

症 例

基礎疾患に肝硬変を伴い、ファビピラビルによる治療を行った COVID-19 の一例

1)市立福知山市民病院 呼吸器内科 2)同 消化器内科 3)同 総合内科

4)同 糖尿病内科 5)同 血液内科 6)同 救急医療科

山本 千恵¹⁾ 原 祐²⁾ 澤田 凌¹⁾ 二村 俊¹⁾ 安原 大生³⁾

小林 彩花⁴⁾ 丹波 和奈⁵⁾ 奥村 能城⁶⁾ 奥田 隆史²⁾ 香川 恵造²⁾

緒 言

2019 年 12 月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は全世界に拡大傾向である。現時点で臨床的な有効性が確立された抗ウイルス薬は無い。今回我々は、基礎疾患に肝硬変を伴い、抗ウイルス薬ファビピラビルにより治療を行った COVID-19 の一例を経験したため報告する。なお今回の症例報告に際し、患者本人およびご家族に同意を得た。

症 例

【症例】70 歳、女性

【主訴】発熱

【現病歴】原発性胆汁性胆管炎による肝硬変のため当院に通院中であり、2020 年 2 月下旬より下血のため当院に入院中であつた。同年 3 月初旬に 2 日間、37℃ 台前半の発熱が認められた。同年 3 月中旬、入院中の病棟に勤務する職員の COVID-19 罹患が判明し、濃厚接触者として鼻腔ぬぐい液による SARS-CoV-2 RT-PCR を提出したところ陽性であり、当院感染症病棟に転棟した。

【既往歴】原発性胆汁性胆管炎、肝硬変、食道静脈瘤、直腸静脈瘤、痔核、高血圧症、2 型糖尿病、うっ血性心不全

【生活歴】飲酒：習慣なし、喫煙歴：なし never smoker、職業：無職、最近 1 年以内の海外渡航歴なし、最近 1 か月以内の居住地以外の都道府県市町村の訪問なし

【内服薬】ウルソデオキシコール酸、リファキシミン、トルバプタン、カルベジロール、シダグリプチン、ボノプラザン、ガバペンチン、クエン酸第一鉄

【身体所見】身長：144cm、体重：73.5kg、BMI：35.4kg/m²、意識清明、体温：36.3℃、心拍数：65 回/分、血圧：148/64mmHg、SpO₂：97% (room air)、呼吸回数：20 回/分

【検査所見 (感染症病棟入院時)】血液検査所見：

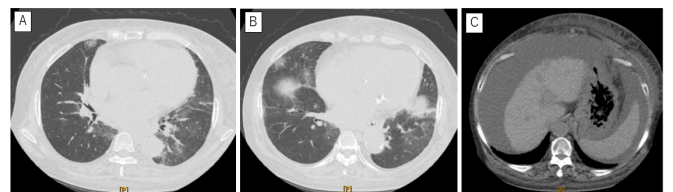
Table 1.

Table 1 COVID-19 診断時の血液検査所見

WBC	1,450 / μ L	TP	5.9 g/dL
Neutro	53.2 %	Alb	1.8 g/dL
Lymph	31.0 %	T.Bill	1.4 mg/dL
Mono	10.3 %	AST	26 IU/L
Eosino	4.8 %	ALT	9 IU/L
Baso	0.7 %	LDH	354 IU/L
RBC	242 $\times 10^4/\mu$ L	ALP	462 IU/L
Hb	8.4 g/dL	γ -GTP	10 IU/L
Ht	25.8 %	BUN	11 mg/dL
Plt	5.4 $\times 10^4/\mu$ L	Cr	0.84 mg/dL
		Na	142 mEq/L
		K	3.5 mEq/L
PT 時間	16.8 sec	Cl	111 mEq/L
PT 活性	46.1 %	CRP	0.95 mg/dL
PT-INR	1.70		
APTT	43.9 sec		

