずると、シクレソニド投与開始時点

に軽症に該当した患者が 1,886 名（69.1%）、中等症に該当した患者が 738 名（27.1%）、重症に該当した患者が 104 名（3.8%）であった。

【臨床経過と転帰（重症度別）】

臨床経過については、シクレソニド投与開始 7 日目および 14 日目において、初期症状が改善、増悪、不変のいずれかと評価されるかを収集した。その結果、改善と判定されたのは軽症例では 7 日目に 73.3%、14 日目に 85.6%、中等症例では 7 日目に 65%、14 日目に 81.4%、重症例では 7 日目に 43%、14 日目に 57.3%だった（Table 3）。その一方で増悪と判定されたのは軽症例では 7 日目に 10.5%、14 日目に 4.2%、中等症例では 7 日目に 20.6%、14 日目に 11.8%、重症例では 7 日目に 31.2%、14 日目に 27%だった。

転帰は入院から 1 か月後までを目途に生存退院、死亡退院、軽快転院、増悪転院、入院中で評価した。転帰入力時点での死亡率は軽症例で 1.8%、中等症例で 11%、重症例で 26.9%だった。

【臨床経過と転帰（年齢群別）】

年齢群別の臨床経過および転帰を Table 4 に示す。臨床経過、転帰共に高齢者で悪く、死亡退院率は 50 代で 0.7%であるのに対し、60 代で 6.5%、70 代で 11.8%、80 代で 25.6%と、年齢と共に高くなっている。

Table 3. シクレソニドを投与された患者の重症度別臨床経過および転帰（全患者群）

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=2,406)	軽 症	1,228 (73.3%)	272 (16.2%)	176 (10.5%)	投与開始 14 日目 (n=1,891)	軽 症	1,077 (85.6%)	128 (10.2%)	53 (4.2%)
	中等症	414 (65.0%)	92 (14.4%)	131 (20.6%)		中等症	443 (81.4%)	37 (6.8%)	64 (11.8%)
	重 症	40 (43.0%)	24 (25.8%)	29 (31.2%)		重 症	51 (57.3%)	14 (15.7%)	24 (27.0%)

(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
転帰 (n=2,632)	軽 症	33 (1.8%)	70 (3.9%)	58 (3.2%)	151 (8.4%)	1,489 (82.7%)
	中等症	80 (11.0%)	71 (9.8%)	34 (4.7%)	88 (12.1%)	454 (62.4%)
	重 症	28 (26.9%)	7 (6.7%)	7 (6.7%)	28 (26.9%)	34 (32.7%)

Table 4. シクレソニドを投与された患者の年齢群別臨床経過および転帰（全患者群）

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=2,406)	10 代未満	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	投与開始 14 日目 (n=1,891)	10 代未満	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	10 代	18 (64.3%)	10 (35.7%)	0 (0%)		10 代	9 (50.0%)	9 (50.0%)	0 (0%)
	20 代	164 (84.5%)	26 (13.4%)	4 (2.1%)		20 代	113 (89.0%)	12 (9.4%)	2 (1.6%)
	30 代	217 (84.1%)	32 (12.4%)	9 (3.5%)		30 代	154 (90.6%)	13 (7.6%)	3 (1.8%)
	40 代	313 (75.8%)	68 (16.5%)	32 (7.7%)		40 代	261 (88.8%)	24 (8.2%)	9 (3.1%)
	50 代	402 (77.0%)	64 (12.3%)	56 (10.7%)		50 代	396 (91.0%)	25 (5.7%)	14 (3.2%)
	60 代	258 (63.1%)	69 (16.9%)	82 (20.0%)		60 代	266 (78.0%)	40 (11.7%)	35 (10.3%)
	70 代	204 (56.4%)	72 (19.9%)	86 (23.8%)		70 代	237 (75.2%)	34 (10.8%)	44 (14.0%)
	80 代	81 (44.8%)	38 (21.0%)	62 (34.3%)		80 代	105 (67.7%)	17 (11.0%)	33 (21.3%)
	90 代以上	19 (57.6%)	9 (27.3%)	5 (15.2%)		90 代以上	24 (80.0%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)

