

## 症 例

### Coronavirus disease 2019(COVID-19)肺炎に対して Lopinavir/Ritonavir 投与中に Ribavirin と Interferon $\alpha$ -2b を追加し、回復したクルーズ船内感染の 1 例

<sup>1)</sup>伊勢原協同病院 呼吸器内科 <sup>2)</sup>同 感染対策室  
加志崎史大 <sup>1)</sup> 田中阿利人 <sup>1)</sup> 服部 繁明 <sup>1)</sup> 香取 陽子 <sup>2)</sup> 杉本 俊介 <sup>1)</sup>

Key word: COVID-19 肺炎 Ribavirin Interferon $\alpha$ -2b

## 要 旨

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (以下 SARS-CoV2)に関する情報は限局的である。確立された治療法はなく、現在でも手探りの治療が行われている。この状況の中、我々は COVID-19 肺炎を発症した 81 歳の女性に対し、Lopinavir/Ritonavir(以下 LPV/r)を開始したが、十分な効果が得られず、Ribavirin 及び Interferon $\alpha$ -2b の追加を行い、回復へ導くことができた。本例は、様々な抗ウイルス薬の可能性を示した症例と考えられる。

## 緒 言

SARS-CoV2 感染による COVID-19 は、2019 年中国での epidemic から国際社会や潜伏期感染などの多面的要素により瞬く間に世界中へ広がった。限られた情報の中で、日本では大規模な船内感染により COVID-19 肺炎が発症し、治療を迫られる状態となった。今回我々は、この時期に COVID-19 肺炎に対して、複数の抗ウイルス薬を用いて回復した症例を経験した。3 剤併用療法は、Middle East respiratory syndrome (以下 MERS)流行時に限局的な効果が示されて<sup>1-3)</sup>いたが、COVID-19 では初めての症例と考えられる。本人の同意を得た上で、考察を加え報告を行う。

## 症 例

81 歳 女性。患者は、2020 年 1 月にダイヤモンドプリンセス号に乗船していた。入院 5 日前より頭痛及び 37-38 度台の発熱を認め、咽頭検体より SARS-CoV2 real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (以下 RT-PCR)法が行われ、陽性のため隔離目的で当院入院となった。

既往歴：後日、甲状腺機能低下症で内服治療を行っていることが判明した。

内服歴：Levothyroxine sodium hydrate 75 $\mu$ g/日

入院時現症：身長 160cm、体重 60kg、体温 37.3 度、  
血圧 164/69mmHg、脈拍 65 回/分、SpO<sub>2</sub> 95%(室内気)、意識清明、胸部聴診上は、呼吸音正常で左右差を認めず、心雑音も聴取しなかった。

入院時血液検査所見を Table 1 に示す。AST,  $\gamma$ -GTP, LDH, CRP の上昇を認めた。入院時胸部単純写真 (Fig. 1a) では、両側下肺野左優位にすりガラス影がみられ、入院時胸部 CT (Fig. 2a) では、両側下葉肺底、末梢側優位に非区域性のすりガラス影を認めた。以上の所見より COVID-19 肺炎と診断した。

入院後経過：入院当初は、微熱で呼吸状態も安定しており、個室隔離の上、対症療法で経過観察を行っていた。入院 6 日目より 38 度の発熱が持続し、室内気 SpO<sub>2</sub> 92%となり、総ビリルビンをはじめとする採血結果 (Table 2) の悪化を伴っていたため、胸部単純写真 (Fig. 1b) 及び CT (Fig. 2b) 精査を行った。胸部単純写真及び CT では、入院時認めていたすりガラス影は、不整形でやや収縮をきたし、器質化肺炎様の所見へと変化していた。更に新たなすりガラス影が多発していた。腹部 CT では明らかな所見は伴っておらず、ウイルス感染による二次的な総ビリルビン上昇と考えられた。入院 7 日目朝より LPV/r (800mg/200mg)/日内服を開始した。この時点で呼吸不全を合併しており、経鼻カヌラ 2L/分の吸入を開始した。2 日間投与を行っても状態は悪化し、経鼻カヌラ 3L/分への吸入へと変更し、ご家族の希望もあり当時入手可能であった ribavirin 600mg/日内服と interferon  $\alpha$ -2b 80 $\mu$ g の週一回皮下注射を慎重に追加した。LPV/r に関しては、明らかな副作用が出現しなかったことから併用を行った。併用投与開始 4 日目より解熱し、次第に酸素化が改善し、酸素療法は中止することができた。また、

