

症 例

ファビピラビル単剤の早期投与にて改善をみた COVID-19 肺炎の 1 例

¹⁾東京都保健医療公社 多摩南部地域病院内科 ²⁾同 薬剤科

³⁾同 看護部 ⁴⁾同 放射線科 ⁵⁾同 緩和ケア科 ⁶⁾同 泌尿器科

本城 聡 ¹⁾ 布川 貴博 ¹⁾ 佐々木康弘 ²⁾
室屋 洋平 ¹⁾ 知念 直史 ¹⁾ 金丸亜佑美 ³⁾
平岡 祥幸 ⁴⁾ 奥山 隆二 ⁵⁾ 矢野 雅隆 ⁶⁾

序 文

2019 年 12 月、中国・武漢を中心にして流行を始めた新型コロナウイルス感染症(以下 COVID-19)¹⁾は全世界に拡大してパンデミックが宣言されるに至り、2020 年 4 月 30 日現在、全世界で感染者 300 万人、死者 20 万人を数えるまでとなった。

本疾患の治療において、重大な問題となっているのが十分なエビデンスに基づいて有効と判断できる治療薬がないことである。現時点で使用されている薬剤としてはロピナビル・リトナビル、シクレソニド、ナファモスタット、クロロキン、レムデシビルなどがあるが²⁾、いずれも決定的に有効であるとは言えず、医療現場は手探りの治療を余儀なくされている。今回、COVID-19 肺炎に対し、インフルエンザ治療薬であるファビピラビルを早期に投与し、良好な結果を得たためここに報告する。

症 例

症例：59 歳男性

主訴：発熱、頭痛

現病歴：高血圧にて近医に通院加療中であった。

X-13 日、友人と飲食店で食事をした。

X-8 日、38℃台の発熱が出現し近医を受診した。インフルエンザチェックは陰性であった。発熱も一過性で、同日中に解熱した。

X-4 日、再び 38℃台の発熱が出現した。咳嗽や呼吸苦は伴わなかった。

X-3 日、38℃台の発熱が継続し、さらに X-13 日に飲食をした友人が COVID-19 肺炎に罹患したと連絡を受けた。近医を受診して胸部 CT を施行、肺野にすりガラス影を確認した(Fig.2)ために PCR 検査を提出した。

X-2 日、頭痛が出現した。体温が上昇するたびに頭痛も悪化し、体温が低下すると改善した。同日、PCR 検査が陽性であったと保健所より連絡を受けた。

X 日、保健所より当院を紹介されて入院となった。全経過を通じて咳嗽や呼吸苦は見られなかった。

既往歴：1 ヶ月前にイレウスで近医入院歴あり（保存的加療で改善）

家族歴：父が糖尿病・胃癌

嗜好：酒 1.5 合/日、タバコ 15-20 本/日

職業：会社員

海外渡航歴：なし

内服薬：アムロジピン 5mg 錠 1 錠分 1 朝

周囲類症：妻にも X-4 日ごろから発熱あり(注：のちに COVID-19 陽性と判明)

入院時現症：身長 172cm、体重 87kg、BMI 29.4m/kg²、血圧 128/93mmHg 脈拍数 94/分、体温 37.1℃、SpO₂ 97%(室内気)

意識レベル：清明、項部硬直：なし、胸部：聴診上異常なし、腹部：平坦、軟、グル音正常、圧痛点なし、四肢：浮腫なし、頸部・腋・鼠径部リンパ節腫脹なし

入院時検査所見：血液検査(Table.1)では白血球数は正常範囲内であった。血清生化学では LDH の高値、γ-GTP の高値、CRP の高値が見られた。尿検査に目立った異常は見られなかった。喀痰培養は陰性であった。インフルエンザ検査、マイコプラズマ迅速検査、尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラは全て陰性であった。HIV も陰性であった。プロカルシトニン は 0.05ng/mL であった。

画像検査では、入院時胸部 X 線写真(Fig.1)では、左下肺野に浸潤影を認めた。入院時胸部 CT 写真(Fig.3)では、前医と同様に末梢側優位、非区域性の多発斑状

