

症 例

バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）を投与した COVID-19 の 2 例

¹⁾独立行政法人国立病院機構信州上田医療センター 呼吸器内科

²⁾横浜市立市民病院 感染症内科

出浦 弦¹⁾ 吾妻 俊彦¹⁾ 高橋 秀和¹⁾ 佐々木裕明²⁾

序 論

2020 年初冬に中国武漢から全世界に急激に広まりパンデミックとなった SARS-CoV2 による COVID-19 は、上気道～下気道～肺末梢にまで SARS-CoV2 が分布する。従って SARS-CoV2 が陰性化するのに 3～4 週間以上かかるとの報告¹⁾がされており、いかにして SARS-CoV2 のウイルス量を減少させるかが COVID の重症化、2 次、3 次感染の拡大、院内感染の拡大を抑制する上で非常に重要である。

バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）はわが国で開発された mRNA ウイルス合成阻害活性を有する抗インフルエンザ薬でありわが国の日常診療の中でも広く使用されている。

今回我々は予後不良因子を有する有症状例の COVID-19 の 2 例に対してバロキサビル マルボキシルを投与し比較的早期に SARS-CoV2 ウイルス量が減少し重症化が回避されたので報告する。

症 例

症例 1; 70 歳, 男性

【主訴】 咽頭痛、咳嗽

【既往歴】

60 歳；大腸癌術後（現在は寛解）

69 歳；尿道上皮癌術後（現在無治療で経過観察中）

69 歳；膵炎、胆嚢切除

70 歳；黄斑変性症、緑内障

【内服薬】なし

【社会歴】職業；元行政官庁職員、喫煙なし アルコール機会飲酒

【現病歴】

2020/1/23；クルーズ船：ダイヤモンド・プリンセス号に妻（症例 2）と共に乗船。香港への周遊へ。

2020/2/5；横浜港へ停泊

2020/2/10；咽頭痛、咳嗽出現

2020/2/14(day1)；咽頭ぬぐい液 PCR 法で SARS-CoV-2 PCR 陽性

2020/2/17(day4)；DMAT 及び県の要請に手妻と共に横浜港から当院（2 類指定病院）へ搬送、陰圧個室へ入院

【初診時現症】意識清明、身長 167cm、体重 69.0kg、体温 36.7℃、血圧 162/109mmHg、脈拍 117/分、整、SpO₂ 98%(RA)、表在リンパ節触知せず、呼吸音正常、その他特記なし。

初診時心電図所見：HR:78/min、NSR、ST 変化なし

【入院時検査所見】

Hematology		Chemistry	
WBC	6,200 / μ L	TP	7.7 g/dL
neu	72.3 %	LDH	243 U/L
lym	20.3 %	AST	23 U/L
mon	5.2 %	ALT	17 U/L
eos	1.5 %	BUN	13.6 mg/dL
baso	0.3 %	Cre	0.88 mg/dL
RBC	573 $\times 10^4$ / μ L	Na	141 mEq/L
Hb	16.9 g/dL	K	4.2 mEq/L
Ht	48.9 %	Cl	103 mEq/L
Plt	21.1 $\times 10^4$ / μ L	Glu	115 mg/dL

Serology & Tumor markers	
CRP	1.5 mg/dL
PCT	0.04 ng/mL
IgG	1,379 mg/dL
IgE	144.3 IU/mL
HbAlc	5.7 %

