

症 例

人工呼吸管理を要した COVID-19 肺炎に Favipiravir を使用し改善した 1 例

¹⁾名古屋第一赤十字病院 呼吸器内科

²⁾同 麻酔科

田中 麻里 ¹⁾ 都島 悠佑 ¹⁾ 後藤 希 ¹⁾ 中瀬 敦 ¹⁾ 稲垣 雅康 ¹⁾
横山佑衣子 ¹⁾ 町井 春花 ¹⁾ 高納 崇 ¹⁾ 青山 大輔 ¹⁾ 横山 俊彦 ¹⁾
野村 史郎 ¹⁾ 角田翔太郎 ²⁾ 横田 修一 ²⁾

序 文

SARS-CoV-2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による COVID-19 (coronavirus disease 2019)は、WHO より 2020 年 3 月 11 日にパンデミック宣言がなされた以降も世界中で猛威を振るっており、本邦での患者数も著明に増加している。中国からの報告では SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性例の 81%は軽症だが 14%で重症化し、更に 5%で集中治療管理を要し致死率は 2.3%とされている¹⁾。このような現状において、安全かつ有効な抗ウイルス治療の確立が急務と考えられる。今回、当院において人工呼吸管理を要した重症 COVID-19 肺炎に対し、Favipiravir (FPV)を使用し軽快したので治療経過を報告する。

症 例

【症例】78 歳，男性

【現病歴】本症例は愛知県の介護施設でのクラスターにおいて妻から感染したと考えられた。X-6 日に 38℃ 台の発熱と呼吸困難感を自覚し、X-5 日に帰国者・接触者外来で SARS-CoV-2 の PCR 検査が提出され、X-3 日に陽性が確認された。同日前医を受診し、胸部 X 線写真で両側肺スリガラス影を認め入院となった。入院時より酸素投与(3L/分)を要し、lopinavir-ritonavir (LPV/r)の内服、ciclesonide (CIC)の吸入、ceftriaxone (CTRX)の経静脈投与、azithromycin (AZM)の内服が開始された。しかし、呼吸状態の更なる増悪、胸部陰影の悪化を認めたため、X 日高度治療目的に当院へ転院搬送となった。

【既往歴】不安定狭心症に対し冠動脈バイパス術後、発作性心房細動、慢性心不全、アルコール性肝炎、脂質代謝異常症

【生活歴】海外渡航歴：なし SARS-CoV-2 接触歴：妻

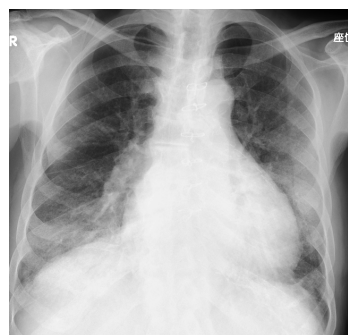
【薬剤歴】アジスロマイシン、アピキサバン、ベプリジル塩酸塩、アゾセミド、ランソプラゾール、カルベジロール、メチルジゴキシン、ニコランジル、ウルソデオキシコール酸、ロピナビル/リトナビル、シクレソニド 800μg/day

【入院時現症】身長 165cm, 体重 57kg, 体温 37.4℃, 血圧 108/62mmHg, 脈拍 81/分 不整, 呼吸回数 20 回/分, リザーバーマスク 10L/分投与下で SpO₂ 90%, 意識清明, 心音 不整, 心雑音なし, 呼吸音 ラ音聴取せず, 前胸部に手術痕あり。

【画像所見】

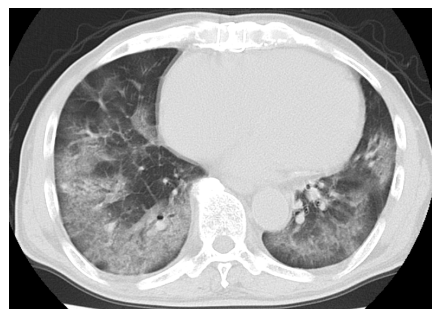
入院時胸部 X 線写真(Fig.1)：両肺に末梢優位の広範なスリガラス影，心拡大を認める。

Fig.1 入院時胸部 X 線写真(X 日)



