

## 症 例

### 肺癌化学療法後の高齢者に発症し、Favipiravir 併用療法により人工呼吸器管理を回避し得た COVID-19 肺炎の一例

<sup>1)</sup>京都山城総合医療センター小児科   <sup>2)</sup>同 内科  
加納 原<sup>1)</sup>   新井 正弘<sup>2)</sup>

#### 緒 言

2019 年 12 月に中国武漢市で初めて報告された COVID-19 は、SARS-CoV-2 ウイルスによる下気道感染症であり、感染者の約 8 割は軽症もしくは無症状である一方、約 2 割で肺炎を発症する。致死率は約 1~2%と季節性インフルエンザより高く、高齢者、免疫能低下状態にある者などハイリスク者ではその割合はさらに高いが、インフルエンザのように有効性の確立した抗ウイルス薬が存在しないため、このようなハイリスク者に感染した場合には治療が困難となることが知られている。

今回当施設では、肺癌化学療法後の高齢者に発症し、重症化が危惧されたものの、抗インフルエンザ薬 favipiravir の投与により軽快した COVID-19 の一例を経験した。今後の本疾患の治療戦略を考えるうえで示唆に富む経過であったと考えられるため報告する。

#### 症 例

【症例】77 歳男性

【主訴】発熱、咳嗽

【既往歴】高血圧症、高脂血症 74 歳で前立腺癌の手術歴あり。

【喫煙歴】60 本×30 年以上、50 歳代で禁煙。

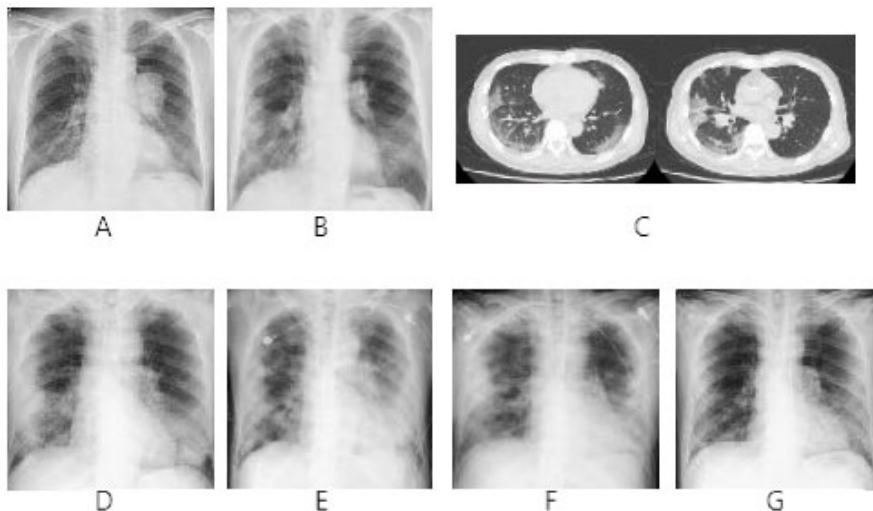
【現病歴】X-2 月に胸部異常陰影の精査により左上葉扁平上皮癌（原発巣最大径 8cm、Stage4a、T4N2M1b 左副腎）と診断された（Fig.1A）。X-45 日より、前医にて CBDCA + nabPTX + pembrolizumab による化学療法を施行され、X-20 日に退院した。X-12 日に微熱あり、採血にて好中球減少（絶対数 660/ $\mu$ L）、CRP 2.83 と軽度炎症反応も認め、G-CSF 投与のうえ内服抗菌薬（levofloxacin）が開始された。

X-0 日に 38℃台の発熱を呈し、同院を救急受診。胸部単純 X 線にて肺炎像、CT で両下肺野のスリガラス影を認め（Fig.1B,C）、入院のうえ静注抗菌薬 TAZ/PIPC が開始された。X+1 日に SARS-CoV-2 PCR 陽性が判明し、ciclesonide（オルベスコ®）400 $\mu$ g×2 回吸入も追加された。X+2 日、感染症指定病院である当院へ転院となった。