すりガラス影を認め、入院 3 日前の CT(Fig.2) と比較すると、肺野のすりガラス影が拡大していることが確認された。

Table 1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】	
WBC	3,900 / μ L	TP	6.7 g/dL
Seg	73.0 %	Alb	3.9 g/dL
Lym	17.0 %	T-Bil	0.6 mg/dL
Mo	6.0 %	AST	37 U/L
Eo	1.0 %	ALT	61 U/L
RBC	426 万/ μ L	LDH	252 U/L
Hb	13.9 g/dL	ALP	242 U/L
Ht	41.2 %	γ -GTP	147 U/L
Plt	17.2 万/ μ L	CK	87 U/L
		AMY	55 U/L
【凝固】		BUN	16.3 mg/dL
PT	12.1	Cre	1.01 mg/dL
PT-INR	0.96	UA	5.5 mg/dL
APTT	40.6	Na	140 mEq/L
D-dimer	1.0	K	3.9 mEq/L
		Cl	103 mEq/L
【感染症その他】		T-cho	176 mg/dL
インフルエンザ	A(-)B(-)	BS	96 mg/dL
マイコプラズマ	(-)	CRP	2.49 mg/dL
尿中肺炎球菌抗原	(-)		
尿中レジオネラ	(-)	【尿】	
HBV-Ag	(-)	pH	5.5
HCV-Ab	(-)	SG	1.033
HIV-Ab	(-)	蛋白	(+/-)
PCT	0.05 ng/mL	糖	(-)
KL-6	194 U/mL	潜血	(-)
		白血球	(-)

Fig.1 : 入院時胸部 X 線写真

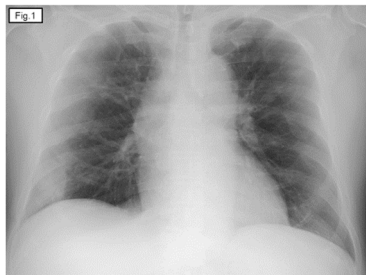


Fig.2 : 入院 3 日前胸部単純 CT 写真

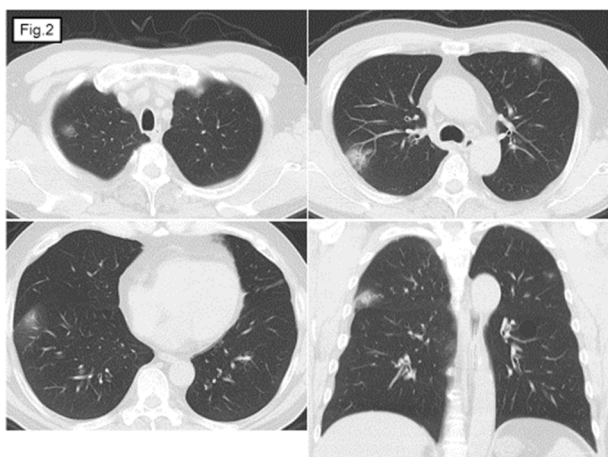
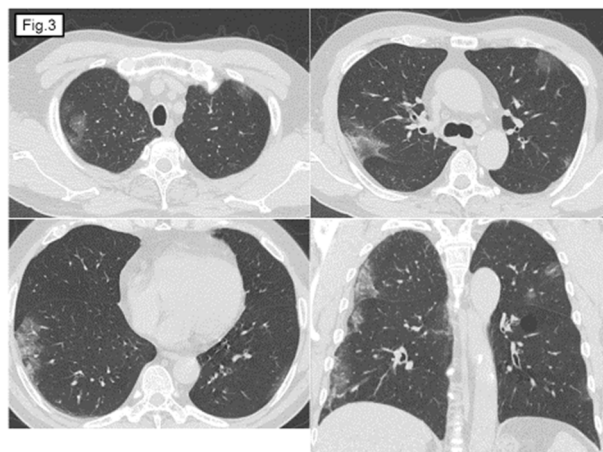


