

## 症 例

### ファビピラビルが無効であった新型コロナウイルス治療にトシリズマブ投与を行った 2 症例についての検討

社会医療法人大成会福岡記念病院 COVID-19 治療チーム

杉元悠太郎 舩元 章浩 藤澤 愛 森寄 晴喜 中村 広  
石岡 久和 向野 賢治 上野 高史 黒田 康夫

#### 序 文

2019 年 12 月に中国武漢で出現した新型コロナウイルス (COVID-19) は急速に感染を拡大しており<sup>1)</sup>、COVID-19 に対するワクチンや治療薬の開発・発見が急務とされている。現在 COVID-19 治療薬の候補としてあげられている薬剤にはロピナビル・リトナビル、ファビピラビル、レムデシビル、クロロキン、ナファモスタット、トシリズマブ、イベルメクチン、シクレソニドなどがある。特にトシリズマブはサイトカインストームのリスクを有する COVID-19 患者に対する治療として研究されている<sup>2)</sup>。

当院では COVID-19 感染患者に対して積極的にファビピラビルを用いて治療を行ってきたが、肺炎の増悪を呈する 2 症例についてトシリズマブを用いた治療を行った。トシリズマブの使用に際して、当院の倫理委員会の承認を得て書面によるインフォームドコンセントを得ている。

#### 症 例

【症例 1】80 代女性

【主訴】発熱

【既往歴】糖尿病、子宮癌術後、陳旧性心筋梗塞、胆嚢摘出術後、虫垂炎術後、骨粗鬆症、発作性心房細動、慢性心不全、虚血性心疾患

【薬歴】アスピリン、エソメプラゾール、オルメサルタン、アトルバスタチン、メトホルミン、デュラグルチド

【生活歴】喫煙歴なし、飲酒歴なし

【現病歴】2020 年 2 月某日糖尿病治療のため当院に入院後、薬剤抵抗性発作性心房細動を認めたため、アブレーション治療を予定していた。4 月 X 日に 37℃ 台の発熱を認め、X+7 日目の PCR 検査の結果 COVID-19 陽性が判明した。

【発症時現症】身長 158cm、体重 57.6kg、意識清明、体温 37.2℃、血圧 122/77 mmHg、脈拍 77 回(整)、呼吸数 14 回/分、SpO<sub>2</sub> 97%(room air)、貧血・黄疸なし、心音・呼吸音異常なし

【血液検査】AST 12 U/L、ALT 12 U/L、LDH 97 U/L、尿素窒素 17 mg/dL、尿酸 10.1 mg/dL、クレアチニン 1.12 mg/dL、推算 GFR 36 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、WBC 45.2 ×10<sup>2</sup>/μL、RBC 340 ×10<sup>4</sup>/μL、Hb 10.1 g/dL、Ht 30.4%、MCV 89.4 fL、PLT 22 ×10<sup>4</sup>/μL、Neut 71%、Eosino 0%、Baso 0%、Mono 5.5%、Lym 23.5%、PT INR 1.18、フィブリノゲン >450 mg/dL、D ダイマー 1.66 μg/mL、CRP 4.46 mg/dL、フェリチン 365 ng/mL

【画像検査】発熱時の胸部 X 線検査では異常は認められなかったが、胸部 CT 検査(Fig.1)では両肺に複数の小病変が認められた。

【臨床経過】検査所見は Table.1 を参照。

X+7 日目の PCR 陽性判明後より COVID-19 肺炎に対して、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」<sup>3)</sup>に基づいてファビピラビルの投与を開始した。X+8 日目、発熱、食欲低下が認められた。X+9 日目には咳嗽が出現し、X+11 日目の血液検査では CRP の上昇が認められた。X+12 日目には 39℃ の発熱を認め、X+13 日目の胸部 CT 検査(Fig.2)では両肺のすりガラス影が X+9 日目の胸部 CT 検査より増加、拡大しており酸素化も不良のため経鼻酸素 1L/分で酸素投与開始した。X+14 日目には肺炎が増悪し、血液検査で CRP の著増(13.77 mg/dL)、リンパ球の減少を認めたためトシリズマブ 400mg を投与した。X+15 日目に解熱し、食欲も改善。X+16 日目に CRP 著減した。以後、発熱なく酸素化良好となり自宅退院予定となった。