【入院時；day4 胸部 CT 所見】

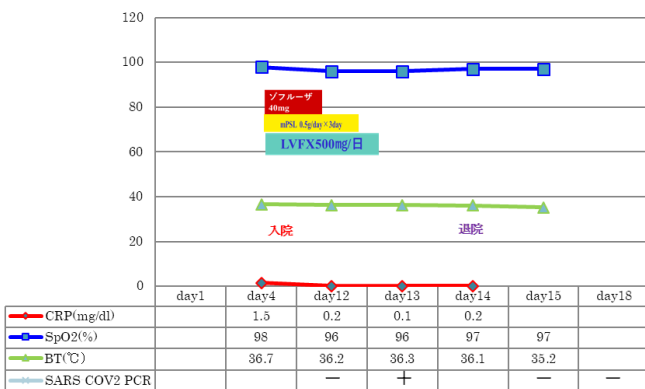


両側上葉胸膜下に経気道性にスリガラス陰影が斑状に広がる

【入院後経過】

胸部 CT で両肺に肺炎像、A-DROP による成人市中肺炎の重症度分類では 1 点、非定型肺炎スコアは 3 項目より SARS-CoV-2 による中等度の肺炎を併発した COVID-19 と診断した。50 歳以上、1 年以内の癌の既往による免疫抑制状態という予後不良を 2 つ認めたため、抗インフルエンザ薬のバロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）40mg/回、1 回内服(PCR 陽性日を day1 とした場合の day4)、ARDS の抑制薬として mPSL 500mg のミニパルス療法 3 日間(day4-day6)、併発する細菌感染として LVFX 500mg/回内服(day4-day8)を開始した。なお呼吸不全は認めず酸素吸入は使用しなかった。またバロキサビル マルボキシル投与に際しては、現状では COVID-19 に対しての有効な治療薬がないこと、バロキサビル マルボキシルは mRNA ウイルス合成阻害活性を有しており、中国でも治験が行われている 2)ことを患者に十分インフォームドコンセントを行い同意を得た上で投与した。投与 4 日目 (day7) には咽頭痛、咳嗽といった症状は消失し、投与 9 日目 (day12) には鼻腔ぬぐい液の SARS-CoV-2 PCR は陰性となったが、投与 10 日目 (day13) には再び陽性、さらに地元の 2 類指定病院に転院した投与 12 日目 (day15) には再び陰性となり、投与 15 日目 (day18) にも陰性となって退院した。

臨床経過：症例1



症例 2; 70 歳、女性

【主訴】 咽頭痛、咳嗽

【既往歴】 60 歳台～糖尿病（無治療）、脂肪肝

【内服薬】 なし

【社会歴】 職業；専業主婦、喫煙なし、アルコール機会飲酒

【現病歴】

2020/1/23；クルーズ船：ダイヤモンド・プリンセス号に夫（症例 1）と共に乗船。香港への周遊へ。

2020/2/5；横浜港へ停泊

2020/2/10；咽頭痛、咳嗽出現

2020/2/14(day1);咽頭ぬぐい液 PCR 法で SARS-CoV-2 PCR 陽性

2020/2/17(day4)；DMAT 及び県の要請にて夫と共に横浜港から当院（2 類指定病院）へ搬送、陰圧個室へ入院

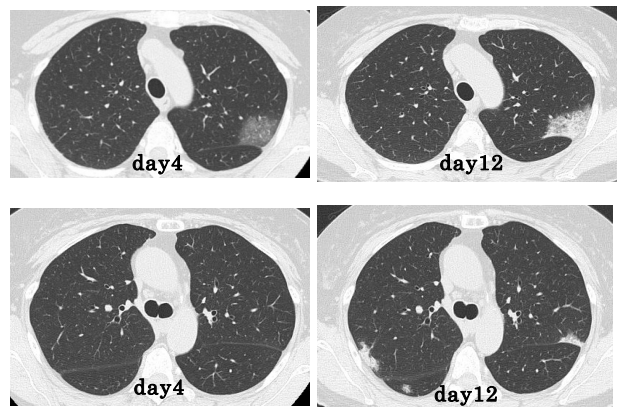
【初診時現症】意識清明、身長 156cm、体重 56.0kg、体温 36.6℃、血圧 156/93mmHg、脈拍 117/分、整、SpO₂ 97%(RA)、表在リンパ節触知せず、呼吸音正常、その他特記なし、初診時心電図所見：HR:117/分、整、ST 変化なし

【入院時検査所見】

Hematology		Chemistry	
WBC	5,400 /μL	TP	6.7 g/dL
neu	55.9 %	LDH	220 U/L
lym	36.9 %	AST	34 U/L
mon	5.9 %	ALT	54 U/L
eos	0.9 %	BUN	10.3 mg/dL
baso	0.4 %	Cre	0.61 mg/dL
RBC	535 ×10 ⁴ /μL	Na	142 mEq/L
Hb	16.0 g/dL	K	3.6 mEq/L
Ht	47.0 %	Cl	108 mEq/L
Plt	14.8 ×10 ⁴ /μL	Glu	222 mg/dL
		HbA1c	6.4 %

