

症 例

ファビピラビル使用例を含む COVID-19 肺炎の 2 症例

- 1) 杏林大学医学部付属病院 呼吸器内科 2) 同 感染症科 3) 同 高齢診療科
4) 同 循環器内科 5) 同 消化器内科 6) 同 腎臓・リウマチ膠原病内科
7) 同 糖尿病・内分泌・代謝内科 8) 同 脳神経内科 9) 同 整形外科

野田 晃成 ¹⁾	白井 達也 ¹⁾	中島 裕美 ¹⁾
小田 未来 ¹⁾	皿谷 健 ¹⁾	石井 晴之 ¹⁾
滝澤 始 ¹⁾	嶋崎 鉄兵 ²⁾	佐野 彰彦 ²⁾
倉井 大輔 ²⁾	伊藤 瑛佑 ³⁾	田島 幸佳 ⁴⁾
羽田 裕 ⁵⁾	後藤 知之 ⁵⁾	増古紳太郎 ⁶⁾
勝又 明彦 ⁷⁾	中島 昌典 ⁸⁾	市村 正一 ⁹⁾

序 文

COVID-19 は、2019 年末に中国湖北省武漢市にて肺炎患者のクラスターの発生が確認され、その後、中国全土への拡大を経て、世界中に広がっている。日本国内での報告は、2020 年 1 月 15 日武漢市に渡航歴のある 30 代中国人男性での発生を皮切りに、旅行者を中心に持ち込み例が散発。その後、1 月 28 日の武漢市からの団体旅行客を乗せたことがあるバス運転手、1 月 29 日のバスガイド等に渡航歴のない国内発症の報告が続き、現在、疫学的リンクのはっきりしない患者クラスターの発生が国内各地で認められている。

当院でも、国内発症と考える 2 例の COVID-19 肺炎の症例を経験し、うち低酸素血症を伴った 1 例でファビピラビルの適応外使用を行ったので、臨床経過を報告する。

症 例

【症例①】38 歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】2020 年 X 月 Y-7 日に咽頭違和感を自覚。Y-5 日より微熱、倦怠感、頭痛、鼻汁、湿性咳嗽、4 回/日程度の下痢、Y-3 日より悪寒、浮動性めまい、Y-2 日より 38℃台の高熱が加わった。同日に職場同僚の SARS-CoV-2 感染の確定の報告があり、保健所に連絡。Y-1 日に当院発熱外来受診となった。鼻咽腔スワブ検体で PCR 陽性になったことから Y 日に COVID-19 肺炎の診断で入院とした。

【海外渡航歴】なし

【既往歴】

高脂血症（健康診断で指摘されているが未治療）

【常用薬】なし

【入院時現症】

体温 35.1℃、呼吸数 16 回/分、SpO₂ 97%(室内気)

血圧 144/100mmHg、脈拍 84 回/分

身長 193.7cm、体重 110kg、BMI29.3

全身状態はやや不良で多汗

末梢冷感や顔色不良はない

頭頸部：眼球結膜充血、眼脂付着を認める(左>右)

両鼻孔より漿液性鼻汁、副鼻腔圧痛なし

咽頭は軽度発赤、咽頭後壁リンパ濾胞なし

扁桃腫大なし

頸部リンパ節腫大なし、頸静脈怒張なし

胸部：心音整、肺音清

腹部：平坦・軟 圧痛なし

神経：Jolt accentuation of headache 陰性

Neck flexion test 陰性、項部硬直なし

Kernig 兆候陰性、Brudzinski 兆候陰性

【検査】

Table 1 血液検査

血算		生化学	
WBC	3,700 / μ L	Na	140 mEq/L
Band	6.0 %	K	3.9 mEq/L
Seg	50.0 %	Cl	103 mEq/L
Eosino	0.5 %	BUN	11.9 mg/dL
Baso	0.0 %	Cre	0.85 mg/dL
Mono	14.0 %	UA	4.9 mg/dL
Lympho	29.5 %	TP	7.3 g/dL
Atyp-Lympho	+	Alb	4.6 g/dL
Hb	15.6 g/dL	T-Bil	0.5 mg/dL
Plt	15.3 $\times 10^4/\mu$ L	AST	29 IU/L
凝固		ALT	42 IU/L
PT-INR	0.88	LDH	204 IU/L
APTT	34.5 sec	ALP	300 IU/L
D-dimer	<0.50 μ g/mL	γ -GTP	55 IU/L
		CK	146 IU/L
		Amylase	51 IU/L
		Lipase	16.3 IU/L
		HDL-Chol	40 mg/dL
		LDL-Chol	100 mg/dL
		TG	436 mg/dL
		CRP	0.4 mg/dL
		Ferritin	230 ng/mL
		HbA1c	5.9 %
		HIV-1/2 抗体	陰性

