

症 例

COVID-19 症例に対し、ファビピラビルを投与した症例の検討

¹⁾公立置賜総合病院 呼吸器内科 ²⁾山形大学医学部内科学第一講座
福島 茂之¹⁾ 峯岸 幸博¹⁾ 平間 紀行¹⁾
稲毛 稔¹⁾ 井上 純人²⁾ 渡辺 昌文²⁾

序 文

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は 2020 年 1 月に日本国内で第 1 例目の報告がされて以来、国内での発症が続いている。2020 年 4 月時点で有効性が確立した治療法は存在せず、既存薬剤の適応外使用が試みられている。今回当地で発生した比較的軽症 COVID-19 症例に対しファビピラビル（アビガン®）を投与した経過について報告する。

症 例

50 代から 80 代の 10 例（男性 3 例、女性 7 例）の COVID-19 確定診断症例に対し、ファビピラビル投与を行った（Table 1）。併存症がない患者が 4 例いたが、6 例は糖尿病や心疾患、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、扁平苔癬といった併存症を有していた。喫煙歴は 5 例が有していた。症状は発熱が 6 例、全身倦怠感が 4 例、咳嗽が 2 例、鼻炎が 2 例、咽頭痛が 1 例、筋肉痛が 1 例、下痢が 1 例に認められた。発症から 1 日から 9 日後に PCR による診断を受け、診断後 2 日以内に全例が公立置賜総合病院に入院した。画像診断により、1 例は片側に、9 例に両側の肺炎像を認めた。入院時に呼吸不全を認めた症例はなかったが、

50 歳以上で胸部画像所見上多くは両側肺炎像を呈していたことから、病状悪化の危険があると判断し、ファビピラビルの投与を行うこととした。

診断から 1 日から 5 日後にファビピラビルの投与が開始された。投与に際しては、公立置賜総合病院院内倫理委員会の審査承認を得たのち、保険適応外の使用と有害事象につき十分な説明を行い、同意を得た。ファビピラビルの投与は、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」を参照し、初日に 1 回 1,800mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 800mg を 1 日 2 回、最大 14 日間で行った¹⁾。現在も治療中の症例もあるが、10 例中 9 例で臨床的に回復を認め、うち 7 例は診断から 15 日以内に PCR が 2 回陰性となった。投稿時点で 1 例は 1 回目の PCR 陰性が診断 14 日後に確認されている。有害事象として 8 例に高尿酸血症が認められたが、いずれもフェブキソスタット 10 mg/日を投与し改善を認めた。また 1 例で投与後 10 日目に全身の発疹と 39.5 度の発熱が出現した。血液検査で末梢血好酸球増多があり、ファビピラビルによる薬剤性皮疹、発熱と診断し、同剤中止後 2 日で症状は改善した。

Table 1 ファビピラビルを投与した患者の臨床背景と経過（PCR による診断日を起点とした経過）

性別	年齢	併存症	喫煙歴	発症日	入院日	症状	肺炎部位	投与開始日	症状転帰	PCR 陰性確認	有害事象
男性	80 代	糖尿病	あり	1 日前	2 日後	発熱、咳嗽	両側	3 日後	未回復		なし
女性	70 代	糖尿病、心疾患	なし	1 日前	2 日後	全身倦怠感	右	3 日後	回復	14 日後	高尿酸血症
男性	50 代	なし	あり	2 日前	2 日後	発熱、全身倦怠感	両側	3 日後	回復	14 日後	高尿酸血症
女性	50 代	アレルギー性鼻炎	なし	5 日前	1 日後	鼻炎	両側	5 日後	回復	15 日後	高尿酸血症
女性	50 代	気管支喘息	なし	1 日前	2 日後	発熱	両側	2 日後	回復		高尿酸血症/薬疹
女性	50 代	なし	なし	4 日前	2 日後	咽頭痛	両側	2 日後	回復	13 日後	高尿酸血症
男性	50 代	なし	あり	4 日前	1 日後	発熱、全身倦怠感、 筋肉痛	両側	1 日後	回復	14 日後（1 回）	なし
女性	50 代	アレルギー性鼻炎	あり	5 日前	2 日後	鼻炎、発熱	両側	2 日後	回復	13 日後	高尿酸血症
女性	50 代	扁平苔癬	なし	9 日前	当日	発熱、咳嗽	両側	1 日後	回復	10 日後	高尿酸血症
女性	60 代	なし	あり	5 日前	2 日後	全身倦怠感、下痢	両側	2 日後	回復	8 日後	高尿酸血症

