

症 例

Favipiravir と Nafamostat 併用治療中に人工呼吸管理を要し、 Hydroxychloroquine 追加後に軽快した重症 COVID-19 肺炎の 1 例

¹⁾伊勢原協同病院 呼吸器内科 ²⁾同 感染管理室

加志崎史大 ¹⁾ 服部 繁明 ¹⁾ 田中阿利人 ¹⁾

香取 陽子 ²⁾ 石川みどり ²⁾ 杉本 俊介 ¹⁾

Key word: covid-19 pneumonia, favipiravir, hydroxychloroquine

要 旨

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)感染は、都市部を中心とし日本全土に拡がりをみせている。患者数が増加する中、治療法の確立が早急に望まれている。今回我々は Coronavirus disease 2019(COVID-19)肺炎に対して、Favipiravir, Nafamostat 併用投与を行ったが acute respiratory distress syndrome (ARDS)へ至り、人工呼吸管理を要し、Hydroxychloroquine(HCQ)開始後軽快した症例を経験した。

序 文

SARS-CoV-2 感染による COVID-19 は、中国から世界中へ瞬く間に拡がりを見せ、日本全土で幅広い年齢層に感染が確認されるようになった。現在ワクチン開発による感染予防と新薬開発や既存薬の有効利用が模索されているが、標準治療の確立には至っていない。また、治療中の重症化は依然大きな問題である。重症化した COVID-19 肺炎の 1 例を提示し、考察を加え報告する。

症 例

70 歳 女性。

患者は 2020 年 3 月に親戚で集まった。数日後に肺炎が確認された親戚の鼻咽頭検体より採取した SARS-CoV-2 real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR)検査が陽性と判明した。接触から 9 日後に体温 37.1 度、全身倦怠感が出現し、患者も SARS-CoV-2 RT-PCR 検査を行い陽性のため当科入院となった。

既往歴：高血圧症、悪性貧血と診断され経過観察中。
生活歴：非喫煙者。

内服歴：Valsartan 40mg/日、Famotidine 20mg/日。

入院時現症：身長 152cm、体重 45kg、体温 36.6 度、
血圧 148/81mmHg、脈拍 76 回/分、呼吸数 20 回/分、

SpO₂ 94%(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。Hb, Fe, TP, Alb の低下、Plt, LDH, CRP の上昇を認めた。

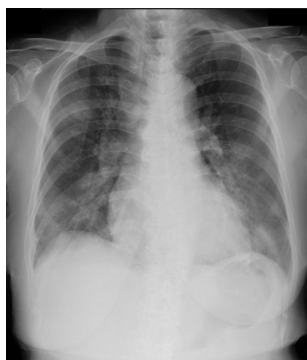
Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6,620 /μL	TP	6.1 g/dL
Nt Ly Mo Eo	81.0 %	Alb	2.9 g/dL
	13.3 %	AST	29 IU/L
	5.3 %	ALT	18 IU/L
	0.0 %	γ-GTP	14 IU/L
RBC	2.80 ×10 ⁶ /μL	T-Bil	0.20 mg/dL
Hb	6.5 g/dL	LDH	404 IU/L
Ht	20.3 %	BUN	14 mg/dL
MCV	72.5 fL	Cre	0.48 mg/dL
Plt	34.9 ×10 ⁴ /μL	Na	136 mEq/L
Coagulation		K	4.0 mEq/L
D-dimer	1.0 μg/mL	TIBC	333 μg/dL
Serological test		Fe	9 μg/dL
CRP	5.73 mg/dL	Ferritin	37.6 ng/mL

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1A) では、右上肺野及び両側下肺野優位にすりガラス影がみられ、胸部 CT(Fig. 2A)では、両側下葉優位にびまん性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。