採血結果に関しても、追加投薬なしで改善した。LPV/r 及び Ribavirin は 10 日間投与を行い、interferon  $\alpha$ -2b は、全経過で 1 度皮下注射を行った。その後の RT-PCR 法では、陰性であった。しかしながら労作時の SpO<sub>2</sub> が 90%程度に低下することから、退院前に胸部単純写真(Fig. 1c), CT(Fig. 2c)精査を行った。胸部 CT では当初認めていたすりガラス影は、次第に収縮を伴う浸潤影や線状影へと変化し、ウイルス肺炎による陰影以外の部位では、線維化を認めなかったことから、ウイルス感染による炎症の重篤な部位に二次的な線維化をきたしたと判断した。労作時の SpO<sub>2</sub> 低下は、これらの影響と考えられた。患者は無事帰国し、現在も再燃はみられていない。

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,460 / $\mu$ L	TP	7.0 g/dL
$\left( \begin{array}{l} \text{Nt} \\ \text{Ly} \\ \text{Mo} \\ \text{Eo} \end{array} \right)$	64.7 %	Alb	3.9 g/dL
	29.5 %	AST	46 IU/L
	5.2 %	ALT	33 IU/L
	0.2 %	$\gamma$ -GTP	152 IU/L
RBC	4.00 $\times 10^6$ / $\mu$ L	T-Bil	0.86 mg/dL
Hb	12.9 g/dL	LDH	262 IU/L
Plt	29.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	11 mg/dL
Serological test		Cre	0.73 mg/dL
CRP	3.73 mg/dL	Na	135 mEq/L
		K	4.2 mEq/L

Fig. 1: Chest radiography

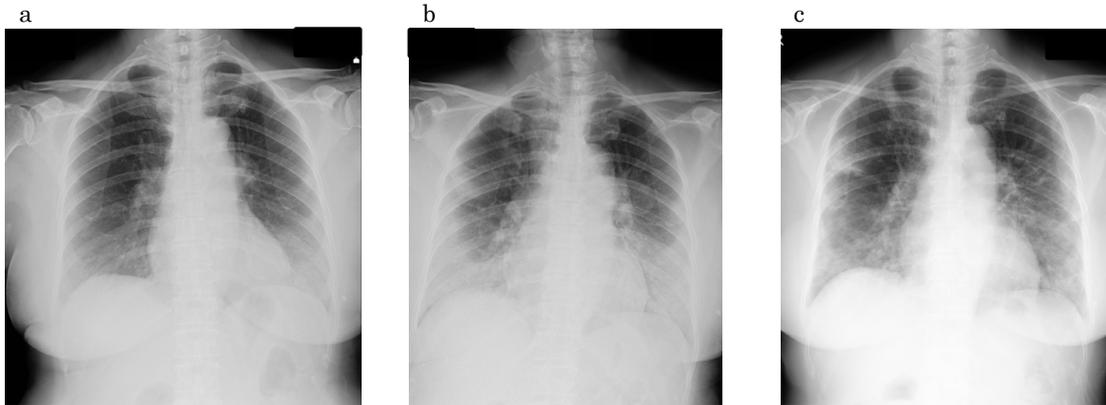


Fig. 2: Chest CT

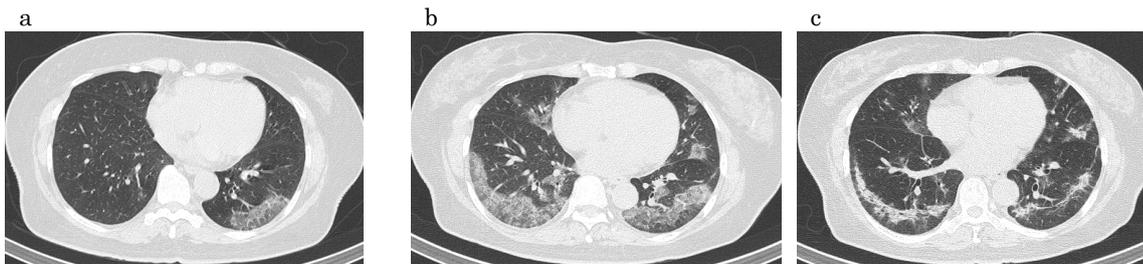
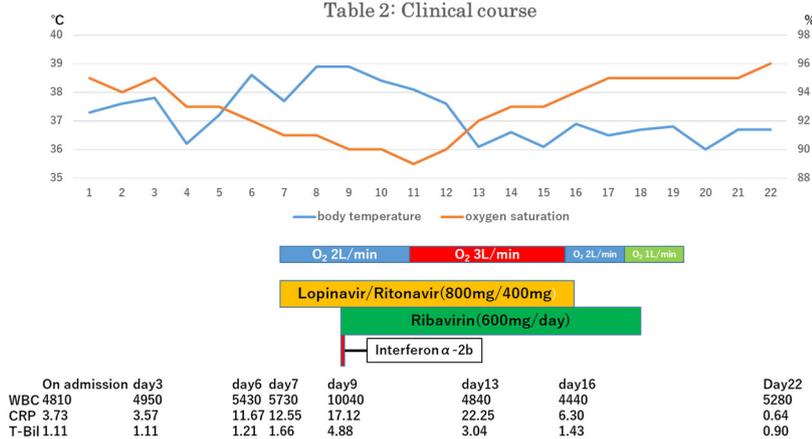


