

症 例

家族内感染した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の 4 例 -早期の Favipiravir 投与を踏まえての報告-

¹⁾長野県立木曽病院 内科 ²⁾同 感染対策室

³⁾しみずファミリークリニック ⁴⁾長野県立信州医療センター 感染症センター

岩波 直弥 ^{1,2)} 北川 奈美 ^{1,2)} 佐々木信和 ¹⁾ 小沢 幸恵 ¹⁾ 小澤真希子 ¹⁾
飯嶋 章博 ^{1,2)} 市崎 秀樹 ²⁾ 田中 健二 ²⁾ 清水 正之 ³⁾ 山崎 善隆 ⁴⁾

Key word: SARS-CoV-2、COVID-19、favipiravir、低線量 CT

緒 言

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2019 年 12 月に中国武漢市で報告されてから、わずか 3 か月程度の期間で世界全域での感染爆発を引き起こし、2020 年 4 月現在においても終息の兆しは見えていない。日本は欧米諸国と比較すると感染者数、死者数は爆発的増加という状況ではないものの、着実に感染者数は増加し 1 万人を超え、医療資源の不足も重なり医療崩壊を起こしている地域も出てきている。また、日本国内での感染者数増加が著しい都市部はもちろんのこと、都市から離れた地域における感染者の発生と拡大には、病院機能やベッド数の観点から強く警戒すべき状況である。今回我々は非都市部地域において家族内で小児、若年者、高齢者が同時発症した症例群の臨床経過を追うことができたことと、COVID-19 に有効である可能性が示唆されている favipiravir を 2 例に使用したため、報告することとした。なお、患者のプライバシーを考慮し臨床情報については一部省略している。

症 例

症例 A : 60 代男性

主 訴 : 発熱、倦怠感

生活歴 : 喫煙歴なし、飲酒歴あり

現病歴 : X-7 日に 37℃ 前半の微熱と倦怠感が出現し、その後から連日微熱が続いていた。東京在住の家族が X-16 日に帰省していたことから保健所に相談したところ当院受診の指示をうけ、X-2 日に受診した。この時点で胸部 CT に COVID-19 肺炎を疑わせる陰影が

あり、発症を強く疑ったが、微熱と軽度の倦怠感以外に特に症状はなかったため、鼻咽頭ぬぐい液を採取し自宅待機とした。X-1 日に SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性が判明し、X 日に当院へ隔離入院した。

入院時現症 :

体温 37.3℃、血圧 139/86mmHg、脈拍 83 回/分、SpO₂ 96%(室内気)、呼吸数 16 回/分

入院時検査所見 :

血液検査 (Table. 1)

WBC	4,500 /μL	TP	7.6 g/dL
Neut	65.9 %	ALB	4.1 g/dL
Lymp	24.8 %	AST	23 U/L
Mono	8.7 %	ALT	16 U/L
Eo	0.4 %	LD	182 U/L
Baso	0.2 %	Cre	0.82 mg/dL
RBC	4.25 ×10 ⁶ /μL	Na	138 mEq/L
Hb	11.2 g/dL	K	3.9 mEq/L
PLT	228 ×10 ³ /μL	Cl	101 mEq/L
		CRP	0.45 mg/dL
		PCT	<0.12 ng/mL
		Ferritin	12 ng/mL

胸部 CT (Fig. 1a)

右下葉にすりガラス陰影の拡がりを見認める。

入院後経過 :

呼吸苦症状はなかったものの、右下葉にやや広範囲なすりガラス陰影を認め、SpO₂ が軽度低下し発熱も認めていたことから重症化の懸念があったため、院内倫理委員会の承認と本人の同意を得て、favipiravir の compassionate use を行った。入院 2 日目から favipiravir 1,800mg を 2 回投与し、以後 800mg を 1 日 2 回投与した。内服開始後から、入院以前に連日出現していた夜間の発熱は消失し、全身状態は安定した。入院 5 日目の血液検査で尿酸値の上昇を認め、

