

症例

COVID-19 に対してファビピラビルで治療を行った 9 例の検討

1)名古屋市立東部医療センター 感染症科 2)同 呼吸器内科 3)同 循環器内科,
4)同 脳神経内科 5)名古屋市衛生研究所 微生物部長
長谷川千尋 1) 前田 浩義 2) 蓮尾 隆博 3) 中村 宜隆 4) 柴田伸一郎 5)

はじめに

当院の COVID-19 の診療は 2 月 14 日にダイヤモンド・プリンセス号の乗客で SARS-CoV-2 陽性であった高齢の中国人をはじめとして、これまでに 51 名の患者の診療にあたっている。COVID-19 の治療は対症療法が基本であるが、抗ウイルス効果を期待してロピナビル・リトナビル¹⁾、ファビピラビル²⁾、クロロキン³⁾、シクレソニド⁴⁾、レムデシビル⁵⁾等による治療が試みられ、それぞれ臨床試験が始まっている。そのうちファビピラビルは RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害し、新型インフルエンザ薬として 2014 年に製造販売承認された薬剤である⁶⁾。中国からの報告ではロピナビル・リトナビルと比較して副作用が少なく、ウイルスの陰性化が早かったとされ⁷⁾。治療効果が期待される薬剤の一つである。当院ではこれまでに診療した COVID-19 の患

者のうち 15 人に対してファビピラビルを投与しているが、そのうち当初の 9 例について報告する。

9 症例のまとめ

ファビピラビルの投与量はいずれも初回及び 2 回目が 1,800 mg/回 (12 時間間隔)、3 回目以降は 800 mg/回 (12 時間間隔) とした。9 名の患者の背景を Table 1 に示す。9 名のすべての患者は何らかの基礎疾患を有し、入院時の SOFA score は 0-2 であった。症例 4 以外の 8 名に発熱の症状がみられ、胸部 CT で症例 1 以外の 8 名に肺炎の所見を認めた。80 歳以上の患者が 3 名含まれ、入院当日もしくは翌日よりファビピラビルの投与を開始したが、いずれも急速に血中酸素飽和度が低下した。そのうち 2 名の患者の家族は呼吸器による治療を望まれず、それぞれ第 7 病日 (症例 3)、第 4 病日 (症例 5) に死亡した。

Table 1

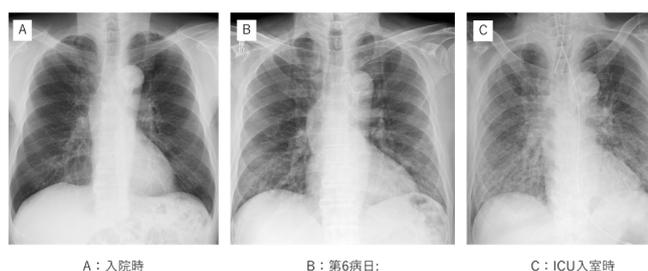
Case	年齢	性別	基礎疾患	初発症状	PCR 陽生時の ウイルス量 (X/5mL)	入院時						経過及び転帰	
					LogX	CT 所見	白血球 (μ L)	好中球 (μ L)	リンパ球 (μ L)	CRP (mg/dL)	LDH (U/L)		SOFA score
1	68	M	糖尿病	発熱	4.99 (咽頭)	異常なし	4,090	2,822.1	1,022.5	1.8	186	0	肺炎へ進行、ICU 入室し人工呼吸器使用、カレトラからアピガンに変更し軽快、PCR 陰性化
2	59	F	知的障害、高血圧症 脂質異常症	発熱	4.20 (喀痰) 1.78 (咽頭)	両側すりガラス～浸潤影 (左肺優位)	4,180	3,260.4	376.2	7.3	502	1	アピガン 21 日間投与し PCR 陰性化
3	84	M	便秘症 認知症	発熱	5.6 (鼻腔) 3.45 (咽頭)	両肺すりガラス影	7,210	5,551.7	793.1	6.6	388	0	死亡 (第 7 病日)
4	75	M	気管支喘息	(なし) 濃厚接触者	5.43 (喀痰) 3.45 (咽頭)	左中肺野にすりガラス影	6,610	5,618.5	641.17	10	283	1	軽快し退院
5	87	M	認知症、心筋梗塞 高血圧症、胆のう結石	発熱	2.17 (鼻腔)	左上中肺野にすりガラス影 右肺に散発性にすりガラス影	4,160	3,827.2	166.4	16.7	228	1	死亡 (第 4 病日)
6	82	F	気管支喘息、糖尿病、 脳梗塞、高尿酸血症	発熱 咽頭痛	3.49 (鼻腔)	両肺にすりガラス影	4,680	3,219.84	1,141.92	9.9	326	2	ICU 入日後にクロロキン併用小床状態
7	67	F	高血圧、脂質異常症	発熱 咳嗽	3.14 (鼻腔)	両下肺にすりガラス影	6,330	4,886.76	1,088.76	2.5	349	0	軽快し退院
8	31	M	脂肪肝	発熱	6.04 (喀痰) 2.43 (鼻腔)	右上葉、左下葉に 円状のすりガラス影	4,540	2,801.18	1,271.2	1.4	259	0	アピガンは第 4 病日から使用 ECMO 目的に転院となったが使用せず
9	66	F	高血圧症、脂質異常症、 脂肪肝	発熱 咳嗽	3.16 (喀痰)	両肺すりガラス影	6,320	4,424	1,011.2	1.2	362	0	経過良好、陰性化待ち

