

## 症 例

### 透析患者に Favipiravir を使用した COVID-19 肺炎の一例

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科   <sup>2)</sup>同 救急科

<sup>3)</sup>同 中央感染制御部   <sup>4)</sup>同 薬剤部

齋藤 尚二<sup>1)</sup>   古志 衣里<sup>1)</sup>   外山 裕貴<sup>1)</sup>   岡崎 雅樹<sup>1)</sup>   小杉 智規<sup>1)</sup>  
神野 眞介<sup>2)</sup>   酒井 喜規<sup>2)</sup>   中村 元気<sup>2)</sup>   安田 祐真<sup>2)</sup>   春日井 大介<sup>2)</sup>  
小川 広晃<sup>2)</sup>   田中 卓<sup>2)</sup>   平岩 宏章<sup>2)</sup>   神宮 司成弘<sup>2)</sup>   山本 尚範<sup>2)</sup>  
尾崎 将之<sup>2)</sup>   後藤 縁<sup>2)</sup>   沼口 敦<sup>2)</sup>   宮川 泰宏<sup>4)</sup>   岡 圭輔<sup>3)</sup>  
森岡 悠<sup>3)</sup>   井口 光孝<sup>3)</sup>   手塚 宜行<sup>3)</sup>   八木 哲也<sup>3)</sup>   丸山 彰一<sup>1)</sup>

## 序 文

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 が現在世界中に蔓延しているが、未だ確固たる治療法がない事が大きな問題の一つである<sup>1)</sup>。臨床の現場においては Lopinavir/Ritonavir や Ciclesonide、Hydroxychloroquine などの薬剤の使用が試みられているが、腎機能低下のある患者への使用量を検討した報告は殆どみられない<sup>2,3)</sup>。Favipiravir も有力な薬剤の候補であるが、腎機能低下のある患者への使用経験が少なく、腎不全患者への投与量・副作用の発生率など不明な点も多い。今回、我々は透析患者に対し Favipiravir を使用した症例を経験したので報告する。

## 症 例

【症例】50歳代 女性

【主訴】発熱

【既往歴】糖尿病、慢性腎臓病（3年前より維持血液透析）、2年前に急性心筋梗塞、1年前に糖尿病性壊疽のため右下肢切断、半年前より慢性下痢症

【海外渡航歴】なし

【現病歴】X-6日、透析クリニックの送迎バスで COVID-19 患者と同乗していた。X-2日の朝より 38℃ 台の発熱をおこし、SARS-CoV-2 PCR 検査を施行したところ陽性と判明した。経過観察および以後の維持透析目的にて当院へ救急搬送となった。

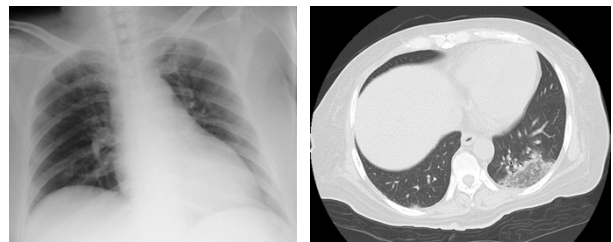
【入院時現症】

意識清明。身長 168cm、体重 64.4kg（基礎体重 64.0kg）、体温 39.3℃、血圧 191/97mmHg、脈拍 80 回/分、SpO<sub>2</sub> 98% (FiO<sub>2</sub> 0.21)

Table 1 入院時検査所見

【血液一般】		【生化学】	
WBC	7,600 / $\mu$ L	TP	5.5 g/dL
RBC	303 $\times 10^4$ / $\mu$ L	Alb	2.4 g/dL
Hb	8.4 g/dL	AST	13 IU/L
Ht	25.9 %	ALT	9 IU/L
PLT	37.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	235 IU/L
【凝固】		$\gamma$ -GTP	19 IU/L
PT-INR	1.09	GLU	259 mg/dL
APTT	41.8 Sec	BUN	38.5 mg/dL
Fib	370 mg/dL	Cre	8.88 mg/dL
D-dimer	1.06 $\mu$ g/mL	UA	9.2 mg/dL
FDP	3.4 $\mu$ g/mL	Na	138 mEq/L
		K	2.0 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
		Ca	7.2 mg/dL
		IP	7.1 mg/dL
		CRP	3.91 mg/dL

【Fig.1:入院時画像所見】



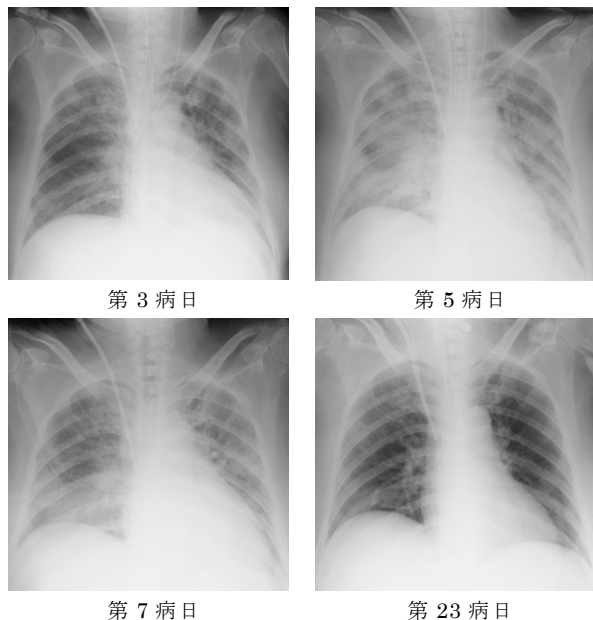
両肺下葉 S9・S10 の末梢に斑状スリガラス影を認め、COVID19 肺炎の所見に一致する