Fig. 1

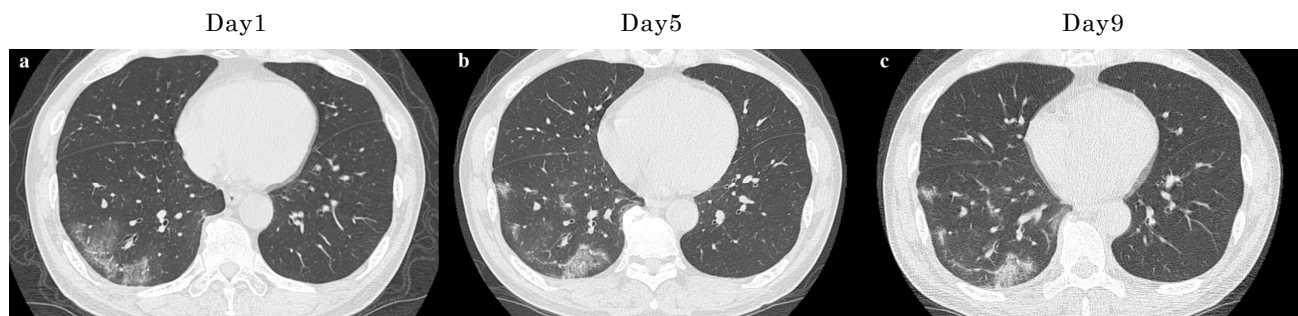
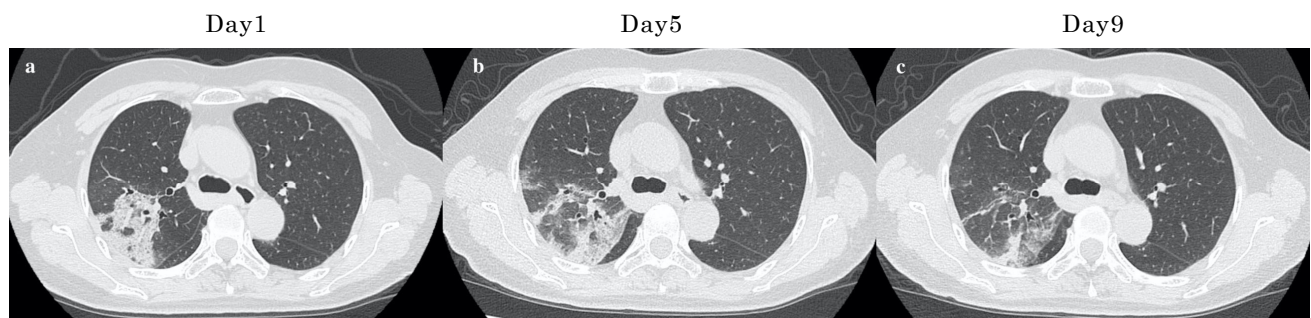


Fig. 2



favipiravir 内服との関連性が考えられた。入院 11 日目、尿酸値が 12.5mg/dL と上昇したため febuxostat を 10mg で投与開始した。同日 CT を再検すると、経過中に一時的に悪化した肺野の陰影は改善傾向であったため(Fig. 1b,c)、PCR の陰性化を確認して外来フォローの方針とした。

症例 B : 60 代女性(症例 A の妻)

主 訴 : 発熱、呼吸苦、倦怠感

生活歴 : 喫煙歴なし、飲酒歴 機会飲酒

現病歴 : X-5 日に倦怠感と浮動感を認め、検温すると 37.0℃だった。X-4 日には倦怠感が増悪し、休みながらでないと家事が続けられない状況で、全身の関節痛も出現した。X-3 日も倦怠感は改善せず、悪寒も生じた。X-1 日に症例 A の PCR 陽性結果を受け、濃厚接触者対象として同日 PCR を提出した。X 日、悪寒とともに咳嗽と呼吸苦症状が出現したとの訴えで当院を受診し、PCR 結果は判明していなかったが陰圧個室隔離で入院加療とした。

入院時現症 :

体温 38.2℃、血圧 152/88mmHg、脈拍 113 回/分、SpO₂ 95%(室内気)、呼吸数 20 回/分

入院時検査所見 :

血液検査 (Table. 2)

WBC	3,000 /μL	TP	6.8 g/dL
Neut	77.9 %	ALB	3.6 g/dL
Lymph	16.1 %	AST	32 U/L
Mono	5.7 %	ALT	25 U/L
Eo	0.0 %	LD	244 U/L
Baso	0.3 %	Cre	0.77 mg/dL
RBC	4.27 ×10 ⁶ /μL	Na	141 mEq/L
Hb	12.7 g/dL	K	2.6 mEq/L
PLT	159 ×10 ³ /μL	Cl	101 mEq/L
		CRP	4.00 mg/dL
pH	7.51	PCT	<0.12 ng/mL
pCO ₂	35.2 Torr	Ferritin	234 ng/mL
pO ₂	72.5 Torr	PT-INR	1.04
HCO ₃ ⁻	27.9 Torr	D-dimer	0.6 μg/mL

