

## 症 例

### COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン及びアジスロマイシンを併用し 良好な結果が得られた 1 例

<sup>1)</sup>千鳥橋病院 感染対策チーム    <sup>2)</sup>同 感染症科    <sup>3)</sup>同 総合内科

<sup>4)</sup>同 感染対策室    <sup>5)</sup>福岡医療団 法人看護部

八板謙一郎 <sup>1)2)</sup>    竹内 宏樹 <sup>1)3)</sup>    山中 麻衣 <sup>1)4)</sup>    灘吉 幸子 <sup>1)5)</sup>    山本 一視 <sup>3)</sup>

#### 序 文

新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19）が世界中で猛威を振るっており、その治療候補薬については本邦でも様々試みられている。治療候補薬の開始基準として「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方・第 1 版」での「抗ウイルス薬を検討する患者」の項目では、50 歳以上・基礎疾患を持つ症例で酸素投与が必要となった患者、また年齢問わず呼吸不全が悪化傾向にある患者とされている。

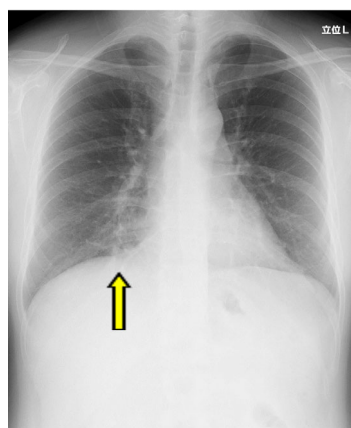
本症例は酸素投与は必要なかったものの、遷延する発熱・下痢と全身倦怠感、また入院中の肺炎像悪化を認めため、病勢の制御を期待してヒドロキシクロロキン及びアジスロマイシンを併用し軽快した。今後の COVID-19 診療の一助となることを期待してここに報告する。またヒドロキシクロロキンの適応外使用（倫理委員会承認番号：CH-2020-05）と症例報告について本人より文書での同意を得ている。

身体所見（入院時）：血圧 129/82mmHg 脈拍 103 回/分 体温 38.7℃ SpO<sub>2</sub> 93-96% (Room air) 診察時は倦怠感著明であり、ベッド上で臥床している状態 眼結膜充血なし 頸部リンパ節腫脹なし 心雑音なし 肺雑音なし 腹部圧痛なし 四肢浮腫なし 皮疹なし

検体検査（入院時）：TP 7.3 g/dL, Alb 4.3 g/dL, AST 28 U/L, ALT 44 U/L, LDH 169 U/L, Glu 99 mg/dL, BUN 9.6 mg/dL, Cre 0.84 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 98 mEq/L, CRP 0.69 mg/dL, WBC 4,750/μL (Neu 64.6 %, Ly 25.1%, Eosino 0.2 %, Baso 0.4 %, Mono 9.7 %), RBC 4.79×10<sup>6</sup>/μL, Hb 14.6 g/dL, Ht 42.3 %, Plt 26.6×10<sup>4</sup>/μL, D-dimer 0.5 μg/mL, マイコプラズマ(PA)×40, 尿中肺炎球菌抗原陰性, 尿中レジオネラ抗原陰性

画像検査（入院時）：Fig.1, Fig.2a,b に示す。

Fig.1 胸部単純 X 線写真（入院時）



右肺野に小さな浸潤影（矢印）

#### 症 例

症例：30 代男性

既往歴：脂質異常症、小児期に髄膜炎

喫煙歴：1 日 10 本×15 年

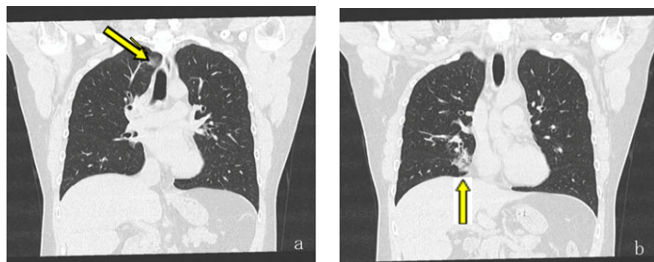
飲酒歴：機会飲酒

海外渡航歴、国内旅行歴：直近のものなし

主訴：発熱、全身倦怠感、咳嗽、下痢

現病歴：入院 11 日前から咳嗽と喀痰を自覚。入院 3 日前に同症状で当院併設診療所受診、吸入ステロイド薬などを処方された。しかし入院前日から 38℃台の発熱、全身倦怠感、咽頭痛、下痢が出現。入院日に発熱、全身倦怠感、咳嗽、下痢を認めため、本人が COVID-19 を危惧し、当院併設診療所再受診。同日当院入院となった。

Fig.2a,b. 胸部単純 CT 写真 (入院時)