(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
転帰(n=2,632)	10 代未満	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
	10 代	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9.7%)	28 (90.3%)
	20 代	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	31 (14.5%)	178 (83.2%)
	30 代	1 (0.4%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	24 (8.6%)	245 (87.5%)
	40 代	0 (0%)	22 (5%)	8 (1.8%)	40 (9%)	372 (84.2%)
	50 代	4 (0.7%)	33 (5.9%)	10 (1.8%)	49 (8.7%)	467 (82.9%)
	60 代	29 (6.5%)	34 (7.6%)	21 (4.7%)	44 (9.8%)	319 (71.4%)
	70 代	48 (11.8%)	39 (9.6%)	27 (6.6%)	41 (10.1%)	252 (61.9%)
	80 代	52 (25.6%)	13 (6.4%)	22 (10.8%)	25 (12.3%)	91 (44.8%)
	90 代以上	6 (15.4%)	0 (0%)	4 (10.3%)	10 (25.6%)	19 (48.7%)

《ファビピラビル非投与患者群》

【患者背景】

年代分布、性別、基礎疾患の有無（糖尿病、心血管疾患、慢性肺疾患、免疫抑制状態）、他の抗ウイルス

作用のある薬剤の投与の有無について Table 5 に示す。60 歳未満が 71.7%、女性が 44.4%、合併症を有する患者が 27.2%だった。全患者群に比べ年齢が低く、女性が多く、合併症が少ない傾向となっている。

Table 5. COVID-19 に対しシクレソニドを投与された患者の背景因子（ファビピラビル非投与患者群）

項目	カテゴリ	n	(%)
年齢群(n=965)	10 代未満	6	(0.6%)
	10 代	26	(2.7%)
	20 代	144	(14.9%)
	30 代	166	(17.2%)
	40 代	189	(19.6%)
	50 代	161	(17.2%)
	60 代	127	(13.2%)
	70 代	88	(9.1%)
	80 代	47	(4.9%)
	90 代以上	11	(1.1%)
性別(n=965)	男性	537	(55.6%)
	女性	428	(44.4%)
糖尿病(n=961)	あり	117	(12.2%)
	なし	844	(87.8%)
心血管疾患(n=961)	あり	105	(10.9%)
	なし	856	(89.1%)
糖尿病もしくは心血管疾患(n=961)	あり	185	(19.3%)
	なし	776	(80.7%)
慢性肺疾患(n=960)	あり	93	(9.7%)
	なし	867	(90.3%)
免疫抑制状態(n=960)	あり	17	(1.8%)
	なし	943	(98.2%)
いずれかの合併症(n=960)	あり	261	(27.2%)
	なし	699	(72.8%)
ロピナビル・リトナビル投与(n=966)	あり	30	(3.1%)
	なし	936	(96.9%)
ナファモスタット投与(n=966)	あり	15	(1.6%)
	なし	951	(98.4%)
メチルプレドニゾン投与(n=966)	あり	2	(0.2%)
	なし	964	(99.8%)
デキサメタゾン投与(n=966)	あり	19	(2.0%)
	なし	947	(98.0%)
カモスタット投与(n=966)	あり	16	(1.7%)
	なし	950	(98.3%)
ヒドロキシクロロキン投与(n=966)	あり	30	(3.1%)
	なし	936	(96.9%)
レムデシビル投与(n=966)	あり	9	(0.9%)
	なし	957	(99.1%)
その他 COVID-19 の治療に関連した薬剤(n=966)	あり	139	(14.4%)
	なし	827	(85.6%)
転帰(n=922)	死亡退院	13	(1.4%)
	転院（増悪）	31	(3.4%)
	入院中（生存）	12	(1.3%)
	転院（軽快）	87	(9.4%)
	退院（生存）	779	(84.5%)

【シクレソニドの投与状況】

シクレソニドの投与状況を Table 6 に示す。全患者群と同様の傾向を示した。

Table 6. シクレソニドの投与状況（ファビピラビル非投与患者群）

(a) シクレソニドの投与量					
n	投与量			n	(%)
962	1 回 200 μg 1 日 1 回			19	(2.0%)
	1 回 200 μg 1 日 2 回			228	(23.7%)
	1 回 200 μg 1 日 3 回			93	(9.7%)
	その他			622	(64.7%)
(b) シクレソニドの投与期間					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
829	12.1	6.8	13	8	14
(c) 陽性確認日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
952	3.1	4.7	2	1	3
(d) 入院日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1 (25%点)	Q3 (75%点)
950	1.4	5.1	0	0	1

【重症度】

シクレソニド投与開始時点の重症度指標につき、酸素投与を必要としていなかった患者を軽症、自発呼吸だが酸素投与を必要としていた患者を中等症、機械換気（人工呼吸）や体外式膜型人工肺(ECMO)を必要としていた患者を重症と定義すると、軽症に該当する患者が 820 名 (84.9%)、中等症に該当する患者が 128 名 (13.3%)、重症に該当する患者が 18 名 (1.9%) であり、全患者群と異なり軽症患者が大多数を占めた。