胸部 CT (Fig. 2a)

右上葉にすりガラス陰影と air bronchogram を伴う浸潤影を認める。

入院後経過 :

入院時点では COVID-19 確定例ではなかったが、発熱と強い倦怠感で general appearance は不良であった。動脈血液ガスは pO₂ 80Torr を下回り、胸部 CT では右上葉にすりガラス陰影と浸潤影の混在病変を認めたため、入院管理の適応と判断し、COVID-19 濃厚接触者であったため陰圧個室隔離で入院とした。同日夜に PCR の結果が出たが陰性であった。しかし同居家族 3 名が陽性という背景を鑑みて、再度鼻咽頭

ぬぐい液の再提出を行った。細菌性肺炎の合併も考え、ABPC/ SBT 9g/day で治療を開始し、低 K 血症に対しては K 製剤経口内服で補充を開始した。

入院 2 日目に PCR 陽性となり、COVID-19 確定例として院内倫理委員会の承認と本人の同意を得て、favipiravir を症例 A と同用量で開始した。投与開始翌日には 36℃ 台に解熱し、その後 37℃ を超える発熱はみられず、呼吸苦症状、倦怠感ともに改善した。症例 A と同様、入院 5 日目の採血で尿酸値の上昇を認め、favipiravir 内服との関連が考えられた。入院 11 日目の血液検査で尿酸値のさらなる上昇を認めたため、febuxostat を 10mg で内服開始した。同日再検した CT では一時的に悪化した右上葉浸潤影の改善を認めており (Fig. 3b,c)、入院時の症状も消失したため、PCR 陰性化を確認して外来フォローの方針とした。

症例 C : 30 代女性 (症例 A、B の子)

主 訴 : 倦怠感、味覚障害

生活歴 : 喫煙歴 過去にあり、飲酒歴あり

現病歴 : X-16 日、東京から帰省した際に 37.2℃ の微熱と軽度の倦怠感を自覚した。その後、症状は特になく様子を見ていたが、X-9 日から既往の花粉症とは異なった鼻閉症状が出現し、X-8 日から咽頭痛と味覚・嗅覚障害が出現した。症状は X-4 日には改善し、全身状態も良好となった。X-1 日に症例 A の PCR 陽性結果を受け、濃厚接触者として同日 PCR を提出した所、X 日に陽性が判明したため、X+1 日に当院へ隔離入院した。

入院時現症 :

体温 36.4℃、血圧 107/77mmHg、脈拍 105 回/分、SpO₂ 96%(室内気)、呼吸数 16 回/分

入院時検査所見 :

血液検査 (Table. 3)

WBC	5,300 / μ L	TP	7.2 g/dL
Neut	61.0 %	ALB	3.7 g/dL
Lymp	29.6 %	AST	25 U/L
Mono	4.5 %	ALT	40 U/L
Eo	4.3 %	LD	134 U/L
Baso	0.6 %	Cre	0.70 mg/dL
RBC	3.98 $\times 10^6$ / μ L	Na	140 mEq/L
Hb	11.2 g/dL	K	4.1 mEq/L
PLT	304 $\times 10^3$ / μ L	Cl	107 mEq/L
		CRP	0.06 mg/dL
		PCT	<0.12 ng/mL

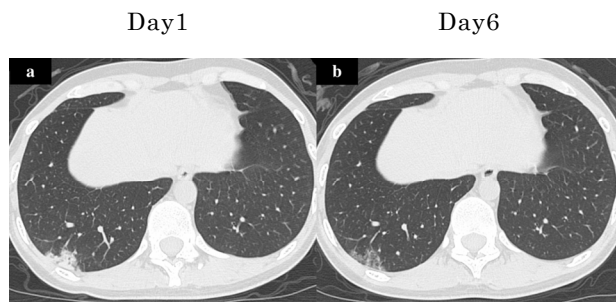
胸部 CT (Fig. 3a)

両側に散在するやや限局した範囲のすりガラス陰影を認める。

入院後経過 :

