

症 例

関節リウマチでイグマチモドを内服中に
新型コロナウイルス感染症に罹患し、シクレソニドの吸入を行い
症状が軽快した後もウイルス排泄が遷延した 1 例

¹⁾東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

²⁾東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク 寄附講座

³⁾東北大学病院感染管理室 ⁴⁾仙台画像検診クリニック

馬場 啓聡^{1,2)} 金森 肇^{1,2,3)} 大島 謙吾^{1,2)}
清家 一生¹⁾ 菅谷 (新妻) 郁未¹⁾ 武井健太郎¹⁾
佐藤由紀夫^{1,4)} 徳田 浩一^{1,2,3)} 青柳 哲史^{1,2)}

緒 言

全世界規模で広がりを見せる新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) であるが、免疫調整/抑制作用のある疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) 投与下の患者における COVID-19 に関する検討はいまだ少ない。今回我々は、関節リウマチでイグマチモド内服中に COVID-19 に罹患し、ウイルス排泄が遷延した 1 例を経験したため報告する。

症 例

40 歳代 女性

【主訴】発熱、咳、全身倦怠感、味覚・嗅覚障害

【既往歴】関節リウマチ、うつ病

【内服薬】イグマチモド 25mg 1錠 1日2回、セレコックス 100mg 1錠 1日2回、ラベプラゾール 10mg 1錠 1日1回、デュロキセチン 20mg 1カプセル 1日1回、オロパタジン 5mg 1錠 1日2回、プレドニゾロン 1回10mg 疼痛時頓用

【生活歴】喫煙歴：なし 飲酒歴：なし

【現病歴】SARS-CoV-2 陽性パートナーと二人で同居していた方。パートナーは仕事で仙台・東京間を毎日行き来していた。パートナーとは入院 13 日前まで同居していたが、パートナーに咳嗽が出現したため以後パートナーとの接触は控えていた。本人は普段ほとんど家から外へ出かけることはなく、パートナー以外のひととの濃厚接触はなかった。患者本人は入院 5 日前から最高 38.0℃台の発熱と咳・痰、味覚・嗅覚障害 (におい・味がわからない) が出現し、自宅で様子を

見ていた。しかし、入院前日にパートナーの SARS-CoV-2 陽性が判明したため、本人も PCR 検査を受けたところ陽性であり、COVID-19 の診断で当院入院となった。

【入院時現症】身長 161 cm、体重 76 kg、Body Mass Index (BMI) 29、意識清明、体温 36.9℃、血圧 109/69 mmHg、脈拍 95 回 (整)、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 96% (室内気)、眼瞼結膜の蒼白・黄染なし、心音整、心雑音聴取せず、両背側下肺野に吸気時に Fine crackles を聴取した。

【血液検査】WBC 3,600/μL、好中球 2,820/μL、リンパ球 600/μL、RBC 386×10⁴/μL、Hb 11.6 g/dL、Ht 34.0%、PLT 12.6 万/μL、T-Bil 0.4 mg/dL、GOT 19 IU/L、GPT 9 IU/L、LDH 202 IU/L、γ-GTP 21 IU/L、BUN 7 mg/dL、Cr 0.60 mg/dL、CPK 59 IU/L、PT 97.0%、APTT 38.1 秒、血沈 59 mm/h、CRP 11.19 mg/dL、PCT 0.03 ng/mL、フェリチン 50.2 ng/mL、可溶性 IL-2 レセプター 663 IU/mL

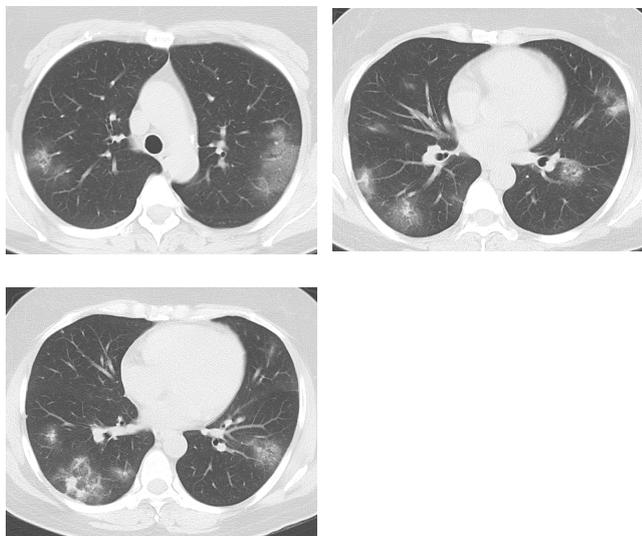
【画像検査】胸部レントゲン：左肺野外側と右中葉外側の透過性低下を認めた (Fig.1)。