Serology & Tumor markers	
CRP	0.6 mg/dL
PCT	0.04 ng/mL
IgG	798 mg/dL
IgE	6.8 IU/mL

【入院時、および入院後画像所見】



day 4 左 S2 末梢に経気道性にスリガラス陰影が斑状に広がる。

day 12 左 S2 末梢のスリガラス陰影は濃く変化し、やや収縮傾向となったが、右 S2、S6 末梢にも同様な陰影が出現。

入院時の胸部 CT にて左 S2 に淡いスリガラス像を認め、A-DROP による成人市中肺炎の重症度分類は何れも満足せず、非定型肺炎スコアも 3 項目で糖尿病を基礎疾患に持ち、SARS-CoV-2 による 軽症の肺炎を併発した COVID-19 と診断した。

50 歳以上、糖尿病という予後不良因子が 2 つが当てはまるため、抗インフルエンザ薬のバロキサビル マルボキシル 40 mg/回、1 回内服(day4)、ARDS への抑制薬として mPSL 500mg のミニパルス療法 3 日間(day4-day6)、細菌感染対策として LVFX 500mg/回内服(day4-day8)を開始した。なお、呼吸不全は認めず酸素吸入は使用しなかった。またバロキサビル マルボキシル投与に際しては、症例 1 と同様に患者に十分インフォームドコンセントを行い同意を得た上で投与した。投与 5 日目 (day8) には咽頭痛は消失したが、投与 9 日目 (day12) には呼吸不全は認めないが、咳嗽が持続し、鼻腔ぬぐい液の SARS-CoV-2 PCR は陽性のままで肺炎像が両側に広がった。

更なるウイルス抑制としてバロキサビル マルボキシル投与と同様十分インフォームドコンセントを行い同意を得た上で抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ阻害剤のペラミビル (ラピアクタ®) 600mg を 3 日間(day9-day11)投与し、ARDS 抑制目的で mPSL 500mg のミニパルス療法を 3 日間(day9-day11)再投与した。

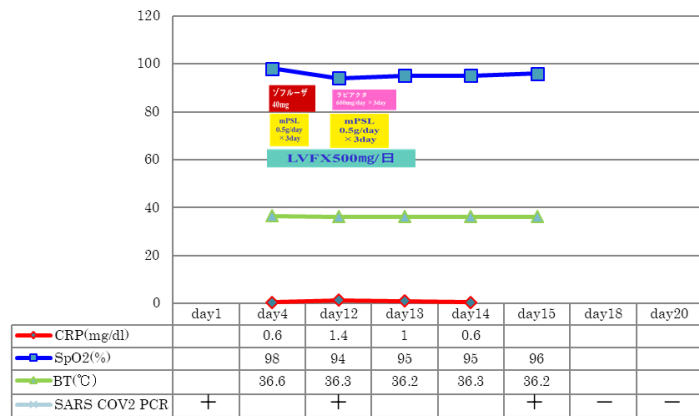
以後は経過観察のみで咳嗽は day13 には消失、day15 には地元の 2 類指定病院に転院したが、以後も無治療で増悪なく経過し、day18、day20 の鼻腔ぬぐい液の SARS-CoV-2 PCR は陰性となり退院した。

考 察

今回経験した 2 例は、70 歳、癌、糖尿病の既往があり、厚生労働省の新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 1 版³⁾の中での予後不良因子；年齢：50 歳以上、併存疾患；糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患・免疫抑制状態をいくつか併せ持っていた。致死率は 70-79 歳で 8%、糖尿病を併発している場合は 7.3%、癌を併発している場合は 5.6%と高率と報告³⁾されており、今回の 2 症例は対症療法のみでは増悪するものと考えて抗ウイルス薬を積極的に投与した。今までに報告されている COVID-19 へ期待される代表的な抗ウイルス剤としては、抗 HIV 薬でプロテアーゼ阻害薬のロピナビル・リトナビル (カレトラ®)、抗インフルエンザ薬で RNA ポリメラーゼ阻害薬のファビピラビル (アビガン®)、エボラ出血熱への治療薬で RNA ポリメラーゼ阻害薬のレムデシビルが挙げられる⁴⁾。しかしいずれの薬剤も販売規制されており重篤な副作用も懸念されるため現状では一般の 2 類指定病院では投与入手も投与も困難である。