Fig.1 X+9 日目の胸部 CT

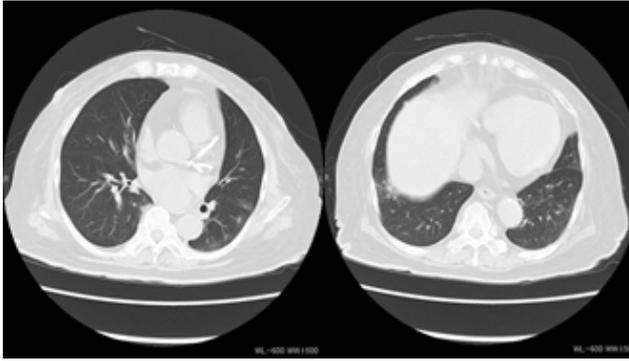


Fig.2 X13 日目の胸部 CT

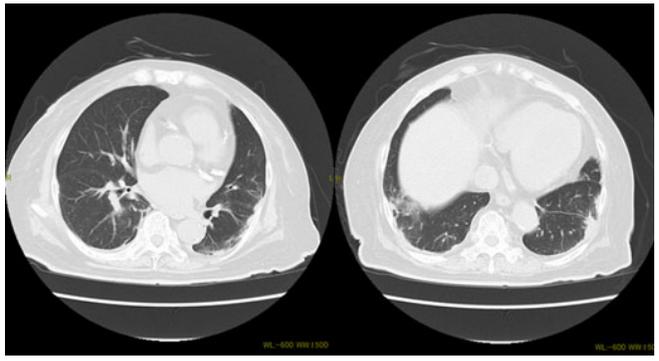


Table.1



【症例 2】 80 代男性

【主訴】 発熱

【既往歴】 脳梗塞、頻脈徐脈性持続性心房細動（永久ペースメーカー移植術後）、高血圧症、虚血性心疾患、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、心膜炎、糖尿病、狭心症、高脂血症、高尿酸血症、腎機能障害

【薬歴】 アトルバスタチン、ファモチジン、テルミサルタン、ジゴキシン、アスピリン、フェブキソスタット、シロドシン、フロセミド、ルビプロストン、クエン酸第一鉄、ブデソニドホルモテロール

【生活歴】 喫煙歴なし、飲酒歴なし

【現病歴】 2020 年 3 月某日うっ血性心不全の診断で当院に入院となった。4 月 X 日に 37°C 台の発熱を認め、X+1 日目の PCR 検査で COVID-19 陽性が判明した。

【発症時現症】 身長 165cm、体重 48.0kg、意識清明、体温 37.4°C、血圧 155/106 mmHg、脈拍 70 回(整)、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 99%(nasal 1L)、貧血・黄疸なし、呼吸音異常なし、るいそうあり

【血液検査】 AST 37 U/L、ALT 19 U/L、LDH 314 U/L、尿素窒素 24 mg/dL、尿酸 6.7 mg/dL、クレアチニン 1.04 mg/dL、推算 GFR 51.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、WBC 53.6 ×10<sup>2</sup>/μL、RBC 287 ×10<sup>4</sup>/μL、Hb 10.1 g/dL、Ht 30.3%、MCV 105.6 fL、PLT 7.1 ×10<sup>4</sup>/μL、Stab 8.0%、Seg 25.0%、Eosino 0%、Baso 0%、Mono 51.0%、Lym 16.0%、PT INR 1.19、フィブリノゲン 331 mg/dL、D ダイマー 1.35 μg/mL、CRP 0.37 mg/dL、フェリチン 225 ng/mL

【画像検査】 発症後の胸部 X 線検査および胸部 CT 検査(Fig.3)では明らかな肺炎像は認めなかった。

Fig. 3 X+3 日目の胸部 CT



Fig. 4 X+7 日目の胸部 CT



Fig.5 X+14 日目の胸部 CT

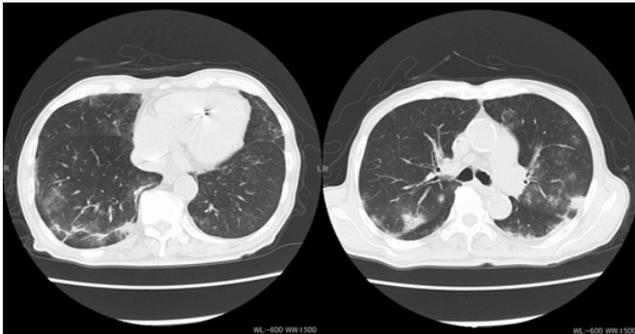
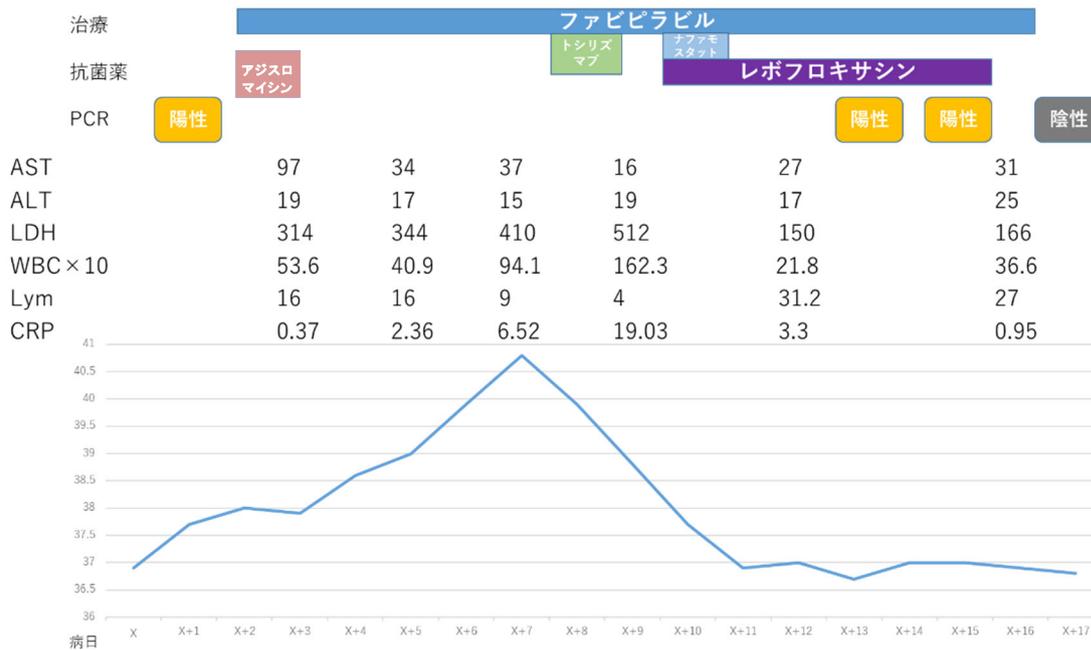