既存の肝硬変によると思われる汎血球減少と低蛋白、低アルブミン血症、肝胆道系酵素の上昇や電解質異常、凝固能の低下を認めた。CRP は 0.95mg/dL と軽度の上昇を認めた。胸腹部 CT 像を Fig. 1. に示す。

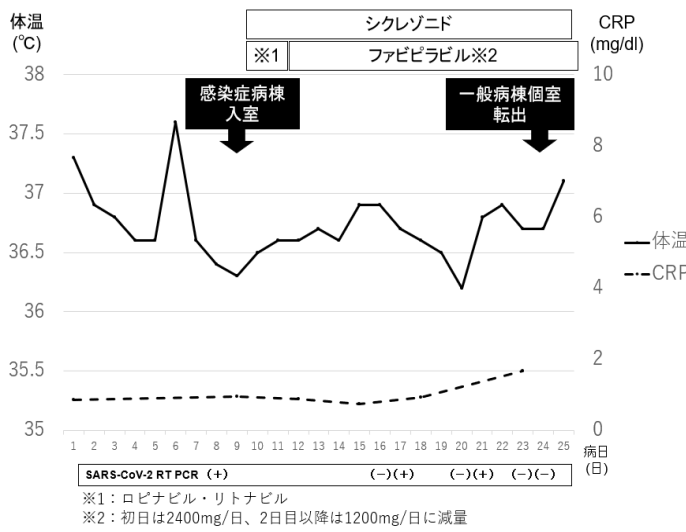
Fig. 1. COVID-19 診断時の胸腹部 CT 所見



両肺に既存のうっ血性心不全によると思われる肺水腫様の所見が認められる他、右肺中葉に 2 か所、末梢性、限局性のすりガラス影の散在を認めた (A, B)。腹部には既存の肝硬変による腹水貯留、脾腫を認めた (C)。

<経過>経過表を Fig. 2.に示す。

Fig. 2. 経過表



感染症病棟転棟時には発熱は認められなかったが、転棟 8 日前と 3 日前に 37.3°C 以上の発熱が認められ、胸部 CT 像でも COVID-19 による肺炎が否定できなかった。また 50 歳以上で高血圧症、2 型糖尿病、うっ血性心不全等の複数の基礎疾患を合併していたことより重症化のリスクに該当していると考えられた。このため転棟当日よりシクレゾニド 400µg/回 1 日 2 回吸入と抗ウイルス薬ロピナビル・リトナビルによる加療を開始した。しかし、翌日に 1 日 4 回の水様便が出現し、最近の下血の既往も考慮し、ロピナビル・リトナビルの内服は 1 日で中止した。抗ウイルス薬としてファビピラビルを選択し、同日より内服を開始した。ファビピラビルの投与量は、COVID-19 に対して使用する場合、通常初日は 1 回 1,800mg を 1 日 2 回 (4 時間以上の間隔を空ける)、2 日目以降は 1 回 800mg を 1 日 2 回、最長 14 日まで投与とされているが、本症例では肝機能を考慮し初日は 1,200mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 600mg を 1 日 2 回に減量して投与した。治療開始後は発熱や呼吸状態の悪化は認められなかった。Fig. 3.に治療開始時 (A) と治療開始 8 日目 (B) の胸部 CT の比較を示す。右中葉腹側の限局性すりガラス影は消退傾向を示し、右中葉外側の陰影は縮小、器質化傾向が認められた。治療開始後の肝機能の推移を Fig. 4.に示す。

