

## 症 例

### COVID-19 に対してヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを併用した 6 症例

<sup>1)</sup>公益財団法人日産厚生会玉川病院 呼吸器内科 <sup>2)</sup>同 薬剤科

COVID-19 治療対応スタッフ一同

(文責) 小林 俊介<sup>2)</sup> 赤羽 美穂<sup>2)</sup> 北岡 晃<sup>2)</sup> 森田 瑞生<sup>1)</sup> 長 晃平<sup>1)</sup>

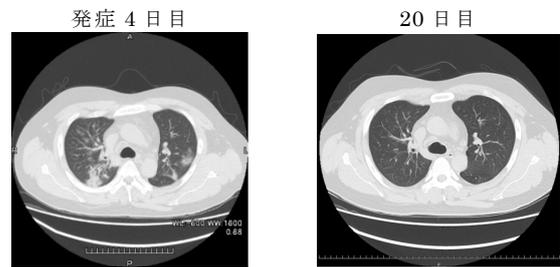
#### 緒 言

フランスにおいて新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するヒドロキシクロロキン硫酸塩 (HCQ) の単独投与の有効性と、さらにアジスロマイシン水和物 (AZM) 併用時の上乘せの有効性を示す臨床試験の結果が報告されている<sup>1)</sup>。本邦においても COVID-19 に対して HCQ を投与した症例が報告されている<sup>2-9)</sup>。しかしながら、本邦において HCQ と AZM の併用療法における有効性と安全性に関する報告は十分ではないため、当院において両剤を併用した 6 症例を報告する。

倦怠感が持続。発熱、咳嗽、呼吸困難、頭痛、倦怠感、味覚異常のため発症 4 日目に入院。

<画像所見>

胸部 CT



胸部 Xp



#### 症 例

##### 症例 1

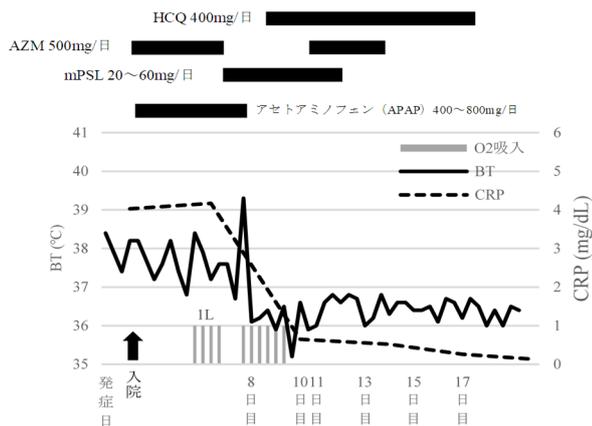
【年齢、性別】30代、男性 【海外渡航歴】なし

【現病歴】発症 7 日前に COVID-19 陽性患者と接触。

入院 3 日前 (発症日) に 38.4°C の発熱、倦怠感が出現。発症 2 日目に 37.4°C に低下したが頭痛が出現し

症例番号	年齢	性別	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	既往歴	主訴	入院日	HCQ 開始日 (投与日数)	AZM 開始日 (投与日数)	mPSL 開始日 (投与日数)	PCR 陰性化日	転帰日 転帰
1	30代	男性	30.9	小児喘息 高血圧症	発熱、咳嗽 呼吸困難 頭痛、倦怠感 味覚異常	発症 4 日目	発症 9 日目 (9)	発症 4 日目 11 日目 (6)	発症 7 日目 (5)	発症 16 日目	発症 21 日目 軽快退院
2	40代	男性	31.4	なし	発熱、咳嗽 呼吸困難 喀痰	発症 4 日目	発症 4 日目 (4)	発症 6 日目 (2)	発症 4 日目 (4)	陰性化なし	発症 9 日目 増悪転院
3	40代	男性	28.4	なし	発熱 倦怠感 不眠	発症 8 日目	発症 9 日目 (10)	発症 8 日目 15 日目 (6)	発症 8 日目 (12)	陰性化なし	入院中
4	30代	女性	24.4	なし	発熱、下痢 背部痛、腰痛	発症 3 日目	発症 3 日目 (9)	発症 3 日目 (3)	—	発症 11 日目	発症 16 日目 軽快退院
5	30代	女性	22.1	なし	発熱、嗅覚異常 味覚異常、咳嗽	発症 6 日目	発症 7 日目 (9)	発症 6 日目 (3)	—	陰性化なし	発症 27 日目 軽快 ホテル療養
6	30代	男性	26.2	なし	発熱、嗅覚異常 味覚異常 頭痛、胸部痛 関節痛、下痢	発症 5 日目	発症 6 日目 (3)	発症 5 日目 (3)	発症 5 日目 (11)	発症 22 日目	発症 27 日目 軽快退院