他の1名(症例6)はファビピラビルの投与で解熱傾向となっていたが、第3病日より血中酸素飽和度が著明に低下したため第5病日にICU入室し人工呼吸器管理となった。ICU入室後はヒドロキシクロロキンを併用した。血中酸素飽和度の低下、腎不全が進行しECMOの導入が検討されたが高齢であることから適応とはならなかった。ファビピラビルとクロロキンの併用療法でCre値はピークアウトし、小康状態となり気管切開が予定されている。症例2は入院後血中酸素飽和度が低下し第4病日の胸部レントゲン検査で左肺野に新たに浸潤影が出現したため、同日よりファビピラビルの投与を開始した。血中酸素飽和度がさらに低下しさらに胸部レントゲンで新たに右上肺野に浸潤影が出現し治療が長期化した。21日間のファビピラビルの投与で症状は安定し第24病日のPCR検査でウイルスは陰性化した。症例4、症例7、症例9は入院日よりファビピラビル14日間の投与により順調に経過しいずれも退院した。以下、症例1、症例5、症例7、症例8につき詳細を報告する。

【症例1】68歳、男性。

主訴は発熱、既往歴に糖尿病がありアナグリプチン(100)を服用中。COVID-19の患者が出たスポーツジムを利用し、6日後に発熱した。翌日帰国者・接触者外来受診。PCR検査でSARS-CoV-2陽性と判明し当院に入院となった。入院時の胸部レントゲン(Fig.1A)および胸部CTで明らかな炎症所見は指摘できなかった。入院後高熱が持続し第5病日より血中酸素飽和度が低下傾向となりロピナビル・リトナビルの投薬を開始した。第6病日胸部レントゲンで両下肺野に浸潤影が出現し(Fig.1B)、酸素投与が始まった。血中酸素飽和度がさらに低下し、第9病日に人工呼吸器管理目的にICU入室となった(Fig.1C)。

Fig. 1

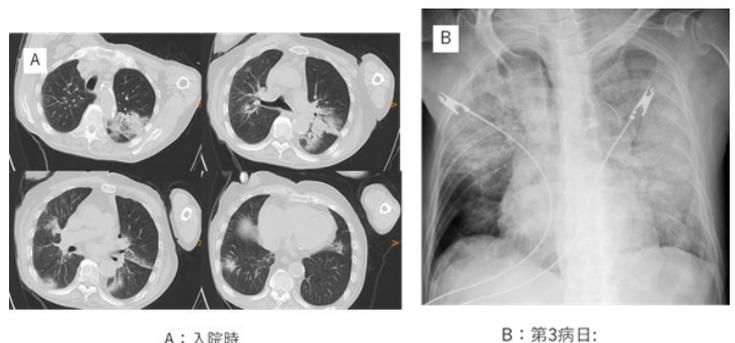


第10病日より抗ウイルス薬をファビピラビルに変更した。人工呼吸器下に抗菌薬の投与、腹臥位療法などを併用した。第20病日に気管切開となったが、その3日後には人工呼吸器を離脱し、さらに2日後にICU退出となり感染症病床へ転出、気管チューブ抜去し第37病日にPCR陰性となった。

