

症 例

COVID-19 肺炎に対してファビピラビル、シクレソニド、ナファモスタット併用にて改善せず増悪し トシリズマブ投与にて速やかな改善を得た 1 例

¹⁾高島市民病院 総合診療科 ²⁾同 内科 ³⁾同 麻酔科
陌間 大輔 ¹⁾ 上野 哲 ²⁾ 川人 道夫 ³⁾ 土居健太郎 ²⁾

Key word: covid-19, ファビピラビル, シクレソニド, ナファモスタット, トシリズマブ

はじめに

SARS-CoV-2 感染による COVID-19 は、都市部を中心に感染が拡大し、地方にも感染者が確認されるようになった。現在確立した治療法がなく、有効な治療法の早期発見が望まれる。今回当院にて重症肺炎患者に対し、トシリズマブ投与にて良好な経過を得られたため報告する。

症 例

症例：60 代女性

既往歴：QT 延長症候群

内服薬：ビソプロロール 2.5mg

生活歴：飲酒なし、喫煙なし

主訴：発熱，咳嗽

現病歴：4 月 X-7 日より発熱，咳嗽あり近医を受診。インフルエンザ迅速検査陰性であり，感冒として対症療法された。しかしその後も症状が持続した。

X-1 日に同居家族が COVID-19 と診断されたため X 日に接触者外来を受診，胸部 CT にて特徴的な肺炎像を認め，擬似症例として PCR 提出後，同日当院へ紹介，入院となった(day1)。

入院時現症：意識清明，体温 37.9℃，血圧 139/73mmHg，脈拍 90 回/分，SpO₂ 95%(室内気)，呼吸数 16 回/分

血液検査：Table 1 参照。

入院時胸部 CT(Fig. 1)では右上葉・下葉，左上葉・下葉に胸膜直下優位のすりガラス影を認めた。

上記より濃厚な接触歴及び特徴的な画像所見から COVID-19 と診断した（入院翌日に PCR 陽性の結果を得た）。

Table 1.(血液検査結果)

検査項目	単位	day 1	day 3	day 7	day 8	day 9	day 10	day 11	day 12	day 13	day 15	day 16
WBC	/μL	3,500	8,500	9,320	14,700	6,000	12,900	13,900	18,700	15,800	31,200	26,300
Lym	%		11.6	8.1	13.1	5.1	4.8	4.3	7.2	5.8	4.8	4.4
LDH	IU/L	260	392	529	660	427	341	302	358	364	458	443
CPK	IU/L	79	90	64	37	216	745	888	669	447	723	518
Cre	mg/dL	0.57	0.55	0.48	0.42	0.87	0.85	0.73	0.94	0.8	0.62	0.6
CRP	mg/dL	1.05	5.37	12.35	14.22	14.08	6.54		0.99	0.43	0.22	0.14
Fib	mg/dL			682	716	632	427	413	333	249	148	117
D-dimer	μg/mL			2.6	13.5	26.7	38.6	32.8	32.1	33.5	42.5	28.6

Fig. 1(入院時胸部 CT)

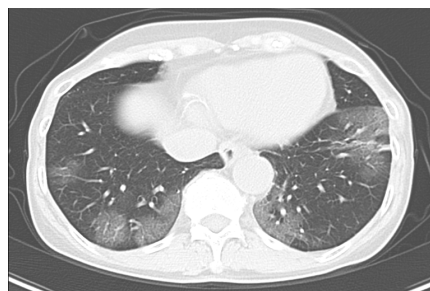


Fig. 2(day3 胸部 CT)



Fig. 3 (胸部 Xp 経過)