<経過表>



S <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%)	98	95	96	96	98	97
WBC(10 <sup>3</sup> /μL)	40	48	68	139	77	72
AST (U/L)	34	52	220	20	16	27
ALT(U/L)	41	65	442	149	76	71
Ferritin(ng/mL)					572.4	599.5
SP-D(ng/mL)			131.1			
KL-6(MCG/L)	293		321			

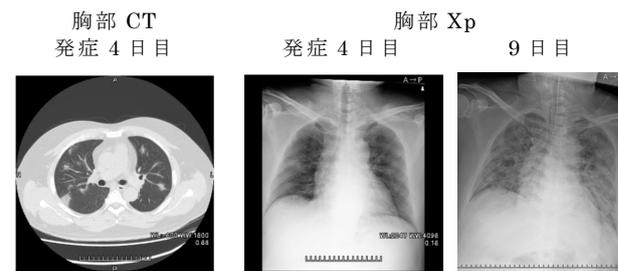
【入院後経過】

発症 4 日目の胸部 CT で上肺野から下肺野まで広範囲に両側の肺炎像を認め、AZM 内服開始。発症 5 日目に PCR 陽性、胸部 Xp で右上肺陰影が軽度増大していたが自覚症状は改善。発症 6 日目に O<sub>2</sub> 吸入 1L 開始。発症 7 日目にメチルプレドニゾロン (mPSL) 注開始。発症 8 日目に味覚異常は消失。発症 9 日目に O<sub>2</sub> 吸入終了、HCQ 内服開始。発症 10 日目に AST 220 (U/L)、ALT 442 (U/L) に上昇しウルソデオキシコール酸内服開始。発症 11 日目に AZM 2 回目内服。発症 12 日目の胸部 Xp は陰影消退、mPSL 注中止。発症 13 日目に軽度の飛蚊症様の症状が出現。発症 14 日目に AST、ALT は改善傾向。発症 16 日目に PCR 陰性。発症 17 日目に HCQ、ウルソデオキシコール酸内服中止。発症 18 日目に PCR 陰性。発症 21 日目に軽快退院。退院時に軽度の飛蚊症様の症状は残存した。

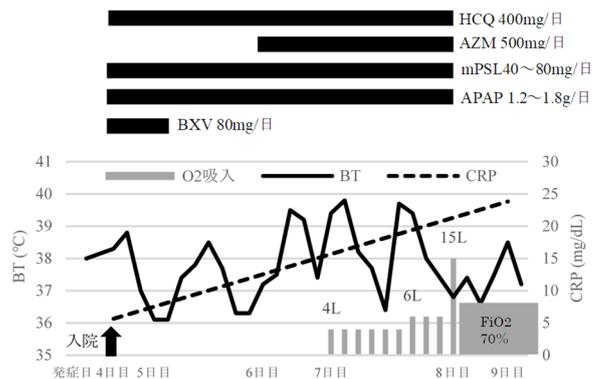
症例 2

【年齢、性別】30 代、男性 【海外渡航歴】イギリス 【現病歴】2020 年 1 月～3 月中旬までイギリスに滞在。COVID-19 陽性患者との明らかな接触なし。発症 10 日前の帰国時は症状なし。入院 3 日前 (発症日) に倦怠感が出現。発症 2 日目に 38℃ 台の発熱あり、8 時間ごとにロキソプロフェン錠を内服、咳嗽なし、呼吸苦なし。発症 4 日目に入院。