Fig.1 入院時胸部レントゲン画像



胸部 CT:両肺各葉に斑状のすりガラス陰影や浸潤影、及び両者が混在した濃度上昇域を認めた (Fig.2)。

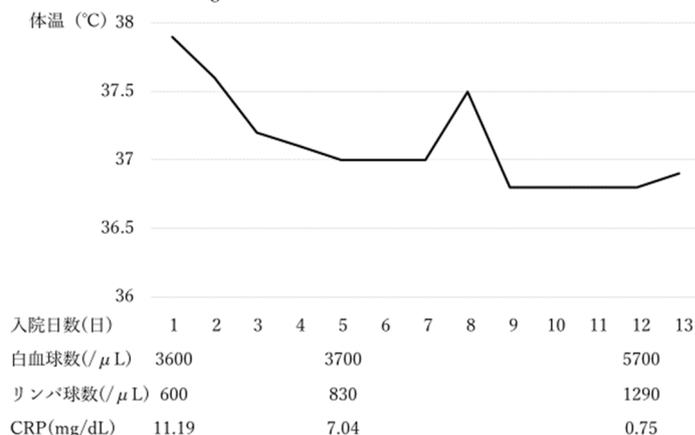
Fig. 2 入院時胸部 CT 画像



【入院後経過】入院時よりシクレソニド 1 回 400 μ g、1 日 2 回の吸入を開始した。イグラチモドは同量で内服を継続とした。入院 2 日目まで 37.5 $^{\circ}$ C 以上の発熱を認めたが、入院 3 日目以降は体温 37.0 $^{\circ}$ C 前後で推移した (Fig.3)。咳嗽は入院 2 日目に、喀痰は入院 3 日目にほぼ消失した。入院後に時々、労作時・安静時の呼吸困難感の訴えがあったが、入院 3 日目以降は消失した。味覚・嗅覚障害は入院 5 日目まで持続したがその後消失した。

入院 12 日目に撮影した胸部レントゲンでは両下肺野の陰影は消失していた。血液検査でリンパ球は 1,290/ μ L、CRP は 0.75 mg/dL に改善していた。当院は COVID-19 重症例の受け入れ施設であり、症状が軽快し今後の重症化の可能性が低いと判断されたため、入院 13 日目に近医へ転院となった。症状の消失に伴い、シクレソニドは転院翌日まで計 14 日間投与を行い終了とした。転院後症状の再燃は認めなかったものの、転院 10 日後 (発症 27 日後) まで SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性は続き、転院 13・14 日後 (発症 30・31 日後) の PCR 検査陰性確認をもって退院となった。

Figure 3. 入院後の体温・血液検査結果の推移



考 察

関節リウマチでイグラチモド内服中に COVID-19 に罹患した一例を経験した。これまでの報告から、COVID-19 の重症化因子として、高齢者・糖尿病・高血圧・慢性呼吸器疾患などが指摘されているが、リウマチ・膠原病については検討が少なくそのリスクは明らかでない¹⁾。現在、COVID-19 Global Rheumatology Alliance ではリウマチ性疾患における COVID-19 の患者レジストリが行われており、臨床的な知見の蓄積が待たれる²⁾。イグラチモドは疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) のうち、古典的合成 DMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: csDMARDs) と呼ばれる薬剤の一つであり、DMARDs としての作用の観点からは免疫調整剤に分類される。これまでのところ、免疫調整作用を持つ DMARDs であるヒドロキシクロロキンやサルファ剤、金製剤、及び免疫抑制作用を持つ DMARDs であるメトトレキサートやシクロスポリン、アザチオプリンなどの薬剤による、重症急性呼吸器症候群 (Severe acute respiratory syndrome: SARS) や中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome: MERS) をはじめとした感染症に対する罹患リスクや重症化リスクの上昇は報告されていない³⁻⁵⁾。しかし、日本リウマチ学会では、DMARDs を含む免疫抑制剤はその機序的に感染症の重症化リスクを高める懸念があるため、患者に感染兆候を認めた場合に、原疾患の再燃・増悪の危険性を踏まえた上で、減量や投与の延期を慎重に検討することとしている