【症例5】87歳、男性。

主訴は発熱。入院3日前より37.7℃の発熱。患者と同じデイサービスの利用者がSARS-CoV-2陽性であったためPCR検査が施行され陽性と判明後に当院入院となった。既往歴に心筋梗塞、心房細動、高血圧症、胆嚢結石がある。入院時は意識清明で血中酸素飽和度は良好であった(SpO₂97%:室内気)。CTで左右中肺野に浸潤影を認めた(Fig.2A)。ご本人、ご家族ともに病気の進行に伴う治療に関して、人工呼吸器以上の治療は望まなかった。翌日よりファビピラビル開始。同日の昼ごろより血中酸素飽和度が低下し経鼻で酸素投与を始めた。第3病日、呼吸困難の訴えはなかったが血中酸素飽和度がさらに低下し酸素投与量を漸増した。胸部レントゲンで右上中肺野・左全肺野に浸潤影が認められた(Fig.2B)。第4病日、朝食が取れなくなり・内服不可となった。徐々に呼吸が不安定となり同日永眠された。

Fig. 2



【症例7】67歳、女性。

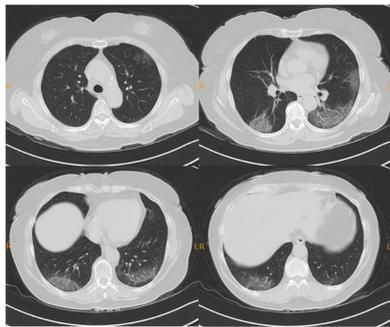
主訴は発熱と咳嗽。既往歴に高血圧症と脂質異常症がある。COVID-19の患者がでたデイサービスで働いていた。入院1週間前より38℃台の発熱あり。4日後に他院でおこなわれたPCR検査でSARS-CoV-2陽性となり、当院に入院となった。入院時の血液検査でGOT, LDH, Cre, Glu, CRPは軽度高値, Na, Caは軽度低値であった。白血球は基準値内であったがリンパ球は減少していた(Table2)。

Table 2

Hematology		Chemistry	
WBC	6,330 / μ L	TP	7.3 g/dL
Neut	4,887 / μ L	ALB	3.9 g/dL
Lym	1,101 / μ L	Na	135 mEq/L
Mon	329 / μ L	K	3.9 mEq/L
RBC	435 $\times 10^4$ / μ L	Cl	98 mEq/L
Hb	13.8 g/dL	GOT	44 U/L
Pt	25.3 $\times 10^4$ / μ L	GPT	14 U/L
Coagulation		LDH	349 U/L
D-dimer	1.10 μ g/mL	γ -GTP	41 U/L
		T-bil	0.4 mg/dL
		Cre	1.12 mg/dL
		UA	6.9 mg/dL
		TC	150 mg/dL
		Glu	139 mg/dL
		CRP	2.5 mg/dL

胸部 CT では両肺中肺野から下肺野の末梢測にスリガラス影を認めた (Fig.3) .

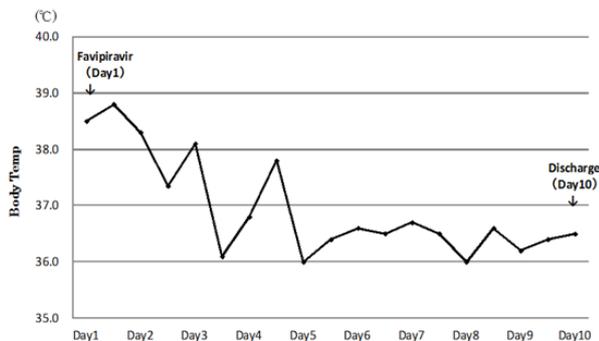
Fig. 3



入院時

50 歳以上で高血圧症の治療中であり、かつ胸部 CT で肺炎の所見を認めたため、入院時よりファビピラビルの投与を開始した。第 4 病日より解熱傾向となり、第 5 病日より発熱はみられなくなった。第 8 病日、第 9 病日の PCR 検査で陰性となり、第 10 病日に退院となった (Fig.4) . ファビピラビルは 14 日間の投与とし、外来で経過観察の予定となった。

Fig. 4



	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	Day9	Day10									
Body Temp (°C)	38.5	38.8	38.3	37.35	38.1	36.1	36.8	37.8	36.0	36.4	36.6	36.5	36.7	36.5	36.0	36.6	36.2	36.4	36.5
WBC (/ μ L)	6,330		7,670				5,950												
Neut (/ μ L)	4,887		6,520				3,927												
Lym (/ μ L)	1,101		920				1,428												
GOT(AST) (U/L)	44		37				26												
GPT(ALT) (U/L)	14		13				14												
LDH (U/L)	349		368				310												
UA (mg/dL)	6.9		9.0				11.0												
CRP (mg/dL)	1.12		1.20				0.95												
	2.5		8.0				1.7												

