

症 例

発熱・下痢症状を伴う新型コロナウイルス肺炎に対しヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビルを投与したが増悪しファビピラビルが著効した1例

¹⁾東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 総合診療部

²⁾同 感染制御部 ³⁾同 呼吸器内科 ⁴⁾同 救急診療部 ⁵⁾同 感染対策室

大庭 好弘 ¹⁾ 筒井 健介 ¹⁾ 吉川 晃司 ²⁾ 古賀 堇 ¹⁾ 加藤 南 ¹⁾
山崎 泰範 ¹⁾ 柳澤 治彦 ³⁾ 行木 太郎 ⁴⁾ 松澤真由子 ⁵⁾ 根本 昌実 ¹⁾

緒 言

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が世界的に拡大している。肺炎のみならず、味覚障害、肝機能障害、髄膜炎など多彩な症候が報告されている。今回、発熱、腹痛、下痢などの消化器症状を伴う新型コロナウイルス肺炎に対し、ヒドロキシクロロキン（以後HCQ）、ロピナビル/リトナビル(以後LPV/RTV)を投与したが下痢症状が増悪しファビピラビルが著効した1例を経験したので報告する。

症 例

【症例】58歳男性

【現病歴】3月22日に会食に参加した。翌3月23日に会食した友人が39℃の発熱を認めた。3月26日39℃の発熱、腹痛、下痢が出現し、近医を受診した。胸部レントゲン写真で異常なく、解熱剤、整腸剤の投与を受けた。症状が改善しないため3月30日当院を受診、胸部レントゲン写真及び胸部CT検査で肺炎像が認められた(Fig1・A, Fig2)。市中肺炎と診断し、ガレノキサシン 400 mg/日を投与、鼻咽頭ぬぐい液SARS-CoV-2PCR検査を施行した。4月1日に陽性と判明、4月2日入院となった。

【既往歴】高血圧、不安神経症、気管支喘息

【内服歴】アムロジピン 2.5mg

【喫煙歴】2-3本/日 38年

【入院時現症】

意識清明、BT 38.6℃、BP 96/61 mmHg、HR 63 回/分、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 96 %(r/a)

全身状態：やや不良

身体所見：胸部聴診上、ラ音なし、心雑音なし、過剰心音なし。グル音やや亢進、腹部全体に自発痛圧痛あり、反跳痛なし、筋性防御なし

Fig.1 胸部レントゲン写真経過

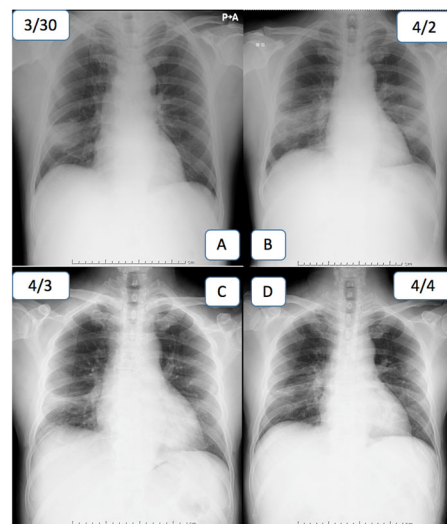
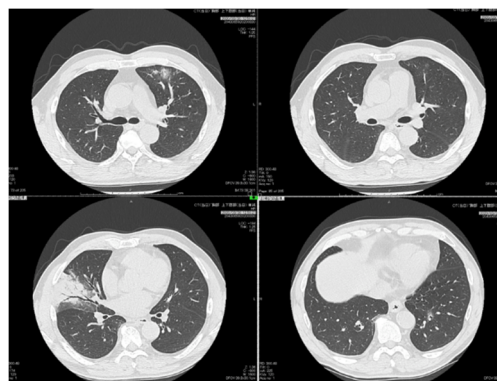
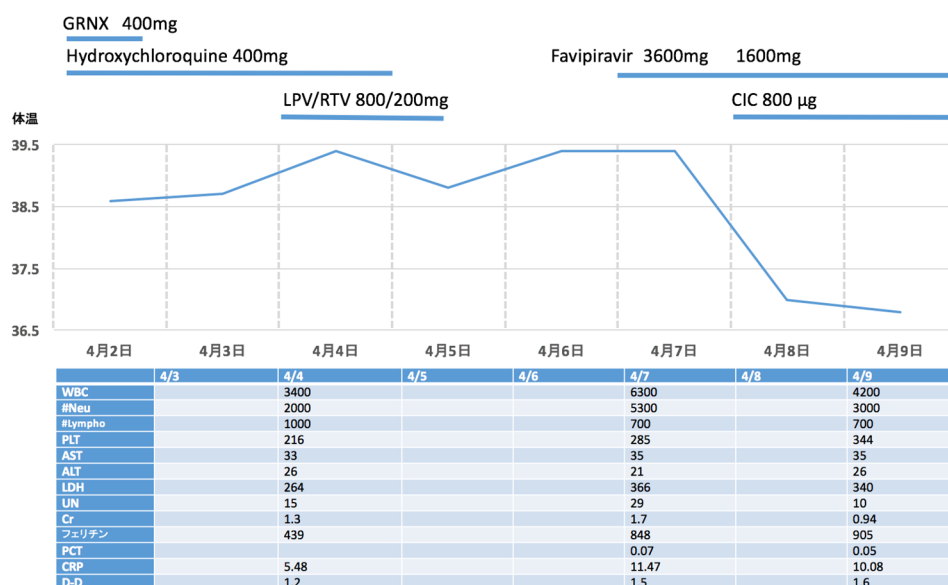


