

症 例

レムデシビル、デキサメタゾンを投与し改善した COVID-19 の 3 例

瑞慶覧聡太、石野 秀岳、横井 大祐

京都府立医科大学附属北部医療センター 総合診療科

Three cases of COVID-19 improved by administration of Remdesivir and Dexamethasone

Sota Zukeran, Hidetaka Ishino, Daisuke Yokoi

Department of General medicine, North Medical Center,
Kyoto Prefectural University of Medicine

要 旨

今回我々は中等症 I、II 及び重症 COVID-19 肺炎の 3 例を経験した。いずれの症例も生活習慣病や喫煙などの重症化リスク因子を複数持っており肺炎症状が増悪したが、レムデシビルとデキサメタゾン投与し軽快退院に至った。COVID-19 はウイルス性呼吸器感染症と宿主免疫の過剰反応が関与して重症肺炎に至る 2 つの側面を持っている。COVID-19 の臨床的改善を得るには、病期を理解しそれぞれの病態に対して適した薬剤投与を行うことが重要である。

キーワード：COVID-19、レムデシビル、デキサメタゾン

Abstract

We experienced 3 cases of COVID-19 pneumonia (moderate I, II and severe). All cases had multiple risk factors for exacerbation of pneumonia symptoms such as lifestyle-related diseases and smoking. However, administration of remdesivir and dexamethasone improved the condition. COVID-19 has two pathological conditions. One is a viral respiratory infection and the other is severe pneumonia associated with cytokine storm. In order to obtain clinical improvement of COVID-19, it is important to understand the stage of COVID-19 and take appropriate medications for each pathological condition.

Key words: COVID-19, Remdesivir, Dexamethasone

はじめに

2019 年 12 月に中国武漢市で集団発生が報告された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) は 2 ヶ月程で世界各国に拡散し、2021 年 1 月現在、本邦においても猛威を奮っている。当院の位置する京都府丹後医療圏でも累計約 200 人の感染者が出ており、20 人程の死者も出ている。世界的流行から 1 年が経過し、まだ確立した治療法がなかった中で徐々に治療指針は提示されつつある。今回我々は中等症 I、II 及び重症の COVID-19 肺炎に対してレムデシビルとデキサメタゾンを投与し軽快退院した 3 例を経験したので報告する。

症例

症 例 1 : 58 歳 男性

既往歴 : 2 型糖尿病、高血圧

内服歴 : オルメサルタン、アゼルニジピン、アムロジピン、ビタメジン®、インスリンリスポロ

生活歴 : 機会飲酒、喫煙なし、会社勤務

現病歴 : 入院 7 日前に職場の同僚が COVID-19 に罹患し、本患者は濃厚接触者として自宅待機となっていた。濃厚接触者調査時点での SARS-CoV-2 PCR は陰性であったものの、入院 2 日前に 37.5°C の発熱を認め、入院前日に再度 PCR 検査を行ったところ陽性が判明し当院へ入院となった。

来院時現症 : 身長 165 cm、体重 58 kg、BMI 21.3 kg/m²、GCS 15 点 (E4V5M6)、脈拍 85 回/分、血圧 135/87 mmHg、体温 38.5°C、呼吸数 25 回/分、SpO₂ 96% (室内気)。

来院時検査所見 (Table 1) : 動脈血液ガス分析 (室内気) pH 7.400、PaCO₂ 44.2 mm

Hg、PaO₂ 80.4 mmHg。血液生化学検査 WBC 4800 /μL、リンパ球数 900 /μL、血糖 318 mg/dL、HbA1c 8.2 %、CRP 1.3 mg/dL、フェリチン 143.7 ng/mL、KL-6 214 U/mL、D-dimer <0.5 μg/mL。胸部単純 CT で右肺 S2 末梢に内部網状影を伴うすりガラス影を認めた (Fig 1)。左肺尖部には石灰化を伴う結節影や収縮性陰影を認め、陳旧性肺結核が疑われた。気管支壁は全体的に肥厚しており、慢性的な気道炎症を示唆する所見も認められた。