Fig. 1 Chest radiography

A: On admission



B: Day 4



C: Day 5

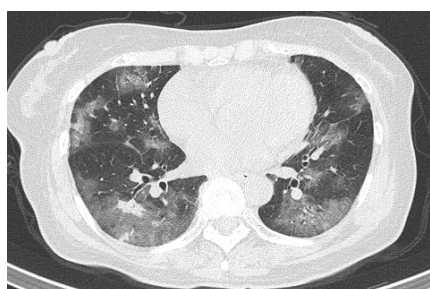


D: Day 15



Fig. 2 Chest CT

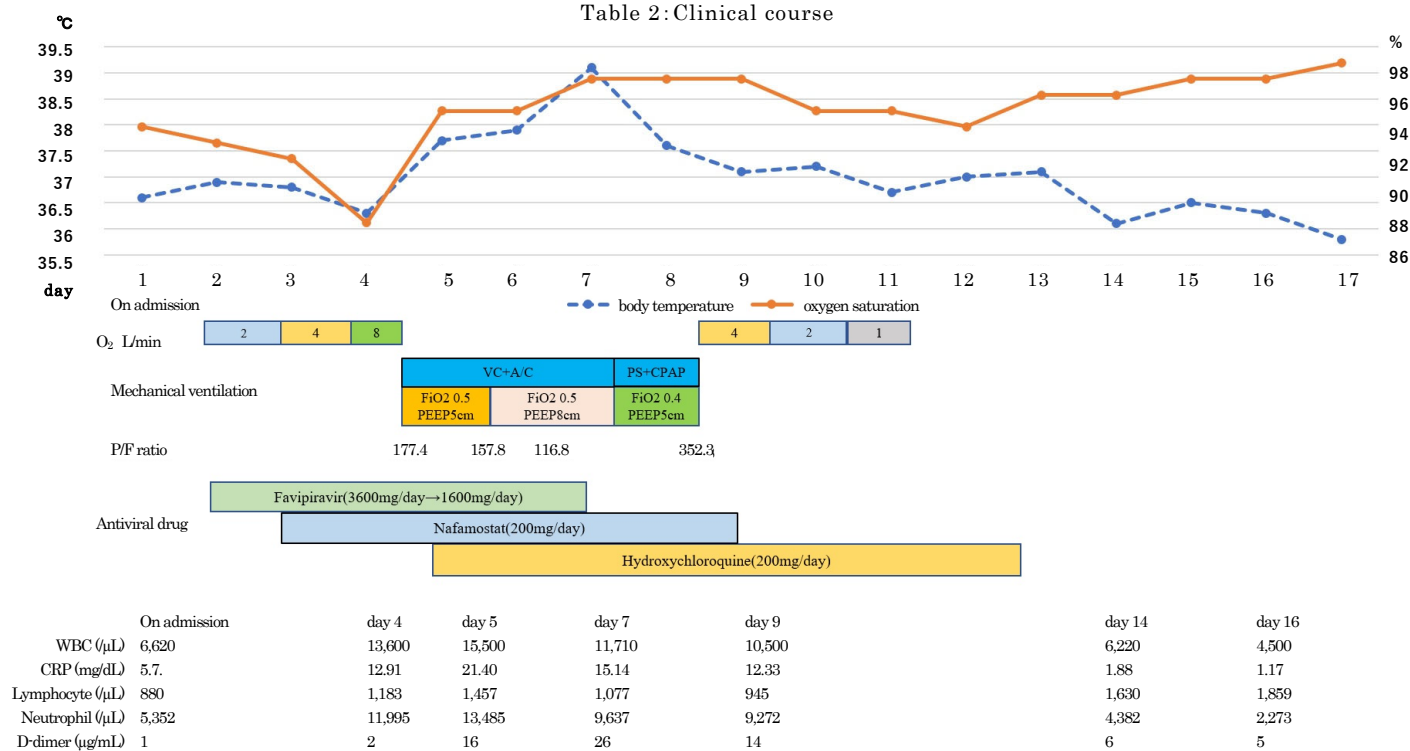
A: On admission



B: Day 15



Table 2: Clinical course



入院後経過：個室隔離の上，貧血に対し濃厚赤血球輸血を行った．夜間入院のため翌朝より compassionate use の同意を得て Favipiravir 投与を行うこととなった．2 日目に経鼻カヌラ 2L/分酸素吸入が必要となり，胸部単純 X 線写真では，両側肺野の透過性低下が進行していた．同日より Favipiravir (初日 3,600mg/日，

2 日目以降 1,600mg/日)を開始した．3 日目も酸素化の改善は得られず，Nafamostat (200mg/日)の併用を開始したが，4 日目に 8L/分マスク酸素吸入で SpO₂ 88%まで低下し，胸部単純 X 線写真(Fig. 1B)でも全肺野の透過性低下を伴い，ARDS への進行を認め，人工呼吸管理となった．5 日目には，胸部単純 X 線写真

(Fig. 1C)や酸素化が更に悪化し、入院後初めて 37.7℃の発熱(Table 2)を伴った。病状の悪化に対して、HCQ(200mg/日)を追加投与し、Favipiravir は計 5 日間で投与終了とした。その後は、酸素化及び胸部単純 X 線写真の改善がみられ、入院 8 日目に人工呼吸管理と Nafamostat を終え、11 日目に酸素投与及び計 7 日間の HCQ 投与を終了し、画像所見も改善し(Fig. 1D, Fig. 2B)、現在退院に向けての準備を進めている。尚、入院 21 日目に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が、2 度連続で陰性となった。