Fig2 3月30日胸部CT



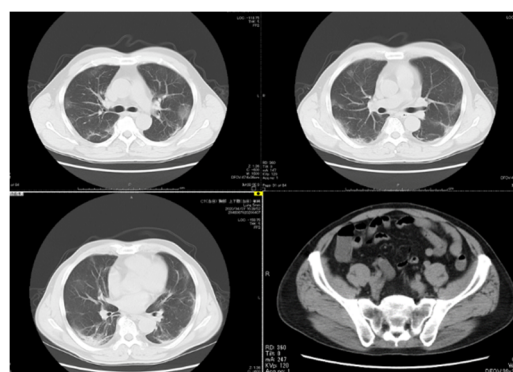
【入院時検査所見】

血算		生化学	
WBC	3,200 /μL	AST	28 U/L
#Neutro	1,900 /μL	ALT	26 U/L
#Lympho	1,000 /μL	ALP	199 U/L
#Mono	200 /μL	LDH	214 U/L
#Eosino	0 /μL	TP	7 g/dL
#Baso	0 /μL	Alb	3.7 g/dL
RBC	4.33 10 ⁶ /μL	Na	139 mEq/L
Hb	13.7 g/dL	K	3.9 mEq/L
Ht	39.5 %	BUN	16 mg/dL
Plt	225 10 ³ /μL	Cre	1.21 mg/dL
凝固		KL-6	129 U/mL
PT 比	1.05	フェリチン	357 ng/mL
D-D	1.1 μg/mL	プロカルシトニン	0.02 ng/mL
		CRP	4.86 mg/dL



【入院後経過】入院時、発熱、頻呼吸、倦怠感、腹痛、下痢を認め、全身状態不良であった。胸部レントゲン写真では、左肺野に新たな病変を認めた(Fig1-B)。LPV/RTVの投与を検討したが下痢の増悪が危惧され、HCQ400mg/日を4月2日から開始した。胸部レントゲン所見(Fig1-C,D)はやや改善するも、発熱と消化器症状が悪化し、ウイルス血症や腸炎が病態として疑われた。HCQは下痢の増悪、また薬剤自体の効果が乏しいため4月4日に中止した。シクレソニド（以後CIC）を考慮したが肺病変は改善傾向であり、吸入ではなくLPV/RTV800mg/200mgの内服に変更、しかし消化器症状が増悪し4月5日中止した。翌4月6日全身状態が悪化し、酸素投与が必要となった。39℃台の発熱の持続と1日20回程度の水様性下痢を認めることから、4月7日胸腹部CT検査を行った。肺野に新たなすりガラス影を認め、腹部は小腸と大腸に液体貯留と小腸ガスの軽度貯留を認め腸炎が示唆された(Fig3)。臨床所見、炎症所見の増悪、急性腎障害の併発から重症例と判断し、4月7日よりファビピラビルを開始した。投与開始24時間後の4月8日には解熱傾向を認め、酸素投与も中止、消化器症状も著明に改善した。既往にある喘息症状が出現したことから、4月8日からCICの吸入を行った。4月11日に鼻咽頭ぬぐい液のPCRを提出し陰性であった。なおHCQ、LPV/RTV、ファビピラビルの適応外使用に関しては院内倫理委員会の承認と本人の同意を得て使用した。

Fig3 4月7日 胸腹部CT



考 察

本症例では、入院後胸部レントゲン所見は改善傾向を示したが、発熱と消化器症状の増悪がみられた。下痢は薬剤による影響も考えられたが、薬剤の変更や中止後も遷延した。

全身症状としての反応性の下痢としては程度が重く、新型コロナウイルスによる腸炎の合併と考えられた。ファビピラビル投与により速やかに下痢症状の消失を認めた。

新型コロナウイルス感染症による症状は、発熱(94%)、咳嗽(79%)、筋肉痛(15%)、倦怠感(23%)と報告があり、下痢は5%程度されている¹⁾。下痢症状に関しては、報告により頻度に差が認められており、Huangらの41例の報告では3%²⁾、Chanらの6例の報告では33%³⁾、Chenらの99例の報告では2%⁴⁾と報告されている。

消化器症状を生じる原因の 1 つとして、新型コロナウイルスの結合タンパクは、ACE2 であることが報告されており、ACE2 は小腸に多く発現していることが明らかとなっている^{5) 6)}。新型コロナウイルスの小腸への親和性は高いと考えられる。実際に、SARS-CoV も ACE2 に結合し細胞内へ侵入するが、SARS 患者のうち、20-25%で下痢が認められたとの報告がある⁷⁾。

自験例の経過を踏まえると新型コロナウイルス感染症は症状により薬剤の選択が治療効果に影響する可能性があり、腸炎症状のある時の治療法に示唆的な症例であった。

文 献

- 1) Zhou F, Ye T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- 3) Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–23.
- 4) Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
- 5) Zhou PYX, Wang X, Hu B, *et al.* Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* 2020.
- 6) Liang W, Feng Z, Rao S, *et al.* Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;0:1–3.
- 7) Wang C, Horby PW, Hayden FG, *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470–3.