来院後経過 : 入院時呼吸数 25 回/分、SpO₂ 96% (室内気) と酸素化は保たれていたが、胸部単純 CT では肺炎像を呈していたため中等症 I の COVID-19 肺炎と診断した。レムデシビル投与の基準 (室内気で SpO₂ 94% 以下) は満たしていなかったが、糖尿病と高血圧の既往があり胸部単純 CT にて陳旧性肺結核や慢性気道炎症を疑う所見があったため、重症化リスクが高いと判断し第 2 病日 (発症

Table 1 : Laboratory data of case 1

Hematology		Biochemistry	
WBC	4800 /μL	Na	134 mmol/L
Neut	3500 /μL	K	3.9 mmol/L
Lym	900 /μL	Cl	101 mmol/L
RBC	392 ×10 ⁴ /μL	BUN	18.9 mg/dL
Hb	12.1 g/dL	Cr	0.77 mg/dL
Ht	35.2 %	T-Bil	0.5 mg/dL
Plt	150 ×10 ³ /μL	AST	29 IU/L
<u>Coagulation</u>		ALT	26 IU/L
PT	100.6 %	LDH	227 IU/L
APTT	30.7 sec	TP	6.4 g/dL
D-dimer	<0.5 μg/mL	Alb	3.3 g/dL
<u>ABGA (room air)</u>		CK	179 IU/L
pH	7.400	CRP	1.3 mg/dL
PaCO ₂	44.2 mmHg	KL-6	214 U/mL
PaO ₂	80.4 mmHg	Ferritin	143.7 ng/mL
HCO ₃ ⁻	26.3 mmol/L	BS	318 mg/dL
Lactate	1.1 mmol/L	HbA1c	8.2 %

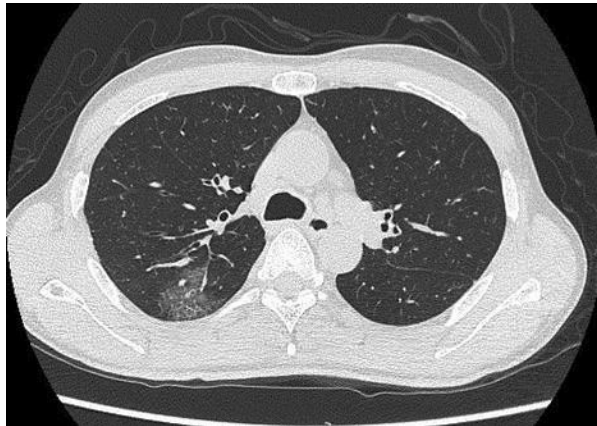
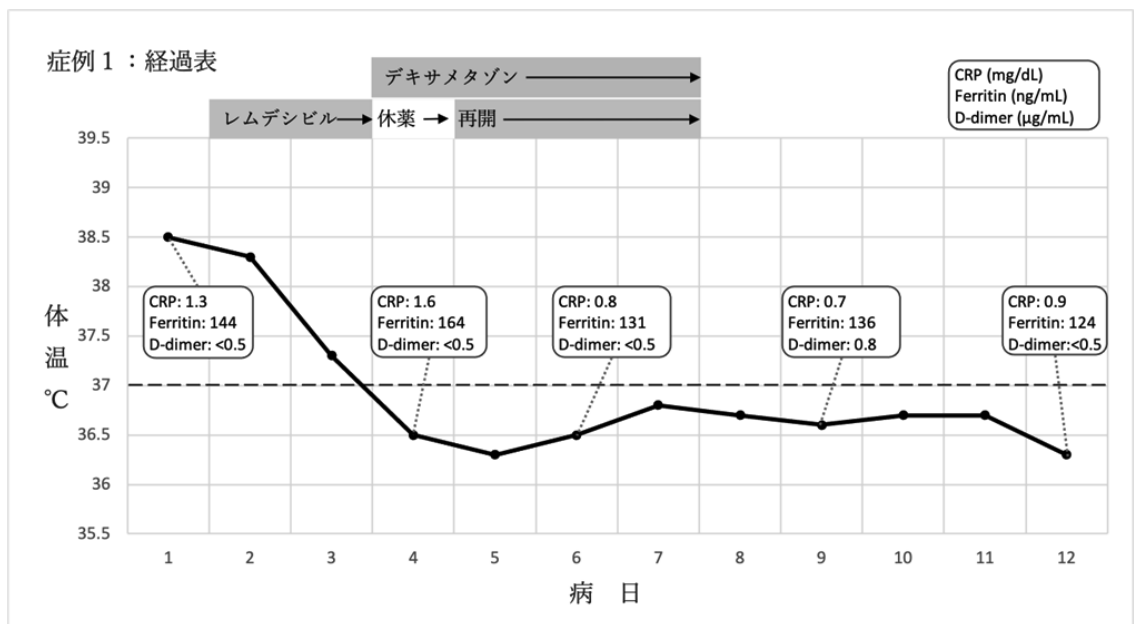