入院時は無症状であったが、胸部 CT では両側に散在するすりガラス陰影を認めた。無症状かつ若年女性で、病歴からも症状のピークは超えていると考え、favipiravir 投与の必要性は乏しいと判断した。入院後も特に発熱や咳嗽、倦怠感症状の再燃なく、安定して経過しており、入院 6 日目に再検した胸部 CT では肺炎像も改善していたため (Fig. 3b)、同日陰性確認 PCR を提出したが、陽性の結果であった。経過観察を継続し、ウイルスの自然排出を待ち PCR の再検を行い、外来フォローを行なっていく方針とした。

Fig. 3



症例 D : 男児 (10 歳未満、症例 C の子)

主 訴 : 倦怠感

現病歴 : X-7 日、特に症状はなかったが顔面が少し紅潮している様子を家人に指摘された。X-6 日、トイレの際にふらつくような感覚と倦怠感の訴えがあり学校を早退した。同日夜に検温すると 37.5℃ の発熱があった。X-5 日には解熱し、倦怠感も消失したが、顔面の紅潮は残存していた。その後は特に症状なく経過していたが、X-1 日に症例 A の PCR 陽性を受け、濃厚接触者として同日 PCR を提出した所、X 日に陽性が判明したため、X+1 日に隔離入院とした。

入院時現症 :

体温 36.1℃、血圧 96/61mmHg、脈拍 70 回/分、SpO₂ 98%(室内気)、呼吸数 16 回/分

入院時検査所見：

血液検査 (Table. 4)

WBC	5,000 / μ L	TP	7.6 g/dL
Neut	37.2 %	ALB	4.4 g/dL
Lymp	43.9 %	AST	24 U/L
Mono	6.0 %	ALT	15 U/L
Eo	12.3 %	LD	188 U/L
Baso	0.6 %	Cre	0.59 mg/dL
RBC	5.03 $\times 10^6$ / μ L	Na	140 mEq/L
Hb	14 g/dL	K	3.7 mEq/L
PLT	215 $\times 10^3$ / μ L	Cl	105 mEq/L
		CRP	0.01 mg/dL
		PCT	<0.12 ng/mL

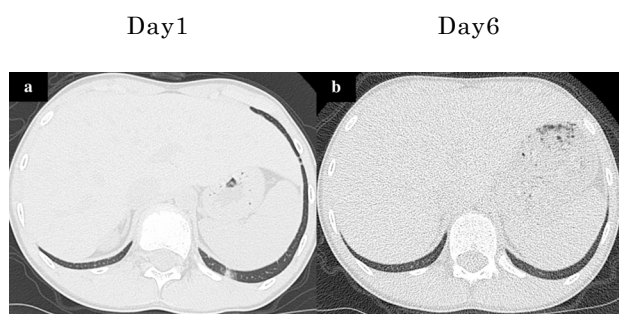
胸部 CT (Fig. 4a)

左肺底部末梢に局限したわずかな浸潤影を認める。

入院後経過：

入院時は無症状であったが、胸部 CT で左肺底部 S10 領域にわずかな浸潤影を認めた。しかし全身状態は良好かつ血液検査の異常もみられなかったため、COVID-19 に対しての介入はせずに経過観察を行った。無症状での入院であり、児の心理的ストレスが懸念されたが、陰圧の大部屋で症例 C と同室とすることで、問題なく入院生活を過ごすことができた。入院 6 日目に再検した CT では肺炎像の消失を認めた (Fig. 4b)。なお、再検の CT は線量を落とし被曝量が最小限になるよう工夫した。特に症状の再燃なく安定して経過し、PCR 陰性化を確認して外来フォローの方針とした。

Fig.4



考 察

COVID-19 は強い感染力もさることながら、高齢者の高い重症化率や死亡率が問題であり、中国の大規模な症例解析では 80 歳以上の高齢者の死亡率は 14.8% との報告がある¹⁾。この数字は 65 歳以上の人口割合が 41.3%(2019 年 1 月時点)と高い高齢化率である当地域では非常に脅威となるものであり、感染拡大防止