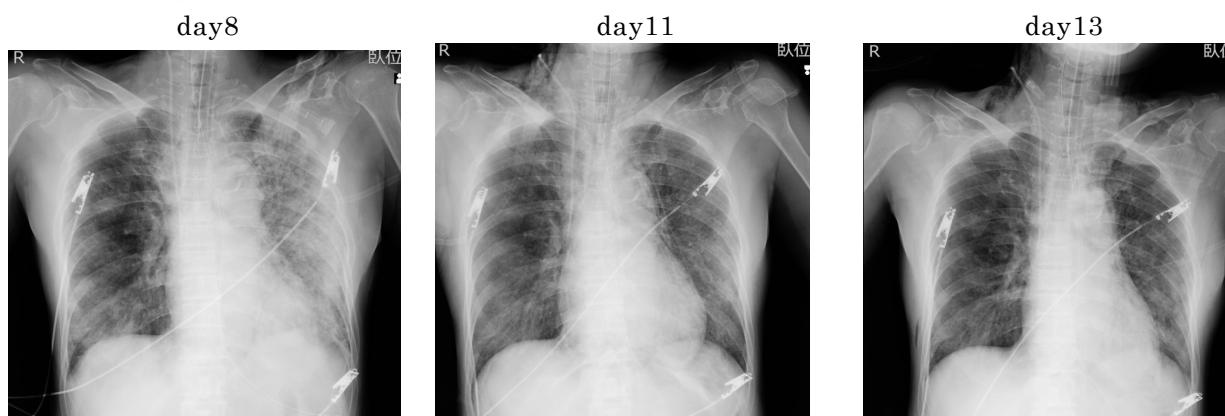
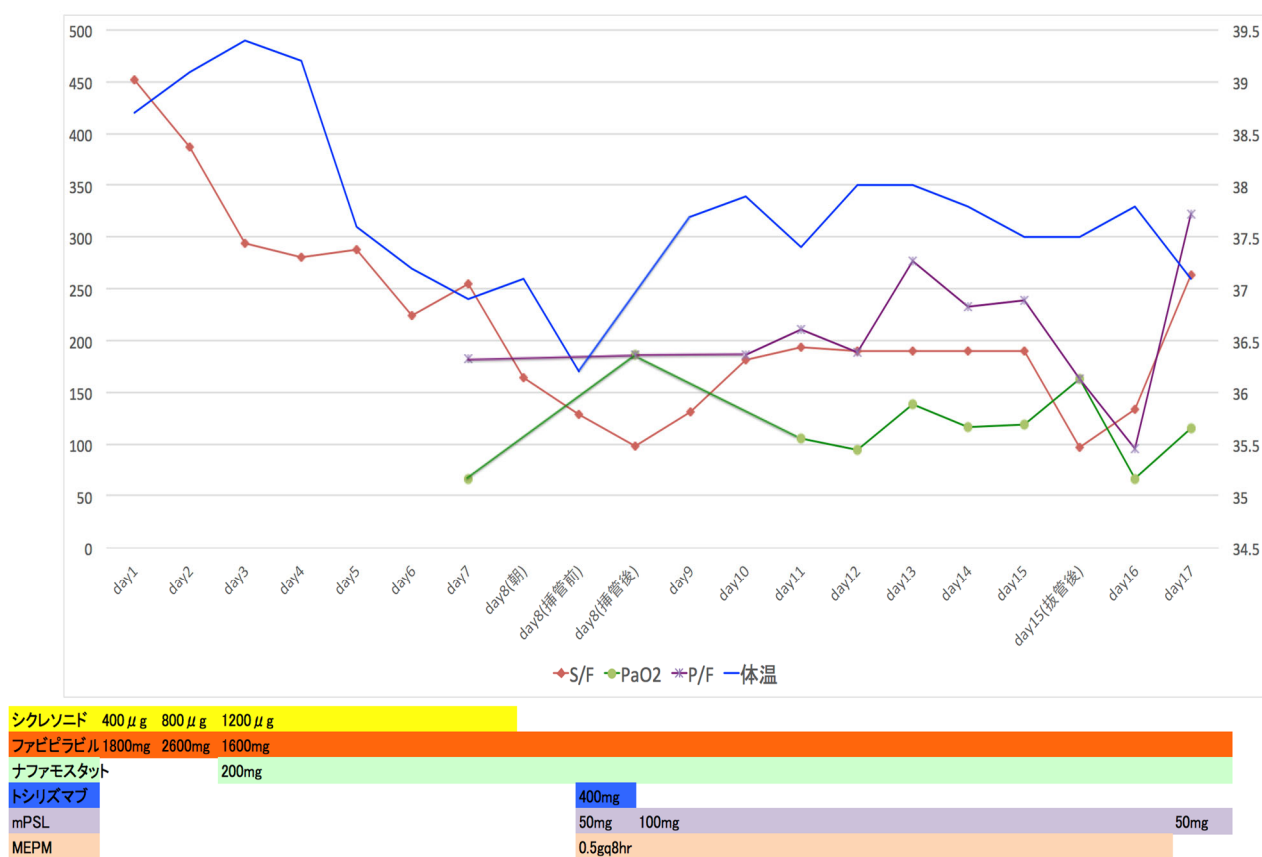