Fig 1 : 症例 1 の入院時胸部単純 CT

右肺 S2 末梢に内部網状影を伴うすりガラス影を認めた。



4 日目よりレムデシビル(初回 200 mg/日、以降 100 mg/日)の投与を行った。第 3 病日には解熱し本人の自覚症状も改善したが、第 4 病日(発症 6 日目)のレムデシビル投与中に両側大腿部に掻痒を伴う薬疹様の所見が出現したため一旦投与を中止し、同日よりデキサメタゾン 6.6 mg/日の静注を開始した。

第 5 病日よりレムデシビルの投与速度を 4 時間(通常は 2 時間)にして再開し、特に副作用の出現なく合計 5 日間の投与を終え、デキサメタゾンについてもレムデシビルの投与終了に合わせて第 7 病日で終了とした。その後症状の再燃がないことを確認して第 12 病日に退院とした。

症例 2 : 80 歳 女性

既往歴 : 狭心症、高血圧、脂質異常症、逆流性食道炎、不眠症

内服歴 : アムロジピン、アトルバスタチン、アスピリン、アルプラゾラム、ボノプラザン

生活歴 : 飲酒なし、喫煙なし、無職

現病歴 : 入院 10 日前から咳嗽が出現したため近医を受診し対症療法を受けていた。入

院 5 日前に症状が改善しないため近医を再受診し、胸部レントゲンで肺炎像を認めたため CAM の投与を受けた。入院前日になっても改善ないため再度近医を受診し CTRX の投与を受けたが、入院当日になっても改善なく SpO₂88% (室内気) と低下を認めていたため当院救急室に紹介搬送となった。