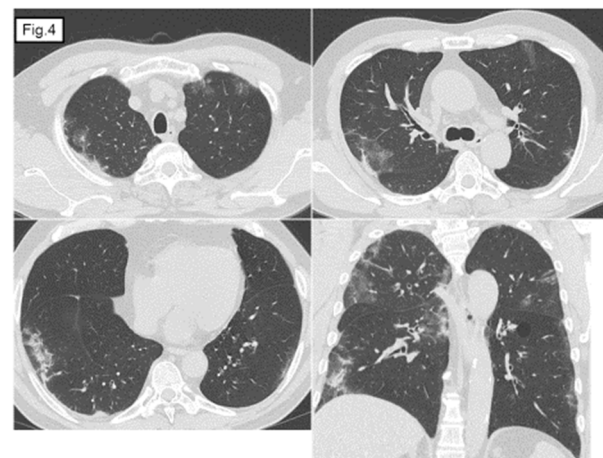
Fig.3 : 入院時胸部単純 CT 写真



入院後経過(Fig.5):入院後に体温は 38℃ 台に上昇し、第 3 病日には WBC、CRP、LDH 全てで上昇が見られた上、SpO₂ は室内気で 90% 台前半に低下した。御本人にファビピラビル投与のメリット・デメリットについて、同薬のエビデンスが十分でないことも含めて説明の上、了承を得て第 3 病日からファビピラビルの投与を開始した。投与にあたっては公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院倫理委員会の承認を受けた(承認番号 31-44)。投与初日 3,600mg/日、2 日目から 1,600mg/日を投与した。

投与直後から、頭痛が大幅に改善し、第 5 病日にはほぼ消失した。発熱も改善し、SpO₂ も 90% 台後半に回復した。WBC、CRP、LDH も改善し、胸部 X 線写真の陰影も改善した。第 8 病日に胸部 CT を再検(Fig.4)し、肺野の陰影はいずれも器質化してきている像を確認した。

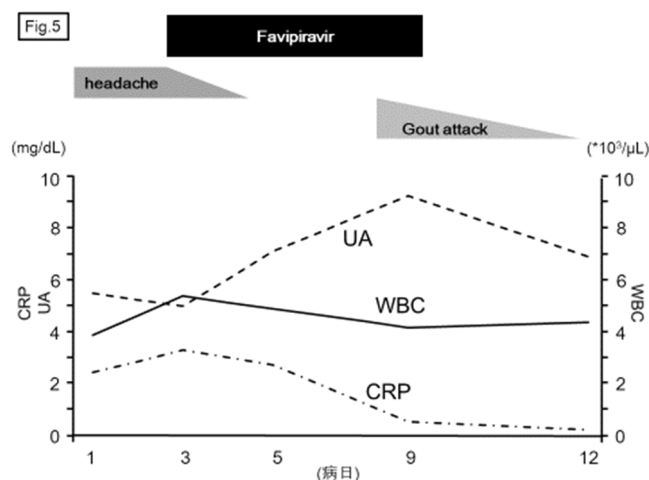
Fig.4 : 入院 8 日目胸部単純 CT 写真



しかし第 9 病日に尿酸値が 9.2mg/dL まで上昇し、同時に右足第 5 指基部に発赤と腫脹、疼痛を訴えるようになった。打撲の既往はなかった。痛風発作と判断

し、ファビピラビル投与を中止、ロキソプロフェンを投与し速やかに症状の改善を見た。第 12 病日、疼痛は消失し、また尿酸降下薬を使用せずに尿酸値は 6.9mg/dL まで改善した。第 16 病日、PCR 検査にて 2 回連続での陰性を確認しえたため、退院とした。