<画像所見>



<経過表>



S <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%)	96	97
WBC(10 <sup>3</sup> /μL)	44	133
AST (U/L)	44	35
ALT (U/L)	55	36
SP-D(ng/mL)	<15	
KL-6(MCG/L)	293	
BNP(pg/mL)		512

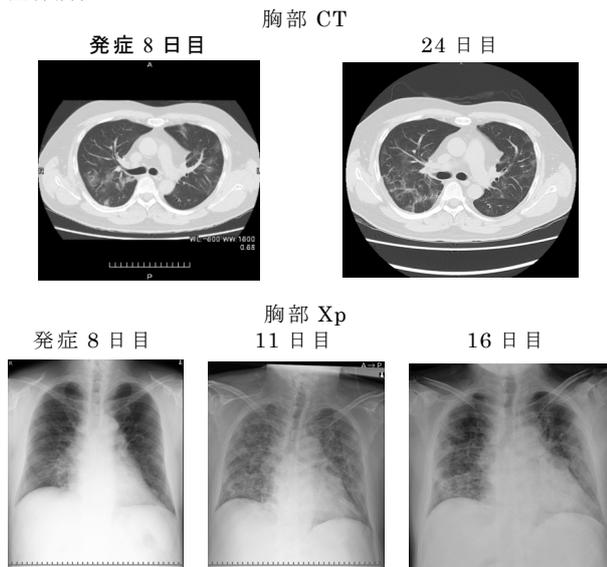
【入院後経過】

発症 4 日目に PCR 陽性。胸部 CT では両側肺に散在する陰影を認めた。HCQ 内服、パロキサビル マルボキシル (BXV) 内服、mPSL 注、APAP 内服開始。発症 5 日目は chest no rale、咳嗽、喀痰はほぼなし、呼吸苦なし。発症 6 日目に寒気、シバリング、嘔気が出現し AZM 内服開始。発症 7 日目に SpO<sub>2</sub> が徐々に低下、O<sub>2</sub> 吸入 6L、39℃ 台の発熱。発症 8 日目人工呼吸器装着、FiO<sub>2</sub> 70%。発症 9 日目に CRP、BNP 上昇し転院。

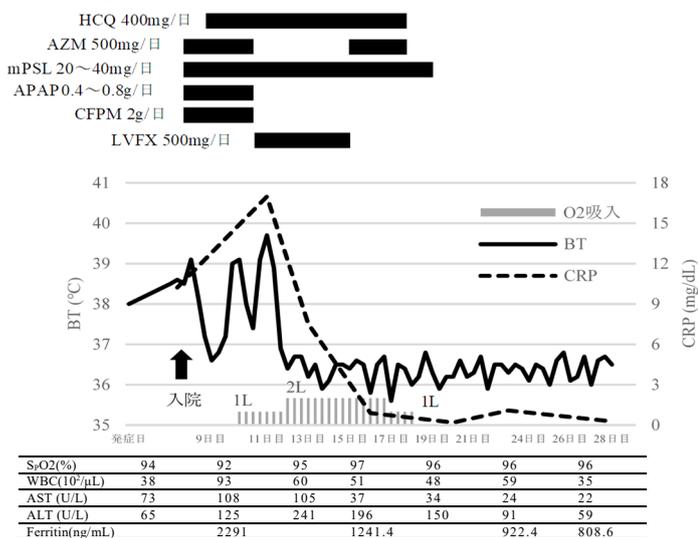
症例 3

【年齢、性別】30 代、男性 【海外渡航歴】アメリカ 【現病歴】2020 年 2 月中旬にアメリカ、フロリダに滞在。2 月後半から自宅待機。3 月下旬に発熱および胸の苦しきがある人と接触あり。入院 7 日前 (発症日) に 37～38℃ 台の発熱あり。発症 7 日目に倦怠感、不眠が出現、38.5℃ の発熱あり APAP 錠と麻黄湯を内服。発症 8 日目に入院。