Fig. 4(臨床経過及び治療)



入院後経過：適応外使用としてファビピラビル及びシクレソニドの投与を開始したが、day2より食思低下し、経鼻カヌラ 1Lにて酸素投与が必要となった。day3には新たに味覚障害が出現し、経鼻カヌラ 3Lの酸素投与を要し、同日撮像した胸部 CT では肺炎の増悪を認めた(Fig.2)。シクレソニド 1,200µg/dayに増量し、ナファモスタット 200mg/dayの併用を開始したが改善を認めず、day6にはマスク 5Lを要し、体動困難となった。day8 早朝よりさらに酸素化が悪化し、半日の経過で SpO2 92%を保つため、マスク

6L からリザーバー付きマスク 15L の酸素投与を要し、人工呼吸器管理となった。左肺優位であるが全肺野で透過性低下を認め、ARDS への進展と判断した。抗ウイルス薬としてファビピラビルを継続、抗菌薬としてメロペネムを追加した上で、トシリズマブ 400mg 及び mPSL 50mg (day9 より 100mg) を投与した。day9 日より徐々に酸素化の改善を認め、day10 には FiO2 0.5 にて SpO2 90%を保てるようになり、day15 には抜管、day17 現在経鼻カヌラ 1L にて SpO2 95%前後を保っている。

考 察

ファビピラビルは RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害することでインフルエンザウイルスのみでなく、その他の RNA ウイルス感染症に対しても治療薬として期待されており¹⁾、シクレソニドも抗ウイルス作用が期待される²⁾。ナファモスタットは SARS-CoV-2 の侵入を阻害することで感染初期の制御が期待されている³⁾。今回我々は COVID-19 肺炎患者に対し 3 剤を併用したが重症化し、ARDS に至った。治療開始時点で既に複数の肺葉に渡って肺炎像を認めており、より早期に導入することで重症化を回避できた可能性は残り、今後軽症例への早期介入が期待される。

COVID-19 では SARS, MARS と同様にサイトカインストームによる重症化が示唆されている⁴⁾。Xiaoling Xu らの研究ではトシリズマブによって重症患者の臨床経過改善が報告されており、IL-6 関連のサイトカインストーム抑制による効果の可能性が指摘されている⁵⁾。今回の症例でも ARDS に至り、挿管直後に投与することで 2 日後には速やかに酸素化の改善を得られており、トシリズマブ(及び mPSL)によるサイトカイン抑制による効果と考えられる。

今後、早期に抗ウイルス薬を導入することでのサイトカイン産生抑制及び重症化予防に対する効果、重症例へのトシリズマブによる免疫抑制の効果が症例の蓄積によって判明することを期待する。一日も早い治療法の確立を望む。

謝 辞

本症例を始め、患者さんに対応いただく感染病棟スタッフの皆様、代わりに業務を担って頂いている全てのスタッフの皆様にこの場をお借りし感謝申し上げます。

文 献

- 1) Furuta Y, *et al.*: Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013; 100: 446-54.
- 2) Matsuyama S, *et al.*: The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv preprint. 2020; doi: 10.1101/2020.03.11.987016.
- 3) Hoffmann M, *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.
- 4) Chen N, *et al.*: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
- 5) Xiaoling Xu *et al.*: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>(accessed April 7, 2020)