Fig. 3. 治療開始時(A)と治療開始後 8 日目(B)の胸部 CT 所見の比較

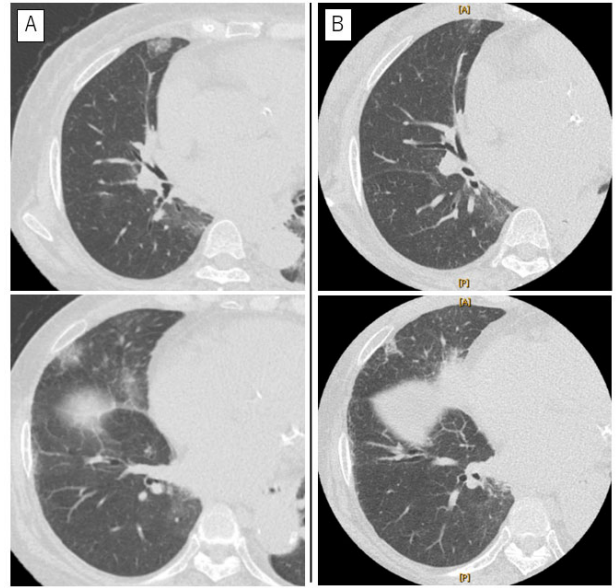
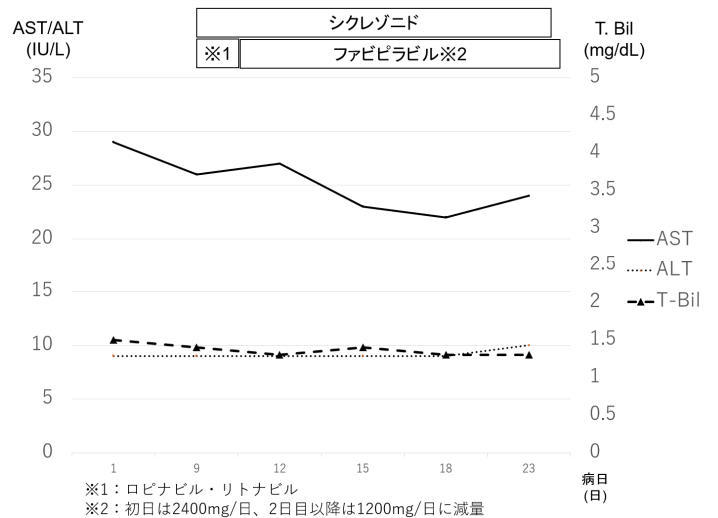


Fig. 4. 肝酵素および血清ビリルビン値の推移



ファビピラビル開始後も、肝酵素や血清ビリルビン値の上昇は認められず、肝性脳症などの出現も認められなかった。鼻咽腔ぬぐい液による SARS-CoV-2 RT PCR については、治療開始 8 日目で陰性、9 日目で陽性、12 日目で陰性、13 日目で陽性、と約 2 週間の間陰性と陽性を繰り返し、2 回連続して陰性を確認できたのは治療開始後 16 日目であった。PCR 検査結果以外の臨床所見の悪化は認められなかったことからシクレゾニド吸入、ファビピラビル内服はいずれも 14 日間で終了とした。基礎疾患のため自宅退院は困難であり、2 回連続して PCR 陰性が確認できた後、治療開始後 17 日目に一般病棟陰圧個室に転棟し、療養を継続することとした。