PCR 陰性確認は 2 回の検査で陰性が確認されたものとした

考 察

2020年4月現在、COVID-19に対して有効性が確立した治療法は存在しない。本邦では適応外使用として、重症例には抗ウイルス薬であるロピナビル・リトナビル、ファビピラビル、レムデシビル、吸入ステロイド薬であるシクレソニドや抗マラリア薬であるクロロキン、セリンプロテアーゼ阻害薬であるナファモスタットなどによる治療が試みられている。

COVID-19は14日以内の潜伏期間を経て、発熱や咳嗽、全身倦怠感等の症状が出現する。多くは軽症のまま治癒するが、41.3%に酸素投与が必要となり、6.1%が人工呼吸器管理を必要とする。0.8%が腎代替療法を行われ、0.5%でECMO（extra-corporeal membrane oxygenation）が使用されると報告されている。5%の症例が集中治療を要するとされており、地域の医療体制を維持していくには、いかに重症化した症例に適切な治療をしていくかということと同時に、重症化する症例を減らしていくことは重要であると考えられる。重症化のリスク因子として、高齢者、循環器疾患、糖尿病、呼吸器疾患の併存が考えられている²⁾。今回の症例では、症状や身体所見からは軽症と思われたものの、胸部画像上は両側肺にわたる肺炎像を多数で認めていた。また患者の年齢層も比較的高く、全員50歳以上であり、70代、80代の患者もおり、心疾患や糖尿病と悪化のリスク因子と考えられる併存症を有している患者もいた。日本感染症学会の提言では50歳以上、低酸素血症、上記基礎疾患、対症療法だけでは悪化傾向にある症例において抗ウイルス薬の投与が推奨されている³⁾。ファビピラビルの投与については、日本感染症学会の指針により、低酸素血症を呈し酸素投与が必要となった段階で抗ウイルス薬の投与を検討すべきとされている。

今回の症例では、入院時に呼吸不全を認めた症例はなかった。しかし患者の年齢層は全員50歳以上であったこと、画像上両側肺に陰影を認める症例がほとんどであり、今後改善を認めない場合、急速に呼吸不全に陥り致命的となる危険があると考えた。従って推奨の基準よりは早い段階でのファビピラビル投与に踏み切った。結果多くの症例で臨床的な改善を認め、PCRについてもほとんどの症例が15日以内に陰性化を確認できた。

Xiaoらの報告によれば、発症からPCRの陽性が持続する期間は中央値で16日間、陰性化までの中央値は20日間と報告されている。さらに65歳以上の高齢者では持続期間が長くなるという報告がなされている³⁾。限られた病床、医療資源の中で診療を行っていくにあたり、早期にファビピラビルによる治療を行うことは、早期改善または悪化の阻止に重要な役割を担っている可能性があると考えられた。

今回のファビピラビルの投与により、10例中8例で高尿酸血症を認めた。多くは尿酸値12mg/dL程度までの上昇を認めた。腎機能障害は認めなかった。全例でフェブキソスタット10mg/日を投与することで速やかに軽快し、本経過に付随する問題は生じなかった。また1例で本剤による薬疹と考えられる皮疹が出現したが、休薬により改善した。今回の症例では本剤投与による有害事象はいずれも制御可能なものであった。ファビピラビルの有害事象としては、尿酸値上昇、下痢がいずれも4.79%と報告されている。さらに血液毒性や肝機能障害が報告されている⁴⁾。また重要な有害事象として催奇形性の問題があると報告されているが、今回の報告では比較的高齢な患者を対象としており、投与に際し問題とならなかった。しかし今後若年者を対象とする場合は、十分に考慮すべき問題であろう。

現在COVID-19に対するファビピラビルによる治療は、藤田医科大学の主導による後ろ向き観察研究の他に、国内第3相臨床試験（JapicCTI-205238）をはじめ、様々な試みによる効果の検証が行われている。本報告をはじめとした臨床的知見を集積し、一刻も早く本疾患に対する治療法を確立されることが望まれる。

最後にCOVID-19診療の最前線に携わる公立置賜総合病院の医療スタッフに感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1)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」日本感染症学会ホームページ
[Internet] . 2020 Feb [cited 2020 Apr 25]; Available
from:
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf
- 2)Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- 3)Xiao AT, Tong YX, Gao C, *et al.* Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study. *J Clin Virology.* 2020. Apr. 11. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104346>.
- 4)富士フィルム富山化学株式会社 アビガン錠添付文書
[Internet] . 2019 Apr [cited 2020 Apr 25]; Available
from:
http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_package_01.pdf