<画像所見>



<経過表>



【入院後経過】

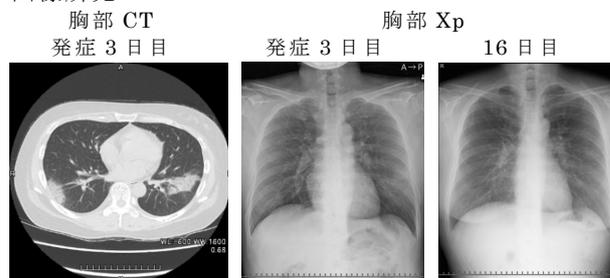
発症8日目PCR陽性、画像所見では両側の肺炎像を認めた。AZM内服、mPSL注開始。細菌性肺炎の合併も考慮しセフエピム（CFPM）注2g/日開始。発症9日目にHCQ内服開始。発症10日目にO<sub>2</sub>吸入1L開始。発症11日目の胸部Xpは悪化、CFPM注中止しレボフロキサシン（LVFX）注開始。AST108（U/L）、ALT125（U/L）へ上昇。呼吸苦軽度あり、O<sub>2</sub>吸入2Lへ上昇。発症13日目の胸部Xpは不変。ALT241（U/L）へ増悪しグリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン配合錠内服開始。発症14日目の血液培養検査は陰性であった。発症15日目にLVFX注終了、AZM2回目内服。発症16日目の胸部Xpは改善。CRPは低下、AST、ALTは改善傾向となり、肝保護薬の内服中止。発症17日目

に咳嗽は消失、HCQ内服終了。発症18日目経過良好、O<sub>2</sub>吸入終了。発症19日目にmPSL注終了。発症20日目PCR陽性。発症23日目PCR陽性。発症25日目に顔面と全身に発赤と掻痒感を伴う皮疹が出現し、ジフェンヒドラミン外用剤とフェキソフェナジン内服を開始。発症28日目PCR陽性。発症32日目に皮膚症状は改善傾向。

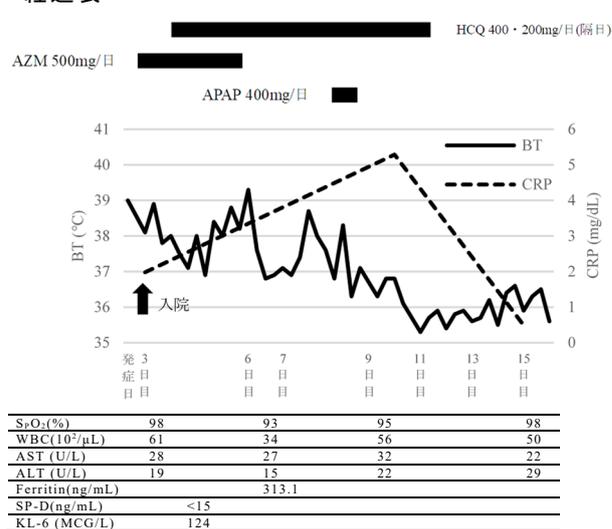
症例 4

【年齢、性別】30代、女性 【海外渡航歴】なし  
【現病歴】COVID-19 陽性患者との接触はなかったが不特定多数の人と接触あり。入院2日前（発症日）に39度の発熱あり。APAP坐剤で対応。咳嗽、鼻汁ほとんどなし。呼吸困難感なし。発症3日目に入院。

<画像所見>



<経過表>



【入院後経過】

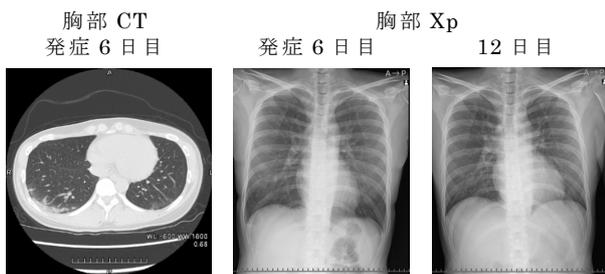
発症3日目のPCR検査は陰性であったが胸部CTで両側の肺炎像を認めたため偽陰性が疑われた。AZM内服開始。発症4日目にHCQ内服開始。発症5日目の胸部Xpは変化なし。発症6日目は軽度の咳嗽あり。発症7日目でPCR陽性。発症8日目の左肺炎像は疎になり増大あるも肺野自体の体積も増大。発症10日目に