考 察

Coronavirus (CoV) は感冒の原因として一般的で、多くは無治療で軽快する。宿主による適切な自然免疫と獲得免疫の応答が発生し、ウイルス増殖阻害や炎症調節により、感染が鎮静化していくためと考えられる。一方、COVID-19 肺炎の重症化に関して、SARS-CoV-2 が angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受容体と結合することにより ACE2 受容体の down regulation をきたす反応¹⁾と自然免疫系への過度な応答によって IL-6 の増幅回路が活性化され、cytokine release syndrome (CRS) が生じ、感染成立後まもなく ARDS を発症²⁾することが病態として注目されている。このような病状が強力かつ長期間持続する個体では、予後悪化³⁾へとつながる。

本例において使用した Favipiravir は、ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで抗ウイルス効果が期待⁴⁾され、Nafamostat は、COVID-19 感染初期を制御⁵⁾し、同時に IL-6 増幅回路を抑制すると想定され、HCQ は、抗ウイルス作用と炎症性サイトカイン産生抑制作用を有する⁶⁾と考えられており、どの薬剤においても有効例の報告が散見される。しかしながら、効果発現までの期間や症状改善の差は、同一薬剤における報告例の比較でも大きなばらつきがある。

詳細は不明だが、生体内では IL-6 増幅回路の活性化とは別に複雑な免疫反応が生じていると推察される。重症例においては、ウイルス増殖抑制、様々な抗体産生、更には CRS 制御などが十分行われてこそ軽快に至るのかもしれない。これを示唆する報告がある。抗ウイルス薬や副腎皮質ステロイドを投与し改善が

得られない重症 COVID-19 患者に対し、COVID-19 回復患者の血漿投与を行い、症状や採血データの改善を認めた報告が散見⁷⁻⁹⁾される。少数例であり、血漿投与時期の検討は必要であるが、重症例の転帰を改善する治療となりうるかもしれない。これらの報告から、回復した COVID-19 患者と同様の免疫学的変化が重症例で生じる時期と投与薬剤の効果により、その後の転帰に大きな違いがもたらされるものと考えられる。この変化には個体差があり、自然経過で誘導されるものから抗ウイルス薬や回復患者の血漿投与の必要な例まで様々であると予想される。

本例では、Favipiravir と Nafamostat を併用することにより ARDS への進行を阻止することはできなかった。しかしながら人工呼吸管理と HCQ 追加のいずれかあるいは両者と患者自身の免疫反応により回復へ導くことができたと考えられる。今後、重症 COVID-19 例に対し、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイドや免疫調節機能を持つ薬剤投与及び人工呼吸管理などとともに回復した COVID-19 患者の血漿を用いた集学的治療の結果に期待したい。全世界がこのウイルスにより苦境に立たされている現在、一日も早い治療法確立と病態解明を祈る。

謝 辞

治療に際して N95 マスクの提供をいただきました国立病院機構神奈川病院 杉浦八十生先生、聖隷横浜病院 小西建治先生、川崎クリニック 熊田千晶先生と各施設関係者の方に深謝いたします。最後に、治療に関わった伊勢原協同病院全スタッフと家族に感謝します。

文 献

- 1) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients With Covid-19. N Engl J Med[Internet]. 2020 Mar[cited 2020 April 18] Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2005760>

2)Hirano T, Murakami M. COVID-19: a new virus, but an old cytokine release syndrome. Immunity[Internet]. 2020 April [cited 2020 April 18] Available from:

https://marlin-prod.literatumonline.com/pbassets/products/coronavirus/immuni4349_S5.pdf

3)Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *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 [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 March 23] Available from:

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

4)Dong L, Hu S, Gao J. Discovering Drugs to Treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14:58-60.

5)Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *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.e8.

6)Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières Syndrome and the Type I Interferonopathies. Nat Rev Immunol. 2015;15:429-40.

7)Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, *et al.* Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients. Proc Natl Acad Sci U S A[Internet]. 2020 Apr [cited 2020 April 21] Available from:
<https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117>

8)Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA[Internet]. 2020 Mar [cited 2020 April 18] Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983>

9)Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, *et al.* Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. Chest[Internet]. 2020 Mar [cited 2020 April 18] Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220305717>