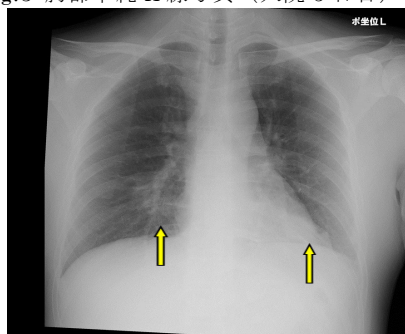


右肺野に 2 カ所のすりガラス影 (矢印)

微生物学的検査 (入院時) : 血液培養陰性 (ただし初回アジスロマイシン内服後採取)

臨床経過 : 画像検査 (Fig.1, Fig.2a,b) から、市中肺炎と考えられた。当初、全身倦怠感が強いのが印象的であった。COVID-19 を含むウイルス性肺炎も鑑別疾患に挙げて、保健所に相談。鼻咽頭ぬぐい液で SARS-CoV-2 の PCR 検査施行の方針となった。セフトリアキソン 1g/日とアジスロマイシン 500mg/日で治療開始したが、入院翌日に SARS-CoV-2 陽性と判明。入院 3 日目より下痢を発症したものの、*Clostridioides difficile* 毒素/抗原検査で陰性を確認。入院 5 日目、酸素投与は必要なかったものの (SpO<sub>2</sub> 96% (room air))、全身倦怠感も未だ強く解熱もみず、また両側下肺野に病変 (Fig.3) を認めた。

Fig.3 胸部単純 X 線写真 (入院 5 日目)

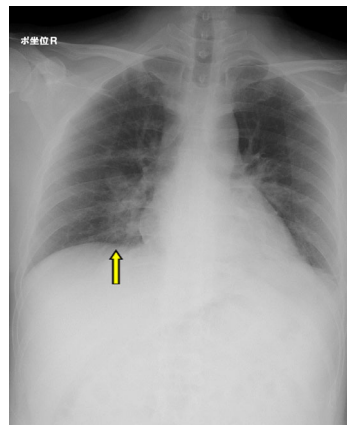


左右の肺野に病変 (矢印)

さらなる病勢の悪化を防ぐ目的でヒドロキシクロロキン 400mg/日を開始。同日より四肢に膨隆疹を認めたが、本人と相談の上、対症療法としてフェキソフェナジンを処方、皮疹は改善した。また、入院 7 日目にアジスロマイシンをもう 1 コース (3 日間) 追加、下痢症に対して整腸剤を処方した。入院 8 日目より

ようやく解熱し、全身倦怠感も改善をみた。ただ、この日の血液検査では LDH 314 U/L, CRP 2.12 mg/dL, ferritin 358 ng/mL と軽度悪化を認めており、また右肺野の浸潤影の増強をみたため (Fig.4)、当初の予定通りヒドロキシクロロキンは 10 日間投与の方針とした。

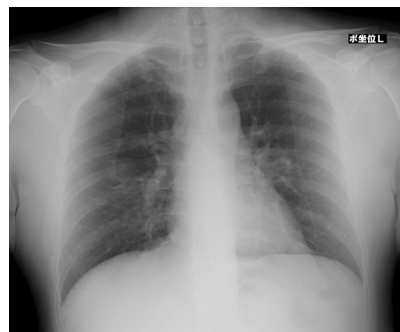
Fig.4 胸部単純 X 線写真 (入院 8 日目)



右肺炎像の悪化 (矢印)

その後、発熱や酸素化も改善 (入院 14 日目 SpO<sub>2</sub> 98% (room air))、肺炎像も軽快した (Fig.5)。

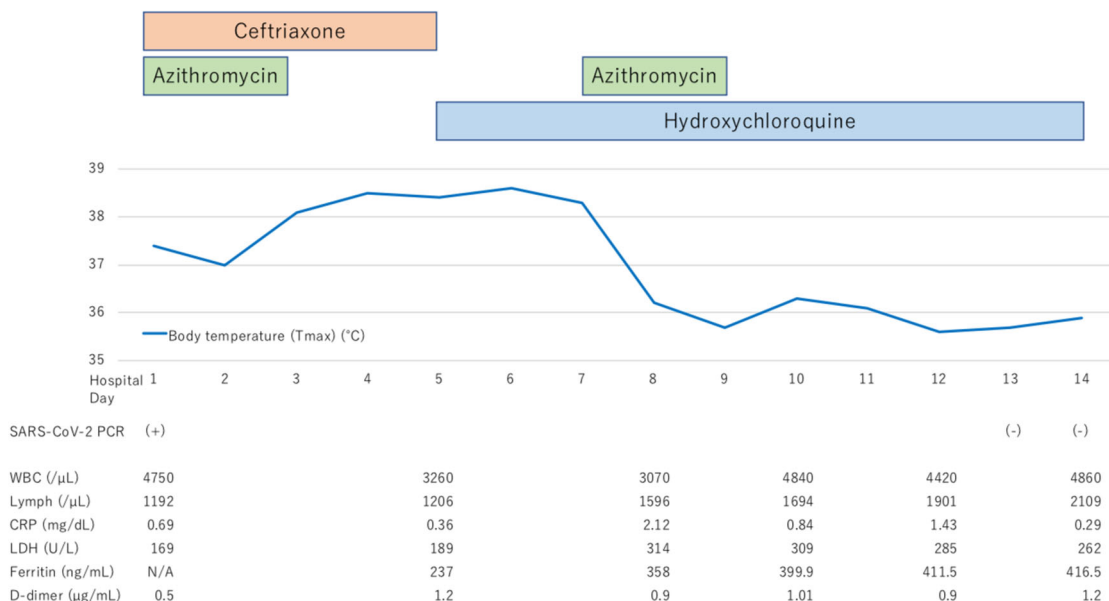
Fig.5 胸部単純 X 線写真 (入院 14 日目)



