

症 例

ヒドロキシクロロキンを投与した新型コロナウイルス肺炎患者 30 例の検討

社会福祉法人 仁生社 江戸川病院

伊勢川拓也 古市 基彦 加藤正二郎

背 景

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は中国武漢で 2019 年 11 月に報告されて以降、2020 年 4 月 30 日現在では、世界全体の感染者数は 317 万人を超え、22 万人以上の死亡者が報告されている。東京 23 区の COVID-19 患者の受け入れ状況は逼迫しているが、その一因として、中等症以上の患者の 60%が長期入院を要し、また軽症者の多くが PCR 検査での陰性化が得られないため長期入院を余儀なくされている現状がある。ワクチンを含めた早期の治療薬開発と同時に、既存薬剤による入院期間短縮への寄与の検討は、極めて重要である。ヒドロキシクロロキン（HCQ：hydroxychloroquine）は日本国内では全身性エリテマトーデスなどで保険承認され、広く使用されている。COVID-19 に対しても亜鉛を介した抗炎症作用、免疫調節作用を発揮する可能性があるとして、レムデシビルと同等の新型コロナウイルスの抑制作用¹⁾が示されている。Gautret らによると HCQ とアジスロマイシン（AZM：azithromycin）の併用療法により、第 6 病日目には COVID19-PCR 検査の陽性率が 0%になったという報告²⁾もあり、治療薬として期待されている。2020 年 4 月 27 日改定の米国感染症学会の診療ガイドライン³⁾では、COVID-19 治療薬として「推奨 1：HCQ」、「推奨 2：HCQ と AZM 併用」とされ、また中国版の「新型コロナウイルス関連肺炎診療ガイドライン試行第 7 版⁴⁾」でも HCQ が治療薬の選択肢として記載されている。当院での COVID-19 に対してヒドロキシクロロキン投与を行った 30 名の治療の有効性と、入院期間の短縮化に関して報告する。

方 法

【対象患者】

中国版の「新型コロナウイルス関連肺炎診療ガイドライン試行第 7 版⁴⁾」を参考資料として、COVID-19 に対する HCQ と AZM 併用内服のプロトコールを作成した。その上で仁生社・江戸川病院グループの院内

倫理委員会で、COVID-19 に対する HCQ の適応外使用の承認を得た。患者に HCQ が適応外使用であることを説明し、期待される効果・想定される副作用を説明のうえ、同意が得られ希望する患者のみに投薬を行った。今回の検討では、2020 年 3 月 18 日から 2020 年 4 月 18 日までの間に入院し、同意が得られた 30 名を対象とした。

【重症分類】

米国ブリガム・アンド・ウィメンズ病院から発表された COVID-19 の治療ガイドライン⁵⁾を参考に、重症分類を行った（Table 1）。

Table 1

重症分類	臨床症状
無症状	COVID-19 の画像所見あるが、症状なし
軽症	発熱・倦怠感あるが、呼吸困難なく、酸素需要なし
中等症	37.5℃以上の発熱・倦怠感・呼吸困難あり、酸素需要なし
重症	発熱・倦怠感・呼吸困難あり、酸素需要あり
集中治療を要する最重症	呼吸不全、ARDS、SIRS、多臓器不全のいずれかあり

【治療プロトコール】

- ①HCQ（200mg）2錠/2（朝・夕）を飲み終えた日を第 1 病日とし、最初の HCQ 内服時に AZM 2g 併用内服した。治療開始から第 5 病日までに解熱が得られない患者には、HCQ を最大 10 日間まで内服とした。
- ②入院時または第 5 病日の採血で血清 CRP 5mg/dL を超えている患者には、細菌性感染の合併を想定し、抗菌薬セフトリアキソン 2g/日を併用した。

【寛解・退院基準の定義と検体採取】

- ①37℃未満への解熱、②倦怠感の消失、③酸素需要の消失、を COVID-19 の症状寛解と定め、寛解後 48 時間を経た患者に対し、ウイルス陰性化を確認するための