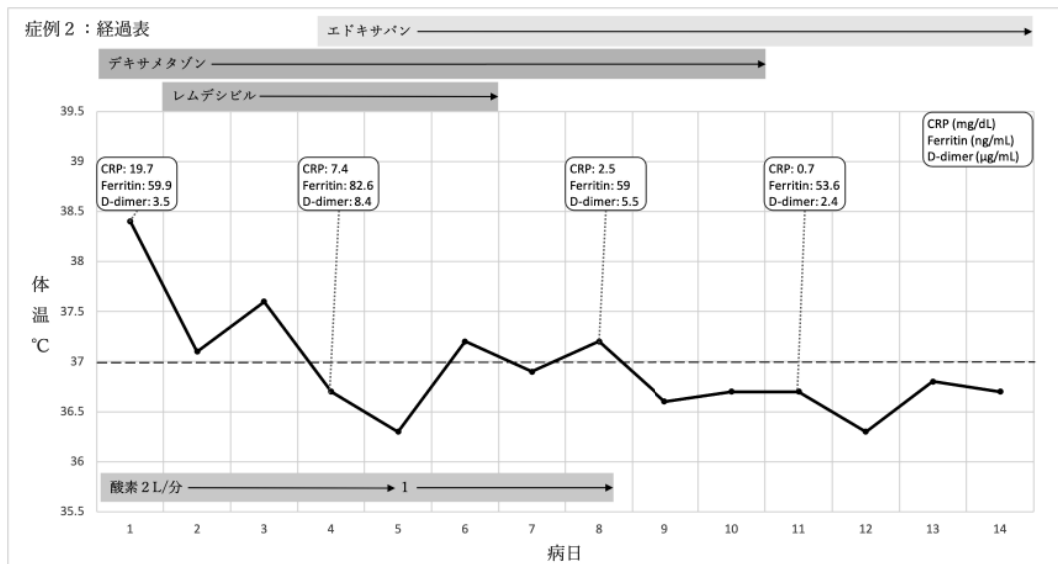
来院時現症 : 身長 150 cm、体重 50 kg、

Table 2 : Laboratory data of case 2

Hematology		Biochemistry	
WBC	13500 / μ L	Na	139 mmol/L
Neut	11600 / μ L	K	3.2 mmol/L
Lym	1000 / μ L	Cl	100 mmol/L
RBC	418 $\times 10^3$ / μ L	BUN	9.6 mg/dL
Hb	11.5 g/dL	Cr	0.7 mg/dL
Ht	35.2 %	T-Bil	0.9 mg/dL
Plt	295 $\times 10^3$ / μ L	AST	42 IU/L
<u>Coagulation</u>		ALT	30 IU/L
PT	70.2 %	LDH	411 IU/L
APTT	42.7 sec	TP	6.4 g/dL
D-dimer	3.5 μ g/mL	Alb	3.1 g/dL
<u>ABGA (room air)</u>		CK	119 IU/L
pH	7.477	CRP	19.7 mg/dL
PaCO ₂	36.5 mmHg	KL-6	555 U/mL
PaO ₂	79.8 mmHg	Ferritin	59.9 ng/mL
HCO ₃ ⁻	28.5 mmol/L	BS	118 mg/dL
Lactate	1.6 mmol/L	HbA1c	6.0 %



Fig 2 : 症例 2 の入院時胸部単純 CT
両側末梢優位に非区域性のすりガラス影と浸潤影を認めた。



BMI 22.2 kg/m²、GCS 15 点 (E4V5M6)、脈拍 93 回/分、血圧 149/65 mmHg、体温 37.9°C、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 90% (室内気)。

来院時検査所見 (Table 2) : 動脈血液ガス分析 (室内気) pH 7.477、PCO₂ 36.5 mmHg、PO₂ 79.8 mmHg。血液生化学検査 WBC 13500 /μL、リンパ球数 1000 /μL、LDH 411 IU/L、CRP 19.7 mg/dL、フェリチン 59.9 ng/mL、KL-6 555 U/mL、D-dimer 3.5 μg/mL。胸部単純 CT では両側末梢優位に非区域性ののすりガラス影と浸潤影を認めた (Fig 2)。

来院後経過 : 来院時の胸部 CT から COVID-19 肺炎を疑い SARS-CoV-2 抗原迅速検査を施行したところ陽性となった。中等症 II の COVID-19 肺炎と診断し同日隔離病棟へ入院とした。室内気で SpO₂ 90%と低下していたため経鼻酸素 2 L/分の投与を開始した。第 1 病日よりデキサメタゾン 6.6 mg/日の静注を行い、第 2 病日よりレムデシビル (初回 200 mg/日、以降 100 mg/日) の静注を開始した。レムデシビル、デキサメタゾンの投与後より解熱が得られ、本人の経口摂取量も回復した。第 4 病日の血液検査にて D-dimer が 8.4 μg/mL と上昇していたため、エドキサバン 30 mg/日による抗凝固療法も追加した。レムデシビルは 5 日間の投与とし、デキサメタゾンについては 10 日間の投与を行なったところ、酸素需要量は徐々に低下し第 5 病日には経鼻酸素 1 L/分へ漸減し、第 8 病日には経鼻酸素は中止とした。その後も症状の再燃なく経過したため、第 14 病日に自宅退院とした。