考 察

COVID-19 では全体の約 80%の症例が軽症（肺炎像がないか軽度であるもの）のまま治癒するものの、約 20%が重症（呼吸困難、呼吸数 ≥ 30 回/分、 $SpO_2 \leq 93\%$ 、 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 、24～48 時間以内に肺の浸潤影 $> 50\%$ のいずれかがあるもの）以上となり、5%が最重症（呼吸不全、敗血症性ショック、多臓器不全）となる。全体の死亡率は 2.3%であるが、最重症に至った場合の死亡率は 49.0%である。重症化のリスクファクターとして、高齢、基礎疾患（高血圧、糖尿病、心血管障害、脳血管障害、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患等）の合併が挙げられる¹⁾。治療法については、現時点で COVID-19 に対し臨床的な有効性が証明された抗ウイルス薬は無い²⁾。インフルエンザやエボラ出血熱、重症急性呼吸器症候群（SARS : severe acute respiratory syndrome）、中東呼吸器症候群（MERS : middle east respiratory syndrome）など、他のウイルス感染症への治療経験をもとに薬剤を選択している³⁾。これまでシクレゾニドやロピナビル・リトナビル、クロロキン、ファビピラビル、レムデシビルなどの投与が試みられてきた⁴⁾。ファビピラビルは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤であり、新型または再興型インフルエンザに対し 2014 年に製造販売承認を得た。催奇形性などの副作用が認められることから、通常の季節性インフルエンザには使用されず、新型インフルエンザ流行時に備え備蓄されてきた。新型インフルエンザ以外では、過去にエボラ出血熱に対しても投与されたこともあったが⁵⁾、実際の使用経験は少ない。COVID-19 においては、ロピナビル・リトナビル投与群と比較し、ウイルス除去までの期間を有意に短縮し、画像所見の改善率も高く、有害事象の頻度も低かったとの報告がある⁶⁾。同じく抗ウイルス薬ウミフェノビルとの比較では、臨床的改善に差は認められなかったものの、発熱と咳嗽の持続期間を有意に短縮させたとの報告がある⁷⁾。ファビピラビルの添付文書によると基本的には肝代謝であり、肝機能障害患者に投与した場合は、健康成人と比較し血中濃度が上昇することが知られている。投与 5 日目の C_{max} および AUC は健康成人と比較し軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）でそれぞれ約 1.6 倍および 1.7 倍、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分

類クラス B）で約 1.4 倍および 1.8 倍、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）で約 2.1 倍および 6.3 倍であったとされている。しかし肝機能障害による明確な中止、減量基準は記載されていない⁸⁾。本症例では、診断時は発熱が認められなかったものの胸部 CT で軽微ながら COVID-19 による肺炎像を否定できない所見を認め、50 歳以上で高血圧症、2 型糖尿病、うっ血性心不全を合併しており、重症化リスクに該当していたため投薬治療を開始する方針とした。診断日よりシクレゾニド吸入と抗ウイルス薬ロピナビル・リトナビルによる治療を開始したが、水様便が出現し、1 日で投与を終了とした。Child-Pugh 分類クラス B の肝硬変を合併しており、ファビピラビルの投与に際しては、前述の通り初日を通常投与量の 2/3、2 日目以降を 3/4 に減量し投与を行った。治療開始後は熱型や呼吸状態の悪化を認めず、肝機能障害の増悪も認められず、治療開始後 8 日目には画像所見の改善も認められた。一方で、鼻腔ぬぐい液による SARS-CoV-2 RT PCR の陰性化には治療開始後 16 日間を要しておりウイルス除去までの期間を短縮できたかどうかについては疑問が残った。

結 語

基礎疾患に中等度肝硬変を合併し、ファビピラビルによる治療を行った COVID-19 の一例を経験した。ファビピラビルは肝代謝され、肝機能障害患者における血中濃度上昇が報告されているが、肝機能に合わせた用量の調節を行うことにより安全に投与できる可能性が示唆され、今後のさらなる検討が待たれる。

謝 辞

患者さんのケアにあたっていただいた当院感染症病棟の看護師の皆様をはじめ、関わっていただいた全ての方々にこの場をお借りし御礼申し上げます。また、今回の症例報告に同意いただいた患者さんご本人およびご家族の皆様にも深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 2) WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. 2020. (accessed March 9, 2020)
[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- 3) Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019(COVID-19): a clinical update *Front. Med.*
<https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>
- 4) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第1版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>
- 5) D Sissoko, C Laouenan, E Folkessen, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (The JIKI Trial): A Historically Controlled, Single Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016 Mar 1;13(3):e1001967.
- 6) Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study *Engineering*(2020)
<https://doi.org/10.1016/j-eng.2020.03.007>
- 7) C Chen, Y Zhang, J Huang, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial *medRxiv preprint doi:*
<https://doi.org/10.1011/2020.03.17.20037432>.
- 8) アビガン添付文書
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_package_01.pdf