

## 症 例

発症 8 日目にファビピラビルを投与し、翌日から急速に改善した COVID-19 肺炎の 1 例

日本赤十字社伊勢赤十字病院 感染症内科

坂部 茂俊 田中 宏幸 中西 雄紀 豊嶋 弘一

Key word: COVID-19 肺炎、ファビピラビル、中等症

### はじめに

新型コロナウイルス感染症の流行は近代史に類をみない事態であり世界各地で都市封鎖や外出制限が実施されている。現状で感染予防に優る対応はないものの封鎖解除後の社会を想定すればワクチンや治療薬への期待が大きい。ワクチンを含む新規薬剤の開発には時間を要するため既存薬の転用に期待が集まっている。抗ウイルス薬のなかでは抗 HIV 薬のロピナビル/リトナビルとインフルエンザ治療薬のファビピラビル、本邦で未承認のエボラ出血熱治療薬レムデシベルの治験が開始された。このうちロピナビル/リトナビルは中国でおこなわれた前向きスタディで標準治療に対する有効性が示されなかった<sup>1)</sup>。日本では国内で開発され備蓄があるファビピラビルに期待が寄せられるが、2020 年 4 月 10 日の時点でファビピラビルの COVID-19 肺炎に対する有効性を示したエビデンスはない。

ここでは当院で COVID-19 肺炎症例にファビピラビルを試用した経験を報告する。症状が直線的に増悪するなか発症 8 日目に投与開始し翌日より軽快した。RT-PCR 法による遺伝子検査では投与約 90 時間後に陰性になった。単症例の経過であり治療効果か自然治癒かを判断することはできないが、ファビピラビルが著効した印象を持った。限定的であるが診療に有用な情報であり報告する。

### 症 例

【症例】30 歳代男性

【主訴】発熱

【既往歴】なし

【嗜好歴】過去に喫煙あり。機会飲酒あり。

【現病歴】

2020 年 3 月某日から発熱があり、その後右耳奥の違和感と右頸部の痛みを自覚した。新型コロナウイルス

感染症患者との明らかな接触歴はなかったが、発熱 4 日目に受診した医療機関で RT-PCR 法による遺伝子検査を受けたところ SARS-CoV-2 陽性であったため新型コロナウイルス感染症と診断され、翌日（第 5 病日）当院に入院となった。

【入院時現症】意識清明。倦怠感、右頸部痛、味覚障害、嗅覚障害あり。呼吸器症状なし、呼吸音清明、心雑音なし。消化器症状なし。中肉中背、BMI 約 24。体温 38.2°C、血圧 132/80mmHg、脈拍数 90 回/分、呼吸回数 15 回/分、SpO<sub>2</sub> 97%(室内気)。

【入院時血液所見(Table 1)】

白血球数は正常でリンパ球数は 1,273/ $\mu$ L だった。CRP 値、LDH 値の軽度上昇があった。

Table 1 入院時血液検査所見

白血球数	6.7 $\times 10^3/\mu$ L	CRP	3.1 mg/dL
好中球	68 %	BUN	12 mg/dL
リンパ球	19 %	Cre	0.86 mg/dL
異形リンパ球	2.0 %	UA	5.7 mg/dL
単球	10 %	Na	137 mEq/L
好酸球	1 %	K	3.5 mEq/L
赤血球数	5.18 $\times 10^6/\mu$ L	LDH	222 U/L
Hgb	15.3 g/dL	AST	22 U/L
HCT	43.6 %	ALT	31 U/L
MCV	84.2 fl	T-Bil	0.7 mg/dL
PLT	16.6 $\times 10^4/\mu$ L	D-Bil	0.2 mg/dL
		BS	130 mg/dL
TP	7.6 g/dL	T-chole	203 mg/dL
Alb	4.3 g/dL	TG	180 mg/dL

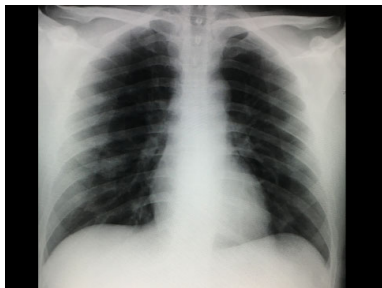
CRP 値と LDH 値の上昇が認められた

【入院後経過】

基礎疾患のない若年者で現在喫煙習慣なく全身状態が良好であったため、軽症と判断し血液検査のみ実施した。ファビピラビルの適応外使用に関する院内手続きを進め患者に治験の説明をしたが、積極的に使用を勧める状況ではないと判断し、前医から処方されたアセトアミノフェン 400mg/回・頓用を継続し他の薬剤は追加しなかった。