Day X-3 胸部 CT 画像(Fig.2)：両肺野に末梢および下葉優位の比較的均一なスリガラス影を認める。

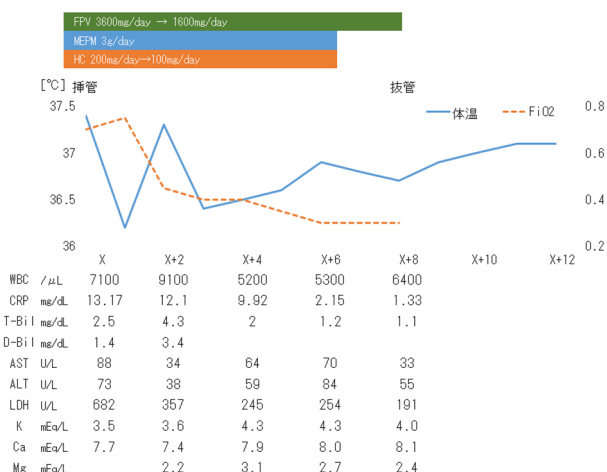
Fig.2 胸部 CT 画像(X-3 日)



【血液検査所見】

WBC 7,100/ μ L (Neu 89.5 % Lym 8.0 %), Hb 15.2 g/dL, Plt 20.5×10^4 / μ L, CRP 13.17 mg/dL, TP 7.0 g/dL, Alb 2.9 g/dL, AST 88 U/L, ALT 73 U/L, LDH 682 U/L, ALP 801 U/L, Cre 0.82 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 3.5 mEq/L Ca 7.7 mEq/L, PT-INR 1.20, D-Dimer 3.15 μ g/mL

【入院後経過】



当院搬送時には低流量酸素システムで呼吸を保てる状態ではなく、感染に配慮した上で、麻酔科医がビデオ喉頭鏡下でバッグマスク換気は行わない rapid sequence intubation (RSI) を行い、人工呼吸管理を開始した。同日より LPV/r は中止とし、FPV の経管投与を開始した。投与に際しては、患者本人と家族に有効性の可能性と副作用、適応外使用について十分に説明した上で同意を得た。院内の倫理委員会による適応外使用の承認(名古屋第一赤十字病院 2019-350)を経た上で国立国際医療研究センターのレジストリ登録を行い、compassionate use として使用した。FPV の投与量は初日 3,600mg、2 日目以降は 1,600mg/day とした。呼吸管理直後よりショック状態が遷延し、敗血症が合併した可能性を考慮し、meropenem (MEPM) と hydrocortisone (HC) の経静脈投与を併用した。X+1 日に心電図モニター上著明な QT 延長、心拍数 40 台の徐脈が出現したが、鎮静に使用していた dexmedetomidine (DEX) を中止し、血清 K, Ca, Mg 値を補正したところ X+4 日に改善が得られた。また、X+2 日から直接ビリルビン値が高値となったが、入院後一時中断していた前医処方 ursodeoxycholic acid (UDCA) の再開にてすみやかに

低下が得られ、FPV を減量することなく継続した。

FPV 投与開始後 X+2 日目より酸素化はすみやかに改善し、X+8 日呼吸器より離脱、抜管した。同日初回の PCR 陰性、翌日に 2 回目の PCR 陰性が確認され、以降も PCR の陽性化は認めず、X+16 日リハビリ目的に転院となった。