【臨床経過と転帰（重症度別）】

臨床経過で改善と判定されたのは軽症例では 7 日目に 81%、14 日目に 85.9%、中等症例では 7 日目に 70.8%、14 日目に 83.3%、重症例では 7 日目に 50%、14 日目に 86.7%だった (Table 7)。増悪と判定されたのは軽症例では 7 日目に 2.9%、14 日目に 1.2%、中等症例では 7 日目に 14.2%、14 日目に 9.5%、重症例では 7 日目に 12.5%、14 日目に 13.3%だった。

転帰は入院から 1 か月後までを目途に生存退院、死亡退院、軽快転院、増悪転院、入院中で評価した。転帰入力時点での死亡率は軽症例で 0.4%、中等症例で 6.6%、重症例で 11.1%だった。

Table 7. シクレソニドを投与された患者の重症度別臨床経過および転帰（ファビピラビル非投与患者群）

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=850)	軽 症	590 (81.0%)	117 (16.1%)	21 (2.9%)	投与開始 14 日目 (n=589)	軽 症	421 (85.9%)	63 (12.9%)	6 (1.2%)
	中等症	75 (70.8%)	16 (15.1%)	15 (14.2%)		中等症	70 (83.3%)	6 (7.1%)	8 (9.5%)
	重 症	8 (50.0%)	6 (37.5%)	2 (12.5%)		重 症	13 (86.7%)	0 (0%)	2 (13.3%)

(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
転帰 (n=922)	軽 症	3 (0.4%)	15 (1.9%)	10 (1.3%)	70 (9%)	684 (87.5%)
	中等症	8 (6.6%)	14 (11.5%)	2 (1.6%)	17 (13.9%)	81 (66.4%)
	重 症	2 (11.1%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (77.8%)

【臨床経過と転帰（年齢群別）】

年齢群別の臨床経過および転帰を Table 8 に示す。臨床経過、転帰共に高齢者で悪くなっているが、軽症例が大多数を占めることを反映し、死亡退院率は 50 代から 80 代で全患者群より低かった。

【有害事象】

シクレソニドの投与に伴う有害事象は 41 件が報告された (Table 9) 。
 嘔声が 8 名 (0.3%)、肝障害または肝機能酵素上昇が 7 名 (0.3%)、口腔カンジダ症が 5 名 (0.2%) で報告された。それ以外の有害事象の発生率は全て 0.1% 以下だった。

Table 8. シクレソニドを投与された患者の年齢群別臨床経過および転帰（ファビピラビル非投与患者群）

(a) 投与開始後 7 日目					(b) 投与開始後 14 日目				
		改善	不変	増悪			改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (n=850)	10 代未満	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	投与開始 14 日目 (n=589)	10 代未満	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	10 代	15 (68.2%)	7 (31.8%)	0 (0%)		10 代	6 (50.0%)	6 (50.0%)	0 (0%)
	20 代	103 (83.7%)	18 (14.6%)	2 (1.6%)		20 代	64 (87.7%)	8 (11.0%)	1 (1.4%)
	30 代	129 (87.8%)	17 (11.6%)	1 (0.7%)		30 代	74 (89.2%)	8 (9.6%)	1 (1.2%)
	40 代	142 (83.5%)	24 (14.1%)	4 (2.4%)		40 代	100 (87.0%)	13 (11.3%)	2 (1.7%)
	50 代	125 (84.5%)	18 (12.2%)	5 (3.4%)		50 代	106 (93.0%)	7 (6.1%)	1 (0.9%)
	60 代	74 (68.5%)	25 (23.1%)	9 (8.3%)		60 代	64 (80.0%)	13 (16.2%)	3 (3.8%)
	70 代	52 (72.2%)	12 (16.7%)	8 (11.1%)		70 代	48 (84.2%)	6 (10.5%)	3 (5.3%)
	80 代	23 (52.3%)	14 (31.8%)	7 (15.9%)		80 代	30 (71.4%)	7 (16.7%)	5 (11.9%)
	90 代以上	4 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)		90 代以上	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)

(c) 入院約 1 か月後の転帰						
		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
転帰(n=922)	10 代未満	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
	10 代	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (12.0%)	22 (88.0%)
	20 代	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	15 (11.0%)	118 (86.8%)
	30 代	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0 (0%)	13 (8.1%)	143 (89.4%)
	40 代	0 (0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	16 (8.9%)	157 (87.7%)
	50 代	0 (0%)	5 (3.2%)	0 (0%)	10 (6.4%)	142 (90.4%)
	60 代	1 (0.9%)	6 (5.1%)	1 (1.9%)	9 (7.7%)	100 (85.5%)
	70 代	3 (3.5%)	9 (10.5%)	4 (4.7%)	13 (15.1%)	57 (66.3%)
	80 代	5 (10.9%)	2 (4.3%)	4 (8.7%)	6 (13.0%)	29 (63.0%)
	90 代以上	2 (22.0%)	0 (0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	5 (50.0%)