SARS-CoV-2リアルタイム-PCR検査(PCR検査)の第1回目検体採取を行った。24時間以上あけて、第2回目の検体採取を行った。PCR検体の採取は、舌・咽頭・鼻腔の3箇所から採取を行った。ウイルス陰性化を2回確認できれば、結果判明と同日に退院許可を出した。

【アウトカム評価】

入院第1病日を基準点に、自覚症状の寛解までの日数(アウトカム①)、退院までの日数を評価した(アウトカム②)。

結 果

【対象患者 30 名の入院時基礎臨床データ】

2020年3月18日から2020年4月18日までの間に入院し、同意が得られた30名を対象としており、4月29日現在までに24名が自宅退院、5人が寛解しており、1名は死亡退院された。入院前の発熱外来、または入院時に全例胸部CT写真を撮影した。PCR検査が陽性と判明した患者全員に、CTでCOVID-19特有のスリガラス影、または浸潤影を認めた。CTでCOVID-19特有の陰影を認めるが、症状のない患者8名を無症状とした。発熱・倦怠感があるが、呼吸困難なく、酸素需要がない8名を軽症と分類した。発熱・倦怠感・呼吸困難があるが、酸素需要がない5名を中等症と分類した。発熱・倦怠感・呼吸困難があり、室内気でSpO₂ 94%以下の患者8名を重症と分類した。室内気でSpO₂ 80%未満、呼吸数35回/分で、意識障害・急性腎障害・肝不全を伴った患者1名を最重症とした(Table 2)。

【アウトカム①：寛解までの日数】

寛解基準を①37°C未満への解熱、②倦怠感の消失、③酸素需要の消失とし、軽症から最重症の患者22名を対象に評価を行った(Table 3)。

入院時の問診で症状に乏しいと分類した無症状患者8名においても、HCQとAZM内服後に6名は24時間以内に解熱が得られた。平均2.6日で、全員が倦怠感の消失を自覚された。

軽症患者においては、寛解までの平均日数は4日間だった。

中等症患者5名のうち、1名が経過中に細菌性肺炎を合併し、解熱まで11日間を要したが、全患者の寛解までの平均日数は4.5日であった。

重症患者8名に関しては、入院時からセフトリアキソン点滴を併用した。3名は第3病日までに解熱、2名は第6病日に解熱、2名は第8病日に解熱した。重症患者のうち1名は、第8病日に解熱されCOVID-19への治療反応は良好と考えていたが、細菌性肺炎を合併され、痰ブロックによる急変で亡くなられた。重症患者群の酸素需要の消失は平均4.8日、倦怠感の消失は平均7日間であった。重症患者3名の経過表を示す(Fig.1)。

最重症患者1名においては人工呼吸器管理を検討したが、HCQ内服がcausing可能であったため、酸素リザーバー8L/分で慎重に経過観察を行ったところ、第3病日には36.9°Cまで解熱し、第5病日からは呼吸状態が安定し、第8病日には安静時の酸素需要がなくなった。

Table 2 患者30名の基礎臨床データ

	全患者	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
患者数(人)	30	8	8	5	8	1
平均年齢(歳)	47.9	44.6	46.3	49.6	40	50
65歳以上(人)	5	0	1	2	1	1
男性(人)	19	5	5	3	7	1
高血圧症(人)	2	0	0	1	1	0
糖尿病(人)	6	3	0	0	3	0
肺疾患(人)	8	2	4	0	2	0
喫煙歴(人)	15	5	3	3	4	0
陳旧性心筋梗塞(人)	1	0	0	1	0	0
慢性腎不全(人)	0	0	0	0	1	0