のため行政と医療が一丸となって対策を考え行っていく必要がある。

COVID-19 の拡大防止にはすみやかな診断と他者との隔離が必要となるが、初期症状が普通感冒や花粉症と類似して特異的な症状がない COVID-19 を早期に診断することは困難であり、発熱や咳嗽、肺炎像のある患者を全例検査目的に隔離入院させることは不可能である。また当院は高齢者の肺炎の発生頻度が高く、自己判断による自宅での経過観察で予後を悪化させる恐れもあった。そこで発熱外来を設置して受診前に電話で十分な問診を行い、特に接触歴や県外への移動、周辺流行状況を入念に聴取して、事前確率を検証する工夫を行った。保健所とも細かく患者情報の連携をとってから診察を行っているため、本症例の初診時にも感染予防策を講じ、濃厚接触を回避することができた。

また入院後の対応も重要であり、陰圧システムを備えた重症個室や ECMO 等の医療設備を持たない地域では、高度医療機器を使用すべき病態かどうかの迅速かつ適切な判断が求められる。当地域は高次医療機関への搬送に長時間の移動を要するため、発見時の段階で重症化リスクを検討していくことは必要と考えた。中国における重症例の検討では、ICU への入室を要した患者とそうでない患者の臨床所見を検討し、白血球・好中球の上昇、リンパ球の低下、プロトロンビン時間の延長、LDH の上昇が重症化の可能性を示唆した²⁾。倉島らの検討では下痢・リンパ球数 1,000/ μ L 以下・feritin 430ng/mL 以上・CRP 2.5mg/dL 以上・CT での浸潤影の 5 項目を重症化因子、抗ウイルス薬投与の目安として論じている³⁾。患者の背景疾患等も重要なリスク因子と考えられ、米国からは、65 歳以上・慢性肺疾患・心血管疾患・糖尿病・肥満・免疫不全・末期腎不全・肝機能障害が重症化のリスク因子であるとの報告がある⁴⁾。

重症化のリスク因子をもつ患者は、感染初期は比較的軽症で経過するものの、数時間から数日の短期間で急激な呼吸不全の進行が生じ、集中治療管理を要する状態になる症例報告もみられた⁵⁾ため、重症化リスクのある患者には確定診断後早期からウイルスの増殖を抑制する治療が望ましいと考えられる。現在

COVID-19 に対して確立した治療法はないが、治療薬候補として臨床試験が進められている薬剤に favipiravir があり、ウイルス排出を早めることや CT 画像の改善を早めることが報告されており⁶⁾、その効果が期待されるところである。

症例 A は CT の肺炎像を除いて重症化リスクにあたる項目はなかったが、63 歳という年齢と、ARDS に移行する可能性は低いという確信もない状況であったため、favipiravir の内服を開始した。症例 B は入院時血液検査で好中球比率上昇、リンパ球数 1,000 以下、CRP 高値、フェリチンも軽度高値であり、胸部 CT 画像も浸潤影に近い像を呈していたため、重症化リスクは高い状況にあると判断し、favipiravir 内服を開始した。その結果、両症例ともすみやかな解熱と症状の改善を認め、酸素投与を要することなく病態の改善を得ることができた。

これらの 2 症例で favipiravir の臨床的効果について論じることは難しいが、症例 B のような重症化が懸念される症例に対し今回の臨床経過を観察できたことは、重症化リスクのある症例への favipiravir の有用性を示唆している可能性があり、今後の症例の検討が待たれるところである。Favipiravir の副作用について、今回 2 症例いずれにも内服開始後からもともと存在しない高尿酸血症が出現し、febuxostat の内服を要した。Favipiravir の有効性を検討した報告でも高尿酸血症の出現は強調されており⁷⁾、出現頻度は高い可能性がある。

結 語

非都市部地域における COVID-19 家族内発生の 4 例を経験した。症状や肺炎像の程度は小児や若年者ほど軽く、高齢者ほど重篤になる傾向は今回の 4 例でも観察された。さらに重症化リスク因子をもつ症例には、早期から favipiravir の内服をすることで病態の悪化を防止できる可能性がある。

文 献

- 1) Zunyou W, Jennifer M, *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA. 2020; 323(13):1239-1242
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395:497-506
- 3) 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. 日本感染症学会 新型コロナウイルス症例報告 2020 年 3 月 30 日.
- 4) Rajesh T, John B, Lynch, *et al.* Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020; DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- 5) 山本 千恵、澤田 凌、二村 俊他. 急性呼吸窮迫症候群を発症し、救命に成功した COVID-19 の一例. 日本感染症学会 新型コロナウイルス症例報告 2020 年 4 月 15 日.
- 6) Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020. <http://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. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>