

症 例

アジスロマイシン投与後のシクレソニド・ヒドロキシクロロキン併用治療で速やかにウイルス陰性化を実現した 1 例

横浜市立市民病院

佐々木裕明 堀内 弘司 宮田 順之 吉村 幸浩 立川 夏夫

序 文

2019 年末に中国武漢市より発生が報告された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、世界中で感染が拡大しており、治療法の確立が急務である。我々は、肺野に広範な陰影を伴う COVID-19 の症例に、シクレソニド吸入とヒドロキシクロロキン内服の 2 剤併用治療を行い、速やかな臨床症状の軽快とウイルスの陰性化を認めた症例を経験した。これら種々の治療を行なった症例の全国的な集積が COVID-19 の治療法の確立に不可欠であると考えたため、本症例の経過を報告する。

症 例

症例は 71 歳の日本人男性。2020 年 2 月下旬にエジプトへ観光旅行に行き、ナイル川でのクルージング等に参加した。エジプト入国 4 日後に乾性咳嗽が出現した。発症 2 日後に帰国し、発症 5 日後に倦怠感と 38.5°C の発熱が出現した (発症日)。次第に倦怠感と乾性咳嗽が増悪傾向となったため、発症 11 日後に近くの診療所を受診し、肺炎の診断でトスフロキサシンを処方された。しかし発症 12 日後になっても咳嗽と倦怠感は増悪したため、他院へ紹介入院した。同院では COVID-19 を疑い、鼻咽頭ぬぐい液で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の PCR 検査を提出した上で、セフトリアキソンとアジスロマイシンによる抗菌薬治療を行なった。発症 14 日後に PCR が陽性であったことが判明し、加療のため当院へ転院した。既往歴としては、64 歳で前立腺癌に対する放射線治療、69 歳で慢性心不全と診断され、大動脈弁狭窄症に対する生体弁置換術と冠動脈ステント留置術を行った。常用薬はアスピリン、クロピドグレル、ネキシウム、ロスバスタチン、フロセミドであった。18 歳から 42 歳までの 20 年間に 1 日 60 本の喫煙歴があっ

たが、その後は禁煙していた。当院転院搬送時、意識清明、体温 36.3 °C、血圧 132/58 mmHg、脈拍 74 回/分、鼻カスラで酸素 1L/分投与下で呼吸数 28 回/分、SpO₂ 95%であった。診察中は乾性咳嗽が激しく、両肺で fine crackles を聴取した。血液検査ではトランスアミナーゼ高値、LDH 高値、CRP 高値、フェリチン高値などを認めた (Table 1)。

Table 1 当院転院日 (発症 14 日後) の検体検査所見

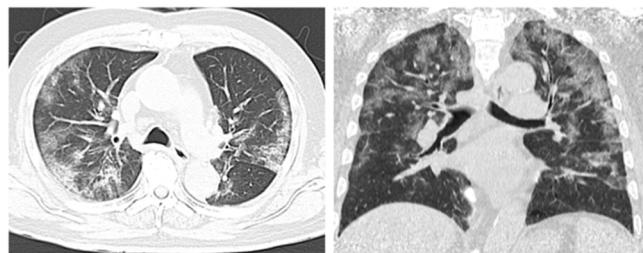
血 算		生化学	
WBC	7,460 / μ L	Glucose	121 mg/dL
Neutrophil	90 %	HbA1c	6.1 %
Lymphocyte	60 %	T-Bil	0.8 mg/dL
Monocyte	3 %	γ -GTP	106 IU/L
Eosinophil	1 %	ALP	645 IU/L
Basophil	0 %	AST	125 IU/L
Hb	14.3 g/dL	ALT	111 IU/L
Ht	41.1 %	LDH	513 IU/L
Platelet	18.2 $\times 10^4/\mu$ L	CK	105 IU/L
凝 固		BNP	166.3 pg/mL
PT%	100	TP	6.5 mg/dL
APTT	38.3 sec	ALB	2.7 mg/dL
Fibrinogen	991 mg/dL	IgG	1,126 mg/dL
FDP	7.4 μ g/mL	IgM	96 mg/dL
D-dimer	1.97 μ g/mL	IgA	319 mg/dL
迅速検査		BUN	13.2 mg/dL
肺炎球菌尿中抗原	陰性	Cr	0.8 mg/dl
レジオネラ尿中抗原	陰性	Na	135 mEq/L
インフルエンザ迅速	陰性	K	3.7 mEq/L
		Cl	102 mEq/L
		Ferritin	1,223.5 ng/mL
		CRP	25.9 mg/dL
		PCT	0.06 ng/mL