Table 3

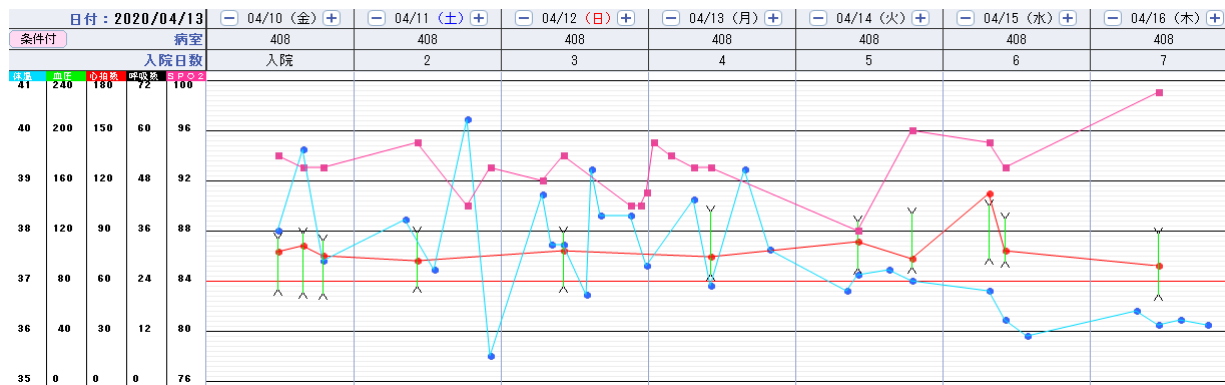
	全患者	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
患者数(人)	30	8	8	5	8	1
解熱(中等症以上)(日)	3.7	—	1.2	4.5	4.7	3
倦怠感の消失(日)	4.8	2.6	4	5.3	7	6
酸素需要の消失(日)	5.3	—	—	—	4.8	8
平均入院日数(*)	14.9	10	9	12	15.8	13

*平均入院日数は、4月29日現在入院中の6名と、死亡退院1名を除く、23名の平均

Fig.1 重症患者3名の経過表 (SpO₂ 93~96%を目標に酸素投与)

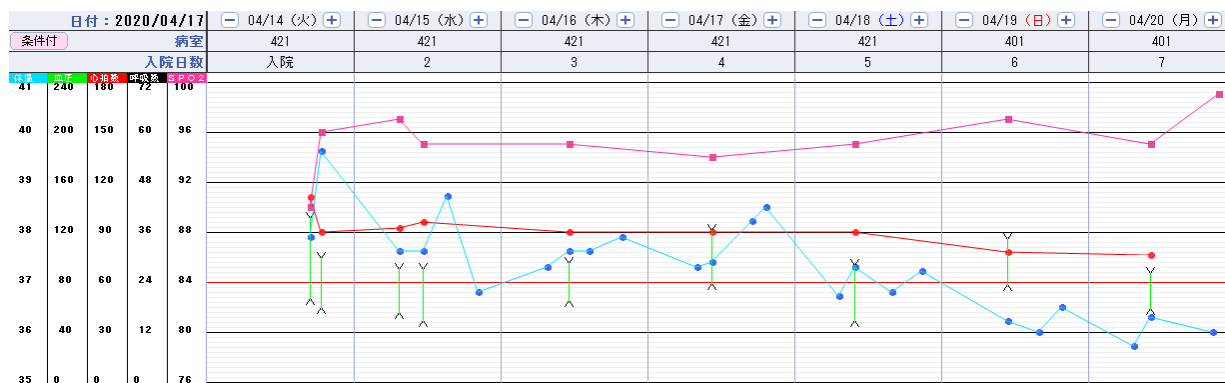
重症例 1:55歳、男性 入院期間(2020年4月10日~2020年4月23日)