解熱するもCRP上昇。発症11日目の体温、咳嗽は改善傾向、HCQ内服中止。発症12日目PCR陰性。発症14日目PCR陰性。O<sub>2</sub>吸入なく発症16日目に軽快退院。

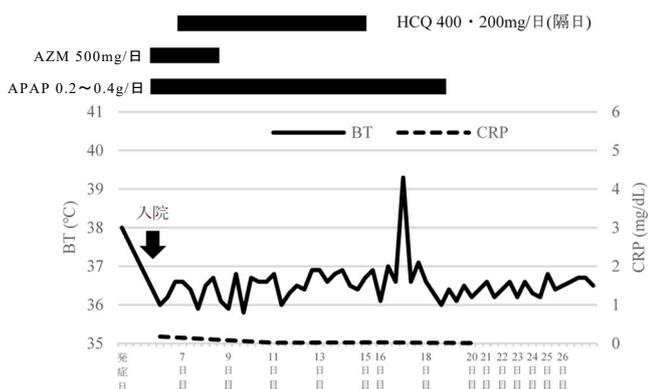
#### 症例 5

【年齢、性別】30代、女性 【海外渡航歴】なし  
 【現病歴】発症7~8日前にCOVID-19陽性患者と接触。入院5日前（発症日）に38℃台の発熱、嗅覚異常、味覚異常、咳嗽を認めた。発症6日目に入院。

<画像所見>



<経過表>



S <sub>r</sub> O <sub>2</sub> (%)	98	100	98	98
WBC(10 <sup>3</sup> /μL)	26	32	32	32
AST (U/L)	32	20	21	20
ALT (U/L)	29	28	29	28
Ferritin (ng/mL)	80.9	100	98	98
Ddimer(μg/mL)	0.83			
SP-D(ng/mL)	18.8			
KL-6 (MCG/L)	243			

#### 【入院後経過】

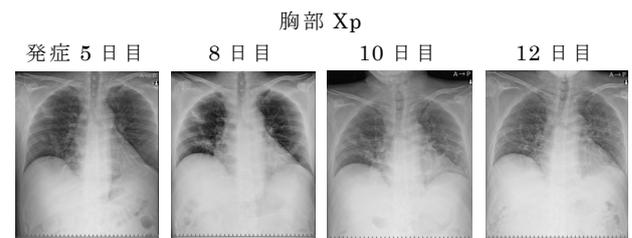
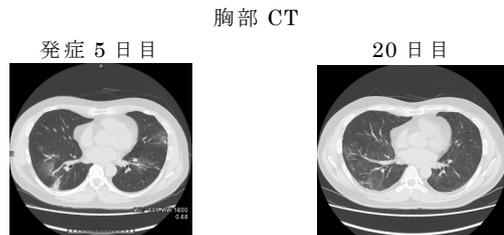
発症6日目の画像所見で両側の肺炎像を認めた。AZM内服開始。発症7日目PCR陽性、HCQ内服開始。頭痛、倦怠感、軟便が出現。発症8日目の病状は改善傾向であったが、飛蚊症様の症状が出現。発症10日目に眼症状は消失したが発症13日目に若干再燃あり。発症11日目にBristol Scale 6の泥状便が出現したがその後軽快。発症14日目PCR陽性。発症15日目に状態良好のためHCQ内服終了、眼症状は消失。発症16日目PCR陽性、四肢の発赤と掻痒感が出現しフェキソフェナジン内服開始。発症18日目に皮膚症状は消