症例 3 : 62 歳 男性
主訴 : 発熱 咳嗽

既往歴 : 2 型糖尿病、高血圧、胆嚢摘出後
内服歴 : ボグリボース、シタグリブチン、グリベンクラミド

生活歴 : 機会飲酒、喫煙 20~40 歳まで 20 本/日、職業は宗教関係者

現病歴 : 入院 5 日前より発熱と咳嗽を認め近医を受診し対症療法を受けた。その後新たに味覚障害と嗅覚障害も出現し不安になったため、入院 3 日前に SARS-CoV-2 唾液 PCR を他府県クリニックに提出したところ入院前日に陽性が判明し当院へ入院となった。

来院時現症 : 身長 167 cm、体重 93 kg、BMI 33.3 kg/m²、GCS 15 点 (E4V5M6)、脈拍 115 回/分、血圧 152/104 mmHg、体温 36.1°C、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 92% (室内気)。

来院時検査所見 (Table 3) : 動脈血液ガス分析 (室内気) pH 7.401、PaCO₂ 34.8 mmHg、PaO₂ 86.3 mmHg。血液生化学検査 WBC 2400 /μL、リンパ球数 600 /μL、血糖 203 mg/dL、HbA1c 7.3 %、BUN 26.0 mg/dL、

Table 3 : Laboratory data of case 3

Hematology		Biochemistry	
WBC	2400 /μL	Na	137 mmol/L
Neut	1500 /μL	K	4 mmol/L
Lym	600 /μL	Cl	102 mmol/L
RBC	530 ×10 ⁴ /μL	BUN	26 mg/dL
Hb	16.3 g/dL	Cr	0.94 mg/dL
Ht	48 %	T-Bil	0.9 mg/dL
Plt	102 ×10 ³ /μL	AST	60 IU/L
<u>Coagulation</u>		ALT	63 IU/L
PT	80.2 %	LDH	382 IU/L
APTT	41.2 sec	TP	7.4 g/dL
D-dimer	0.5 μg/mL	Alb	4.3 g/dL
<u>ABGA (room air)</u>		CK	846 IU/L
pH	7.401	CRP	4.6 mg/dL
PaCO ₂	34.8 mmHg	KL-6	525 U/mL
PaO ₂	86.3 mmHg	Ferritin	1415 ng/mL
HCO ₃ ⁻	22.4 mmol/L	BS	203 mg/dL
Lactate	1.8 mmol/L	HbA1c	7.3 %