入院時 酸素投与 10L/分、呼吸回数 35回/分



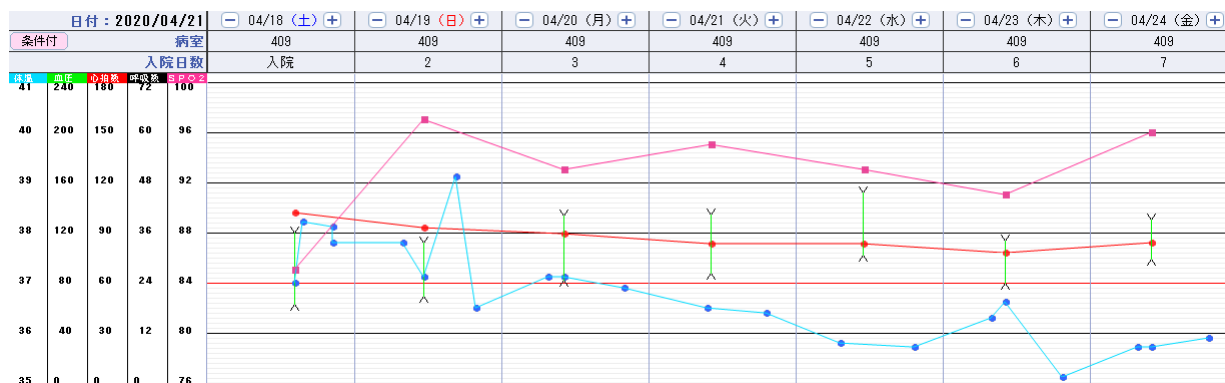
重症例 2:52歳、男性 入院期間(2020年4月14日~2020年4月25日)

入院時 酸素投与 8L/分、呼吸回数 30回/分



重症例 3:54歳、男性 入院期間(2020年4月18日~2020年4月28日)

入院時 酸素投与 8L/分、呼吸回数 25回/分



【アウトカム②：退院までの日数】

当院では、寛解後 48 時間を経た患者に対し、ウイルス陰性化を確認するための PCR 検査を行った。当院の PCR 検査は保健所もしくは外注検査であるため、結果の返却まで 2～3 日を要していた。1 回目の PCR 検査陰性を確認後に、2 回目の PCR 検体を採取することを基本的なプロトコールとしているため、寛解後に PCR 検査を提出しても、最短で 4 日後の退院許可の判断となる。PCR 検査で 2 回陰性確認後に退院としているため、自施設で PCR 検査可能な総合病院と比べ、平均入院日数が長くならざるを得ない。無症状患者でも服用を希望された患者には HCQ と AZM 内服を行ったが、第 3 病日から第 5 病日までに採取した検体の多くは PCR 検査陽性と報告を受けた。内服治療開始後、第 6 病日以降に再提出した検体からは PCR 検査陰性の結果が得られ、平均入院日数が 10 日間となった。軽症患者では症状寛解後、第 6 病日以降に検体採取した症例が多く、平均入院日数は 9 日間となった。中等症以上の患者において、5 名全員が第 2 病日までに解熱し、増悪経過をたどった患者は今回の対象期間中にはいなかった。重症患者 8 名のうち、1 名は死亡され、2 名はリハビリ病院へ転院、5 名は自宅退院となった。最重症患者も第 13 病日目に自宅退院となった。

考 察

新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針において「中国における報告(2020 年 3 月 9 日公表)では、COVID-19 の入院期間の中央値は 11 日間」、国立感染症研究所による 2020 年 3 月 23 日時点の調査の報告において「入院期間 の平均値は 16.6 日」とされている。ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを併用した当院の平均入院日数は 14.9 日間であり、退院期間を短縮したとまでは言えないが、解熱・倦怠感の消失・酸素需要量が不要となる寛解までの日数は、多数の症例報告と比べ、大幅に短縮されていた。本来は大学病院等の高次医療機関での治療の適応と考えられる重症患者も受けざるを得ないこの状況下で、多くの重症患者が第 6 病日までに劇的な臨床経過の改善を認めていた。

一方、症状寛解から 48 時間を経た患者に陰性確認の PCR 検査を行うことが推奨されているため、無症状・軽症で入院した患者を対象に、第 4 病日、第 5 病日に検体採取を行った症例もあったが、半数以上の症例でウイルス陽性の報告を受けた。これはフランスでの報告²⁾に矛盾せず、HCQ と AZM 併用を行っても第 5 病日までは SARS-CoV-2 が気道内に残存すると考えられた。これらの知見をふまえて、2020 年 4 月 26 日に当院の治療プロトコールを改定し、陰性確認の検査は、第 6 病日に 1 回目、第 8 病日に 2 回目を行うことにしている。

