

## 症 例

### COVID-19 の治療にロピナビル・リトナビルを使用し不良な転帰をきたした 3 例

1)名古屋市立東部医療センター 脳神経内科,

2)同 感染症科 3)同 呼吸器内科 4)同 循環器内科

中村 宜隆 1) 長谷川千尋 2) 前田 浩義 3) 蓮尾 隆博 4)

## 緒 言

COVID-19 の治療にはロピナビル・リトナビル<sup>1)</sup>, ファビピラビル<sup>2)</sup>, クロロキン<sup>3)</sup>, シクレソニド<sup>4)</sup>などによる抗ウイルス療法が提案されているが, その効果にはいまだ不明な点が多い. ロピナビル・リトナビルについては SARS-CoV に対して *in vitro*での抗ウイルス作用が報告されており, COVID-19 に対しての治療薬として広く使われ有効であったという報告もいくつかなされたが, 中国で行われた 199 人の RCT では無効であるという報告も出された<sup>5)</sup>. 当院ではこれまでに 41 例の COVID-19 の治療を行っているが, ロピナビル・リトナビル使用した 3 例はいずれも不良な転機をたどっており, その 3 例の経過について報告する.

## 症 例

症例 1 : 80 歳代の男性.

主訴 : 発熱.

現病歴 : COVID-19 陽性患者が利用しているジムに連日通っていた. X 日に 38°C 台の発熱があり, その後も発熱が続くため, X+3 日に当院帰国者・接触者外を受診した. 来院時は体温 39.6°C, 血圧 136/85 mmHg, 脈拍 93 回/分, SpO<sub>2</sub> 97 %で, 呼吸困難の訴えはなく全身状態は良好であった. 胸部 CT で両側全肺野にびまん性のすりガラス影を認め, COVID-19 疑いで同日入院となった (Fig. 1). 入院時の血液検査で TP, Alb が低値で CRP が上昇していた. LDH は基準値内でリンパ球は 672/ $\mu$ L であった (Table. 1). X+4 日に PCR 検査陽性となった. 細菌による混合感染の可能性を考慮し CEX を使用したが, 38 度台の発熱が続き, X+6 に急激に SpO<sub>2</sub> が低下したため, 酸素の投与を開始し, 抗菌薬を SBT/ABPC に変更した. X+7 日よりロピナビル・リトナビルを開始したが状

態は改善せず X+8 日に ICU に転出し気管内挿管となった. ICU 入室後もロピナビル・リトナビルを継続投与したが, 血中酸素飽和度は改善せず ECMO の適応と考えられた. ECMO-NET にコンサルトし当院で ECMO 導入後に転院となったが, X+33 日に死亡した.

Fig. 1 入院時胸部 CT

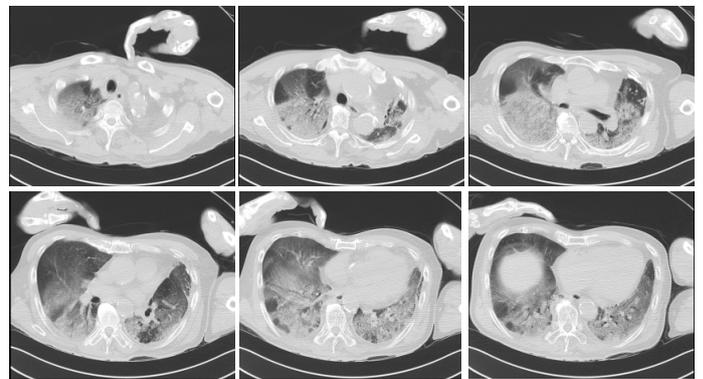


Table 1 入院時検査所見

WBC	4,200 / $\mu$ L	TP	6.5 g/dL
Neutro	78.0 %	Alb	3.3 g/dL
Lymph	9.0 %	BUN	14.2 mg/dL
Mono	11.2 %	Cre	0.96 mg/dL
RBC	420 $\times 10^4/\mu$ L	AST	46 U/L
Hb	13.4 g/dL	ALT	18 U/L
PLT	13.5 $\times 10^4/\mu$ L	LDH	502 U/L
PT-INR	1.09	ALP	189 U/L
APTT	36.2 sec	$\gamma$ -GTP	35 U/L
Fib	398 mg/dL	T-bil	0.7 mg/dL
D-dimmer	1.7 $\mu$ g/mL	Na	141 mEq/L
		K	4 mEq/L
		Cl	105 mEq/L
		CRP	7 mg/dL

症例 2 : 60 歳代の男性.