Table 9 シクレソニド投与に関連した有害事象（全患者群）

n=2,728		
有害事象が報告された人数	40	(1.5%)
有害事象の入力数 (内訳)	41	
嘔声	8	(0.3%)
肝機能障害・肝機能酵素上昇	7	(0.3%)
口腔カンジダ症	5	(0.2%)
嘔吐・嘔気・悪心	4	(0.1%)
下痢・軟便	2	(0.1%)
原疾患の悪化	2	(0.1%)
口内炎	2	(0.1%)
高尿酸血症・尿酸値上昇	2	(0.1%)
動悸	2	(0.1%)
咽頭違和感	2	(0.1%)
咽頭痛	2	(0.1%)
人工呼吸器肺炎	1	(<0.1%)
リンパ球減少	1	(<0.1%)
倦怠感	1	(<0.1%)
呼吸不全悪化	1	(<0.1%)
口角炎	1	(<0.1%)
頭痛	1	(<0.1%)
白血球減少	1	(<0.1%)
皮疹・中毒疹	1	(<0.1%)

考 察

シクレソニドは気管支喘息に適応のある既存の吸入薬だが、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されたこと、またステロイドとしての抗炎症効果も期待されたことで、流行の早期より国内で適応外使用が行われ、症例経験が蓄積されつつある^{2,6,7)}。本報告は、国内でシクレソニドがどのような患者層に投与され、どのような経過を辿っているかについての初の大規模な知見となる。

本データを俯瞰すると、シクレソニドの投与を受けた患者層は大きく 2 つに分けられると考えられえ。すなわち、比較的軽症の入院患者に早期のウイルス陰性化あるいは症状の軽快を期待してシクレソニドが投与された場合と、より重症な入院患者に対し他の薬剤、特にファビピラビルに加えてシクレソニドが投与された場合である。そこで、今回の解析ではシクレソニドを投与された全患者群と、ファビピラビルを投与されずシクレソニドが投与されていた患者群に分けてデータを集計した。患者背景、臨床経過、転帰もこれを反映している。ただ、本観察研究にはシクレソニドが投与されなかった対照群は含まれないため、シクレソニドによる症状改善効果、予後改善効果については評価することが難しい。

一方、COVID-19 患者に対するシクレソニド投与の安全性については、本研究のデータが有用である。有害事象の報告は 41 件と極めて少なく、嘔声と肝機能障害・肝機能酵素上昇がそれぞれ 0.3%、ステロイド吸入で懸念される口腔カンジダ症については 0.2% に留まった。また懸念されるような新たな有害事象も報告されていないことから、COVID-19 患者に対するシクレソニド投与による有害事象のリスクは極めて低い結果となったが、サーベイ機能を使用した観察研究であり、過小評価されている可能性は完全には排除できない。

謝 辞

本研究に対し症例情報をご提供いただいている全国の医療施設、医療従事者の皆様に深く感謝申し上げます。

土井洋平、近藤征史（藤田医科大学医学部）

安藤昌彦、鍛塚八千代（名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部）

石原拓磨（岐阜大学医学部附属病院先端医療・臨床研究センター）

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 課題番号 JP19fk0108150 の支援を受けた。

文 献

- 1) 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.* 2020.
- 2) Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother.* 2020;26(6):625-632.
- 3) 日本感染症学会. シクレソニド使用上のご注意. http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_note_ciclesonide.pdf. Published 2020. Accessed.
- 4) 日本感染症学会. COVID-19 に対するシクレソニド（オルベスコ）投与観察研究ご参加のお願い. <http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov>

v/covid19_sanka_ciclesonide.pdf. Published 2020.

Accessed.

5) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピラビル観察研究中間報告 (第 2 報) (2020 年 6 月 26 日現在) .

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0928.pdf. Published 2020. Accessed.

6) Yamasaki Y, Ooka S, Tsuchida T, et al. The peripheral lymphocyte count as a predictor of severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. *Virus Res.* 2020:198089.

7) Mori N, Katayama M, Nukaga S. Triple therapy with hydroxychloroquine, azithromycin, and ciclesonide for COVID-19 pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.