【症例 8】 31 歳，男性。

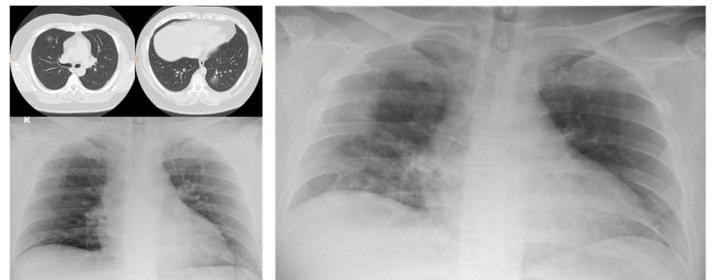
症例 7 のご家族。基礎疾患として脂肪肝がある。入院 2 日前に 38°C 台の発熱あり近医の渡航者・接触者外来を受診した。SARS-CoV-2 の PCR 検査が陽性となり当院入院となった。身長 175 cm，体重 120kg。BMI 39.2。入院時の採血でトランスアミナーゼ， γ GTP，LDH，尿酸，CRP が上昇していた (Table3) .

Table 3

Hematology		Chemistry	
WBC	4,540 / μ L	TP	7.4 g/dL
Neut	2,801 / μ L	ALB	4.3 g/dL
Lym	1,271 / μ L	Na	138 mEq/L
Mon	449 / μ L	K	4.4 mEq/L
RBC	515 $\times 10^4$ / μ L	Cl	100 mEq/L
Hb	15.1 g/dL	GOT	58 U/L
Pt	19.8 $\times 10^4$ / μ L	GPT	47 U/L
Coagulation		LDH	259 U/L
PT-INR	1.02	γ -GTP	80 U/L
APTTs	34.0 sec	Cre	1.00 mg/dL
Fib	337 mg/dL	UA	8.5 mg/dL
D-dimer	<0.05 μ g/mL	TC	175 mg/dL
		TG	99 mg/dL
		LDL	32 mg/dL
		Glu	96 mg/dL
		Feritin	38.6 ng/mL
		CRP	1.4 mg/dL

白血球およびリンパ球は基準値内であった。胸部 CT で右上肺野，左下肺野に中心に濃度の濃い部分を持つ円形のスリガラス影を認めた (Fig.5A) . 肝臓は全体に低吸収で脂肪肝が疑われた。若年で発熱以外の症状はなく，CT で肺炎の所見はごく軽度であったため，対症療法とした。しかし 39 度を超える発熱が継続し，倦怠感が出現。採血で LDH が上昇傾向となったため，第 4 病日よりファビピラビルを開始した。しかしその後も 39 度を超える発熱が継続し第 6 病日の胸部レントゲンで右下肺野に浸潤影が広がっていた (Fig.5B) .

Fig. 5



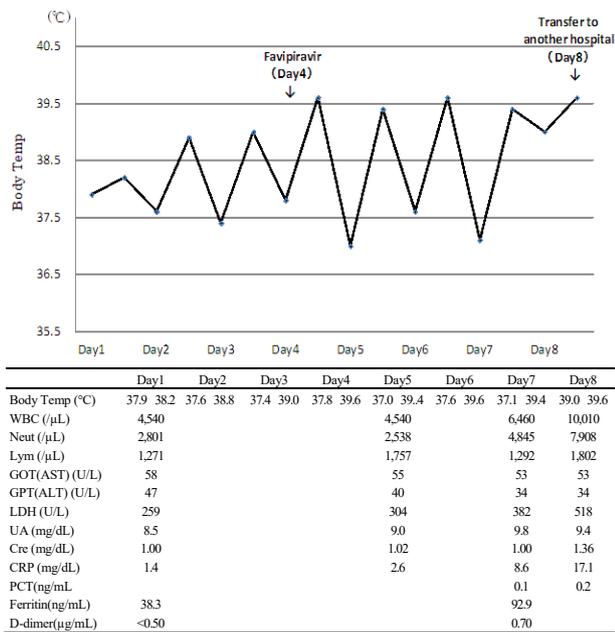
A : 入院時

B : 第6病日

第 7 病日より血中酸素飽和度が低下傾向となり酸素投与を開始，アジスロマイシン，ヒドロキシクロロキンを追加し，シクレソニドの吸入を併用した。第 8 病日には酸素経鼻 2L/min 下で SpO₂ 96%であったが，努力様呼吸となり人工呼吸器・ECMO が必要となる

可能性を考慮し高次医療機関へ転院となった (Fig.6) .