肺炎像改善

下痢についても経過中に徐々に水様便から泥状便・軟便へ改善をみた。薬剤性と思われる肝酵素上昇 (入院 14 日目 AST 75 U/L, ALT 129 U/L) を認めたため、外来フォロー予定である。臨床経過を Fig.6 に示す。

Fig.6 臨床経過



### 考 察

COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン及びアジスロマイシンを併用し軽快した症例を経験した。ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデスに免疫調整剤として適応のある薬剤であり、昨今ではクロロキンの COVID-19 に対する抗ウイルス作用<sup>1)</sup>が有効ではないかとも期待されている。

感染症学会ウェブサイトへ投稿されている症例の中では既に使用経験が報告されており<sup>2-7)</sup>、様々な結果がみられている。小川らは *in vivo*、*in vitro* 共に有効性を示したという理由でヒドロキシクロロキンをメインとしたプロトコルを組んで紹介している<sup>4)</sup>。我々もヒドロキシクロロキンを治療のキードラッグと考え、更に呼吸器学会の文献<sup>8)</sup>でも紹介された論文<sup>9)</sup>を元にアジスロマイシンとの併用を行なった。しかし先日公開された米国感染症学会ガイドライン<sup>10)</sup>ではヒドロキシクロロキン/クロロキン(±アジスロマイシン)は COVID-19 治療薬としては、臨床試験中でのみ使用を推奨と提示されており、また QT 延長などの有害事象についても注意が促されている。

今回の症例では SpO<sub>2</sub> の低下はあったものの酸素需要がなかったことから、治療候補薬を開始するか否かで悩むところであった。しかし倉島らの報告<sup>11)</sup>では下痢は重症化のリスクとされており、また発熱・全身倦怠感も遷延していたことや肺病変の増悪を認めたことなどより、治療を開始することとした。最終的

には COVID-19 肺炎の自然経過を見ていた可能性はあるが、本症例では幸いなことに良好な結果が得られた。今後も治療候補薬の有用性・治療開始のタイミングについての慎重な検証のために、症例集積を行う必要があると考えられる。

### 謝 辞

未知の感染症に対して、治療・ケア・感染管理に献身的に従事していただきありがとうございますスタッフの皆様に心より感謝します。

利益相反自己申告：開示すべき利益相反にある企業などはありません。

### 文 献

- 1)Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-271.
- 2)南 順也, 肥山 和俊 長崎 洋司, 他. COVID-19 を来した血液透析患者に対してヒドロキシクロロキンを投与した一例. <[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200310\\_2.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310_2.pdf)>

3)ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例.

<[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200312\\_5.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200312_5.pdf)>

4)小川 吉彦, 吉原 真吾, 長田 俊彦, 他. 複数回の PCR 検査で陰性であった COVID-19 肺炎の濃厚接触者と同居の 83 歳女性と当院の治療プロトコルに関して.

<[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200409\\_2.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200409_2.pdf)>

5)山本 千恵, 澤田 凌, 二村 俊, 他. 急性呼吸窮迫症候群を発症し、救命に成功した COVID-19 の一例.

<[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200415\\_4.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200415_4.pdf)>

6)大庭 好弘, 筒井 健介, 吉川 晃司, 他. 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.

[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200415\\_7.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200415_7.pdf)

7)大谷 弘, 細谷 輝美, 木戸 裕勝, 他. シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与に免疫調整薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩を使用した SARS-CoV-2 肺炎の 1 例

<[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200406\\_2.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200406_2.pdf)>

8)迎 寛. COVID-19 に対するヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン併用の有用性について.

<[https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/information/20200325COVID-19\\_\\_\\_\\_\\_AZM\\_\\_\\_\\_.pdf](https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/information/20200325COVID-19_____AZM____.pdf)>

9)Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al.*

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949.(in press)

10)Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al.*

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection.

< <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>>

11)倉島 一喜, 鍵山 奈保, 石黒 卓, 他. 新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討.

<[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19\\_casereport\\_200331\\_1.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019nov/covid19_casereport_200331_1.pdf)>