主訴 : 発熱.

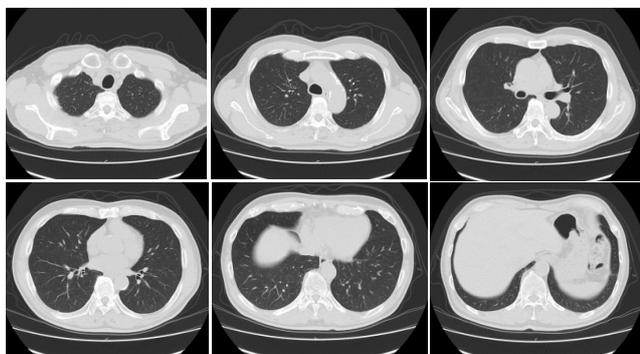
現病歴 : COVID-19 陽性患者が利用しているジムに通っていた. Y 日に 37.4°C の発熱があり, 翌日に 38.6°C まで上昇した. 近医の帰国者接触者外来を受診し PCR 検査が陽性となり, Y+3 日に当院に入院とな

った。入院時は発熱以外の症状はなく、また血液検査で LDH、リンパ球数は基準値内で (Table. 2)、胸部 CT で肺炎像が指摘できなかったことから (Fig. 2)、抗ウイルス剤は投与せず経過観察した。Y+7 日目の血液検査で LDH および CRP が上昇し、胸部レントゲン検査で新たな肺炎像を認めたことから、同日ロピナビル・リトナビルを開始した。血中酸素飽和度の低下に伴い、Y+8 日には酸素投与が必要となった。その後も状態は改善せず X+12 日には人工呼吸器の適応となり ICU 管理となった。Y+13 日よりファビピラビルに変更した。白血球が好中球優位に徐々に上昇していたことから、SBT/ABPC や TAZ/PIPC などの抗生剤も併用し状態は安定した。Y+21 日には LDH が peak out したため、Y+25 日に気管切開を行った。その後、呼吸状態は経時的に改善し、X+28 日に人工呼吸器を離脱した。Y+30 日に ICU 退室。Y+40 日に PCR が陰性化した。

Table 2 入院時血液検査

WBC	4,090 / $\mu$ L	TP	7.0 g/dL
Neutro	69.0 %	Alb	3.8 g/dL
Lymph	25.0 %	BUN	13.0 mg/dL
Mono	6.0 %	Cre	0.92 mg/dL
RBC	486 $\times 10^4/\mu$ L	AST	25 U/L
		ALT	18 U/L
		LDH	186 U/L
		ALP	159 U/L
		$\gamma$ -GTP	17 U/L
		T-bil	0.7 mg/dL
		Na	132 mEq/L
		K	4.2 mEq/L
		Cl	96 mEq/L
		CRP	1.8 mg/dL

Fig. 2 入院時胸部 CT



症例 3 : 70 歳代の女性。

主訴 : 発熱。

現病歴 : COVID-19 陽性患者が利用しているジムを利用していた。Z 日に頭痛、Z+2 日から発熱、Z+3 日から下痢を自覚し、当院感染症外来を受診した。胸部 CT で両側肺にすりガラス影を認め (Fig. 3)、COVID-19 が疑われ隔離目的に入院となった。外来受診時に行った初回 PCR 検査は陰性であったが、入院後も発熱が続き血中酸素飽和度低下したため、Z+8 日に PCR の再検査を行ったところ陽性となった。血液検査で LDH が増加しリンパ球が減少したため (Table 3)、ロピナビル・リトナビルを開始した。しかし血中酸素飽和度は改善せず Z+11 日には人工呼吸器の適応となり ICU に転出した。

呼吸状態が急激に悪化していることから、ECMO が必要となる可能性が高いと判断して転院となった。転院後の抗ウイルス薬はレムデシビル点滴に変更となった。呼吸状態が安定したため気管切開を行い、人工呼吸器から離脱できた。

