

症例

ファビピラビル、シクレソニド、カモスタットメシル酸塩の早期投与により呼吸不全への進行を回避した COVID-19 肺炎の 2 例

¹⁾愛知医科大学 感染症科 ²⁾同 感染制御部 ³⁾同 救急診療部

浅井 信博 ^{1,2)} 塩田 有史 ²⁾ 岸野 孝昭 ^{1,3)} 坂梨 大輔 ²⁾
中村 明子 ²⁾ 小泉 祐介 ^{1,2)} 山岸 由佳 ^{1,2)} 三嶋 廣繁 ^{1,2)}

背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)への治療は確立していないが呼吸不全に至り、集中治療室での管理を要する症例の死亡率は高い¹⁾。また現在、世界中で、集中治療に必要なスタッフの確保や医療物資の不足により医療崩壊の危機に直面している。我々は COVID-19 肺炎例に対して、でファビピラビル、シクレソニド、カモスタットメシル酸塩を早期投与することで呼吸不全への進行を未然に防ぎ、集中治療室への入室を回避した症例を経験したため報告する。

症例

症例 1: 57 歳男性、日本人

主訴: 発熱

既往歴: 高血圧、帯状疱疹 (56 歳時)

社会生活歴 喫煙歴: never smoker、飲酒歴: 機会飲酒、アレルギー: なし、職業: 会社員

現病歴: 単身赴任先の米国ニュージャージー州よりニューヨーク経由で帰国後。帰国後 2 日目に発熱 38 度台の発熱あり。4 日目に当院受診。COVID-19 感染症の疑いはあるも軽症との判断で対症療法にて帰宅となる。第 7 病日、持続する発熱に労作時の息切れを訴え再来。胸部 CT にて両側に末梢測優位のびまん性スリガラス影 (pure GGO)の出現を認め、鼻咽頭ぬぐい液による COVID-19 の PCR 検査を施行。翌日、陽性が判明し、当院へ入院となった。

入院時現症: 意識清明、体温 38.2、血圧 162/110、脈拍 103 回/分、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 95% (room air)。胸部聴診ではラ音を聴取せず。

入院後経過 (Fig 1): 診断後、患者に同意のもと、シクレソニドの吸入 (200 マイクログラム 2 吸入/回/日)とカモスタット錠 (6 錠/分 3)を開始した。経過中、咳・息切れ・呼吸困難は認めなかった。入院 4 日

目、発熱は持続し、血液検査所見 (Table 1)の増悪を認め、胸部 CT を再検 (Fig.2)。右上葉に新たなスリガラス影の出現を認め、ファビピラビルを開始とした。その後、解熱し、酸素化および炎症反応は徐々に軽快し、入院後 17 日目、自宅退院となった。

Fig.1 症例 1

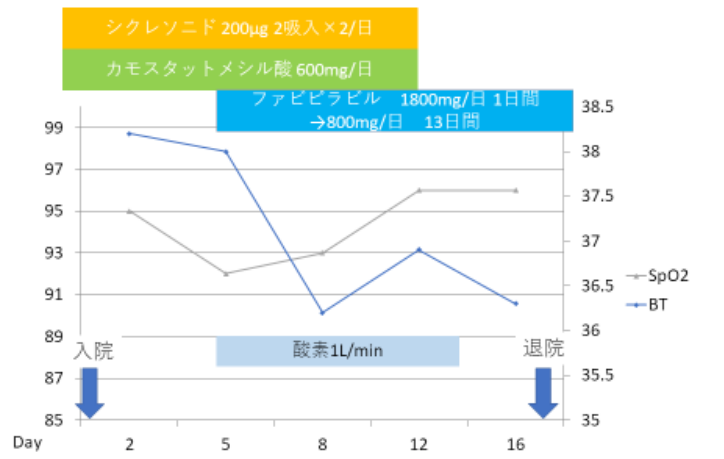
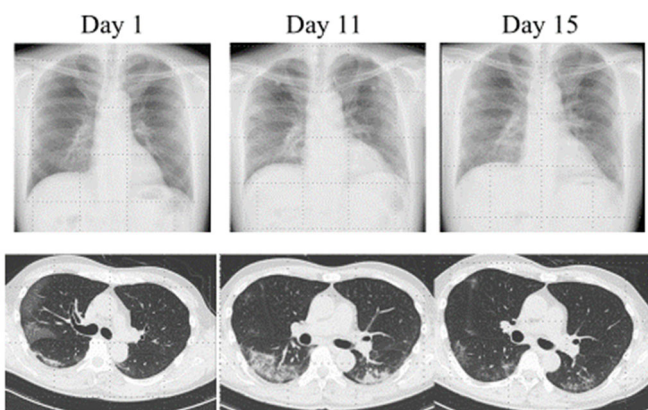