他のインフルエンザ治療薬には我が国 (塩野義製薬) で開発されたバロキサビル マルボキシル (ゾフルーザ®) があり、2018 年 3 月に販売され、過去 10 シーズンの最大数を上回った 2019 年 1 月 21 日～1 月 27 日 (19 年第 4 週) 期＝パンデミック期の推定患者数 (約 228 万人) に対し広く使用され速やかな感染者数の減少に貢献した。作用機序はインフルエンザウイルスの細胞内でのキャップ依存性エンドヌクレアーゼを選択的に阻害しウイルスの mRNA の合成を阻止することで RNA の複製を阻害しウイルスの増殖を抑制する。研究段階ではこのキャップ依存性エンドヌクレアーゼはコロナウイルスには存在しないとされ、バロキサビル マルボキシルはコロナウイルスに対し抗ウイルス活性を有しないとされている。また症例 2 ではノイラミニダーゼ阻害作用を有する抗インフルエンザ薬のペラミビル (ラピアクタ®) も追加したが、ノイラミニダーゼも研究レベルではキャップ依存性エンドヌクレアーゼ同様コロナウイルスには存在せず、コロナウイルスに対し抗ウイルス活性を有しないとされている。しかし 2020 年 1 月以降、武漢から中国全土にパンデミックした COVID-19 症例を対象に中国の大学病院や研究機関が前述のロピナビル・リト

臨床経過：症例2



ナビル、ファビピラビルに加え、バロキサビル マルボキシルも含めた臨床試験²⁾が行われていること、さらには mRNA ウイルス合成阻害活性を有し、安全で入手しやすいことより、バロキサビル マルボキシルを選択し、さらなる抗ウイルス作用を期待してペラミビルを追加選択した。

2 症例の鼻腔 SARS-CoV-2 PCR が陽性となった日を day1 とした場合の初回陰性化までに要した日数は、症例 1 では 12 日（投与 9 日目）、症例 2 では 18 日（投与 15 日目）であり、予後不良因子を有さない 70 歳女性で肺炎を併発し経過観察のみで回復した症例⁴⁾の 12 日と同じ、また糖尿病の既往がある 60 歳男性で肺炎を併発し経過観察のみとした症例¹⁾の 21 日よりも 3 日ほど短かった。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用やノイラミニダーゼ阻害作用が COVID-19 に対してインフルエンザと同様なメカニズムが作用したかは不明であるが、今回の 2 症例の臨床経過より、予後不良因子を有する COVID-19 に対してはバロキサビル マルボキシルやペラミビルが SARS-CoV-2 のウイルス量の減少に関わり、結果として COVID-19 の重症化を抑制した可能性が否定はできない、と思われた。また仮にキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用やノイラミニダーゼ阻害作用が COVID-19 に有効であったとしても、コロナウイルスはインフルエンザウイルスよりもゲノムサイズが大きく、変異、組み換え様式が異なるため、SARS-CoV-2 に対するキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤やノイラミニダーゼ阻害剤の投与量はインフルエンザへの常用量と同じでは不十分かもしれない。今後の更なる SARS-CoV2 に対するバロキサビル マルボキシルの臨床使用の蓄積と効果の解析が期待される。

文 献

- 1) 加藤英明ほか、「長期 PCR 陽性持続する新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 2 例における SARS-CoV-2 PCR 反応の解析」日本感染症学会ホームページ; COVID19 国内症例報告
- 2) 久保田文 新型コロナに対する臨床試験を全調査、ゾフルザやアビガンの成分活用 日経バイオテクオンライン 2020.2.4
- 3) 加藤康幸ほか、新型コロナウイルス感染症診療の手引き（第 1 版）
- 4) 宮澤 悠里ほか、「無治療で改善した 70 歳代の COVID-19 肺炎の 1 例」日本感染症学会ホームページ; COVID19 国内症例報告