

症 例

ファビピラビルの追加が有効であったと考えられるシクレソニド吸入と
ヒドロキシクロロキン硫酸塩で治療を開始した早期 COVID-19 肺炎の 2 例

¹⁾公立岩瀬病院 内科 ²⁾同 感染管理室

大谷 弘 ^{1,2)} 細谷 輝美 ²⁾ 木戸 裕勝 ²⁾ 五ノ井由美子 ²⁾ 本間 俊彦 ¹⁾

Key word: COVID-19 肺炎、ファビピラビル、シクレソニド吸入、
ヒドロキシクロロキン硫酸塩、エリスロマイシン少量投与

緒 言

2019 年 12 月 8 日頃から原因不明の肺炎として中国武漢より始まった新型コロナウイルス感染症(以下 COVID-19)は、世界中に広まりパンデミックの状態になっている。本邦でも、3 月下旬頃から都市部を中心に日本全土に広がりを見せているなか、軽症から中等症の COVID-19 肺炎に対して重症化を予防する治療法の確立が望まれている。今回我々は、発症早期の COVID-19 肺炎の 2 症例に、シクレソニド吸入とヒドロキシクロロキン硫酸塩で治療を開始し効果が不十分のため、ファビピラビルを追加し症状が改善した症例を経験している。本人に説明し同意が得られたため、症例報告する。

症 例

【症例 1】47 歳 女性

【主訴】自覚症状なし

【既往歴】直腸ポリペクトミー

【生活歴】喫煙歴なし、機会飲酒

【アレルギー歴】なし

【現病歴】子が SARS-CoV-2 PCR (以下 PCR) 検査陽性と診断された。6 日目に無症状であるが濃厚接触者のため PCR 検査が行われ、陽性と診断された。8 日目の午後に当院入院となった。

【入室時現症】意識清明、血圧 118/83mmHg、脈拍数 82 回/分、体温 36.8℃、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 99% (室内気)。無症状で明らかな理学的異常所見なし。

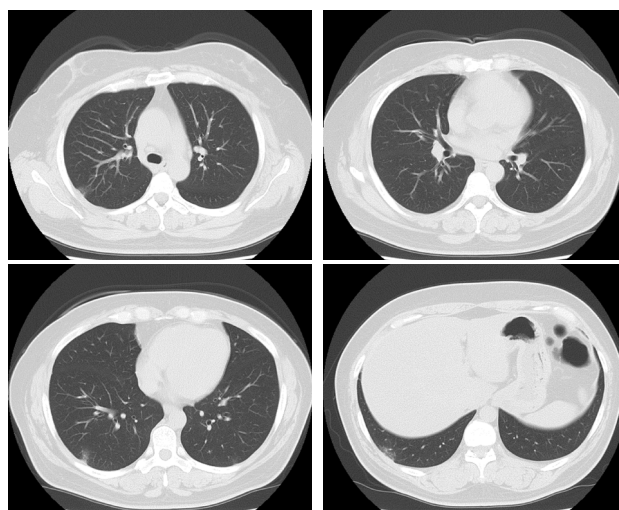
【検査所見】軽度炎症 (CRP 0.41mg/dL、フェリチン 16.91ng/mL)、軽度腎障害 (Cre 0.87mg/dL) を認める (Table 1)。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,100 / μ L	TP	6.2 g/dL
Neut	70.4 %	Alb	3.7 g/dL
Lym	23.4 %	BUN	8 mg/dL
Mo	5.4 %	Cre	0.87 mg/dL
Eo	0.3 %	T-Bil	0.5 mg/dL
Baso	0.5 %	AST	26 U/L
RBC	4.89 $\times 10^6$ / μ L	ALT	34 U/L
Hb	11.4 g/dL	LDH	190 U/L
Ht	35.5 $\times 10^3$ %	CK	124 U/L
Plt	216 / μ L	Na	136 mmol/L
		K	4.0 mmol/L
PT-INR	0.99	Cl	101 mmol/L
DD	0.68 μ g/mL	CRP	0.41 mg/dL
		Fe	40 μ g/dL
HbA1c	5.9 %	Ferritin	16.91 ng/mL