胸部 X 線では右上肺野および左中下肺野に末梢側優位にすりガラス影を認めた (Fig 1a)。胸部 CT では、両肺の気管支周囲および胸膜下に斑状のすりガラス影および網状影を認め、一部には牽引性気管支拡張を伴っていた。病変は上葉優位に分布し、肺底部には明らかな陰影を認めなかった (Fig 1b)。

Fig 1a 当院転院日（発症 14 日後）の胸部 X 線所見

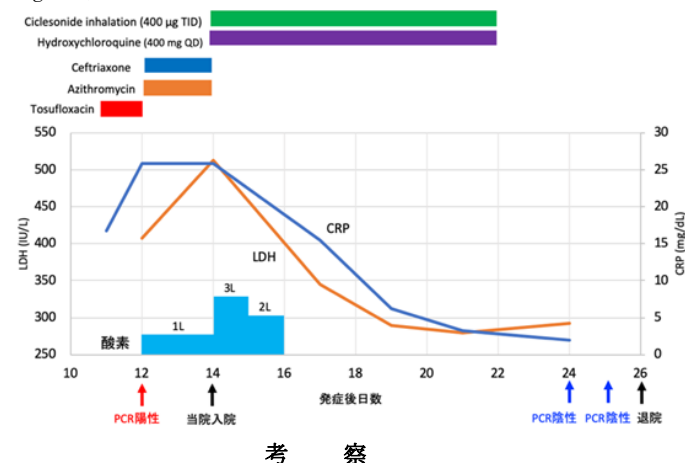


Fig 1b 当院転院日（発症 14 日後）の胸部 CT 画像



高齢であることや基礎疾患の存在から重症化リスクが高いこと、身体所見や検査所見から両肺に強い炎症があると考えられたことから、抗ウイルス療法が望ましいと考え、入院当日より、シクレソニド吸入（1回 400 μ g、1日 3回）およびヒドロキシクロロキン内服（1回 400 mg、1日 1回）を開始した。なお、本治療は当院倫理委員会の承認を受け、患者の同意のもと実施された。入院後は発熱を認めずに経過した。入院翌日（発症 15 日後）に酸素必要量が 3L/分になるまで一過性の呼吸状態の増悪を認めたが、その後は軽快傾向となり、入院 3 日後（発症 17 日後）には呼吸不全は軽快した。その後、乾性咳嗽や倦怠感も改善傾向となり、血液検査上の炎症所見も軽快傾向となったため、上記治療は合計 9 日間で終了した。治療終了後の入院 10 日後および 11 日後（発症 24 日後および 25 日後）に鼻咽頭ぬぐい液を用いた SARS-CoV-2 の PCR 検査を実施したところ陰性であることが確認されたため、入院 12 日後（発症 26 日後）に退院した。退院 5 日後（発症 31 日後）の外来受診時も症状の再燃なく、鼻咽頭ぬぐい液の PCR も陰性であった。

Fig. 2 経過



考 察

COVID-19 の治療薬として複数の候補があり、投与症例の報告が蓄積されつつあるが、本症例は、そのうちの 2 剤を併用することで速やかな臨床症状の軽快とウイルス陰性化を実現した 1 例である。