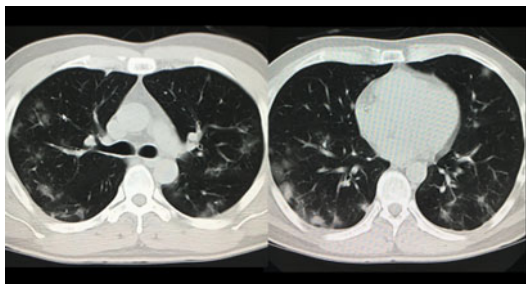
入院翌日以降 38℃台の高体温が続き徐々に倦怠感が強くなった。第 6 病日から乾性咳嗽が出現し呼吸回数が 17 回/分まで増加し、SpO<sub>2</sub> 95%(室内気)に低下した。第 8 病日には労作時呼吸困難感の訴えがあった。このため第 7 病日以降検査を追加した。第 7 病日の胸部単純 X 線写真では右下肺野に淡い網状陰影が出現し (Fig.1)、第 8 病日の胸部 CT では両側全肺野に多発性に斑状陰影が確認された (Fig.2)。

Fig.1 第 7 病日の胸部単純 X 線写真



右下肺野に網状陰影が確認された

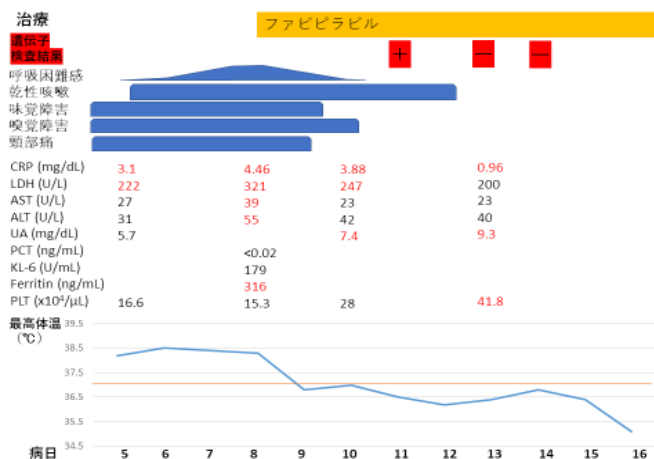
Fig.2 第 8 病日の胸部単純 X 線 CT 写真



両側全肺野にすりガラス陰影や斑状陰影が多発。リンパ節腫脹はなかった。

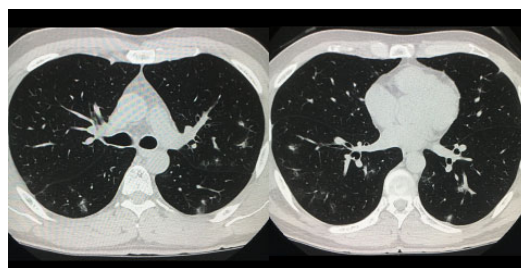
また第 8 病日の血液検査では入院時と比べ血小板数の低下、CRP 値、LDH 値、AST 値、ALT 値の上昇が認められた (Table 2)。

Table 2 全臨床経過



症状、検査データともに増悪し、さらに急激な悪化のリスクがあるものと考えられた。この内容を患者に説明したところファビピラビルの使用を希望した。あらためてインフォームドコンセントをおこない、効果に期待をもつものの現状でエビデンスが不足した治療であることを強調して投与を開始した。投与方法、投与量は 1 日 2 回内服で初期の 2 回は 0.9g/回、後は 0.4g/回とし第 8 病日夜から開始した。投与初日は夜間に SpO<sub>2</sub> 90%前半となり酸素投与を考慮したが第 9 病日は体温 36℃台で推移し午後には室内気で SpO<sub>2</sub> 97%まで回復した。3 回の下痢があったが第 10 病日には軽快した。第 10 病日に呼吸困難感や倦怠感が軽快し味覚が回復した。血液検査では CRP,LDH 値が低下し AST,ALT 値は正常値になり、尿酸値が上昇した (Table 2)。第 11 病日には平熱が続き嗅覚が回復したが、鼻咽頭ぬぐい液の遺伝子検査結果は陽性だった。第 12 病日には夜までに乾性咳嗽が消失した。遺伝子検査は実施しなかった。第 13 病日に実施した血液検査では血小板数が著増、LDH 値が正常値になり CRP 値はさらに低下した。回復を示す内容であると判断した (Table 2)。第 13 病日、14 病日に連続して遺伝子検査結果が陰性で退院基準を満たしたためファビピラビルを 15 病日夜で投与終了とした。第 15 病日の胸部 CT では肺野の斑状陰影は一部に残存するものの改善を認めた (Fig.3)。16 病日に全ての症状が消失し退院した。

