

症 例

院内発症した新型コロナウイルス感染症に対し ファビピラビル、トシリズマブ投与したが奏功せず死亡に至った 1 例

社会医療法人大成会福岡記念病院 COVID-19 治療チーム

藤澤 愛 舛元 章浩 石岡 久和
向野 賢治 上野 高史 黒田 康夫

Key word: COVID-19, ファビピラビル, トシリズマブ

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬として複数の抗ウイルス薬が期待され、日本では中でもファビピラビルが注目を集めている。ファビピラビルはウイルスの RNA 依存性 RNA 合成酵素阻害を機序とするインフルエンザ治療薬として日本で開発されたが、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対して *in vitro* での抗ウイルス活性が確認されている¹⁾。COVID-19 肺炎にファビピラビルが有効であったという症例報告が散見されるが、その有効性を強く支持するデータはまだ得られていない。当院では COVID-19 の院内集団感染が起り、慢性心不全治療のため入院中の症例が COVID-19 肺炎を発症した。比較的軽症であった第 2 病日よりファビピラビルを投与したが、その後病態は急速に増悪し、第 7 病日にトシリズマブを投与するも同日死亡した症例を経験したため報告する。

症 例

【症例】80 歳代男性

【主訴】発熱、咳嗽

【既往歴】慢性心不全、徐脈性心房細動、高血圧症、慢性 C 型肝炎、直腸癌術後、慢性腎臓病 (stage G3b)

【内服薬】ニフェジピン、フロセミド、リシノプリル、スピロラクトン、アピキサバン、ペプリジル、トルバプタン、レボチロキシシン、メコバラミン、ゾルピデム、芍薬甘草湯

【嗜好歴】飲酒歴なし、喫煙歴なし

【現病歴】2020 年 3 月某日に慢性心不全の増悪、徐脈性心房細動のため当院に入院した。心不全改善後に

永久ペースメーカー移植術を施行し自宅に退院予定となっていた。しかし、同室者が SARS-CoV-2 陽性となったため PCR 検査が施行され、陽性が確認された。胸部 CT 画像検査では肺炎像が認められたため (Fig.1)、COVID-19 肺炎と診断された。

【発症時現症】意識清明。身長 163cm、体重 70kg、体温 37.2°C、脈拍 65 回/分 整、血圧 95/62mmHg、SpO₂ 98%(室内気)。結膜に貧血・黄疸なし。頸部リンパ節は触知しない。心音・呼吸音に異常はない。腹部に異常はない。四肢に軽度の浮腫がある。

【主要な検査】

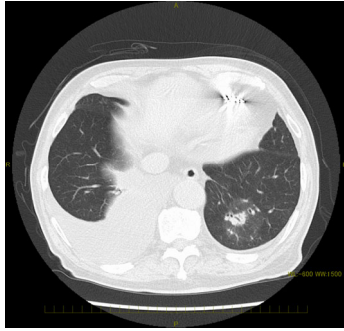
第 3 病日の血液検査所見：WBC、CRP、フェリチンの上昇とリンパ球の著明な減少および凝固異常が出現した (Table1)。

Table 1 第 3 病日血液検査所見

AST	26 U/L	WBC	14.2 ×10 ³ /μL
ALT	8 U/L	#Neutro	87.3 %
LDH	260 U/L	#Eosino	0.2 %
BUN	28 mg/dL	#Baso	0.1 %
Cre	1.31 mg/dL	#Mono	5.3 %
UA	6.2 mg/dL	#Lympho	7.1 %
Na	144 mEq/L	RBC	430 ×10 ⁴ /μL
K	4.2 mEq/L	Hb	13.5 g/dL
Cl	110 mEq/L	Ht	39.7 %
		PLT	12.4 ×10 ⁴ /μL
		PT-INR	1.35
		フィブリノゲン	409 mg/dL
		D-dimer	3.15 μg/dL
		CRP	14.73 mg/dL
		フェリチン	382 mg/dL

発症時の胸部 CT 画像所見：左肺下葉 S10 に、中心に浸潤影を有するすりガラス影が出現した。心不全による少量胸水も認めた (Fig.1)。

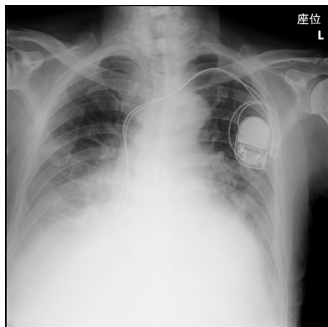
Fig.1 第1病日の胸部 CT 画像



【発症後経過】

COVID-19 肺炎に対して、日本感染症学会の提唱する「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」²⁾に基づいてファビピラビルの投与を開始した。投与量は第2病日夕に1,800mgで開始し、第3病日朝に1800mg、夕に800mg、その後毎日1,600mg/日で1日2回内服とした。細菌性肺炎併発も念頭にCTR3 2g/日を併用した。第4病日にはJCS3程度の認知力低下が出現した。室内気にてSpO₂ 96%と若干の酸素飽和度低下を認めたため経鼻酸素投与を開始した。第5病日に味覚異常と呼吸困難感が出現し、経鼻酸素2L/分投与下でSpO₂ 94%に低下したため、酸素投与方法を経鼻からリザーバーマスク酸素6L/分に変更した。胸部X線検査では両側肺門部陰影の増強が認められた (Fig.2)。