Fig. 3 入院時胸部 CT

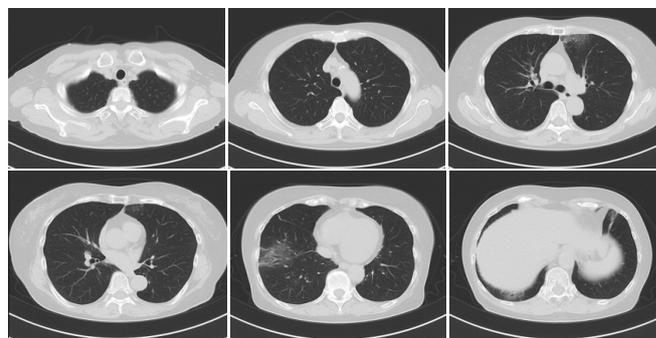


Table 3 入院時血液検査

WBC	4,720 / $\mu$ L	TP	7.8 g/dL
Neutro	80.0 %	Alb	4.5 g/dL
Lymph	16.0 %	BUN	10.5 mg/dL
Mono	3.0 %	Cre	0.58 mg/dL
RBC	446 $\times 10^4/\mu$ L	AST	25 U/L
Hb	13.9 g/dL	ALT	15 U/L
PLT	21.2 $\times 10^4/\mu$ L	LDH	213 U/L
		ALP	167 U/L
		$\gamma$ -GTP	45 U/L
		T-bil	0.6 mg/dL
		Na	138 mEq/L
		K	3.6 mEq/L
		Cl	102 mEq/L
		CRP	3.2 mg/dL

## 考 察

当院でロピナビル・リトナビルを投与したが経過が不良であった 3 症例は 60-80 歳代と高齢ではあるものの、いずれの症例もジムに通うほど ADL は保たれていた。悪化をきたすリスク因子としては症例 1 で高血圧、症例 2 でコントロールが良好な糖尿病があるのみであった。ロピナビル・リトナビルは発症 7-8 日目と比較的早期に開始しており、薬剤開始時の検査所見ではいずれも LDH は軽度上昇し胸部レントゲンで肺炎像が見られた。症例 3 は血中酸素濃度が低下し経鼻で酸素 3ℓ/min を使用していたが、その他の症例で酸素投与は必要とされなかった。経過中すべての症例で 5 日以内に人工呼吸が必要となり、ロピナビル・リトナビルの使用では短期的な効果は期待できず、症状が悪化しつつある症例ではロピナビル・リトナビル単剤での治療は困難であると考えられた。しかし、本症例では急激な悪化を止めることができず、そのほかの薬剤を使用しているため判断が困難ではあるが、3 例中 2 例は最終的には抜管に至ることができしており、ロピナビル・リトナビル使用後の症状の改善は緩徐であるという既報告を考慮すると、ロピナビル・リトナビルが遅効性に作用した可能性はあると考えられる。

ロピナビル・リトナビルは HIV 治療薬として開発されたプロテアーゼ阻害薬であり、SARS-CoV に対して *in vitro* で抗ウイルス作用を認めたことから、SARS-CoV-2 に対してもその効果が期待され現在臨床試験として投与されており、有効であったという報告が散見される。また、中国で行われた 199 人の RCT では標準治療群と比較して症状改善までの期間に差はなかったとされたが、同報告では有意差はないものの、ロピナビル・リトナビル投与群で ICU 滞在期間や退院までの日数の短縮が見られている。症例数が少なく、また既報告と比べても重症例で使用していることから判断は困難であるが、本薬剤の投与の適応と有効性に関しては今後の症例の蓄積が期待される所である。

## まとめ

ロピナビル・リトナビルは急激に症状の悪化をきたす症例においては効果が不十分または効果の発現までに時間がかかるために症状の悪化を止められていない可能性がある。重症化前のできるだけ早期に投与を行うことで効果がえられるかもしれない。

## 文 献

- 1) C M Chu, *et al.* Role of lopinavir / ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Doi: 10.1136/thrax.2003.012658
- 2) Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study/ Engineering 6 (2020)
- 3) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Feb 19. DOI: 10.5582/bst.2020.01047
- 4) 症例報告：COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例
- 5) A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19/ NEJM. March 18, 2020