失した。発症21日目PCR陽性。O<sub>2</sub>吸入なく経過。発症27日目にホテル療養のため軽快退院。

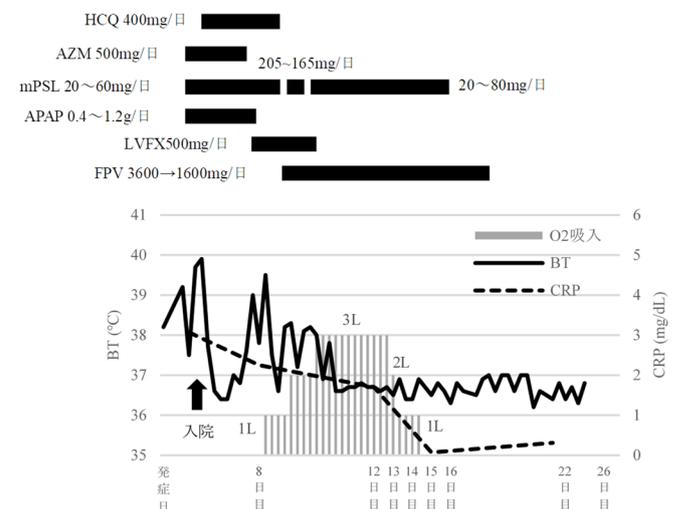
#### 症例 6

【年齢、性別】30代、男性 【海外渡航歴】なし  
 【現病歴】発症6日前にCOVID-19陽性患者と接触。入院4日前（発症日）に38.2℃の発熱、発症2~3日目から嗅覚異常、味覚異常が出現、発症4日目に39.2℃の発熱、頭痛、両側胸部痛、関節痛が出現。発症5日目に入院。

<画像所見>



<経過表>



S <sub>r</sub> O <sub>2</sub> (%)	97	93	97	95	97
WBC(10 <sup>3</sup> /μL)	49	90	113	120	51
AST (U/L)	33	75	100	21	22
ALT (U/L)	52	133	230	181	80
Ferritin (ng/mL)	480	523.7	988.7	584.7	545.6
Ddimer(μg/mL)	0.82				
SP-D(ng/mL)	<15				
KL-6(MCG/L)	146				

## 【入院後経過】

発症 5 日目 PCR 陽性。胸部 Xp にて両側肺野透過性低下、胸部 CT で肺野に多発するスリガラス様陰影を認めた。AZM 内服、mPSL 注開始。発症 6 日目 HCQ 内服開始。発症 7 日目に下痢出現。発症 8 日目の胸部 Xp は変化なし。39 度発熱、咳嗽、呼吸困難感あり。HCQ 内服中止。AST75 (U/L)、ALT133 (U/L) へ上昇しグリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン配合錠内服開始。O<sub>2</sub> 吸入 1L 開始。発症 9 日目にフアピラビル (FPV) 内服開始。発症 10 日目に胸部 Xp の透過性低下、O<sub>2</sub> 吸入 3L、mPSL 注を増量し解熱得られたため LVFX 注中止。発症 12 日目に AST100 (U/L)、ALT230 (U/L) へ上昇。咳嗽・CRP は改善傾向。発症 14 日目に O<sub>2</sub> 吸入終了。発症 15 日目に AST、ALT は改善傾向、mPSL 注は終了。発症 18 日目に FPV 内服終了。発症 20 日目 PCR 陽性。発症 22 日目 PCR 陰性。発症 23 日目 PCR 陰性。発症 27 日目に軽快退院。

## 考 察

当院の症例は年齢が 30～40 代と若く、重症度は軽症～中等症であり、BMI は比較的高い患者群であった。

HCQ と AZM を併用した当院の COVID-19 の 6 症例のうち 4 例の病状が改善し、うち 2 例は軽快退院、1 例はホテル療養のため退院となった。1 例は HCQ と AZM を 3 日間併用した後に FPV へ変更し、病状が改善し退院となった。1 例は発症 4 日目から HCQ と AZM の併用を開始し、発症 5 日目時点では発熱以外の症状は認めなかったが、発症 6 日目から酸素化が悪化し、発症 9 日目に転院となった。