【画像所見】胸部 CT 検査：右肺胸膜下に軽微なすりガラス陰影 (GGO) をわずかに認める (Fig 1)。

Fig.1 Chest CT on admission



【入院後経過】臨床経過を Fig 2 に示す。独歩入室時には無症状であった。17 時過ぎに胸部 CT 検査を施行し、わずかな肺炎像を認めた。20 時 30 分に 38.3℃の発熱と鼻閉感を自覚した。第 2 病日に血液検査を施行した (Table 1)。

Fig. 2-1 Clinical course

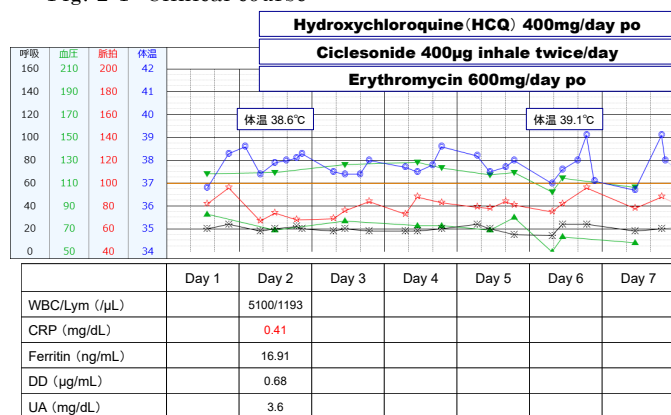
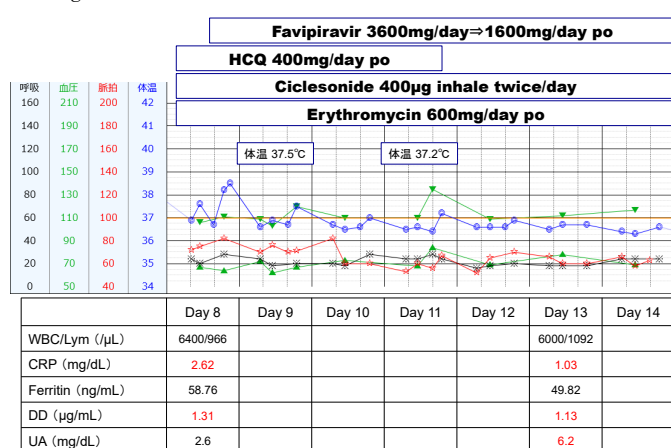
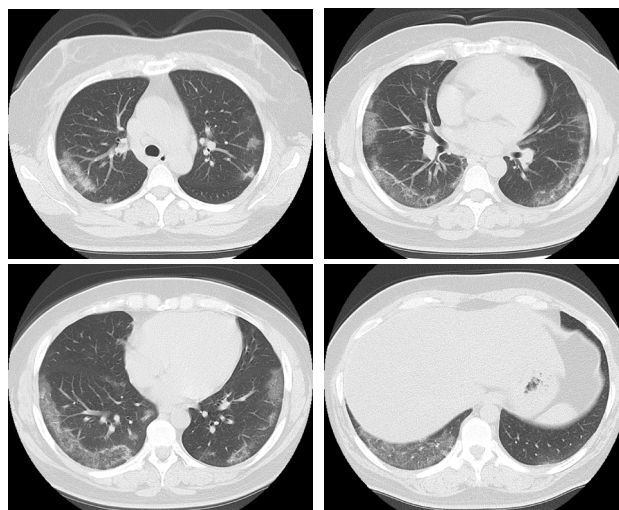