Table 1. 血液検査所見 (症例 1)

	Day 1	4	7	9	13	15	17
WBC (μL)	5,400	5,000	8,400	7,000	8,700	10,700	8,400
Lym (μL)	2,101	1,575	1,044	1,204	1,392	1,059	1,512
Plt (×10 ³ /μL)	25.1	19.3	18.8	22.9	42.5	56.1	64.3
Ferritin (ng/dL)						1364.5	888.1
CRP (mg/dL)	0.29	3.54	5.88	8.85	4.65	7.1	2.25
LDH (U/l)	175	198	408	401	322	276	215
Na (mEq/L)	138	133	1,311	136	133	134	136
Alb (g/dL)	4.0	3.7	3.6	3.2	2.7	2.6	2.8

Alb, albumin; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; Lym, lymphocyte; Na, sodium; Plt, platelet count, WBC; white blood cell count.

Fig.2



症例 2 : 23 歳男性

主訴 : 味覚障害

既往歴 : 小児喘息 (現在、服薬なし)

アレルギー・副薬歴 : なし、喫煙歴 : never smoker、

飲酒歴 : 機会飲酒、職業 : 看護師

現病歴 : 2 日前からスポーツ飲料の味が分からない当院受診。発熱もなく、咳・痰など呼吸器症状なし。

悪心・下痢・頭痛なし。鼻咽頭拭い液による SARS-CoV2-PCR 検査にて陽性を確認。COVID-19 と診断し、当院へ入院となった。

入院時現症 : 意識清明、体温 36.6、血圧 92/51、脈拍 81 回/分、呼吸数 16 回/分、SpO₂ 96% (room air)。胸部聴診ではラ音を聴取せず。

入院時検査所見 (Table 2): CRP 上昇以外に概ね正常範囲内だった。

Table 2. 血液検査所見 (症例 2)

	Day 1	3	12
WBC (μL)	3,600	3,200	5,300
Lym (μL)	1,332	1,248	2,422
Plt (×10 ³ /μL)	16.2	15.4	31.0
Ferritin (ng/dL)	152.2	169.3	210.4
CRP (mg/dL)	1.54	1.57	0.15
LDH (U/l)	170	166	158
Na (mEq/L)	140	141	142
Alb (g/dL)	4.2	4.0	4.1

Alb, albumin; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase; Lym, lymphocyte; Na, sodium; Plt, platelet count, WBC; white blood cell count.

入院後経過 (Fig 3) : 入院時の胸部 CT (Fig 4)にて両肺に多発する斑状影を認め COVID-19 肺炎と診断。

シクレソニドとカモスタットメシル酸塩にて治療開始した。入院後より発熱・夜間咳嗽を認め、気管支喘息の増悪の懸念もあり、第 3 病日からファビピラビルを開始した。以後の経過は良好で第 5 病日には解熱し、呼吸器症状は軽快し、2 回連続の PCR 陰性を確認後、第 7 病日、退院となった。第 6 病日に味覚障害は完全に回復していた。