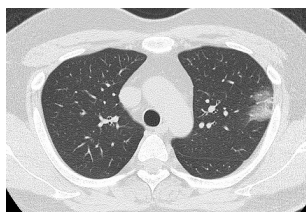
【画像】

Fig.1-1 胸部 X 線

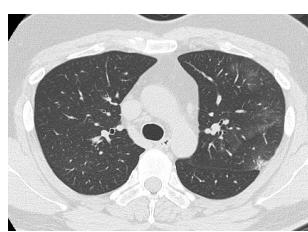
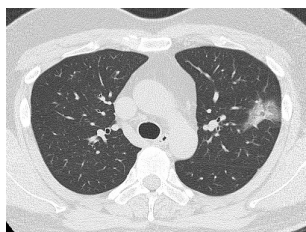
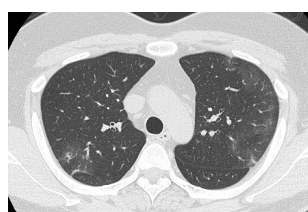


Fig1-2 胸部 CT

(a)入院前日(発症 6 日目)

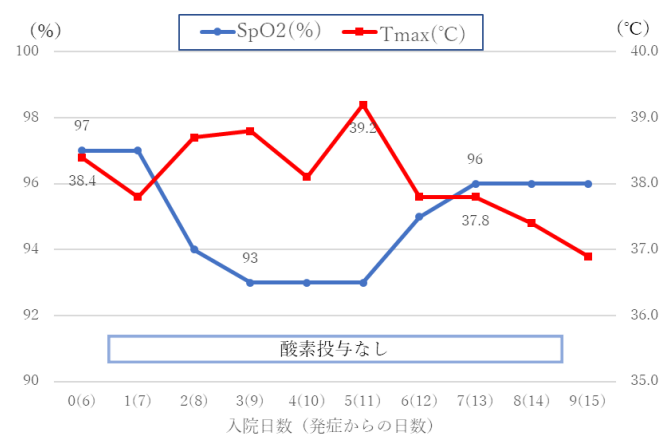


(b)入院第 14 病日(発症 20 日目)



【入院後経過】

本症例は、30 代と比較的若年であり、高脂血症を除いて大きな既往歴もなく、保存的加療のみで、発症 11 日目をピークとして徐々に解熱・酸素化改善傾向となった。入院中、食欲低下はなく、乾性咳嗽は認めものの呼吸苦等の訴えもなかった。有熱時に一貫して強い頭痛の訴えがあったが髄膜刺激症状等は認めておらず、腰椎穿刺等の精査は施行していない。血液検査上は、白血球数は入院経過中一貫して正常であり、分画では来院時(発症 6 日目)より、単球の増多を認めていた。発症 19、20 日目に PCR 陰性を確認し退院した。



入院日(発症から)	0(6)	1(7)	2(8)	3(9)	4(10)	5(11)	6(12)	7(13)	8(14)	9(15)
食事摂取量	10割	10割	10割	10割	10割	10割	10割	10割	10割	10割
WBC	3,700				2,500		4,000			
Band	50.0				6.5		5.5			
Seg	6.0				46.0		50.0			
Lympho	29.5				36.5		28.5			
Mono	14.0				9.0		14.5			
Plt	15.3				12.7		14.7			
Hb	15.6				15.1		14.7			

【症例②】64 歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】糖尿病、高血圧で近医通院中。2020 年 X 月 Y・4 日に全身倦怠感、微熱で発症し Y-1 日より 38°C 台の高熱が出現した。かかりつけ医にて施行された胸部 CT 検査上両肺野に辺縁優位のすりガラス影認め、Y-1 日に当院発熱外来紹介受診となった。鼻咽腔スワブ検体で PCR 陽性になったことから Y 日に COVID-19 肺炎の診断で入院とした。

【海外渡航歴・接触歴】Y-20 日～Y-16 日(発症 12 日前)までフィリピンでダイビング旅行

【既往歴】糖尿病、高血圧

両側変形性股関節症 左 54 歳、右 59 歳時に手術

【常用薬】

アムロジピン 5mg/日、ロサルタン 100mg・ヒドロクロチアジド 12.5mg/日、アログリブチン 25mg/日、メトホルミン 1,000mg/日

【アレルギー】なし

【入院時現症】

体温 38.1℃、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 97%(室内気)