米国ブリガム・アンド・ウィメンズ病院から出された COVID-19 の治療ガイドライン³⁾では、治療薬であるレムデシビルが使用できないとき、HCQ の使用を考慮するとされている。また妊婦を含め、軽症者から最重症患者の全てに投与ができるとされる唯一の薬とされる。HCQ の半減期は 7 日以上であるため、5 日間の HCQ 投与であっても治療濃度が得られると考えられている。HCQ はアメリカで 1955 年に承認取得以降、70 カ国以上で承認されており、適正量かつ短期間の使用で重篤な副作用は少ないとされる。世界では全身性エリテマトーデスのアンカードラックとして欠かせない薬とされており、本邦でも HCQ の全身性エリテマトーデスへの治療が 2012 年に始まり、2015 年に承認された。COVID-19 に対しても亜鉛を介した抗炎症作用、免疫調節作用を発揮する可能性がある⁶⁾とされ、レムデシビルと同等の新型コロナウイルスの抑制作用が示されている⁷⁾。海外で COVID-19 に対する HCQ の有効性が報告⁷⁾される中、当院では人道的適応と考え、COVID-19 に対して HCQ の適応外使用に対して院内倫理委員会の承認を得て、希望された患者に投与を行った。COVID-19 の一症状に下痢が知られており、今回の検討でも 30 名のうち入院時に下痢を既に発症していた患者が 10 名(33%)いた。HCQ と AZM 内服後に下痢を発症した患者は 5 名(16.7%)いた。HCQ の副作用として下痢は 5%、AZM の副作用として下痢は 16.4%とされているが、全患者で第 3 病日までには下痢は消失していることから、治療により COVID-19 の改善した所見であるか、または初日の AZM 内服による副作用が主たる原因であったと考えられた。

当院では本治療による重篤な副作用を発症した患者は出ておらず、PCR 検査の陰性化が比較的早期に得られていた。今回の観察期間中、全例に常時心電図モニターは装着していなかったが、不整脈をきたした患者は認めなかった。当院では重篤な副作用を呈した患者はいなかったが、ブラジル等では不整脈による死亡症例のため治験が中止となった国もある。しかし、ブラジルでのプロトコールは、HCQ より心毒性の高いクロロキンが投与され、またクロロキン高用量の内服による不整脈は既知の副作用であるため、予測しえる結果であったとも考えられる。ただし、低用量の HCQ であっても AZM との併用で QT 延長症候群が起る事例が報告されており、投薬時には慎重なモニター監視を要すると考えられ、最近では全例に心電図モニターを行うようにしている。また、HCQ の副作用として知られる心筋症と網膜症は年単位の長期使用に伴う用量依存性の症状とされている。これに関しては、今回の COVID-19 に対する HCQ 投薬期間は短期であり、投薬を制限する理由にはならないと考えている⁸⁾。

当院の COVID-19 治療プロトコール

(2020 年 4 月 26 日) : 伊勢川 案

- ① 第 1 病日 : ヒドロキシクロロキン(200mg)2 錠/2 (朝・夕) と、アジスロマイシン 2g 内服。昼以降に入院した方は、ヒドロキシクロロキンを「昼・眠前」または「夕・眠前」で第 1 病日に 400mg を飲み終え、計 10 日間内服を基本とする。
- ② 不整脈の発生に注意し、心電図モニターを行う。
- ③ 重症患者にはプロトンポンプインヒビター点滴、または内服を行う。
- ④ 陰性確認の検査は、第 6 病日に 1 回目、第 8 病日に 2 回目を行う。
- ⑤ 第 5 病日に副作用の評価のため採血を行う。
- ⑥ 第 6 病日にも発熱がある患者に、胸部 CT 写真の追加を検討する。
- ⑦ 入院時・途中経過で、発熱があり、かつ血清 CRP 5mg/dL 以上の方は、セフトリアキソン 2g/日×7 日間静注を考慮する。
- ⑧ 気管支拡張症などの肺気管支病変を持つ方は、ピペラシリン・タゾバクタムを考慮する。