HCQ と AZM の併用療法との因果関係は不明であるが、2 例で軽度の飛蚊症様の症状、ほぼ全例で軟便、2 例で皮疹・掻痒感、3 例で AST、ALT の上昇を認めた。しかしいずれも一過性であり、無治療または酪酸菌製剤、抗ヒスタミン薬、肝庇護薬の投与などの対症療法で軽快した。HCQ は添付文書で眼障害の報告があり、投与期間が長期になると発現率が上昇することが報告されている。累積投与量が 200g (300mg/日投与の場合は約 2 年) を超えた患者ではより頻回に眼科検査を実施することが注意喚起されている。本報告

6 例では HCQ はすべて 10 日以内の短期間の投与であったが、全症例で退院 2 ヶ月後の眼科受診で経過観察する予定である。増悪により転院した 1 例は BNP が上昇しており急性心不全が疑われた。HCQ と AZM は頻度不明の QT 延長、心室性頻脈が報告されているため、両剤による影響も疑われた。2020 年 4 月 28 日現在、本邦においてもこの併用療法で心室細動および 1 度房室ブロックの副作用が報告されている<sup>10)</sup>。

本症例報告から COVID-19 に対して HCQ と AZM の併用療法は有効性がある可能性が考えられた。また安全性も許容される範囲内であったと評価した。HCQ は免疫調節作用、抗炎症作用を有し、in vitro で SARS ウイルスに有効であったことが報告されている<sup>11)</sup>。臨床においては中国で COVID-19 に有効であったことも報告されている<sup>12)</sup>。マクロライド系抗菌薬の AZM は抗菌活性のみならず抗炎症作用を有することが知られており、重症市中肺炎に対して使用されている<sup>13)</sup>。フランスでは HCQ と AZM 併用の有効性を示した報告<sup>1)</sup>に加えて、同じ著者の Gautret らは両剤を併用した 80 症例を少なくとも 6 日間以上観察したパイロット研究で、そのうち 78 症例が臨床的に改善を認め、呼吸器検体からのウイルス培養は 6 日目の症例の 97.5% が陰性であったことを報告している<sup>14)</sup>。また、アメリカ感染症学会 (IDSA) では入院中の患者を対象とした臨床試験で両剤の併用療法を推奨している<sup>15)</sup>。しかしながら、COVID-19 に対して HCQ を使用した文献をまとめたシステマティックレビューとメタアナリシスでは、HCQ と AZM を併用した 5 つの研究で有効性と安全性が示されたように見えるが、結論を出すにはさらに多くのデータが必要であることが述べられている<sup>16)</sup>。アメリカ国立衛生研究所 (NIH) が発表した COVID-19 の治療ガイドラインでは、HCQ と AZM の併用は臨床試験でのみ実施するように推奨されており、QT 延長などの心毒性について注意喚起されている<sup>17)</sup>。我々の症例でも 1 例で薬剤性の心毒性が疑われたが、今後は大島らの報告<sup>8)</sup>にあるように、投与前に心電図とアメリカ心臓病学会が推奨する薬剤性 QTc 延長のリスクスコア<sup>18)</sup>を評価し、投与の可否を検討することで安全性を担保できるかも知れない。

日本感染症学会の指針に記載されており<sup>19)</sup>、有効性が期待されている FPV は RNA ポリメラーゼを阻害する抗ウイルス薬であるが、現時点で本邦では薬価未収載であり、国内での使用は保険適応外や臨床試験の枠組み内に限られている。一方で、エリテマトーデスの治療に用いられる HCQ は同様に保険適応外であるものの、本邦では 2015 年 9 月に販売開始されているため国内での使用経験がある薬剤であり、副作用などの安全性情報が明らかとなっている。当院においては倫理審査委員会で承認をされた後に患者に説明し同意を得て使用を開始し、保険診療に準じた理想体重で調節した用法用量で投与している。また、FPV は妊婦または妊娠している可能性のある患者には禁忌となっており、男性も含めて投与中および投与終了後 10 日間の避妊が必要である。一方で、HCQ は妊婦、産婦への投与は有益性投与となっているため、致死性的かつ急激な経過を経る可能性のある COVID-19 に対して、現時点において有益な治療選択肢となる可能性がある。また、FPV 投与中に人工呼吸管理を要し、HCQ 追加後に軽快した重症例の経過も報告されている<sup>6)</sup>。