Fig.3 症例 2

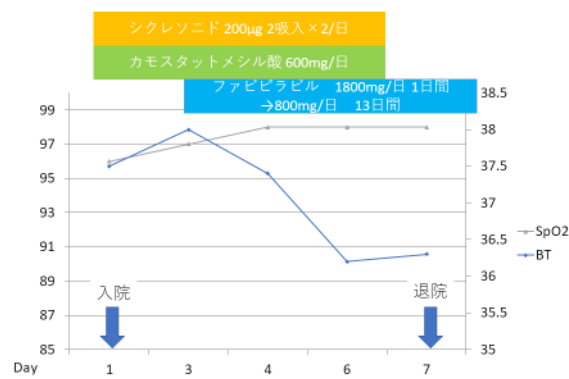
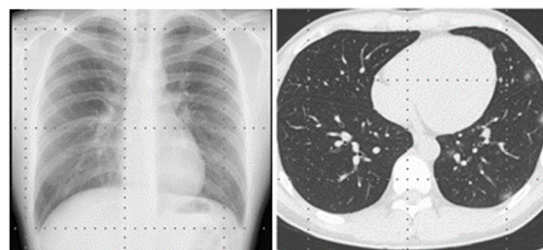


Fig.4

Day 1



考 察

ファビピラビルは 2014 年 3 月に本邦で他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症へ承認された核酸アナログのプロドラッグであり、RNA ウイルスが有する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase: RdRp) を特異的に阻害する³⁾。様々な RNA ウイルス感染症への効果が期待されている薬剤であり、海外でも臨床試験が進んでいる。中国での臨床研究では、対照のロピナビル/リトナビル配合錠投与群に比べて PCR 陰性化までの期間が優位に短いことが報告されている。ファビピラビルは催奇形性以外の目立った有害事象はないと知られ

ている。効果に関しても RNA ウイルスの増殖を抑制する効果が期待されてはいるがサイトカイン抑制効果があるかは未知である。2009 年新型インフルエンザ A pdm2009 (H1N1)では、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与による重症化抑制が認められている。厚生労働省はファビピラビルを呼吸不全例など重症への投与を推奨している³⁾。我々は、ファビピラビルは肺炎が進行し、呼吸不全に至る前に投与すべきと考えている。肺炎の進行期やサイトカインストームが起こってからでは対応が困難と予想している。COVID-19 の病態を早期で抑え込めれば、集中治療の回避、医療費負担の軽減、医療スタッフの感染曝露リスクの軽減にも繋がる。患者も呼吸不全が進行し、集中治療室での医療を余儀なくされると院内肺炎やカテーテル血流感染症、クロストリジオイデス・デフィシル感染症など院内感染のリスクが高まるだけでなく、入院期間の延長など医療費の増大にも繋がり得る。

症例 1 はアメリカ滞在後に発熱を認め、典型的な胸部画像所見を呈した COVID-19 肺炎である。急激な呼吸状態の増悪を呈する病態ではなく 1-2 週間の経過を得て呼吸不全に至るパターンで進行が緩徐なことがかえって主治医の判断を迷わせる恐れがある。症例 1 では酸素化は保たれていたがリンパ球減少、CRP の上昇、低ナトリウム血症の進行など呼吸不全に陥る可能性が懸念された^{4,5)}。当時の当院の空き病床は感染個室がすべてフル稼働で全く空きがない状況であり、呼吸不全は未然に防ぐ必要があると考えた。症例 2 は小児喘息歴があり、入院後に発熱・夜間咳嗽・呼吸困難を認めた。併存疾患が増悪のリスクと考え早期にファビピラビルを導入した。本症例はいずれも点滴を施行していない。全身状態が悪くない症例ではこれら内服・吸入薬の併用も治療選択肢になり得ると考える。ファビピラビル、シクレソニド、カモスタットメシル酸塩らの COVID-19 への有効性はまだ確立していないが症例を集積し、エビデンスを構築していく必要がある。

- 1) Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 2) Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001967.
- 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 1 版
<https://www.mhlw.go.jp/cotent/000609467.pdf>
- 4) Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020 Apr 23. pii: S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.