Fig.5：入院後経過



考 察

本症例は、酸素投与を行っていない比較的軽症の COVID-19 肺炎に対し、ファビピラビルを単剤で投与して加療を試みた 1 例である。現在、COVID-19 肺炎についてはファビピラビルを含む抗ウイルス薬は酸素投与を伴う中等症以上の COVID-19 肺炎に使用するとの指針が発表されており³⁾、本例の使用は同指針には該当していないものの、50 歳以上で喫煙歴・高血圧を有すること、入院 3 日前の CT と入院時の CT を比較してすりガラス影が拡大してきていること、SpO₂ が 90% 台前半に低下してきたこと、血液検査値が悪化してきたことなどを総合的に判断し、患者に対して十分な説明と同意を得た上でファビピラビル投与へと踏み切った。結果、この投与開始を転機として臨床症状(発熱、SpO₂、頭痛)、血液検査所見、胸部 CT 所見の全てにおいて改善を認めており、臨床的に本例においてはファビピラビルが有効であったと考えることができる。頭痛は COVID-19 において典型的な症状とはいえないが、既報では全体の 8% に確認される症状であり¹⁾、本例においても他の症状と相関して改善していることから、COVID-19 の一症状と考えるのが妥当と思われる。

投与中、副作用として確認できたのは尿酸値の上昇のみであった。尿酸の上昇はファビピラビルの添付文書上、全副作用の 4.79% を占めるとされ、本例においては痛風発作と思われる症状まで呈したが、薬剤の中止と NSAIDs の投与によって改善を見た。

ファビピラビルはインフルエンザの治療薬として開発された薬剤で、投与後に細胞内に取り込まれてリン酸化を受け、この産物が RNA ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに取り込まれ、mRNA の合成開始を抑制することで抗ウイルス作用を発揮する⁴⁾。その作用機序から、インフルエンザウイルスにとどまらず、今回パンデミックとなった COVID-19 においても効果を発揮することが期待されているが、2020 年 4 月 30 日現在において、十分なエビデンスは構築されていない。2020 年には中国から、比較的軽症の COVID-19 に対してファビピラビルが治療期間を短縮したとの論文が発表されたが、のちに同論文は取り下げられ、その理由は明らかになっていない。しかし、2020 年 4 月 18 日の日本感染症学会の Web シンポジウムにおいて、土井らは COVID-19 の軽症例に対してファビピラビルが有効であることを報告しており、また感染症学会ホームページの症例報告欄においても、酸素投与を必要としない軽症の COVID-19 肺炎に対してファビピラビルを投与して良好な結果を得た報告が散見される。ただ多くの症例報告では多数の薬剤を併用しており、ファビピラビル単剤での軽症者への投与報告はまだ比較的少数と言える^{5,6)}。

一般に感染症は、診断確定後には早期に治療開始するほど予後が良い。実際、前述の土井らの報告でも、ファビピラビルの重症例に対する有効性は軽症例に比して低いと報告されている。特に COVID-19 は一回悪化し始めると重症化する速度が速い上に決定的な治療薬がなく、軽症の段階で進行を抑制する薬剤がもし存在すれば臨床的には意義があるものと考えられる。今後はファビピラビルによる COVID-19 肺炎の治療について、大規模研究によるエビデンスの確立が待たれる。COVID-19 肺炎軽症例の治療において、興味ある症例と考えここに報告する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Huang C, Wang Y, Li X, *et al*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 395(10223):497-506.
- 2) Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. Curr Med Chem. 2020 doi: 10.2174/0929867327666200416131117.
- 3) 日本感染症学会ホームページ COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf)
- 4) Furuta Y1, Gowen BB, Takahashi K, *et al*, Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013;100(2):446-54.
- 5) 坂部茂俊、田中宏幸、中西雄紀ら、発症8日目にファビピラビルを投与し、翌日から急速に改善した COVID-19 肺炎の1例 日本感染症学会 新型コロナ肺炎（COVID-19）緊急症例報告 2020年4月15日公開
- 6) 石川哲、中山静、小島彰、当院における COVID-19 診療11例の経験 -ファビピラビル投与を行った肺炎例を中心に- 日本感染症学会 新型コロナ肺炎（COVID-19）緊急症例報告 2020年4月13日公開