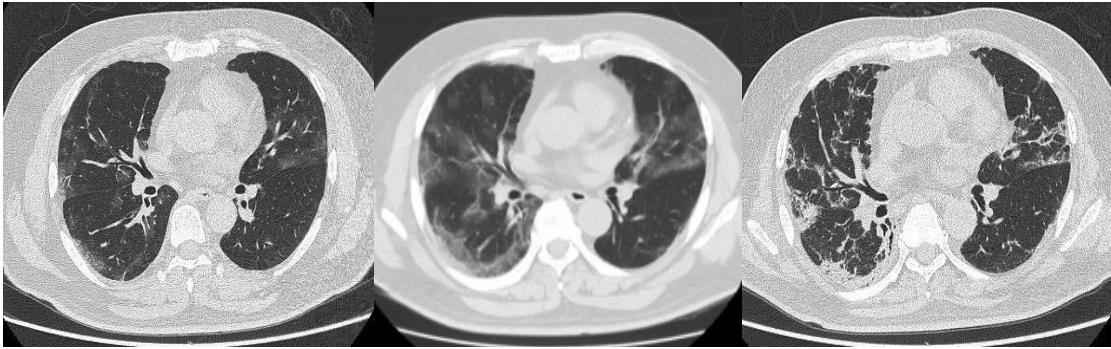


Fig 3 : 症例 3 の第 1 病日

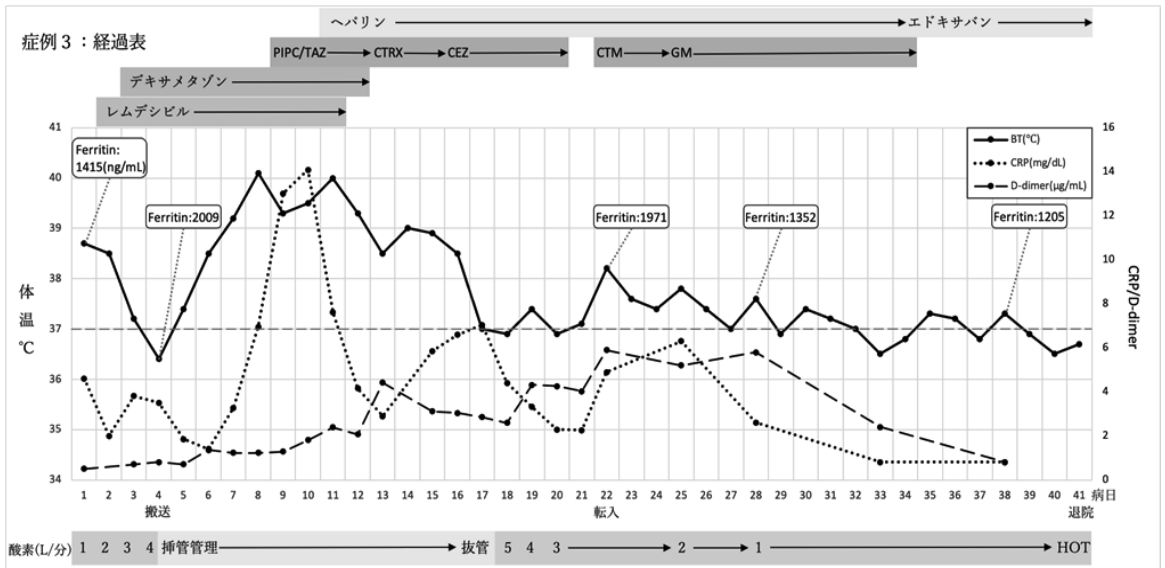
胸膜直下や気管支周囲に両側性のすりガラス影を認めた。

Fig 4 : 症例 3 の第 4 病日

両側のすりガラス影の増悪を認めた。

Fig 5 : 症例 3 の第 29 病日

収縮性変化、volume loss、索状影を伴う浸潤影に変化した。



Cr 0.94 mg/dL、AST 60 IU/L、ALT 63 IU/L、LDH 382 IU/L、CK 846 IU/L、CRP 4.6 mg/dL、フェリチン 1415 ng/mL、KL-6 525 U/mL、D-dimer 0.5 μ g/mL。胸部単純 CT で胸膜直下や気管支周囲に両側性のすりガラス影を広く認めた (Fig 3)。

来院後経過：入院時、本人の呼吸困難の自覚は乏しかったが室内気で SpO₂ 92% と低下していたため経鼻酸素 1 L/分を投与開始し

た。第 2 病日よりレムデシビル (初回 200 mg/日、以降 100 mg/日) の投与を行い、第 3 病日 (発症 8 日目) よりデキサメタゾン 6.6 mg/日の投与を開始した。デキサメタゾン投与後より発熱の改善は得られるも、呼吸状態は徐々に増悪し第 4 病日にはマスク 4 L/分で SpO₂ 94% と低下していた。第 4 病日の時点で重症 COVID-19 肺炎に移行していたため、人工呼吸器管理が必要になると判断し 3

次医療機関へ転院搬送した。転院搬送後、胸部単純 CT を撮影し ICU に入室した。胸部単純 CT では胸膜直下や気管支周囲に広がる両側性のすりガラス影は顕著に増悪していた (Fig 4) ため、撮影後に気管挿管施行され人工呼吸器管理となった。レムデシビルとデキサメタゾンでは当院での投与と合わせて合計 10 日間の投与を行われ、ヘパリン皮下注射による抗凝固療法も併用した。治療経過中、人工呼吸器関連肺炎による酸素化低下と WBC や CRP の上昇見られたため第 9 病日より PIPC/TAZ の投与を 4 日間行い、その後 CTRX、CEZ に de-escalation して抗菌薬は合計 12 日間投与した。レムデシビル、デキサメタゾン、抗菌薬による加療にて呼吸状態は徐々に改善し、第 17 病日に抜管となった。尚、第 15、16 病日に下気道より採取した検体で SARS-CoV-2 PCR 陰性を確認しており、抜管後の呼吸状態も経鼻酸素 3 L/分で安定していたため、第 22 病日に当院へ呼吸器リハビリテーション目的に再度転院となった。転院後当日に再発熱がみられ、カテーテル関連尿路感染症が熱源と判断し抗菌薬加療を開始した。第 29 病日の胸部単純 CT では発症時に見られた胸膜直下や気管支周囲のすりガラス陰影は、収縮性変化や volume loss、索状影を伴う浸潤影に変化していた (Fig 5)。リハビリテーションにて酸素需要量は徐々に低下したが、最終的には在宅酸素療法を導入して第 41 病日に自宅退院に至った。