血圧 165/92mmHg、脈拍 100 回/分

身長 175.0cm、体重 83kg、BMI27.1

全身状態は良好

頭頸部：眼球結膜充血なし

咽頭発赤なし、扁桃腫大なし

頸部リンパ節腫大なし

胸部：心音整、肺音清

腹部：自発痛なし、腸蠕動音低下あり

皮膚：皮疹なし

【検査】

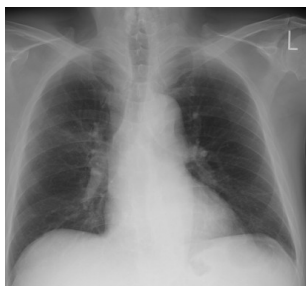
Table 2 血液検査

血算		生化学	
WBC	6,200 /μL	Na	138 mEq/L
Band	8.5 %	K	4.0 mEq/L
Seg	70.0 %	Cl	99 mEq/L
Eosino	0.0 %	BUN	11.6 mg/dL
Baso	0.0 %	Cre	0.88 mg/dL
Mono	4.0 %	TP	7.7 g/dL
Lympho	17.5 %	Alb	4.0 g/dL
Hb	17.2 g/dL	AST	30 IU/L
Plt	16.4 ×10 ⁴ /μL	ALT	19 IU/L
		LDH	254 IU/L
		ALP	253 IU/L
		γ-GTP	67 IU/L
		HDL-Chol	27 mg/dL
		LDL-Chol	62 mg/dL
		TG	92 mg/dL
		CRP	3.23 mg/dL
		HbA1c	6.6 %
		HIV-1/2 抗体	陰性

【画像】

Fig 2-1 胸部 X 線

(a)入院前日(発症 4 日目)

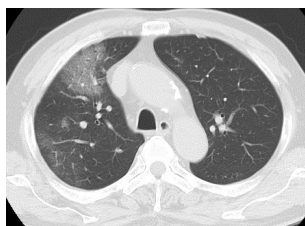


(b)入院第 2 病日(発症 6 日目)

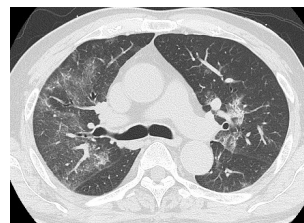
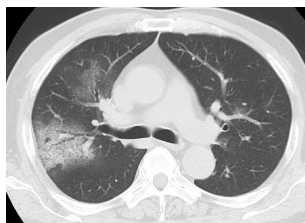
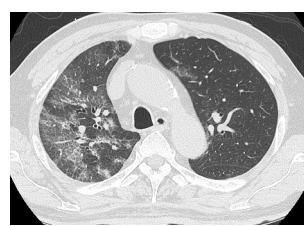


Fig 2-1 胸部 CT

(a)入院前日(発症 4 日目)

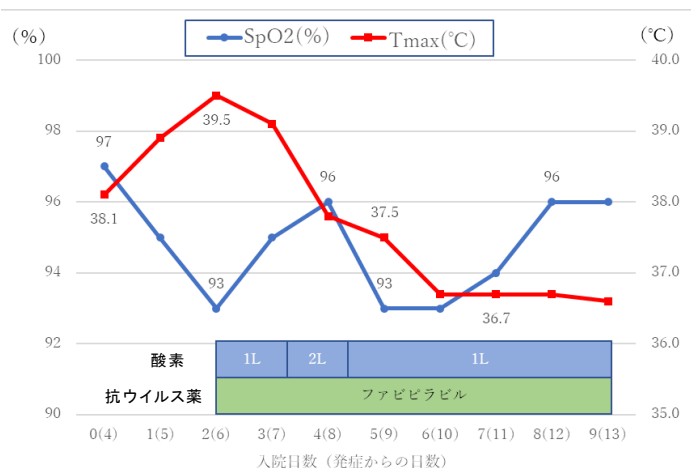


(b)入院第 8 病日(発症 12 日目)



【入院後経過】

本症例は 60 代と比較的高齢であり、高血圧、糖尿病といった基礎疾患もあったため入院当初より重症化が危惧された。入院直後より食事摂取量が低下しており、全身状態も不良となった。第 2 病日には酸素投与が必要となり、画像上も肺炎像の悪化を認めたため、患者同意のもと、院内規定の手続きを経て、ファビピラビルの適応外使用を開始した。同薬開始後より解熱傾向を認め、酸素化、食事摂取量も改善している。血液検査上は、入院当初は、顆粒球上昇、リンパ球、血小板減少を認め、その後、単球の上昇を経て、血球数、分画の正常化を認めている。白血球数自体は、経過を通して増加していない。



