

症 例

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

1)国立病院機構福岡東医療センター感染症内科 2)国立病院機構九州医療センター感染症内科

3)九州大学病院グローバル感染症センター

南 順也¹⁾ 肥山 和俊¹⁾ 長崎 洋司²⁾ 下野 信行³⁾

序 文

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を来した一例を報告する。本症例は血液透析患者であり、透析管理可能な感染症指定医療機関として当院へ転院救急搬送された。転院するまで肺炎は増悪の一途を辿っていたが、入院後にヒドロキシクロロキン硫酸塩 (商品名: プラケニル) を開始したところ、病状は大きく好転した。ヒドロキシクロロキン投与にて治療された症例は現時点 (2020 年 3 月 6 日時点) では少ない上に、COVID-19 を来した透析患者の症例報告は国内ではまだ存在しないため、貴重な症例と考えここに報告する。尚、今回の症例報告に当たって患者本人ならびに家族の同意を得た。

症 例

【症例】69 歳 男性 日本人

【主訴】発熱、咳嗽、呼吸困難

【既往歴】糖尿病性腎症にて血液透析中 (2017 年～)、続発性副甲状腺機能亢進症、高リン血症、高血圧症、2 型糖尿病

【内服歴】エボカルセト、炭酸ランタン水和物、アムロジピンベシル酸塩、カルベジロール、リナグリプチン、ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース

【飲酒歴/喫煙歴】なし/1 日 40 本 (20~69 歳)

【アレルギー歴】なし

【海外渡航歴】なし

【現病歴】タクシー運転手であり外国人と接することはあるが感冒症状を呈している客を乗せた記憶はない。2020 年 2 月 14 日に発熱と咳嗽を認め、透析病院 A でインフルエンザ A 型の診断にてオセルタミビルリン酸塩を処方された。咳嗽は残存していたが、2 月 19 日には解熱しており、インフルエンザ迅速検査にて陰性化を確認した。2 月 24 日に 38°C の発熱を認め、2 月 25 日に咳嗽と呼吸困難の増悪を認めたため、

透析病院 A に入院となった。胸部 X 線写真にて右下肺野に肺炎像を認め、細菌性肺炎としてメロペネム (MEPM) 0.5g/day が開始されたが、熱型や炎症反応の改善に乏しく、肺炎像と呼吸状態が増悪 (酸素投与 3L/min) したため、2 月 29 日に医療機関 B に転院搬送された。セフトリアキソン (CTRX) 1g/day が開始されたが、呼吸状態はさらに悪化 (酸素投与 7L/min) した。両側性に肺炎像を呈しており、SARS-CoV-2 PCR 検査にて陽性と判明したため、3 月 1 日当院へ転院搬送となった。

【入院時現症】身長 169cm、体重 66kg、意識清明、体温 37.3°C、血圧 183/73mmHg、心拍数 70/分、呼吸数 36/分、SpO₂ 98% (リザーバーマスク 8L/min)、両肺にラ音あり、心雑音なし、左前腕シャントあり、下腿浮腫なし

【検査所見】

Table 1

WBC	9,400 / μ L	TP	6.5 g/dL
Neut	75.8 %	Alb	2.4 g/dL
Lym	11.7 %	T-Bil	0.16 mg/dL
Mo	9.8 %	AST	24 U/L
Eo	2.5 %	ALT	6 U/L
Baso	0.2 %	ALP	354 U/L
RBC	353 $\times 10^4/\mu$ L	γ -GTP	13 U/L
Hb	10.8 g/dL	LDH	626 U/L
Hct	32.4 %	BUN	53 mg/L
Plt	31.6 $\times 10^4/\mu$ L	Cre	9.07 mg/L
		Na	138.2 mmol/L
PT-INR	1.10	Cl	102.4 mmol/L
APTT	42.9 Sec	K	4.7 mmol/L
FDP	8.8 μ g/mL	Ca	7.9 mg/dL
D-dimer	3.9 μ g/mL	P	4.4 mg/dL
		CRP	15.2 mg/dL

尿中肺炎球菌/レジオネラ抗原: 陰性/陰性

インフルエンザ迅速検査: 陰性

喀痰培養: γ -streptococcus 1+, 酵母様真菌 1+

画像所見: 胸部レントゲン (Fig.1) では右上肺野と右下肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT (Fig.2 2020/2/29) では両肺多発性に浸潤影とすりガラス陰影を認めた。

Fig.1

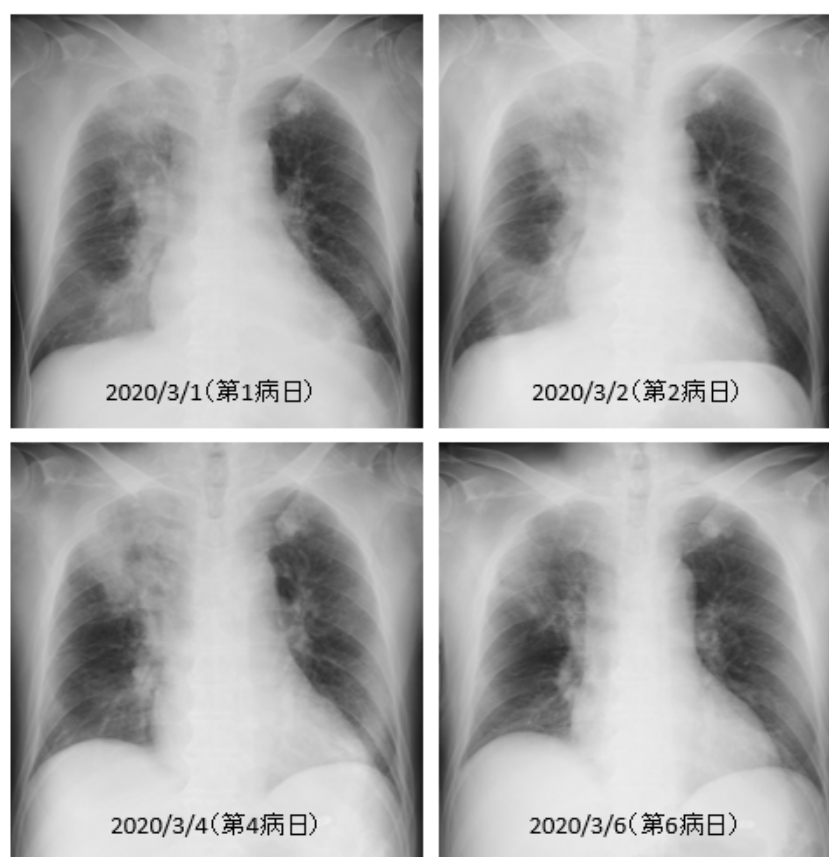
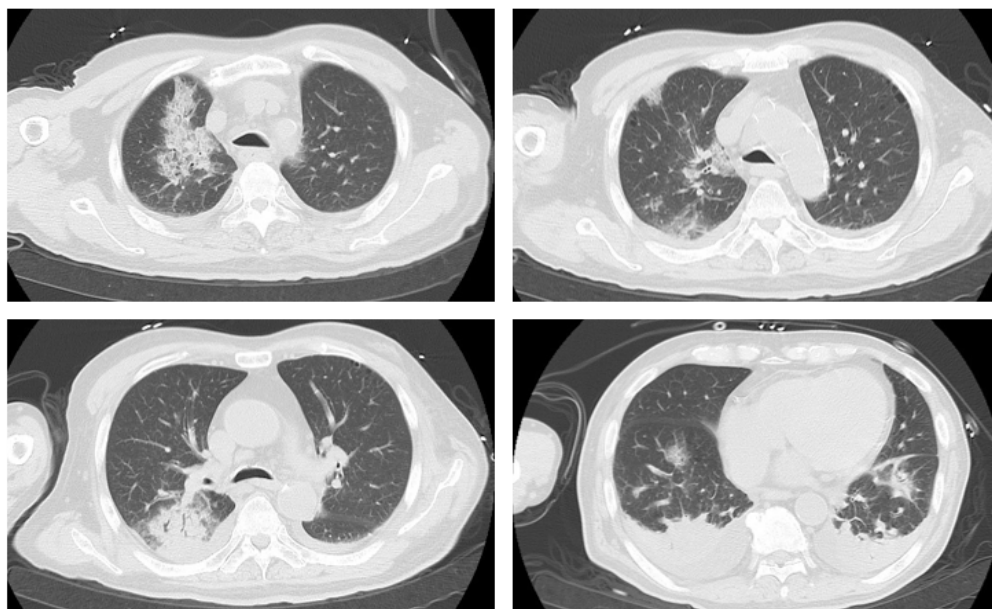


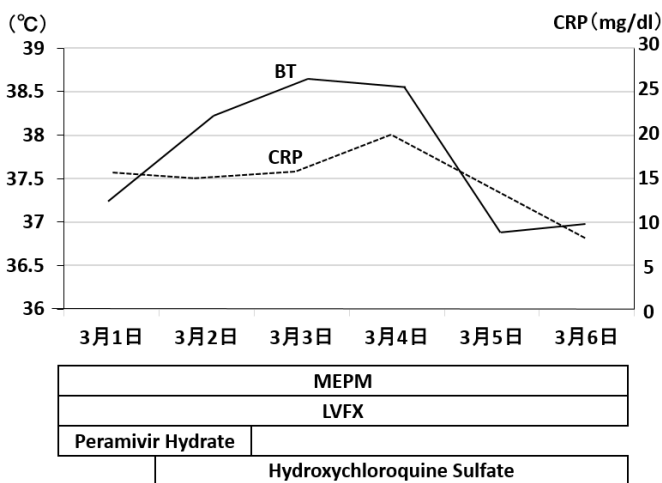
Fig.2 (2020/2/29)



【入院後経過】

入院当日は酸素投与 5～8L/min を必要とする呼吸状態であった。COVID-19 以外にも細菌性肺炎や非定型肺炎の合併を考慮してメロペネム (MEPM) +レボフロキサシン (LVFX) の点滴投与を開始した。また、インフルエンザ罹患後の COVID-19 発症であり、インフルエンザ肺炎合併も念頭にペラミビルを 2 日間点滴投与した。第 2 病日から病室内にて血液透析を開始した。同日の胸部 X 線写真 (Fig.1) では右上肺野の肺炎像が増悪したため、さらなる病態悪化を回避すべく、COVID-19 に対する治療としてヒドロキシクロロキン硫酸塩 (商品名：プラケニル®) の内服を開始した。当初より倦怠感と食思不振を認めていたため、第 3 病日より経管栄養を開始した。第 3～4 病日には酸素投与 3～4L/min となり、第 4 病日の胸部 X 線写真 (Fig.1) では右下肺野の肺炎像が軽減した。第 5 病日には酸素投与不要となり、咳嗽も著明に減少した。熱型に関しては、第 4 病日まで 38℃以上の発熱を認めていたが、第 5 病日以降は解熱が得られた。第 6 病日の胸部 X 線写真 (Fig.1) では右上肺野の肺炎像は大きく改善し、血液検査の炎症反応も低下傾向となった。第 11 病日までで抗菌薬・ヒドロキシクロロキン・経管栄養は終了し、SARS-CoV-2 PCR 検査の陰性化を 2 回確認したのち、第 19 病日に自宅退院となった。

Table2



考 察

今回、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を経験した。本人へ詳細な問診を行ったが、感染経路については不明であった。入院後、肺炎像が増悪したため、気管内挿管による人工呼吸器管理を考えていたが、第 2～3 病日を境にして病状は好転した。抗菌薬およびペラミビルが奏功した可能性や透析による体液管理が有効であった可能性もあるが、前医での抗菌薬不応性の経過やオセルタミビル内服後に一旦解熱しインフルエンザ迅速検査陰性を 2 回確認していたことなどの経緯を総合的に考えると、ヒドロキシクロロキンが奏功した可能性が最も高いと判断した。クロロキンは古くから存在するマラリア治療薬および予防薬であり、近年ではヒドロキシクロロキンとして皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスなどの膠原病疾患にも使用されるようになった薬剤である。2002 年から 2003 年に流行した Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) の際にはリン酸クロロキンとして使用された経緯があり、今回の COVID-19 に対してもすでに中国で使用され、臨床的に効果を認めたとの報告¹⁾がある。本薬剤は *in vitro* において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性があることが報告²⁾されており、尚かつ薬剤の持つ免疫調節作用により *in vivo* での治療効果を相乗的に高めている可能性がある。今回、基本的な用法用量については皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスに準じて使用した。透析患者への投与量は設定されておらず、添付文書では腎機能障害あるいは肝機能障害がある場合には慎重投与となっている。薬剤の尿中未変化体排泄率は 23～25%³⁾であり、主に肝代謝が関与する。本患者は透析患者でありながら排尿があることや短期間の投与予定であることも考慮して減量せずに投薬する方針とした。使用に当たっては患者本人および家族の同意、ならびに院内の倫理委員会の承認を得た。透析性については、分布容積 (Vd) が大きくほぼ除去されない⁴⁾と考えられる。ヒドロキシクロロキンは適正使用下において比較的安全性の高い薬剤として知られているが、主な副作用として嘔気や下痢が挙げられ、その他網膜症、皮疹、骨髄抑制、心筋症、筋力低下、低血糖、頭痛、色素沈着などがある。このような副作用は高用

量を長期間（累積投与量 200g 以上）内服している場合、高齢者、肝腎機能障害がある場合に生じやすいとされる。妊婦や 6 歳未満の小児への安全性は確立されていない。

本症例については、通常其自然経過として病状が好転した可能性も否定できないが、COVID-19 に対する確立された治療法がない現在では経験的に新たな治療を模索する必要があるのは明らかである。COVID-19 に対してヒドロキシクロロキンを投与した国内での症例報告はまだ少なく、さらなる症例集積が重要であると同時に、海外からの文献も含めた慎重な評価・検討が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Jianjun Gao, *et al.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*, DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- 2) Wang M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020.
- 3) Tett SE, *et al.* A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br.J.Clin.Pharmacol*, 26(3), 303, 1988.
- 4) Tett SE, *et al.* Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 27(6): 771-9, 1989.