Table 2: Clinical course



## 考 察

コロナウイルス(以下 CoV)は感冒の原因として一般的で、最大の RNA ウイルスゲノム(26-32kbp)を有しており、+鎖 RNA をゲノムとするエンベロープウイルスである。一般的に大きなゲノムサイズを有するウイルスは、複製に必要な機能を多くまかなえるため感染細胞に依存する度合いが少ないとされる。更に、+鎖 RNA ゲノムは、それ自体感染性を有し、ウイルスの蛋白質を産生する mRNA として機能する。事実 CoV は、特徴的な増殖機構を有しており、粒子内の 1 本のゲノムから感染細胞内では、数本以上の mRNA が転写される<sup>4)</sup>。SARS-CoV2 は、人に対して重篤な感染が確認された 3 番目の CoV で、2019 年より世界で流行していることからウイルス複製、人への感染性において非常に優れたウイルスと考えられる。

SARS-CoV2 感染による COVID-19 肺炎は、経過観察で軽快する一過性ウイルス血症から acute respiratory distress syndrome (ARDS)へ進展するものまで報告<sup>5)</sup>されており、感染者の免疫状態などがこれらに影響しているよう<sup>6)</sup>だが、詳細は不明である。病態に応じて対症療法、抗ウイルス薬投与、ARDS に対する治療の適宜追加を検討するが、「どの患者に」「いつ」「なにを」投与すればよいのか現時点で明確な答えは得られていない。現在、favipiravir など一部で効果が確認できた薬剤をもとに臨床試験が行われており、有望な結果が期待されている。

本例に用いられたプロテアーゼ阻害薬である LPV/r は、ペプチド類似体でありプロテアーゼによる成熟蛋白質の切断を阻害し、非感染性のウイルス産生を起こすことにより抗ウイルス作用を示すとされている。単剤の効果は、残念ながら有意な効果を示せなかった<sup>7)</sup>が、現在までの症例報告などを参照するとある一定条件を満たした症例には有効なのかもしれない。Ribavirin に関しては、RNA ゲノム複製に際して変異を誘導すると考えられている。Interferon に関しては単独での効果は疑問視されるものの、C 型肝炎ウイルス (以下 HCV)に対する ribavirin との併用による効果や SARS<sup>7)</sup>、MERS<sup>8)</sup>に対する少数、軽症例を中心に効果を示したことなどが報告されている。また、本例のようにこれら 3 剤を用いて治療した結果は、MERS-CoV においてウイルスクリアランスや生存に

関する有効性がごく一部示されている<sup>1-3)</sup>が、小規模な報告に過ぎない。本例は、3 剤併用療法で COVID-19 に対して行われた、検索した限りで初めての症例と考えられる。しかしながらいずれの治療法に関しても、COVID-19 肺炎において、十分なデータを有していない。また限定的に効果を示したと報告される一方、薬剤による副作用も一定の割合で報告<sup>7)</sup>されており、投与に対し難しい選択を迫られる。我々は、LPV/r の効果、副作用を判定した後、C 型肝炎に対して保険承認されている投与量をもとに ribavirin と interferon の併用療法を短期間行った。併用療法は、複数のウイルス複製過程が阻害される可能性がある一方、併用による未知の副作用が起こる可能性もあり慎重な経過観察を要する。しかしながら、LPV/r 単剤投与後に効果がない場合の一つの選択肢になると考えられた。幸い重篤な副作用は認めず、軽快するに至った。

今後、現在進行中の臨床試験、開発薬剤の効果が集積されることにより、適切な治療法が確立することを期待する。また、回復期に生ずる後遺症に対しても情報の蓄積が望まれる。更に隔離された特殊な環境での治療や回復期リハビリ、社会への影響などから精神的なサポート<sup>9)</sup>への取り組みも社会復帰の際に充実することを願う。

## 文 献

- 1) Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-459.
- 2) Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:528-532.
- 3) Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016;6:25359-25359.

- 4) Masters PS. : The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006 - Review.
- 5) Yang X, Yu Y, Xu J, et al.: Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med* 2020.
- 6) Cao B, Wang Y, Wen D, et al.: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/2020.
- 7) Hui DS and Sung JJ.: Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest* 2003 - Review.
- 8) Khalid M, Khan B, Rabiah FA, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khaliq AM, et al.: Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): Case Reports From a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia *Ann Saudi Med* 2014.
- 9) SK Brooks, RK Webster, LE Smith, L Woodland, S Wessely, N Greenberg, et al.: The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence. *Lancet* 395 (10227), 912-920. 2020.