6)。一方、COVID-19 症例の重症化に IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカイン過剰産生の関与が指摘されているが⁷⁾、本症例においても軽度であるが血中可溶性 IL-2 レセプターの上昇を認めた。イグラチモドは IL-6 や TNF- α の産生を抑制する⁸⁾。そのため本症例においては、イグラチモドの減量による病状の悪化を懸念し、同量で継続し良好な経過を得た。COVID-19 症例におけるイグラチモドをはじめとした DMARDs の投与方法については今後の検討が必要である。

シクレソニドは気管支喘息治療用吸入ステロイド薬であるが、*in vitro* で SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を有することや、症例報告で感染早期～中期の投与によるウイルスの早期陰性化や重症肺炎への進展防止効果が示唆されている⁹⁾。本症例ではシクレソニドの吸入を行い、症状の改善が得られたが、自然経過での軽快である可能性も否定できない。シクレソニドは加圧定量噴霧式吸入器 (pressurized Metered Dose Inhaler : pMDI) 製剤であり、薬剤噴霧動作と吸気と同調が困難である場合、肺内への薬剤到着率が減少し治療効果が不十分となる可能性が指摘されているが¹⁰⁾、本症例では看護師の吸入指導によって吸入補助器具を使用することなくシクレソニドを吸入することが可能であった。

COVID-19 症例におけるウイルス排泄期間の中央値は発症後 17 日 (IQR: 13-22) との報告があるが¹¹⁾、本症例では発症後 27 日まで PCR 検査での SARS-CoV-2 陽性が続いた。SARS-CoV-2 のウイルス排泄が遷延する因子として、男性・高齢者・重症例・高血圧患者及びステロイド使用患者が指摘されているが¹¹⁾、イグラチモドをはじめとした DMARDs の使用やシクレソニドの吸入がウイルス排泄にどのように影響するかについては不明である。一方、DMARDs とステロイドの併用は重症感染症のリスクを上昇させることが知られており¹²⁾、本症例においてイグラチモドとステロイド剤であるシクレソニドの併用がウイルス排泄の遷延に作用した可能性は否定できない。また、本症例は他に濃厚接触者がいないことから SARS-CoV-2 陽性パートナーから感染したものと考えられるが、パートナーと患者とはパートナーに症状が出現して以降は、接触していないため、潜伏期間中

の感染と考えられる。SARS-CoV-2 の潜伏期の感染の可能性については少ないながらも既に報告がある^{13, 14)}。このように、潜伏期間中も感染の可能性があり、症状消失後も長期にウイルスを排泄する例が存在することが、SARS-CoV-2 の制御を困難にさせる一因と考えられ、注意が必要と思われた。

結 語

関節リウマチでイグラチモド内服中に COVID-19 に罹患した症例に対し、シクレソニドを投与し臨床経過は良好であったが、症状消失後もウイルス排泄が長期に及んだ一例を経験した。COVID-19 罹患後の DMARDs の投与方法、シクレソニドの COVID-19 に対する治療効果、更に DMARDs やシクレソニドがウイルス排泄に与える影響などいずれも現時点で不明な点が多く、今後更なる検討が必要と思われた。

文 献

- 1) Monti S, *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi: 10.1036/annrheumdis-2020-217424.
- 2) Robinson PC, *et al.* The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol.* 2020. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0.
- 3) D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2020. doi:10.1002/lt.25756.
- 4) Hui DS, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:217-27.

- 5)Lacaille D, *et al.* Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1074-81.
- 6)日本リウマチ学会. COVID-19 への対応について.
<https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19/> (Accessed 16 April 2020)
- 7)Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* doi:10.1172/JCI137647.
- 8)Aikawa Y, *et al.* An anti-rheumatic agent T-614 inhibits NF-kappaB activation in LPS- and TNF-alpha-stimulated THP-1 cells without interfering with IkappaBalpha degradation. *Inflamm Res.* 2002;51:188-94.
- 9)岩淵敬介, 他. 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.
www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf (Accessed 16 April 2020)
- 10)渡邊琢朗, 他. 定量噴霧式吸入器 (pMDI) における吸気タイミング評価システムの研究開発. *医機学.* 2014;84:7-13.
- 11)Xu K, *et al.* Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Diseases.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa351.
- 12)橋本篤, 他. 関節リウマチ患者における重症感染症リスク因子の検討. *Jpn J Clin Immunol.* 2015;38:109-15
- 13)Nishiura H, *et al.* Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020;93:284-6.
- 14)Li Q, *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207.