Fig. 2-2 Clinical course



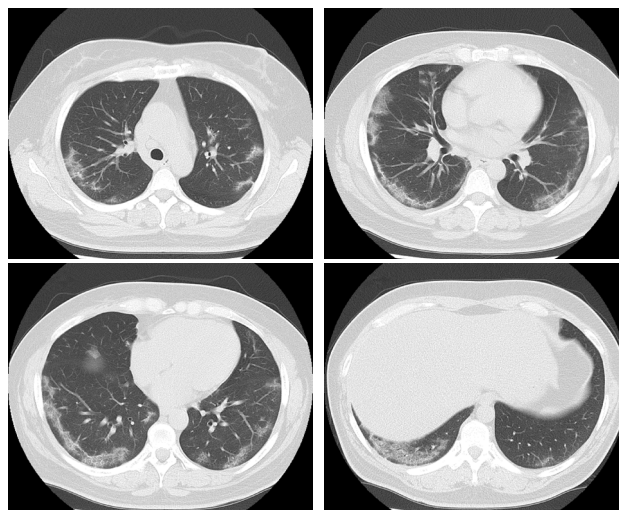
食欲減退、頭重感、38℃前後の発熱が持続するため、シクレソニド 400µg 吸入 1 日 2 回とヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 400mg 1 日 1 回の内服（理想体重 49.3 kg）を本人の同意を得た後に開始した。感冒治療薬としてエリスロマイシン錠 600mg、チアラミド塩酸塩錠 300mg、アンプロキシソール塩酸塩錠 45mg、ビオスリー®配合錠 3T/日・分 3 の内服を併用した。その後も 38℃台の発熱が持続し、第 5 病日より軽い咳嗽が出現するようになった。第 6 病日の夜から 39.1℃の高熱が出現したため、細菌性肺炎の併発を疑い、第 8 病日に検査した。レジオネラ尿中抗原ならびに肺炎球菌尿中抗原陰性、軽度炎症反応上昇（CRP 2.62mg/dL、フェリチン 58.76ng/mL、プロカルシトニン定量 0.03ng/mL）、CT 画像で両側肺胸膜下の GGO 領域の拡大を認めた（Fig 3）。頭重感と咳き込みが多くなり呼吸数 28 回/分 SpO₂ 95%（室内気）より酸素経鼻 2L/M の投与、尿 HCG 定性検査陰性を確認し本人に同意を得て、ファビピラビルの適外使用をタより開始した。投与量は、日本感染症学会¹⁾に準じて初日 1,800mg BID、2 日目以降は 800mg BID とした。

Fig. 3 Chest CT on day 8



内服開始翌日より解熱傾向を認め、SpO₂ 98~100%（経鼻 2L/M）に改善した。食事も全量摂取可能となり、ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠は 10 日間内服で終了とした。第 13 病日には咳もほとんど出なくなり、炎症反応の改善（CRP 1.03mg/dL、フェリチン 49.82ng/mL）と CT 画像で肺陰影のコンソリデーション傾向を認めた（Fig 4）。同日施行した PCR 検査は鼻咽頭スワブ、喀痰とも陽性であった。呼吸状態が改善したため、第 15 病日より酸素投与を中止した。ファビピラビルの投与は 7 日間で、シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与は 14 日間で終了とした。

Fig. 4 Chest CT on day 13



【症例 2】58 歳 男性

【主訴】微熱

【併存症】高血圧症

【持参薬】イルベサルタン錠 50mg 1T、アムロジピン OD 錠 5mg 1T

【既往歴】腰椎椎間板ヘルニア切除術
 【生活歴】喫煙 20 本 x 38 年 (55 歳 電子タバコ)、
 機会飲酒

【アレルギー歴】なし

【現病歴】子が PCR 検査陽性と診断された。5 日目に 37.3℃の微熱あり 6 日目に濃厚接触者のため PCR 検査が行われ、陽性と診断された。8 日目の午後に当院入院となった (症例 1 の夫)。

【入室時現症】意識清明、血圧 116/82mmHg、脈拍数 106 回/分、体温 36.9℃、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 96% (室内気)。前日より 37.5℃の微熱と倦怠感あるも明らかな理学的異常所見なし。

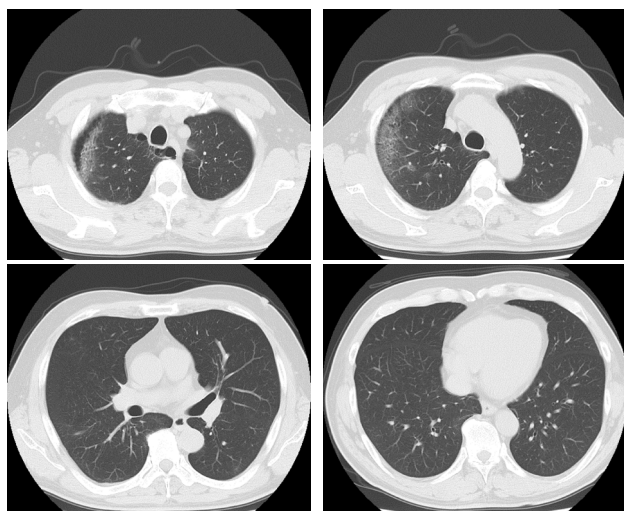
【検査所見】軽度炎症 (CRP 1.15mg/dL, フェリチン 320.95ng/mL)、糖尿病 (HbA1c 7.5%) を認める (Table 2)。