【入院時現症】

倦怠感強く長時間の会話は困難。体温 38.4℃、心拍数 111 /分、呼吸数 30/分、血圧 143/63mmHg、SpO<sub>2</sub> : 安静時 90%（室内気）；体動などで容易に 80%台前半まで低下。心音整、雑音なし。呼吸音両側下肺野で減弱、左下肺野で Coarse crackle を聴取。

Fig.1 画像所見



【入院後経過】

当科転院時の採血では炎症所見の亢進に加え、リンパ球絶対数低下、フェリチン上昇など COVID-19 肺炎重症化のマーカーが悪化しており、胸部 X 線でも浸潤影の拡大傾向を認めた (Table, Fig.1D)。

Table 検査所見

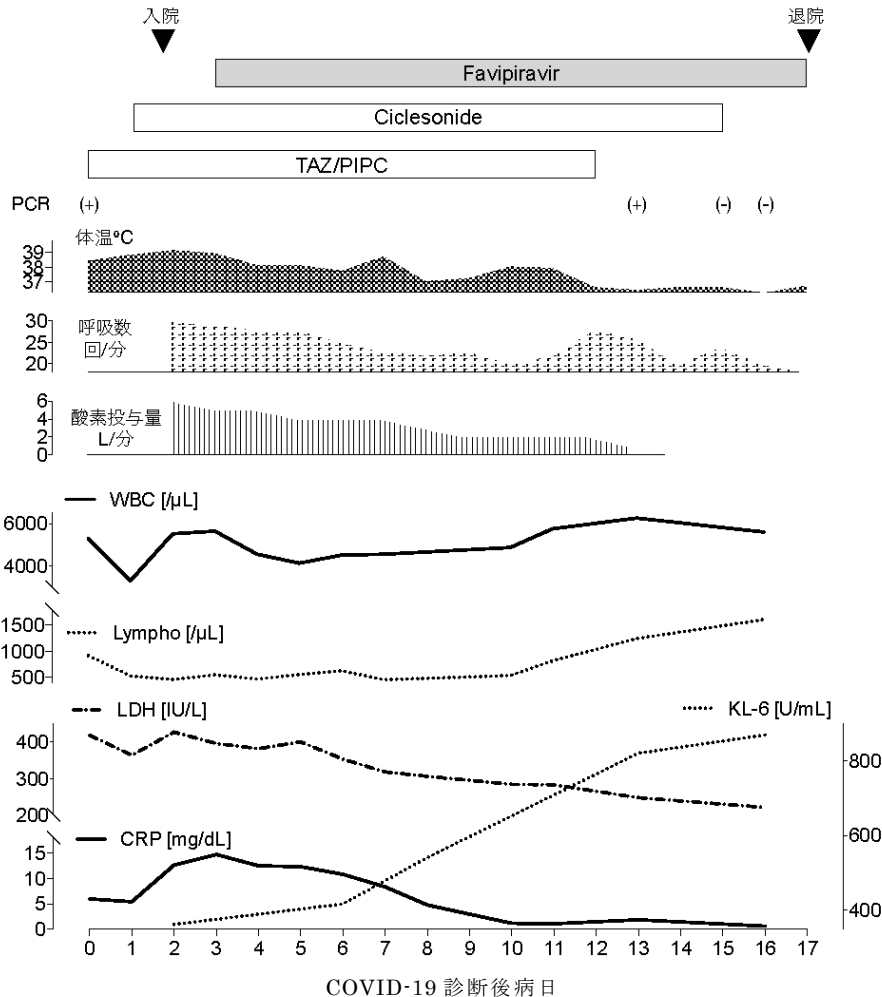
WBC	5,530 / $\mu$ L	TP	5.6 g/dL
Neutro	89.0 %	Alb	2.3 g/dL
Eos	0.0 %	T-bil	0.31 mg/dL
Bas	0.2 %	GOT	51 IU/L
Lymph	8.3 %	GPT	22 IU/L
(*Lymph	459 / $\mu$ L)	LDH	427 IU/L
RBC	449 $\times 10^4/\mu$ L	CPK	211 U/L
Hb	12.6 g/dL	BUN	18 mg/dL
Hct	37.1 %	Cre	0.99 mg/dL
MCH	28.1 fL	Na	133 mEq/L
MCHC	34.0 pg	K	3.7 mEq/L
Plt	26.9 $\times 10^4/\mu$ L	Cl	100 mEq/L
D-dimer	0.5 $\mu$ g/mL	CRP	12.63 mg/dL
Ferritin	934 ng/mL	sIL-2R	1,337 U/mL
		KL-6	362 U/mL