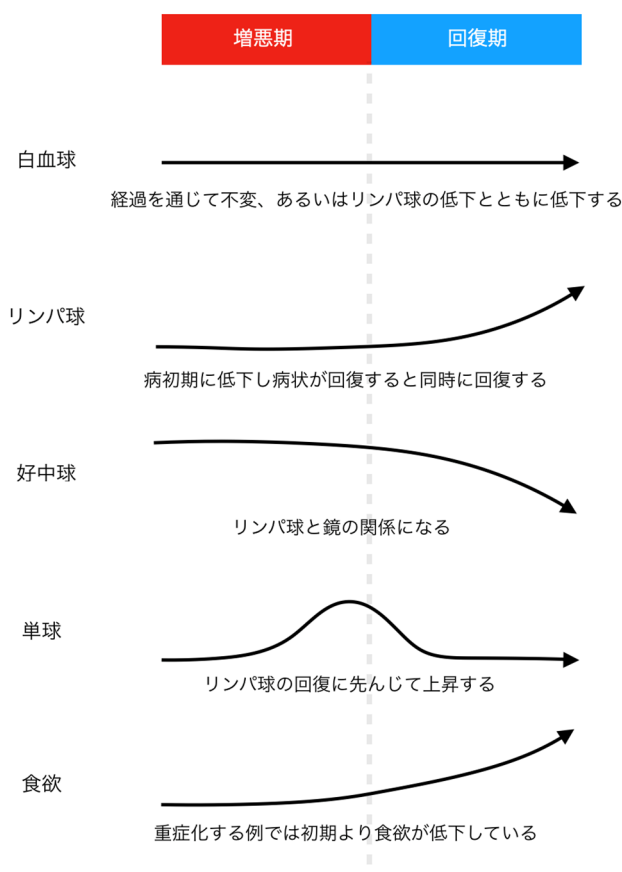
入院日(発症から)	0(4)	1(5)	2(6)	3(7)	4(8)	5(9)	6(10)	7(11)	8(12)	9(13)
食事摂取量	4割	6割	4割	4割	4割	6割	8割	8割	9割	9割
WBC	6,200		6,700		5,700		5,600		5,400	
Band	8.5		7.5		9.0		0.0		5.5	
Seg	70.0		74.5		66.5		68.3		60	
Lympho	17.5		13.5		16.5		18.4		27	
Mono	4.0		3.5		8.0		9.9		6.5	
Plt	16.4		14.9		16.4		20.2		29.5	
Hb	17.2		16.0		15.7		14.9		15	

考 察

当院での、ファビピラビル使用例を含む COVID-19 肺炎の 2 症例の臨床経過を示した。過去の報告からは、症状発症から 7～10 日目程度で臨床症状の増悪を認めている場合が多く¹⁾、また 50 歳以上、基礎疾患（高血圧、糖尿病、脳血管障害）のある患者で重症化のリスクが高いことが報告²⁾されている。当院での経験も、30 代と若年である症例①では、発熱が持続したものの対処療法のみで自然軽快を認め、60 代、糖尿病の既往のある症例②では入院後、酸素化の悪化を認めている。

血液検査所見としては、リンパ球減少が重症化の予測因子として報告されている¹⁾。今回報告の 2 症例の血算分画を時系列で検討すると、症状発症 7 日目前後の呼吸状態増悪時は、白血球数自体は正常であるものの、分葉核球の増多、リンパ球の減少、血小板数の減少を認め、その後、数日間の単球の増多を経て、血小板の回復、分画の正常化、呼吸状態の安定化を認めている。血算分画の変化は、COVID-19 肺炎患者の臨床ステージ（急性増悪期・回復期）を判断するうえで、有益である可能性が示唆される。（Fig.3）

Fig.3



また症例②では、院内の承認薬の適応外使用の手続きを経て、厚生労働省、富士フイルム富山化学株式会社のサポートのもと、低酸素血症出現と同時に速やかにファビピラビルの使用開始することができた。ファビピラビルの有効性に関しては、ランダム化比較試験（ChiCTR200030254）の結果が報告されており、Arbidol との比較で軽症例での 7 日目の症状改善での有意差が認められている³⁾。適切な投与のタイミングや、重症化の予防、死亡率の低下等に関しては、更なる知見の蓄積を待たねばならないが、今後の報告次第では、医療従事者、患者にとって福音となる可能性がある。

COVID-19 の診断、治療に関する知見は、急速な勢いで集積されている。今後とも、医療機関・行政・企業の密接な協力のもと、予防、早期診断、早期治療に関する情報を共有し、患者の予後改善につなげていく必要があると考える。

文 献

- 1) Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199-1207.
- 2) Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. JAMA. 2020.
- 3) Chen C, Huang J, Cheng Z, *et al.* Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv. 2020:2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.