Table 2 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6,600 / μ L	TP	7.3 g/dL
Neut	71.2 %	Alb	3.9 g/dL
Lym	16.7 %	BUN	10 mg/dL
Mo	11.4 %	Cre	0.72 mg/dL
Eo	0.3 %	T-Bil	0.7 mg/dL
Baso	0.4 %	AST	15 U/L
RBC	4.69 $\times$ 10 ⁶ / μ L	ALT	18 U/L
Hb	15.6 g/dL	LDH	151 U/L
Ht	43.3 %	CK	37 U/L
Plt	187 $\times$ 10 ³ / μ L	Na	133 mmol/L
		K	3.9 mmol/L
PT-INR	1.07	Cl	101 mmol/L
DD	0.68 μ g/mL	CRP	1.15 mg/dL
		Fe	46 μ g/dL
HbA1c	7.5 %	Ferritin	320.95 ng/mL

【画像所見】胸部 CT 検査：右肺上葉の気腫周囲にすりガラス陰影 (GGO) を認める (Fig 5)。

Fig. 5 Chest CT on admission



【入院後経過】臨床経過を Fig 6 に示す。

Fig. 6-1 Clinical course

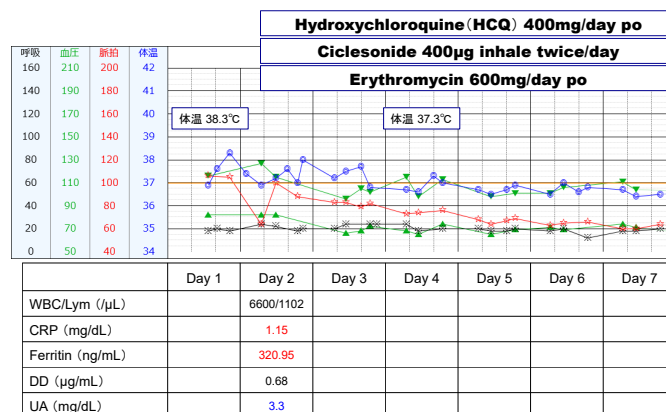
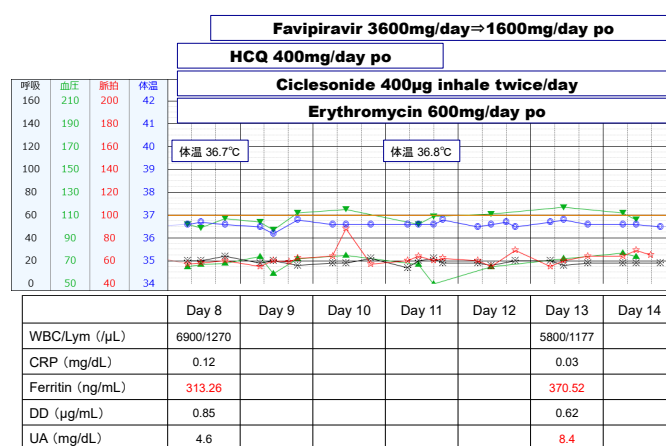