考 察

COVID-19 は重症例であっても発症早期 7 日間程度は軽症で経過するとされるが、一旦悪化するとその速度は急速で、短時間に呼吸管理を要するような高度な呼吸不全に至る症例が多いとされる。高齢や基礎疾患(心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性肺疾患、悪性腫瘍、慢性腎臓病)の存在が重症化のリスク因子と報告されており²⁾、患者毎にリスク層別化を行って早期に治療介入することが重症化予防や予後改善につながる可能性がある。抗ウイルス治療として、favipiravir (アビガン[®])、lopinavir-ritonavir (カレトラ[®])、remdesivir、chloroquine/ hydroxychloroquine (プラケニル[®])、nafamostat mesylate (フサン[®])、ciclesonide (オルベスコ[®])などの有効例が報告され、現在臨床応用や各種臨床試験が進んでいる。各々異なる機序での有効性が示唆されているが、未だ有効な薬剤は明確ではない。FPV は、細胞内酵素により代謝され生成したリボシル三リン酸体が RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで RNA ウイルスに対し抗ウイルス作用を示すとされ、当初使用が想定されたインフルエンザウイルス以外の種々の RNA ウイルスにも増殖抑制効果が認められている。日本では 2014 年 3 月新型または再典型インフルエンザウイルス感染症を効能・効果として承認された。SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性濃度が比較的高値 (EC50= 61.88 μ M) ではあるものの、過去に一定の有効性が示唆されている Ebola virus (EC50= 67 μ M) と同等であり、COVID-19 においても治療効果が期待されている^{3,4)}。

本症例は 78 歳と高齢であり、慢性心不全、アルコール性肝炎の基礎疾患を有し、重症化のリスクは高いと考えられた。発症 3 日後の前医入院時にはすでに酸素投与を要する中等症に陥っており、直ちに LPV/r 内服と CIC の吸入が行われたが、呼吸状態、肺炎像

は増悪し、6日後の当院搬送時には呼吸管理を要するまでに重症化した。LPV/r, CIC は効果不十分と判断し、FPV の投与を開始したところ、2日後には呼吸状態の改善傾向がみられた。混合感染の可能性を考慮して抗菌薬を併用したが、培養検査にても有意菌は得られず、肺炎の主体は SARS-CoV-2 によるウイルス性肺炎であったと考えられた。COVID-19 の自然軽快の可能性は残るものの、FPV の臨床的有効性が強く示唆された。また発症から PCR 陰性化までの日数は、本症例では 15 日であった。重症肺炎例で平均 28.2 日(標準偏差 5.5)という報告⁵⁾と比較すると FPV が PCR 陽性期間の短縮に寄与した可能性も考えられた。一方、無症状病原体保有者と軽症者では平均 9.8 日(標準偏差 4.8)、軽症肺炎例では平均 20 日(標準偏差 5.9)と報告⁵⁾されている。同患者群への積極的治療は不要という意見もあるが、抗ウイルス治療により PCR 陽性期間の短縮が可能であれば、感染拡大防止や患者の早期社会復帰といった意義があるかもしれない。現在行われている無症状・軽症者に対する FPV 投与の臨床試験の結果が待たれる。

治療経過中に生じた有害事象として肝障害、QT 延長、徐脈が挙げられた。FPV の主な副作用として国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験にて、尿酸値上昇(4.79%)、下痢(4.79%)、好中球数減少(1.80%)、AST 上昇(1.80%)、ALT 上昇(1.60%)が報告されている⁶⁾。特に肝障害については、2020 年 4 月、製造販売元より肝機能障害患者への投与に対する注意喚起文書が出されており注意が必要である。本症例ではアルコール性肝炎が基礎疾患としてあったが、肝障害の程度は軽度と判断し、治療効果を期待して FPV は減量せずに投与を開始した。経過中直接ビリルビン、肝胆道系酵素の上昇が認められたが、UDCA の投与にてすみやかに肝障害は改善し、FPV を減量、中断することなく治療を完遂できた。基礎疾患、薬剤性以外に SARS-CoV-2 自体による肝障害の可能性も考察すると、既報では COVID-19 の 35%に肝障害が出現するとされている²⁾。その機序として、SARS-CoV-2 が直接 ACE2 陽性胆管細胞に結合、障害する可能性が示唆されているが、COVID-19 の剖検症例では肝臓における直接的なウイルス感染は証明されておらず⁷⁾、その詳細は未だ明らかになってはいない。