我々の症例では 4 例で mPSL 注を約 20mg～200mg/日を併用し、うち 3 例の病状が改善した。中国の浙江大学が発表している Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment では糖質コルチコイドを早期に適量、短期間投与することでサイトカインストームを抑制し、病状の悪化防止と治療期間の短縮が期待できるとしている<sup>20)</sup>。mPSL 注を初期投与量として 0.75～1.5mg/kg で連日 1～2 回/日投与し、重症例では 40～80mg/回を 12 時間毎に投与することが推奨されているため、当院でもこれを参考に mPSL 注を使用した。

世界的に危機的状況が続いている COVID-19 の治療法の確立と一刻も早い収束に向けて、今後の臨床報告の蓄積と臨床試験による検証が待たれる。

## 文 献

- 1)Gautret P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print].
- 2)ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例。(日本感染症学会 2020 年 3 月 10 日公開)
- 3)南 順也ほか、COVID-19 を来した血液透析患者に対してヒドロキシクロロキンを投与した一例。(日本感染症学会 2020 年 3 月 10 日公開)
- 4)大谷 弘ほか、シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与に免疫調整薬ヒドロキシクロロキンスル酸塩を使用した SARS-CoV-2 肺炎の 1 例。(日本感染症学会 2020 年 4 月 2 日公開)
- 5)大庭 好弘ほか、発熱・下痢症状を伴う新型コロナウイルス肺炎に対しヒドロキシクロロキンを、ロビナビル/リトナビルを投与したが増悪しファビピラビルが著効した 1 例。(日本感染症学会 2020 年 4 月 15 日公開)
- 6)加志崎史大ほか、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。(日本感染症学会 2020 年 4 月 22 日公開)
- 7)八坂謙一郎ほか、COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキンを及びアジスロマイシンを併用し良好な結果が得られた 1 例。(日本感染症学会 2020 年 4 月 22 日公開)
- 8)大島 一浩ほか、ヒドロキシクロロキンを、アジスロマイシン、ファビピラビルによる治療中に心室細動を起こした COVID-19 肺炎の 1 例。(日本感染症学会 2020 年 4 月 24 日公開)
- 9)佐々木裕明ほか、アジスロマイシン投与後のシクレソニド・ヒドロキシクロロキンを併用治療で速やかにウイルス陰性化を実現した 1 例。(日本感染症学会 2020 年 4 月 24 日公開)
- 10)サノフィ株式会社、ヒドロキシクロロキンスル酸塩(プラケニル錠 200mg<sup>®</sup>)に関する重要なお知らせ—QT 間隔の延長に関するリスク <<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0013.pdf>>

- 11) Biot C, *et al.* Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 2006 May 4;49(9):2845-9.
- 12) Gao J, *et al.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
- 13) Martin-Loeches I, *et al.* Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010 Apr;36(4):612-20. doi: 10.1007/s00134-009-1730-y. Epub 2009 Dec 2.
- 14) Gautret P, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Apr 11:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. [Epub ahead of print]
- 15) Infectious Diseases Society of America, Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>>
- 16) Sarma P, *et al.* Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25898. [Epub ahead of print]
- 17) National Institutes of Health, Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19, <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/>>
- 18) Tisdale JE, *et al.* Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):479-87. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152. Epub 2013 May 28.
- 19) 日本感染症学会, COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第2版 (2020年4月28日公開) <[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_drug\\_200430.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_drug_200430.pdf)>
- 20) The First Affiliated Hospital, Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, file:///C:/Users/pharmacy/Downloads/HandbookofCOVID-19PreventionandTreatment.pdf