Fig. 6-2 Clinical course



症例 1 と同時に入院となった。入室時には倦怠感あるも咳嗽などの症状はなかった。17 時過ぎに胸部 CT 検査を施行したところ右肺上葉に肺炎を認めた。20 時 30 分に 38.3℃の発熱と咳嗽が出現した。第 2 病日に血液検査を施行した (Table 2)。無治療の糖尿病 (HbA1c 7.5%) と診断した。朝から呼吸数 22 回/分 SpO₂ 95% (室内気) より酸素経鼻 2L/M を投与した。シクレソニド 400 μ g 吸入 1 日 2 回とヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 400mg 1 日 1 回の内服 (理想体重 67.5kg) を本人の同意を得た後に開始し、感冒治療薬 4 剤の内服も併用した。第 5 病日には解熱し咳嗽も少なくなった。第 6 病日より血圧低値のため降圧薬は中止した。第 8 病日の検査では、炎症反応 (CRP 0.12mg/dL, フェリチン 313.26ng/mL) の悪化なく、CT 画像では右肺上葉の陰影改善がみられたが背側胸膜下に新たな陰影を認めた (Fig 7)。病状は改善傾向であったが本人に同意を得て、症例 1 と同じくファビピラビルの適応外使用をタより開始した。第 11 病日には咳嗽消失したが酸素を外すと SpO₂ 92~94%

であった。ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠は 10 日間で終了とした。第 13 病日の CT 画像で陰影のコンソリデーションを認めた (Fig 8)。同日施行した PCR 検査の鼻咽頭スワブは陰性、喀痰は陽性であった。ファビピラビルの投与は 7 日間、シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与は 14 日間で終了とした。第 15 病日より酸素吸入を中止とし、SpO₂ 96~97% (室内気) と改善を認めた。

Fig. 7 Chest CT on day 8

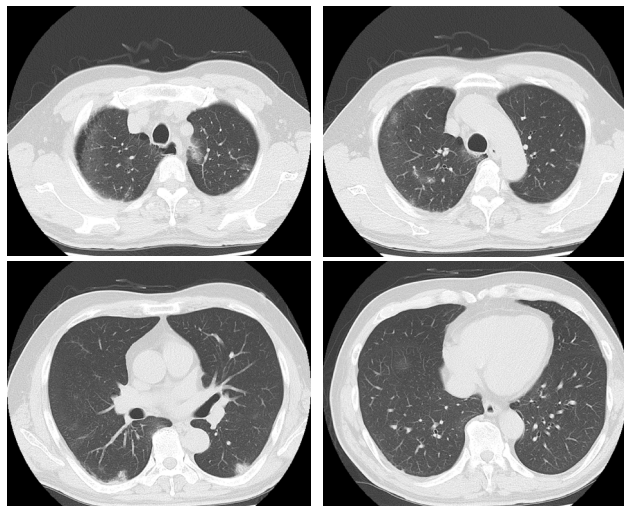
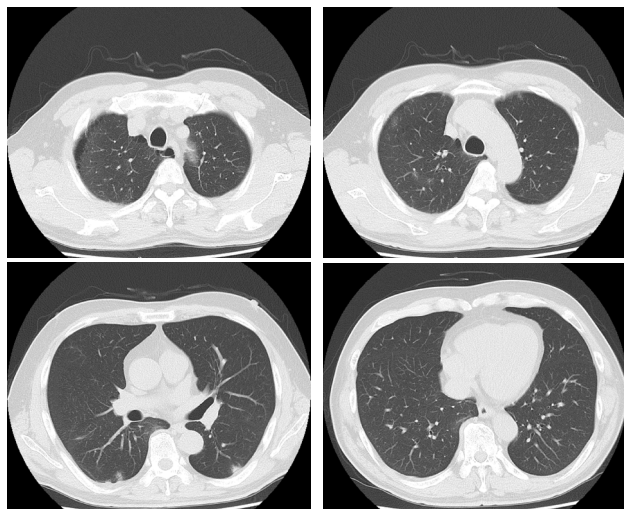


Fig. 8 Chest CT on day 13



考 察

COVID-19 肺炎の高齢患者に、シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与を入院直後より開始し、炎症所見が残存するためヒドロキシクロロキン硫酸塩を追加し経過が良好であった症例を前回報告した²⁾。

今回、早期の COVID-19 肺炎と診断した基礎疾患を有さない 40 代女性と高血圧症・無治療糖尿病・喫煙歴を有する 50 代男性に対して、シクレソニド吸入

とエリスロマイシン少量投与に加えてヒドロキシクロロキン硫酸塩の内服を同時に開始したところ、40 代女性の発熱がコントロールされずに明らかな肺炎の増悪を認めた。抗ウイルス薬のファビピラビルを投与したところ、翌日から解熱し発熱がコントロールされ、肺炎の進展抑制が CT 画像で確認できたため、7 日間投与で終了とした。投与開始 6 日目の採血では AST/ALT の上昇はみられず、尿酸値は 2.6mg/dL から 6.2mg/dL と増加を認めた。また、50 代男性においても病状の改善がみられた。尿酸値は 4.6mg/dL から 8.4mg/dL に増加したが痛風の症状は認めていない。