当院転院後も TAZ/PIPC 投与、ciclesonide 吸入を継続したが、X+3 日 (転院 2 日目) も 39.2°C の高熱が持続、酸素飽和度 90% を維持するためにマスク酸素 5~6L/分を要するようになり、検査上も CRP 14.74

とさらに上昇をみとめた。このため、本人・家族の同意を得て同日より favipiravir 内服を開始した (初日 3,600mg、以後 1,600mg/日)。X+4 日もマスク酸素 5L 下で PaO<sub>2</sub> : 64.1 (P/F : 144 相当) と低酸素血症が持続し、胸部 X 線再検では、両側びまん性浸潤影が両上肺野まで拡大していた (Fig.1E)。経口摂取ができなくなり、採血にてアルブミン 1.7 と低栄養の進行も認めため、アルブミン補充および中心静脈栄養を開始した。

X+5 日より解熱傾向がみられ、酸素投与もマスク 4L/分まで減量が可能となった。X+6 日にはほぼ解熱し、胸部 X 線でも両側浸潤影の改善傾向を認めた (Fig.1F)。X+7 日 D-dimer 3.8 $\mu$ g/mL と経過中最高値。X+8 日には一過性に 38°C 台の再発熱を認めたが、CRP 1.11 と低下しており、CV カテーテル抜去、TAZ/PIPC 終了としたところ、X+9 日には再び解熱した。以後、経口摂取も回復し、X+14 日には酸素投与終了となった。

Fig.2 臨床経過



X+13日のSARS-CoV-2ウイルスPCR再検では、鼻腔・咽頭拭い液では陰性なるも喀痰では陽性であったが、X+15日、X+16日には鼻咽頭・喀痰いずれも陰性が確認された。X+16日の胸部単純X線では浸潤影が改善(Fig.1F)、検査上もリンパ球絶対数1,610/L、CRP 0.60mg/dL、LDH 221IU/L、D-dimer 2.3と改善していたが、KL-6は870U/Lと上昇していた(Fig.2)。X+17日、労作時の軽度息切れは残るものの全身状態良好であり、隔離解除が可能となったことから、退院へ向けたリハビリのため、前医へ再転院となった。

### 考 察

COVID-19では約20%で肺炎が重症化し、このうち人工呼吸管理にいたる例は5%程度と推計されている。最初にアウトブレイクが発生した中国からの報告では、全体の致死率は2.3%であるが、70歳代では8.0%、80歳代で13%と、高齢者ほど予後不良である<sup>1)</sup>。また、心血管疾患、糖尿病などの基礎疾患もリスク因子であり、癌患者も5.6%と致命率が高いほか、喫煙のリスクも指摘されている。本症例も、高齢、癌患者であること、しかも化学療法施行後1ヶ月前後の発症であり、重篤な経過が想定され、実際に検査上も、リンパ球絶対数低下、LDH、D-dimer、フェリチン上昇など重症化の予測因子とされる異常値を認めた。

COVID19の重症例では、末梢気道閉塞や無気肺から低酸素血症が進行する。この際、NPPVやHFNCなどの非侵襲的呼吸補助デバイスは、エアゾル化した飛沫を室内に散布し医療者の曝露を増すリスクがあり、原則として使用しないことが推奨されている。酸素投与は鼻カニューラもしくはフェイスマスク5L/分程度を上限とし、早期に人工呼吸管理の導入を考慮すべきとの指針が示されている<sup>2)</sup>。一方で、人工呼吸管理自体には肺炎を改善させる作用は期待できず、圧損傷や人工呼吸器関連肺炎の誘発により、さらに状態を悪化させる懸念もある。人工呼吸器管理でも酸素化が得られない症例においてはECMOが考慮されるが、ECMOを長期使用しても改善が得られない例も多く、とくに年齢65-70歳以上は予後が悪く、一般的には適応外とされている。以上より、高齢・高リスクCOVID-19患者の治療にあたっては、いかに重症化を