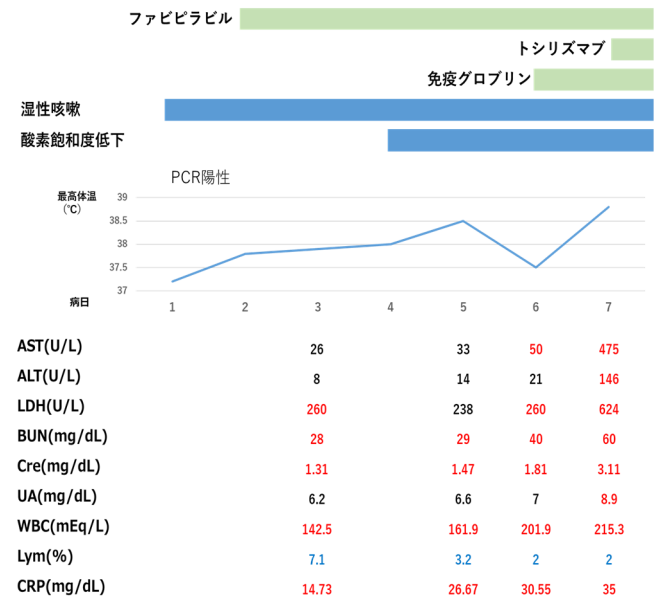
Fig.2 第5病日の胸部 X線画像



第6病日は食事の自力摂取も困難となった。血液検査ではWBC、CRPが高値を示し、サイトカインストームの状態と判断した。第7病日には呼吸困難が増悪し、高熱、頻呼吸、酸素化不良を認めた。倫理委員会の承認が得られたためトシリズマブ(抗IL-6レセプターモノクローナル抗体)を400mg投与したが、呼吸不全は改善しなかった。御家族はそれ以上の加療を希望されなかったため気管挿管、人工呼吸器は装着せ

ず経過観察していたところ、徐々に増悪し永眠した (Table2)。

Table2 臨床経過



考 察

COVID-19 に対するファビピラビルの投与開始のタイミングとして日本感染症学会は“低酸素血症を発症し、酸素投与を必要条件とする”ことを必要条件としているが²⁾、適切な投与時期については未だ不明な点が多く、早期投与がより高い効果を示す可能性が期待されている。本症例は既往に心疾患、高血圧、慢性腎臓病のある高齢男性であり、重症化リスクが高いと判断して³⁾発症早期の軽症時からファビピラビルの投与を開始したにも関わらず、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) となり死亡した。重症化リスクが高い症例に対するファビピラビルの重症化予防としての有効性には疑問を残す結果となった。日本でファビピラビルが有効であったとされる症例報告のほとんどは60歳以下の比較的重症化リスクが低い症例である。一般に重症例に対しては抗菌化学療法はあまり効果がないとされ、富士フィルム富山化学が開始したCOVID-19 に対するファビピラビルの第3相臨床試験 (JapicCTI-205238) の対象は20-74歳で酸素投与を必要としない症例に限られる。高齢者にファビピラビル投与した症例自体がまだ少なく、今後の症例の集積が望まれる。

トシリズマブは IL-6 のシグナル伝達を阻害することで抗リウマチ効果を示す薬剤である。COVID-19 患者において、特に GM-CSF と IL-6 がサイトカインストームを引き起こす主要なサイトカインであり、IL-6 を抑制させることが重篤な COVID-19 を改善させ機序の一つである可能性が示されている⁴⁾。トシリズマブが重症 COVID-19 患者に有効であったとされる報告⁵⁾では、投与直後に効果を発揮しているが、本症例では急変する直前の投与であったため、投与時期の遅れにより効果が発現されなかった可能性がある。

COVID-19 の血液検査の特徴として凝固異常が挙げられ、COVID-19 の ICU 患者において血栓性合併症の発生率は 31%とする報告⁶⁾や、実際に急性肺塞栓症を合併した症例報告⁷⁾がある。また、最新の研究では SARS-CoV-2 が全身の血管内皮細胞に感染し全身血管炎を引き起こす可能性が示唆された⁸⁾。本症例においても凝固異常がみられたため、ARDS 単独または ARDS に肺塞栓症が合併して死亡に至った可能性も否定できないと思われた。以上のことを踏まえると、重症化リスクが高い症例の重症化予防としてはファビピラビルではなく血管炎や凝固異常に焦点を当てた治療を検討すべきであったかもしれない。しかし現状では超音波断層撮影装置等の生理的検査の対応を行っていなかったため詳細な検討が行えなかった。

結 語

COVID-19 肺炎に対しファビピラビル、トシリズマブを投与したが ARDS が増悪し死亡した。重症化リスクが高い症例に対するファビピラビルの重症化予防の効果を知るためには今後さらなる症例の集積と解析が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Manli Wang *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro; Cell Research(2020)30:269-271 DOI:10.1038/s41422-020-0282-0
- 2) 日本感染症学会. COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版; 日本感染症学会ホームページ (http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf)
- 3) Wang D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China; JAMA.2020;323(11):1061-1069. DOI :10.1001/jama.2020.1585
- 4) Zhou Y. *et al.* Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus; bioRxiv2020; DOI:10.1101/2020.02.12.945576
- 5) Xu X. *et al.* Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab; chinaXiv:202003.00026v1
- 6) F.A.Klok et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19; DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- 7) Gian Battista Danzi *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?; DOI:10.1093/eurheartj/ehaa254
- 8) Zsuzsanna V. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5