結 論

当院でヒドロキシクロロキン (HCQ) とアジスロマイシン (AZM) 内服治療を行った 30 名の患者において、24 名 (80%) は第 5 病日までに症状の軽快が得られた。また、重症・重篤患者の計 9 名のうち 1 名 (11%) は不幸な転機をたどったが、他の 8 名 (89%) は第 8 病日までには症状寛解し、平均 15.8 日で退院できた。HCQ と AZM 投与による重篤な有害事象は認められなかったことから、筆者らは同薬の投与により速やかな症状の改善が得られ、臨床経過の悪化を回避できたという感触を得ている。当院での COVID-19 に対する HCQ の適応外使用は、人道的目的であり、比較対照群などは設定されていないことから、当然ながら今回の報告により HCQ の有効性を論じることはできない。2020 年 5 月にはレムデシビル⁹⁾の早期薬事承認が進められているが、副作用が少なくないとされている。COVID-19 に対し、HCQ は COVID-19 に対し、レムデシビルと同等の治療効果があるとされる¹⁾。また HCQ は開発から 60 年以上、世界中で使用され、安価であり、かつ低用量・短期間での副作用は稀であることの見解は既に蓄積している。HCQ を販売するサノフィ社は同薬の増産を決めており、全身性エリテマトーデス等の同薬が必要な患者への供給には差し障らないとされる。

2020 年 3 月 1 日に東京都江戸川区での COVID-19 の第 1 号患者発生の受け入れを機に、都内 23 区全域から積極的に入院を受け入れてきた現場の臨床医として、COVID-19 による世界的な脅威に対し、本邦でも海外の知見を参考にして、既存の治療薬である HCQ の有効性が検討されることを強く希望している。

謝 辞

本稿の作成にあたり、筆者の前職場である東京大学医学部附属病院、初期研修時代から御指導をいただいた沖縄県立中部病院、および東邦大学医療センター大森病院の佐々木陽典先生、新型コロナウイルス肺炎の現場の第一線で働く多くの医師からの助言・ご助力をいただいたことに、心より感謝を申し上げます。

文 献

1)Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong Gengfu Xiao.Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research.04 February 2020.

2)Philippe Gautret , Jean-Christophe Lagier , Philippe Parola , Van Thuan Hoang , Line Meddeb , Morgane Mailhe , Barbara Doudier , Johan Courjon , Valerie Giordanengo , Vera Esteves Vieira , Herve Tissot Dupont , Stephane Honore , Philippe Colson , Eric Chabriere , Bernard La Scola , Jean-Marc Rolain , Philippe Brouqui , Didier Raoult. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents.Available online 20 March 2020, 105949.

3)Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Lindsey Baden, Vincent Chi-Chung Cheng, Kathryn M. Edwards, Rajesh Gandhi, William J. Muller, John C. O'Horo, Shmuel Shoham, M. Hassan Murad, Reem A. Mustafa, Shahnaz Sultan, Yngve Falck-Ytter. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA, 4/11/2020.

4)新型コロナウイルス関連肺炎診療ガイドライン（試行第7版）.

5)<http://covidprotocols.org/>

6)Jing Xue, Amanda Moyer, Bing Peng, Jinchang Wu, Bethany N. Hannafon, and Wei-Qun Ding. Chloroquine is a zinc ionophore.PLoS One. 2014 Oct 1;9(10):e109180.

7)Xueting Yao, Fei Ye2, Miao Zhang, Cheng Cui1 , Baoying Huang, Peihua Niu , Xu Liu , Li Zhao , Erdan Dong , Chunli Song , Siyan Zhan , Roujian Lu , Haiyan Li, Wenjie Tan, Dongyang Liu. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis.2020 Mar 9:ciaa237.

8)Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF.American Academy of Ophthalmology.

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94.