防いで人工呼吸管理を回避するかが焦点と考えられる。

COVID-19で試みられる治療法としては、抗ウイルス療法と、抗炎症療法に大別される。このうち抗ウイルス療法では、プロテアーゼ阻害剤であるLopinavir/Ritonavir (LPV/r)がHIV治療薬としてすでに使用経験が豊富であることから、比較的早期から試みられた。しかし、*in vitro*のデータでは、LPV/rのEC<sub>50</sub>はSARS/MERSウイルスに対してはHIV-1と比較し数百倍となること、また中国での大規模比較研究においても対照群と比して入院症例の経過に有意な改善が認められなかったことから<sup>3)</sup>、より有効性の高い新規薬剤が求められる。

Favipiravirは新型インフルエンザ治療薬として開発されたRNAポリメラーゼ阻害剤であり、マウスのエボラウイルス感染モデルでも良好な結果が示されている<sup>4)</sup>。このマウス実験ではEC<sub>50</sub> 61.2μMと高濃度が必要であり、これをヒトに換算するとCOVID-19へのEC<sub>50</sub>濃度9.72 μg/mLとなってヒト国内インフルエンザ治療時の投与量の2.5~3倍量と推定される<sup>5)</sup>。エボラウイルスや重症熱性血小板減少症候群を想定した健常人対象の臨床試験では、インフルエンザへの適応となっている初日1回1,600mg×2回、2日目以降1回600mg×2回計5日間ではなく、初日1回1,800mg×2回、2日目以降1回800mg×2回とより高用量でも有害事象が増加しないことが確認されており、本症例でもこれに準じて投与をおこなった。退院時に尿酸値8.8mg/dLと軽度上昇を認めた以外、明らかな有害事象を認めず、安全に使用しうる薬剤であることが確認された。

多くの抗ウイルス薬と同様、favipiravirもウイルス複製阻害が作用機序であるため、早期使用でより効果を発揮すると考えられる。本症例では、肺炎診断後3日目に投与を開始しており、これが良好な経過につながった可能性もある。また、COVID-19重症例では病期の後半に肺線維化が進行し、不可逆的な呼吸状態悪化を招く例も報告されている。本症例でもKL-6が解熱後も上昇傾向であり、X線所見改善後も労作時息切れが遺残したことは、同様の病態を示唆しており、favipiravir線維化進行を阻止する効果は期待できないのかもしれない。このような病態に対しては、ステ

ロイドパルスや IL-6 阻害剤 tocilizumab など抗炎症療法が有用である可能性があるが、抗炎症治療については ARDS を来した例には有用とする意見がある一方、ウイルス排泄を遅らせるという懸念も指摘されている。本症例は、早期にウイルス増殖を抑制したことで、後期に生じる線維化も軽減できる可能性も示していると考えられ、今後の症例蓄積により、適切な使用開始時期などの検討が進むことが期待される。

#### 文 献

- 1) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Wu, Z., *et al.* JAMA 323(13) (2020).
- 2) COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸と ECMO 基本的注意事項 第 2 版. 日本集中治療医学会他. 2020 年 3 月 24 日
- 3) A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Cao, B., *et al.* New England Journal of Medicine (2020).
- 4) Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Oestereich, et al. Antiviral Research 105, 17-21 (2014).  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.02.014>Antiviral Research 105 (2014) 17–21
- 5) ファビピラビルの COVID-19 肺炎患者への使用について. 国際感染症緊急事態への国際貢献に係る専門委員会資料. 富士フイルム富山化学株式会社 2020 年 2 月 17 日