考 察

一般的に COVID-19 に罹患した患者の約 80% は軽症で経過し、20% は肺炎症状が増悪する。そのうち 5% が重症化し人工呼吸器な

どの集中治療を必要とする¹⁾。COVID-19 は発症 7 日目あたりまではウイルス自体による急性呼吸器感染症としての側面を持っているが、7~10 日目以降は宿主免疫の過剰な反応 (サイトカインストーム) が関与し重症肺炎に至ることが知られている²⁾。今回報告した 3 例の中で中等症 II ~ 重症に至った症例 2 と症例 3 においても、発症から 7~10 日目にかけて症状の増悪が見られた。2021 年 1 月現在、本邦における COVID-19 に対する治療指針として、発症初期段階の急性呼吸器感染症の病態に対してはレムデシビルを用い、サイトカインストームにより重症肺炎に至った病態に対してはデキサメタゾンを投与することが記されている³⁾。

SARS-CoV-2 は宿主細胞の ACE2 受容体に結合し細胞表面酵素の TMPRSS2 の作用によって活性化され宿主細胞に侵入する⁴⁾。侵入後、脱核しゲノム RNA が宿主細胞の細胞質内に放出され、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) から RNA 合成を行い、合成されたゲノム RNA から転写・翻訳の過程を経て成熟したウイルスが宿主細胞外へと放出され増殖していく。レムデシビルは元々エボラ出血熱の治療薬として開発されていた薬剤であるが、エボラウイルスも SARS-CoV-2 と同じ RdRp を持つ RNA ウイルスであり、RdRp 阻害薬であるレムデシビルが COVID-19 にも効果があると考えられている⁵⁾。ACTT-1 Study Group の報告では入院を要する COVID-19 患者に対するレムデシビル群 (541 人) とプラセボ群 (521 人) を無作為比較した際に、レムデシビル投与群において臨床的改善までの日数が早いことが報告されている⁶⁾。世界保健機構 (WHO) は 2020 年 11 月 20 日に、4 つのランダム化比較試験のシステマティックレビューおよび

メタアナリシスを元に、COVID-19 の入院患者に対して重症度に関係なくレムデシビルの投与を推奨しないとする指針を発表したが⁷⁾、4つのランダム化比較試験のうちの一つである SOLIDARITY trial では重症 COVID-19 にはレムデシビルの投与は死亡率に有意差は見られなかったものの、軽症～中等症の COVID-19 患者に対するレムデシビル投与においては発症から早期に投与すれば有効である可能性が残されている⁸⁾。今回報告した 3 例において、中等症 I であった症例 1 に関しては発症 4 日目にレムデシビルを投与してすぐに解熱が得られているが、発症から 10 日以上経過してレムデシビル投与を行った症例 2 と症例 3 においては、症例 1 と比べるとレムデシビル投与による臨床的改善は乏しかった。

現在では治療指針に加えられているデキサメタゾンであるが、COVID-19 流行当初はステロイド投与に対する考え方は非常に慎重であった。MERS やインフルエンザなどの他のウイルス性疾患の場合において、ステロイドを投与することによりウイルスの排泄遅延をきたし致死率が上昇することが報告されていたためである⁹⁾。そういった中で、SARS-CoV-2 は病初期に複製ピークを迎えることが判明し¹⁰⁾、重症肺炎に至る時期には複製ピークは過ぎ、宿主の免疫反応が主態であることが明らかになったため 2020 年 9 月より本邦でもデキサメタゾンの投与が診療の手引きで推奨されるようになった¹¹⁾。Laura らはランダム化比較試験のメタアナリシスにおいて酸素投与を必要としない症例に対するステロイドの投与は死亡率を上昇させるが、酸素投与が必要な症例や人工呼吸器管理を要する症例ではステロイドの投与が死亡率を有意に低下させると報告して