Fig. 6



考 察

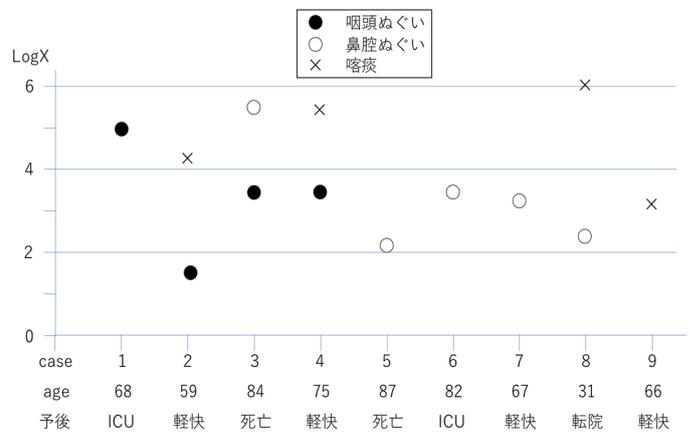
COVID-19はSARS-CoV-2の感染により、主に呼吸器系の症状を呈する疾患である。臨床像として多くの患者では酸素投与を必要とすることはないがある程度の割合で重症化することが知られている。なかでも高齢者や心疾患・糖尿病といった基礎疾患のあるものが重症化しやすいと報告されている⁸⁾。SARS-CoV-2に対して特異的な薬剤はまだ開発されておらず、臨床の間ではこれまでに開発された各種の抗ウイルス薬が試験的に投与されているのみであり、その効果は不明な点が多い。当院でこれまでに経験したCOVID-19の患者51例に対しても、軽症例を除いて抗ウイルス効果もしくは免疫調整が期待される薬剤が使用された。そのうちファビピラビルを投与した15例のうち、投与を開始した当初の9例について検討した。

ファビピラビルの著効例では症例7のように投薬当初から解熱傾向となり4日目には平熱まで改善した。症例4と症例9もほぼ同様の経過をたどった。しかし高齢者、とくに人工呼吸器による治療まで本人もしくはご家族が希望されなかった2例（症例3及び症例5）では、いずれも入院の早期からファビピラビルを投与開始したにもかかわらず、それぞれ第4病日、第7病日に死亡した。ファビピラビルによる抗ウイルス作用は早期の効果を期待することは限定的であるものと考えられた。

また若年者でも基礎疾患のある症例8のように入院早期に投薬を開始しなかった症例では高熱が続き、血中酸素飽和度が悪化したため、ECMOの適応となる前に高次医療機関へ転院となった。現在ファビピラビルを含めた抗ウイルス薬は感染症学会の「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」⁸⁾を参照に投与するように厚生労働省から指導されているが、実際には年齢にかかわらずより早期、より症状の軽い時期からの投与が必要なのかもしれない。

今回ファビピラビルを投与した症例について、診断時のウイルス量とその予後に関して検討したが明らかな相関関係は認められなかった (Fig.7) .

Fig. 7



一方で症例1のようにロピナビル・リトナビルで効果が認められずICU入室となり、人工呼吸器を使用開始したのちにファビピラビルに変更することで状態が改善し退院に至った症例を経験した。COVID-19の重症化を示すマーカーとしてリンパ球数、D-ダイマー、LDH、フェリチンなどの有用性の報告があるが⁹⁾、自験例では入院時のそれらのマーカーとファビピラビルの効果との関連性は乏しく抗ウイルス薬投薬開始の目安とするには不明な点が多い。重症化に関連する新しい血清マーカーの研究が期待されている中で、ファビピラビルが適切に使用されるための指標が示されることを期待したい。

文 献

- 1) C M Chu, V C C Cheng, I F N Hung, *et al.* Role of lopinavir / ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59: 252-256, 2003.
- 2) Q Cai, M Yang, D Liu, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 3) J Gao, Z Tian, X Yang. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 14(1): 72-73, 2020
- 4) 岩淵敬介, 吉江浩一郎, 倉上優一, 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. 感染症学会 HP, http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf
- 5) J Grein, N Ohmagari, D Shin, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patient with Severe Covid-19: *NEJM*, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>
- 6) 古田要介: ファビピラビル: ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬: 日本化学療法学会雑誌 65(5): 736-744, 2017
- 7) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き: 厚生労働省 HP, <https://www.mhlw.go.jp/content/000609467.pdf>
- 8) COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版: 感染症学会 HP, http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf#search='COVID19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方+第 1 版
- 9) 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: 感染症学会 HP, http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_1.pdf