Table. 2



【臨床経過】検査所見は Tabel. 2 を参照。  
 発症後より COVID-19 肺炎に対して、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」3)に基づいてファビピラビルの投与を開始した。X+2 日目のみアジスロマイシン 500mg を内服した。

X+3 日目から痰、X+5 日目より咳嗽が出現した。X+7 日目の胸部 CT (Fig.4) では両肺の各肺葉にすりガラス濃度を示す浸潤影が出現し、血液検査

では CRP の上昇(6.52 mg/dL)が見られた。高熱も持続していることよりサイトカインストームを疑い、X+8 日目にトシリズマブ 400mg を投与した。X+9 日目の血液検査ではリンパ球減少、LDH、白血球、好中球、CRP の上昇(19.03 mg/dL)が見られ発熱も持続していたため細菌感染の併発を疑い、レボフロキサシンを投与した。X+10 日目にナファモスタットを投与した。X+11 日目より解熱が得られ、X+14 日目の胸部 CT(Fig.5)では病変が全体的に淡い陰

影に変化していた。発熱はなく酸素化、食事摂取も良好となり退院予定となった。

## 考 察

多臓器不全や急性呼吸切迫症候群（ARDS）は COVID-19 の重症患者の主要な死因であり、サイトカインストームはそれらの病態に大きな役割を果たしている<sup>4)</sup>。トシリズマブを効果的に用いることにより COVID-19 によって引き起こされるサイトカインストームを抑えることができると考えられる。しかし現在、どのような症例に対してトシリズマブを用いるかの明確な基準は存在しない。一方で、これまでの経験からトシリズマブは重症症例にのみ適応とされ、軽症症例には対症療法的な管理が好まれることが示唆されている<sup>4)</sup>。中国の COVID-19 のガイドラインでは、患者をバイタルサイン、単純 X 線所見、合併症などによって軽症、中等症、重症、致命的に分類しており<sup>5)</sup>、これらの指標等を参考にしてトシリズマブの適応基準を考える必要がある。

本症例では 2 症例とも発症時は軽症でファビピラビルを使用した。発熱や炎症所見、肺炎像の増悪が見られ、臨床的に重症またはそれに準ずるものと判断され、患者ご家族の希望もありトシリズマブを使用する方針とした。

トシリズマブの副作用としてはアナフィラキシーショック、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、無顆粒球症、心不全、肝機能障害などが報告されている。

2 症例ともトシリズマブ投与後には解熱が得られており酸素化も良好となり、多臓器不全や ARDS などの重症化への移行は食い止めることができたと考えられる。しかし今回のトシリズマブ投与は 2 症例とも 1 回のみであり、血液検査で IL-6 の測定を行っていないため慎重な評価が必要である。また 2 症例ともファビピラビル投与中の症例であり、症例 2 においてはナファモスタットやレボフロキサシンの投与も行っているためトシリズマブの効果単独での軽快と断言することはできない。報告された症例数も少なく、疾患活動性を評価する検査値も不明瞭であるためトシリズマブの治療効果に対する最終的な結論を出すには不十分と考える。

## 文 献

- 1)WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>]
- 2)Pan Luo, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu, Juan Li. :Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. Journal of Medical Virology. 2020 Apr 6. 25801.
- 3)COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 [Available from: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_antiviral\\_drug\\_200227.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf)]
- 4)Bingwen Liu, Min Li, Zhiguang Zhou, Xuan Guan, Yuwei Xiang. :Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? Journal of Autoimmunity. 2020 Apr 10. 102452.
- 5)Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. the seventh ed. 2020. [Available from: [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol\\_V7.pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf)]