いる¹²⁾。その点を踏まえると今回の症例 1 に関しては、ウイルスの複製ピークを迎える期間にレムデシビルを投与し酸素投与せずに経過したため、デキサメタゾンの投与は不要であったと考える。症例 2 と症例 3 においてはデキサメタゾン投与後より解熱し、血液検査上も CRP やフェリチンの改善を認め、酸素需要量も低下した。症例 2 および 3 を含む当施設において酸素投与が必要となりデキサメタゾンを投与した 20 例についてもほぼ同様な経過をたどった。

COVID-19 の重症化要因の一つとして、気道感染に続く急性呼吸不全の他に、過剰な炎症反応が過凝固をもたらす多様な血栓形成を起こすことがあげられる。深部静脈血栓や肺塞栓症などの静脈血栓¹³⁾に限らず、脳梗塞や¹⁴⁾心筋梗塞などの動脈血栓、また微小血管内血栓を起因とした多臓器不全¹⁵⁾を引き起こす。そのため D-dimer が重症化指標の一つにされており、今回報告した症例 2 と症例 3 においても上昇が見られたため抗凝固療法を行った。本邦においても国際血栓止血学会 (ISTH) の提言¹⁶⁾にならい、D-dimer が正常上限を超えるような症例に対してはヘパリンなどの抗凝固療法を行うことが推奨されている³⁾。今回抗凝固療法を行った 2 例において、症例 2 では初めから直接経口抗凝固薬 (DOAC) を内服し、症例 3 ではヘパリン投与の後 DOAC に変更した。2 例ともに抗凝固療法開始後は D-dimer の低下が見られ、致死的な血栓症を合併せずに経過した。過凝固傾向を伴う COVID-19 患者において、ヘパリン類の投与が生存率の改善に有効であるとする報告はある¹⁶⁾が、DOAC に関しては今後のさらなる研究が必要である。

今回報告した 3 例を通して、中等症～重症 COVID-19 の臨床的改善を得るためにはウ

ウイルス複製ピークの時期にいかによりウイルスの増殖を抑えられるか、また重症化した症例に対するステロイド投与、抗凝固療法などを適したタイミングで行えるかが重要と言える。

結 語

中等症 I・II および重症の COVID-19 肺炎に対してレムデシビルとデキサメタゾンを投与し改善し得た 3 例を経験した。COVID-19 の病期を理解し、それぞれの病期に対して適した薬剤を投与することが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020; 382:1708-20.
- 2) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033-4.
- 3) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 4.1 版.
- 4) Markus Hoffmann, Hannah Kleiner-Weber, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.
- 5) James M Sanders, Marguerite L Mounie, et al: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA.* 2020; 323:1824-36.
- 6) ACTT-1 Study Group Members: Remdesivir for the Treatment of COVID-19—Final Report. *N Eng J Med.* 2020; 383:1813-26.
- 7) World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. *LIVING GUIDELINE* 20 Nov 2020.
- 8) WHO Solidarity Trial Consortium: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19—Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Eng J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
- 9) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 2 版.
- 10) He X, Lau EHY, Wu P, et al: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 672-5.
- 11) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 3 版.
- 12) Laura Pasin, Paolo Navalesi, Alberto Zangrillo et al: Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:578-84.
- 13) Dominic Wichmann, Jan-Peter Sperhake, et al: Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; 10.7326: M20-2003.
- 14) Thomas J. Oxley, J. Mocco, et al:

Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020; 382 (20): e60.

- 15) Amy V. Rapkiewicz, Xingchen Mai, Steven E. Carsons, et al: Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinical Med.*
- 16) Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando, et al: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1023-6.