また、QT 延長、徐脈に関しては、FPV の添付文書には記載されていない。SARS-CoV-2 自体の心血管系への影響として、冠動脈疾患が関与しない心筋炎や心筋症、心室性不整脈などが Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome として報告されている⁸⁾が、経過中に心筋逸脱酵素の上昇などを認めずウイルス性心筋炎の合併は否定的であった。我々が検索した限りでは、COVID-19 に関して QT 延長や徐脈化の報告はみられなかったが、SARS において 14.9%に一過的な洞性徐脈を認めたとの報告もあり⁹⁾、SARS-CoV-2 が徐脈化に関与する可能性もあるかもしれない。本症例の併用薬の中で、前医で使用されていた抗菌剤である AZM^{10,11)}と鎮静剤としての DEX¹²⁾が、QT 延長症候群や徐脈の原因薬剤となる可能性があり、DEX の中止と電解質の補正で改善後は再発なく経過したことも併せ、薬剤性の要素がより強いと考えられた。両薬剤とも重症肺炎による呼吸管理中に比較的によく使用されるため注意が必要である。

本症例では入院時より敗血症性ショック離脱を目的として少量の HC 投与を行った。現在までに COVID-19 に対して corticosteroids が多くの症例に用いられているが、その有用性は未だ不明である。SARS での報告で早期の corticosteroids 使用はウイルス排泄遅延を引き起こす¹³⁾ことが証明されていることから corticosteroids は推奨されないとする見解もある¹⁴⁾が、本症例においてはウイルス排泄遅延を起こすことなく、Fig.3 に示すように肺陰影も比較的短期間でほとんど線維化を残すことなくすみやかに改善が得られた。今後もさらなる検討が必要である。

Fig.3 治療後胸部 CT 画像(X+13 日)



最後に COVID-19 診療におけるチーム医療と地域連携の重要性を挙げたい。重症例に対する気管内挿管

時のエアロゾル発生は、医療従事者に対する二次感染の大きなリスクとなりうる。「新型コロナウイルス感染症診療の手引き」¹⁵⁾にも記載があるように、気道管理について幅広い経験をもった手技者をあらかじめ診療チームに含めることが望ましい。可能であれば直視下での挿管に比べ患者との距離が保てるビデオ喉頭鏡を使用した上で、RSIが選択されるべきである。当院でも呼吸器内科医のみではなく、麻酔科医、ICTを含めたチーム診療体制を構築し、現在までに院内感染はみられず経過している。また、地域における医療体制の維持のため、病院の規模、特性に配慮した役割分担も非常に重要と思われる。当院は特に重症患者の受け入れを担ってきたが、重症例の多くは、PCR陰性化後もADLが低下し、長期にリハビリテーションを必要とすることが多い。本症例も同様に早期退院は困難であったが、病院間の情報共有にてCOVID-19治癒後の療養、リハビリテーションを受け入れ可能な病院に比較的すみやかに転院できた。今後も同様の症例が増加する可能性が高く、急性期病院から療養型病院、介護施設まで含めた地域全体での療養環境の整備も大切である。

結 語

重症COVID-19肺炎に対してFPVを使用し、すみやかに改善が得られた一例を経験した。管理困難な有害事象なく経過し、FPVは安全に投与可能で、その有効性が示唆された。

謝 辞

本症例の診療に際し、リスクを許容し患者の治療、ケアに関わってくださった全ての方々とその家族にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Zunyou Wu, *et al.* Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) JAMA. 2020;323(13):1239-1242.
- 2) Chaolin Huang, *et al.* Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China The Lancet 395, 10223

- 3) Oestereich L, *et al.* Successful Treatment of Advanced Ebola Virus Infection With T-705 (Favipiravir) in a Small Animal Model Antiviral Res. 2014;105:17-21.
- 4) Wang M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro Cell Res. 2020;30(3):269-71.
- 5) 倉島一喜、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
- 6) アビガン®錠 インタビューフォーム
- 7) Chao Zhang, *et al.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 May;5(5):428-430.
- 8) Nicholas S. Hendren, *et al.* Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. Circulation. 2020;10.1161
- 9) C-M Yu, *et al.* Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. Postgrad Med J. 2006 Feb;82(964):140-144.
- 10) James E Tisdale, *et al.* Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013 Jul;6(4):479-87.
- 11) Wayne A. Ray, *et al.* Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366:1881-1890
- 12) プレセドックス®静注液 インタビューフォーム
- 13) Nelson Lee, *et al.* Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J clin Virol 2004 Dec;31(4):304-9.
- 14) Clark D russel, *et al.* Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020 395;473-475.
- 15) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第1版 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部