## 【入院後経過】

COVID-19 肺炎と診断し、入院当日より Lopinavir/Ritonavir の内服を、また入院翌日より Ciclesonide の吸入を開始した。症状は発熱のみで呼吸・循環動態も落ち着いていたが、胸部単純 X 線写真・呼吸状態ともに急速に悪化し、第 6 病日に気管挿管・人工呼吸器管理を開始した。腎機能低下患者における Favipiravir の使用報告はなかったが、院内の適応外申請をした後に家族の同意を得て同日より投与を開始することとした。投与量としては腎機能正常の

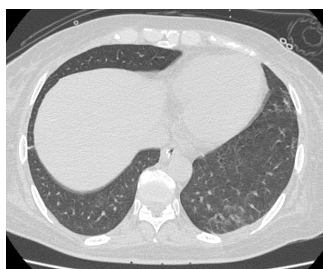
患者での推奨と同じ投与量である初日 3,600 mg、2 日目以降は 1,600 mg/日とし、14 日間投与した。人工呼吸器関連肺炎予防も兼ねて抗生剤の投与も併用した。血液透析は従来の週 3 回の間欠透析を継続とした。

【Fig.2 ; 画像所見経過】



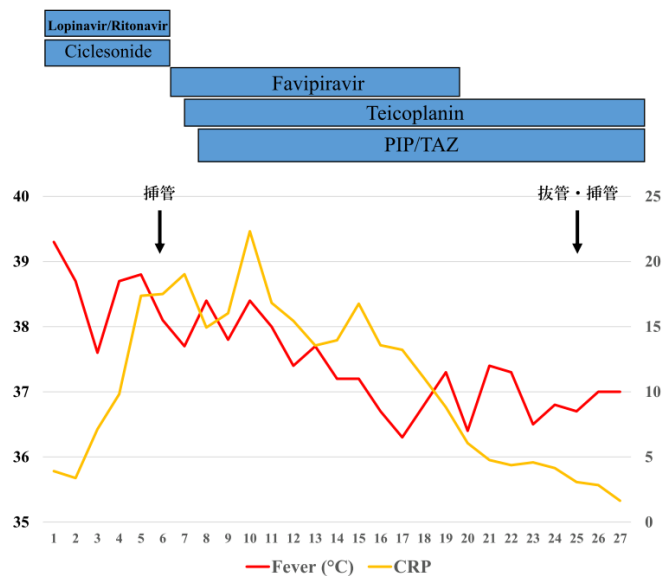
Favipiravir の投与開始後より体温、CRP、X 線所見いずれも次第に改善が認められ、第 24 病日には SARS-CoV-2 の PCR 検査でも陰性化を確認し、第 25 病日に抜管を施行した。しかしながら自己排痰が困難のため、同日の内に再挿管を要した。第 27 病日に再検した胸部 CT では肺炎像は消失していた。Favipiravir の主な副作用としては ALP/γGTP の上昇が認められたが、Favipiravir の投与終了後は軽快傾向にある(第 6 病日 133/19→第 22 病日 720/146→第 26 病日 501/130)。その他の肝酵素 AST/ALT の上昇や好中球減少などは認められなかった。

【Fig.3 ; 第 23 病日 CT 画像】



入院時に認められた肺炎像は軽快している

【Fig.4 ; 入院後経過】



考 察

Favipiravir は新型または再興型インフルエンザウイルス感染症に対して 2014 年に製造販売承認を取得した薬剤であり、そもそもの使用経験が少ない上に腎機能の低下した患者においてのデータも殆ど得られていない。特に透析患者に使用した症例は見当たらない。Favipiravir の添付文書によると、Favipiravir そのものは肝代謝であり、腎機能低下のある患者でも血中濃度は 1.3 倍程度に上昇する程度である一方、Favipiravir の代謝物である M1 は 75%-85%が尿中に排泄されるとされ、具体的な投与量の記載はない。こちらの蓄積による副作用には留意すべきと考えられる。

本症例では、入院当初は Lopinavir/Ritonavir ならびに Ciclesonide の投与により治療を行ったが、病状は悪化傾向となり気管挿管・人工呼吸器管理を要した。Favipiravir の投与を開始した後は順調に改善し、抜管を試みられる状況まで改善をしている。Favipiravir の副作用としては好中球減少や肝機能障害が懸念されたが、胆道系酵素の上昇が見られたのみで(こちらも投与終了後は改善傾向にある)、大きな問題もなく使用できた。

透析患者は免疫能が低下している事が知られており、普段より感染症には留意が必要である。加えて透析施設では患者が比較的密集して透析治療を受ける事が多く、今後透析患者の COVID-19 症例も増加してくることも懸念され、各透析施設では種々の対策に

追われている<sup>4,5)</sup>。透析患者にも有効かつ安全に使用できる薬剤の開発が望まれる。Favipiravir は透析患者においても有効で副作用の問題も少なく使用できる可能性があり、今後の更なる検討が待たれる。

#### 文 献

- 1) Yang J, Zheng Y, Gou X, *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020.
- 2) Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58-60.
- 3) Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- 4) Ikizler TA, Kligler AS. Minimizing the risk of COVID-19 among patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr 6.
- 5) Li J, Xu G. Lessons from the Experience in Wuhan to Reduce Risk of COVID-19 Infection in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr 2.