そのうちの 1 つのシクレソニド吸入薬に関しては、他にも COVID-19 の臨床的な改善が得られた症例が報告されている¹⁾。これは、シクレソニドによる抗ウイルス作用²⁾が寄与している可能性があるのに加えて、抗炎症作用によって、COVID-19 重症化の病態と考えられる過剰サイトカイン³⁾が抑制された可能性がある。これは肺炎治療自体においては望ましい作用であると考えられるが、その一方で、宿主の免疫によるウイルス排除を抑制してしまう恐れも予想される。少なくとも全身ステロイドに関しては、SARS-CoV や MERS-CoV においてはウイルス残存期間を遷延させることが知られており^{4,5)}、COVID-19 に関しても、他に適応がなければ、ステロイド全身投与は推奨されていない⁶⁾。吸入ステロイドに関しては、全身ステロイド投与よりは免疫抑制作用は強くないため、気道免疫におけるウイルス排除に与える影響は明らかではないが、これまで報告されてきたシクレソニド使用例で、臨床的に肺炎が軽快した後も、ウイルス陽性の状態が遷延している例がある。COVID-19 は、無症候性病原体保有者や臨床的に肺炎が軽快した患者でも、比較的長くウイルス陽性期間が持続することが知られている⁷⁾ため評価は難しい。ただ抗ウイルス活性を有するにも関わらず、ウイルスが残存しているのは、気道の免疫抑制作用により排除が遅れている可能性も疑われ、入院期間の延長や退院後の再燃による感染拡大の問題に繋がりをうる。また、一般論からいえ

ば、ある薬剤が一定濃度存在する環境下で病原体が長期間残存することは、薬剤耐性が獲得される危険性もある。実際、シクレソニドの *in vitro* での効果および作用機序を考察した既出の報告においても、シクレソニド存在下で耐性をもつ変異ウイルスの出現を認めている²⁾。臨床投与例において耐性ウイルスが生じうるか、生じるとすればその病原性や伝播能力がどの程度あるかについては今後のデータの蓄積を要する。しかしこれまでの新興感染症の治療において、薬剤耐性の出現によって失敗してきた歴史は幾度もあるため、データが蓄積される前の現時点において、薬剤耐性防止という観点からも、複数の抗ウイルス活性を有する薬剤の併用が考慮されて良いと考える。

併用薬として、我々はヒドロキシクロロキンを選択した。これはヒドロキシクロロキンが *in vitro* において SARS-CoV-2 に対する強力な抗ウイルス効果が示されている⁸⁾のみならず、肺移行も良好であり⁹⁾、マラリアや自己免疫疾患での使用経験も豊富で、短期間投与での副作用も比較的少ないからである。また本症例は前医でアジスロマイシンが投与されていたが、アジスロマイシンはヒドロキシクロロキンの抗ウイルス作用を強化するとの報告もある¹⁰⁾。特にアジスロマイシンは、PCR の結果が判明するまでの間に、COVID-19 以外の非定型肺炎をカバーするための経験的な抗菌薬治療にもなりうるため、積極的な使用が考慮されて良いと考える。

なお、シクレソニドを含めた COVID-19 の治療に関する症例の蓄積のため、本症例は「ファビピラビル等の抗ウイルス薬が投与された COVID-19 患者の背景因子と治療効果の検討（観察研究）」に登録した。

文 献

- 1)日本感染症学会 HP
- 2)Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, *et al.*: The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv preprint*. 2020; doi: 10.1101/2020.03.11.987016.
- 3)Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 4)Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, *et al.* Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004; 31: 304-9.
- 5)Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, *et al.* Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 757-767.
- 6)Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395: 473-475.
- 7)Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, *et al.* Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020; doi: 10.1001/jama.2020.2783.
- 8)Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- 9)Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983; 75: 40-5.
- 10)Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang T, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.