中国の研究グループより COVID-19 の病原体 (SARS-CoV-2) に対して *in vitro* の環境下でアフリカミドリザル起源の標準細胞を用いて、抗ウイルス活性濃度 (EC₅₀) の評価試験の結果が報告された³⁾。レムデシビルおよびクロロキンの EC₅₀ 値が最も低く、高い感染抑制効果を示した。ファビピラビルの EC₅₀ 値は、レムデシビルの EC₅₀ 値より約 80 倍高く、この EC₅₀ 値はエボラウイルスに対する EC₅₀ 値と同程度であった。ファビピラビルについては、動物実験でエボラウイルスに抗ウイルス効果を示している⁴⁾ことから、*in vivo* での試験が必要であると結論付けている。

日本感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版」(2020 年 2 月 26 日)では、抗ウイルス薬投与の開始時期について低酸素血症を発症し、酸素投与が必要であることを必要条件としている¹⁾。低酸素血症が進行し始めた時期にはウイルス量のピークが過ぎている可能性がある。肺炎の発症早期より抗ウイルス薬のファビピラビルの投与が肺炎の進行や重症化の予防となると考えられる。症例 1 では、シクレソニド吸入とヒドロキシクロロキン硫酸塩の治療では高熱が持続し肺炎が進行したが、ファビピラビルの投与開始後から症状の改善を認めた。ウイルス増殖が活発であったため、ファビピラビルが著効を示したと考えられる。しかし、抗ウイルス作用と炎症性サイトカイン産生抑制作用を有するとされるヒドロキシクロロキン硫酸塩⁵⁾の発症早期からの投与は効果が不十分であることが示唆された。

4 月 18 日に開催された日本感染症学会の Web 特別シンポジウムで、藤田医科大学の土井洋平教授より

ファビピラビルを投与された 346 例（男性 262 例、女性 84 例）の観察研究で、投与開始 14 日後に重症患者の 6 割、軽症や中等症のおよそ 9 割で改善が認められたと結果報告があった。土井教授は、吸入ステロイドのシクレソニドとの併用療法も多く、また投与のタイミングも明確になっていないとして、さらなる検証が必要としている。

今回の 2 症例は、入院時の CT 検査で発症早期の COVID-19 肺炎と診断し、シクレソニド吸入とヒドロキシクロロキン硫酸塩で治療を開始したところ、重症化リスクの高いと考えられる症例 2 よりも、基礎疾患のない症例 1 でむしろ悪化傾向を認めた。症例 1 ではファビピラビルの追加投与が著効を示した。ファビピラビルの投与のタイミングは、基礎疾患の有無に関わらず催奇形性に留意して、少なくとも肺炎が確認された早期より投与開始することが重要と考えられた。軽症から中等症の COVID-19 肺炎に対しては、発症早期から抗炎症効果と抗ウイルス作用をあわせ持つシクレソニド吸入とファビピラビルを併用し、炎症が遷延する場合にはヒドロキシクロロキン硫酸塩の追加投与を行うことが重症化の予防となることが期待される。

尚、シクレソニド吸入、ヒドロキシクロロキン硫酸塩ならびにファビピラビルは、適応外使用であるため当院の倫理委員会で承認を得た後に投与を開始した。また、ファビピラビルとシクレソニド吸入は、藤田医科大学の観察研究に登録の上、治療を行った。

文 献

- 1) 「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 2020 年 2 月 26 日）。
- 2) 大谷 弘，細谷輝美，木戸裕勝，他． シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与に免疫調整薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩を使用した SARS-CoV-2 肺炎の 1 例 （日本感染症学会 2020 年 4 月 2 日公開）。
- 3) Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020 Mar; 30(3): 269-271.

- 4) Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, *et al.* Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res. 2014; 105: 17-21.
- 5) Crow TJ, Manel N. Aicardi-Goutières Syndrome and the Type I Interferonopathies. Nat Rev Immunol 2015; 15: 429-440.