Fig.3 第 15 病日胸部単純 X 線 CT 写真



両側肺野に斑状陰影を認めるが第 8 病日より改善していた

### 考 察

高熱が続き増悪傾向にあった COVID-19 肺炎に対し第 8 病日にファビピラビルを投与開始したところ急速に回復した。第 9 病日に解熱し呼吸状態は改善した。第 10 病日に血液データの改善を認め、第 10 病

日から第 12 病日の間に味覚障害、嗅覚障害、呼吸困難感、咳嗽は順次軽快した。また治療開始後約 90 時間で鼻咽頭のウイルスは陰性化した。副作用と考えられたのは治療 2 日目の下痢と尿酸値の増加であった。下痢は SARS-CoV-2 感染でも生じうるが、本症例ではファビピラビル投与翌日のみに認められたことより薬剤の投与量に依存して出現したものと考えた。

ファビピラビルは RNA ポリメラーゼ阻害剤でインフルエンザ治療薬として開発されたが、広く RNA ウイルスに効果を示し動物実験で重症血小板減少症の原因となる SFTS ウイルスに有効性が確認された<sup>2)</sup>。また SARS-CoV-2 ウイルスに対するウイルス増殖抑制作用が報告された<sup>3)</sup>。臨床研究では 2020 年 3 月に軽症の COVID-19 感染症の治癒までの期間を短縮したと報告された<sup>4)</sup>が、その後論文が撤回された。日本国内からは複数の症例報告があるが<sup>5),6)</sup>、ファビピラビル単独ではなく他の抗ウイルス薬や抗菌薬、副腎皮質ホルモンが投与されており単独の効果か判断が難しい。総じて現状で COVID-19 肺炎に対するファビピラビルの効果はエビデンスが不足した状況である。

中国からのまとまった報告では COVID-19 感染症は初期の 1 週間は感冒様の比較的軽い症状で経過し、その後約 80%が軽快し 20%が肺炎を合併し全体の 2-3%が死亡した<sup>7)</sup>。2020 年 2 月にクルーズ船の陽性者 104 名を診療した自衛隊病院の報告も同様で、PCR 陽性者のうち重症例は 26.9%で症状悪化の時期は 7-10 日目だった<sup>8)</sup>。重症化のリスクとして加齢、糖尿病や心疾患の合併などが指摘されており死亡率が上昇する<sup>9)</sup>。しかし合併症のない若年者にも死亡例は散見し WHO が警鐘を鳴らしている。本例は若年で基礎疾患がなかったため当初対症療法だけで経過をみる方針であった。しかし軽症から中等症に移行し、重症化のリスクがあると判断しファビピラビルを投与した。本症例の経過は中等症の基礎疾患のない成人 COVID-19 肺炎に対するファビピラビルの治療効果を示唆するものである。日本感染症学会が示した COVID-19 に対する抗ウイルス薬治療の考え方<sup>10)</sup>では、投与の対象を重症化のリスクが高い症例に限定するよう記されている。適応外使用でありリスク・ベネフィットを考慮すれば妥当な内容であるが、一般的に感染症治療では重症例への抗菌化学療法は無効となる確率が

上昇する。ファビピラビルの効果が中等症までの限定的なものであったとしても、初期からの投与が重症化を防ぎ生命予後を改善する可能性がある。軽症例、中等症例を対象とした無作為割り付け比較試験の結果が待たれる。現状でファビピラビルに感染予防に優る効果を期待すべきではないが、有効性が示唆された症例を得たことは意義深いと考える。

## 結 語

発症 8 日目に悪化傾向にあった基礎疾患のない COVID-19 肺炎症例にファビピラビルを投与したところ、急速に改善し投与 5 日目にウイルスは検出されなくなった。ファビピラビル単独投与で治療効果が得られる可能性が示された。

## 文 献

- 1) Cao, Y. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 B. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
- 2) Hideki Tani *et al.* Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206416> October 26, 2018
- 3) Manli Wang *et al.* State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020 30:269–271
- 4) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020. In press.
- 5) 篠田 雅宏ら. ファビピラビル (アビガン®) 投与により速やかな症状改善と PCR 陰転化を認めた COVID-19

肺炎.感染症学会誌 新型コロナウイルス症例報告 2020

年 4 月 6 日公開

6) 野田 晃成 ら. ファビピラビル使用例を含む COVID-19 肺炎の 2 症例.感染症学会誌 新型コロナウイルス症例報告 2020 年 3 月 31 日公開

7) 加藤康幸 ら 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 1 版 2020 年 3 月 17 日

8) <https://mod.go.jp/gsd/choosp/page/report.html>

9) Zunyou Wuet. *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA April 7, 2020 Volume 323, Number 13

10)[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_antiviral\\_drug\\_200227.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf)