

症 例

ロピナビル/リトナビル合剤が有効であったと考えられた COVID-19 関連肺炎の一例

¹⁾聖マリアンナ医科大学西部病院呼吸器内科

²⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 救命救急センター

篠崎 勇輔¹⁾ 檜田 直也¹⁾ 駒瀬 裕子¹⁾
斎藤 浩輝²⁾ 村岡 弘海¹⁾ 粒来 崇博¹⁾

Key word: covid-19 ロピナビル/リトナビル合剤

要 旨

症例は 65 歳男性。ダイヤモンドプリンセス号内で待機中に発熱、倦怠感を自覚、COVID-19 と診断された。ウイルス性肺炎に矛盾しない両肺のすりガラス陰影を検出していたが、当初呼吸不全は明確でなく中等症であったため自然回復を期待して対症療法のみで観察していた。入院 4 日目に低酸素血症、全身倦怠感の増悪があり、急性肺傷害に移行する懸念があったため、ロピナビル/リトナビル合剤を投与したところ、病状が快方に向かった。ロピナビル/リトナビル合剤は COVID-19 重症例の治療薬として期待されるが知見が不足しており治療法として確立されていない。本症例は、有効性の高い対象症例であった可能性と、投与時期が的確であった可能性がある。示唆に富む症例と考えられた。

緒 言

2019 年 12 月に武漢で発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (novel coronavirus disease: COVID-19) は、一部の症例で重篤な呼吸不全を呈すること、新型コロナウイルスであるために免疫を持っている人が少ないこと、感冒と区別がつかないうえ比較的感染力が強く封じ込めに難渋していることから、国際保健上の問題となっている^{1,2)}。COVID-19 に伴う急性肺傷害は、感冒様症状が 1 週間程度継続した後に増悪し、治療法が確立されておらず致死的となりえるため、世界中で治療法の模索が続いている。今回、当院において COVID-19 が肺傷害を呈し始めた時点でロピナビル/リトナビル合剤 (商品名 カレトラ) を投与し、その後軽快した症例を経験した。

症 例

65 歳男性。

既往歴 59 歳時に肺血栓塞栓症と診断され、現在の治療は終了している。糖尿病や高血圧の既往はなかった。喫煙歴は 20 歳から 45 歳まで 20 本/日であった。

【病歴】症例は、アジアを中心に COVID-19 患者が報告され始めた 2020 年 1 月、アジア各地を周遊するクルーズ船であるダイヤモンドプリンセス号に乘客として乗船していた。2 月 1 日に香港で下船した乘客に SARS-Cov-2 陽性者が含まれていたことが報じら

れ、検疫活動の一環として横浜港で 2 月 5 日から船内待機となっていた。先に同室の姉が発熱、呼吸困難のため下船、COVID-19 と診断されている。来院 2 日前から 38.4℃の発熱、強い倦怠感を自覚、強い咳嗽症状が出現した。手持ちのアセトアミノフェンを内服も改善せず、嘔吐と食思不振、水分摂取不良となり COVID-19 を疑われ下船、当院に救急搬送された。

【現症】身長 175 cm、体重 80 kg であった。意識清明であるが、全身倦怠感が強く歩行がづらい状況であった。体温 37.9℃、血圧 130/84mmHg、脈拍 95 回/分、整、SpO₂:98%(室内気)であった。胸部聴診において前胸部全体で軽度の喘鳴を聴取した。そのほかに特記すべき所見は認めなかった。

入院時血液検査所見を Table 1 に示す。軽度の炎症反応と、白血球およびリンパ球の軽度減少、LDH の増加を認めた。

Table 1 Laboratory data on first admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	3,600 /μL	BUN	15.5 mg/dL
Neut	66.0 %	Cr	0.95 mg/dL
Lym	21.0 %	Na	131 mEq/L
Mon	12.7 %	K	4.0 mEq/L
Eos	0.0 %	Cl	97 mEq/L
Bas	0.3 %	AST	41 U/L
RBC	446 ×10 ⁴ /μL	ALT	36 U/L
Hb	13.4 g/dL	LDH	262 U/L
Ht	41.6 %	ALP	200 U/L
MCV	93.4 fl	γ-GTP	37 U/L
MCH	30.0 pq	T-bil	0.7 mg/dL
MCHC	32.1 %	Serological study	
Plt	18.6 ×10 ⁴ /μL	CRP	5.93 mg/dL

入院時の胸部レントゲンおよび胸部 CT を Fig.1 および Fig.2 に示す。両側下葉を中心にすりガラス陰影の分布を認め、ウイルス性肺炎に矛盾しない所見であった。

Fig.1 Chest X ray of the lung at admission

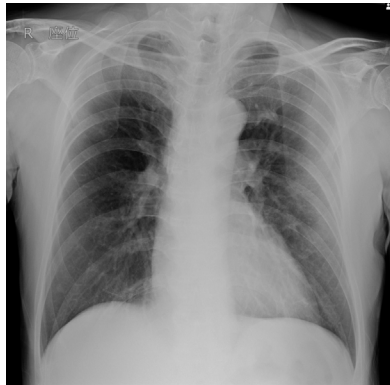
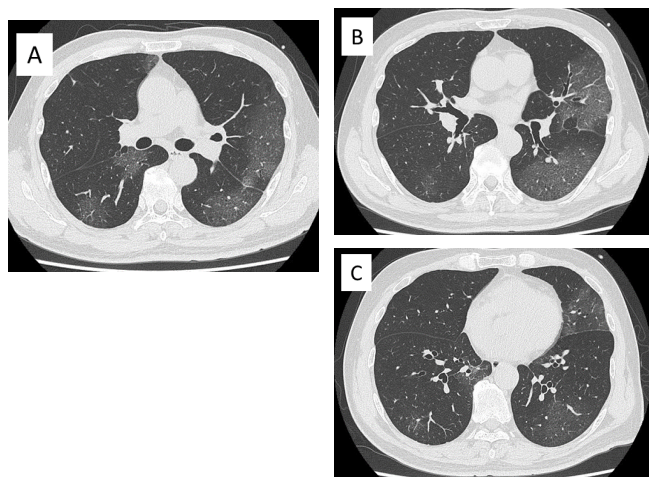


Fig.2 Chest CT of the lung at admission



【経過】

Table2 に入院後経過を示す。COVID-19 と考え、個室隔離し対症療法で経過観察としていた。入院 4 日目より倦怠感が増悪し、呼吸不全が出現し、リンパ球の減少の悪化と CRP の増加を認めた。気道感染症状出現後 1 週間にあたり、急性肺傷害に進展する可能性を考え、本人と相談の上、ロピナビル/リトナビル合剤(カレトラ)を朝夕各 2 錠(一日量として LPV800mg、RTV100mg) で投与開始した。投与翌日には発熱の改善と倦怠感の改善を認め、投与 2 日目には解熱鎮痛薬なしでも発熱しない状態になった。アセトアミノフェンを含む薬剤の副作用と考えられる肝障害と、ロピナビル/リトナビル合剤投与直後からの下痢を認めたが、対症療法で徐々に回復した。入院 7 日目で胸部レントゲンのすりガラス陰影の改善、炎症反応の改善を

認めた(Fig.3)。ウイルスの陰性化を待って退院予定としている。

Table2: Clinical course

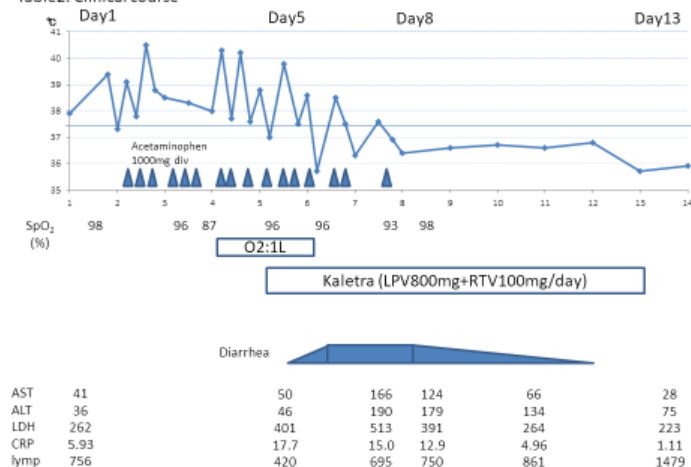
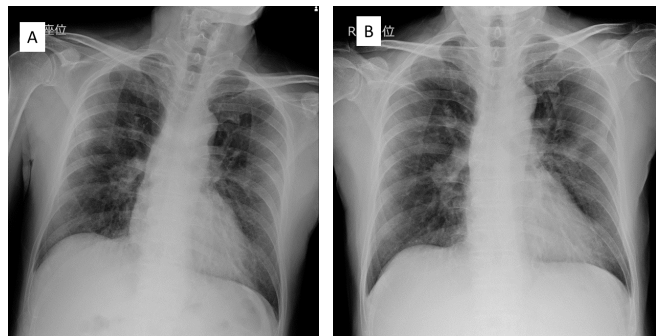


Fig.3 Chest X ray of the lung at day4 (A) and at day7 (B)



考 察

COVID-19 は中国での疫学調査によると軽症例が 80%程度、中等度が 15%程度、重度が 4%程度で、致命率は 2%程度とみなされている²⁾。原因である SARS-Cov-2 に対する特異的な治療薬およびワクチンがなく、また重症化した場合の管理は困難である。2020 年 2 月 27 日現在の中国のガイドライン(Ver6)では、対症療法と呼吸管理が重要で、基本的には患者の免疫がウイルスに対する抵抗性を獲得し治療方向に向かうまで身体を維持する方針となっている³⁾。重症化する症例は高齢者に多く、小児の感染、重症化は少ないとされる。慢性呼吸器疾患や糖尿病などの基礎疾患を持つ症例は重症化する危険性が高いといわれる。抗ウイルス活性をもつ薬剤として、吸入インターフェロン α、ロピナビル/リトナビル合剤、リバビリン(ただしインターフェロン α もしくはロピナビル/リトナビル合剤と併用)、クロロキン、アルビドール

などが期待されている。副腎皮質ステロイドの全身投与は最重症の場合の短期間の大量療法はやむを得ないが、ウイルスに対する免疫を抑制し改善の妨げとなるためできるだけ避ける、とある。新規の感染症であるため不明点が多く、新規の知見が得られた段階で随時改訂されている³⁾。

本症例では、入院当初は SpO₂ の低下は認めなかったが、入院後に悪化し重症化が懸念される状態になった。一般的な COVID-19 の経過として、発症から 7 病日程度の感冒様症状が続き、軽症例は回復するが、重症化する例はそこから呼吸不全が進行するといわれている。悪化時には呼吸状態の悪化とともにリンパ球の減少が進行するとされ、本症例も発症後 1 週間の時点で呼吸状態の悪化とリンパ球減少の増悪を認めた。抗 HIV 薬として開発されたロピナビル/リトナビル合剤（カレトラ）は、類似のコロナウイルスによる重篤な呼吸不全を呈した SARS、MERS の治療薬として用いられた報告があり⁴⁾、同種のウイルスである SARS-CoV-2 にも有効な可能性があるが、明確な根拠が乏しい。本症例では、自然経過による改善の可能性は否定できないが、悪化兆候があった直後に投与し状態が改善に向かっており、有効であった可能性がある。また、呼吸不全が進行してから投与した場合は必ずしも有効ではない報告もあることから⁵⁾、投与した時期が適切であった可能性がある。副作用があるため、COVID-19 症例にロピナビル/リトナビル合剤をやみくもに投与することは避けるべきである。使用すべき病態、使用時期、治療効果を期待できる症例の選択のため、症例の蓄積が必要である。現在、世界で複数の抗ウイルス薬による治療法が試行されており、知見の蓄積により適切な治療管理方法の確立が期待される。

文 献

- 1) Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, Ruiqi Ren, Kathy S.M. Leung, Eric H.Y. Lau, Jessica Y. Wong, Xuesen Xing, Nijuan Xiang, Yang Wu, Chao Li, Qi Chen, Dan Li, Tian Liu, Jing Zhao, Man Liu, Wenxiao Tu, Chuding Chen, Lianmei Jin, Rui Yang, Qi Wang, Suhua Zhou, Rui Wang, Hui Liu, Yinbo Luo, Yuan Liu, Ge Shao, Huan Li, Zhongfa Tao, Yang Yang, Zhiqiang Deng, Boxi Liu, Zhitao Ma, Yanping Zhang, Guoqing Shi, Tommy T.Y. Lam, Joseph T. Wu, George F. Gao, Benjamin J. Cowling, Bo Yang, Gabriel M. Leung, and Zijian Feng. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020 Jan29 in press
- 2) Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu, Guizhen Wu, George F Gao, Wenjie Tan. A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in China, 2019 N Engl J Med, 382 (8), 727-733 2020 Feb 20
- 3) Diagnosis and Treatment Protocols for Patients with Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 6, Revised) (Japanese Translation at http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_haien_200302.pdf)
- 4) Yaseen M. Arabi., Hanan H. Balkhy., Frederick G. Hayden, Abderrezak Bouchama, Thomas Luke, J. Kenneth Baillie, Awad Al-Omari, Ali H. Hajeer, Mikiko Senga, Mark R. Denison, Jonathan S. Nguyen-Van-Tam, Nahoko Shindo, et al. Middle East Respiratory Syndrome N Engl J Med 2017; 376:584-594
- 5) Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, Lu Zhang, Zhui Yu, Minghao Fang, Ting Yu, Yaxin Wang, Shangwen Pan, Xiaojing Zou, Shiyang Yuan, You Shang. 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 2020 Feb 24 in press