

症 例

当院における COVID-19 診療 11 例の経験 -ファビピラビル投与を行った肺炎例を中心に-

独立行政法人 地域医療機能推進機構 船橋中央病院
石川 哲 中山 静 小島 彰

Key word: COVID-19、ファビピラビル

序 文

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する抗ウイルス薬による治療について、日本感染症学会ではロピナビル/リトナビル (LPV/r)、ファビピラビル投与を推奨している¹⁾。それ以外の抗ウイルス治療として、回復期患者の血漿から得られた抗 SARS-CoV-2 免疫グロブリン製剤、核酸アナログ注射製剤であるレムデシビル、ナファモスタット、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、インターロイキン-6 阻害薬、シクレソニド、イベルメクチンなどが介入手段の候補として挙げられている。これらはいずれも有効性が確立した介入手段ではない。

当科では、こうした薬剤のうち、LPV/r、ファビピラビル、そして喘息合併症例のみにシクレソニドを投与してきた。今回は既報²⁾以外のファビピラビル投与例全 4 例を中心に、その経験をまとめた。

症 例

【全 11 症例の概要】

当院で X 日までに入院をした COVID-19 全 11 例を示す(Table 1)。経過中、自覚症状が軽く胸部 X 線写真にて明らかな肺炎合併がなかった COVID-19 計 3 例(症例 2、8、10)については無治療で慎重に経過を観察した。それ以外の肺炎症例(計 8 例)は、肺炎を診断次第、薬剤の適応外使用について被検者に説明し、被検者の自由意志に基づき、可能な限り早期投与を心掛けた。

LPV/r 投与例全 2 例のうち、症例 3 は軽快したが、症例 1 は胸部 X 線写真にて両側下肺にわずかな浸潤影(Fig.1)が顕在化した当日に投与を開始したにも関わらず、続発性細菌感染の兆候なく悪化し挿管に至り、退院できなかった。一方で全くの無治療で軽快した症例も 1 例(症例 2)存在した。

Fig. 1



ファビピラビル早期投与を行った COVID-19 肺炎全 5 例はいずれも軽快し、有害事象について大きな問題がなく、PCR 陰性化もしくは 2 週間の継続投与が可能であった。既に投稿済みの 1 例(症例 6)²⁾以外の 4 例全例(症例 5、7、9、11)について、以下に記す。

【症例 5】20 代男性、学生

主訴：発熱、下痢、咳嗽、頭痛

既往歴：特記すべき疾患なく常用薬なし。

生活歴等：入院 10 日前に COVID-19 患者との接触歴有り。海外渡航歴なし。飲酒歴、喫煙歴なし。

現病歴：入院 8 日前から 37 度の発熱と頭痛が出現。5 日前には市販薬を内服し一旦症状改善。3 日前から発熱、下痢、頭痛出現、38.5 度の発熱を認めた。A 病院にて SARS-CoV-2 PCR 陽性と判明、当科紹介入院。倦怠感、呼吸苦を認めない。

入院時現症：意識清明。体温 37.0 度、脈拍 100 回/分、血圧 130/75mmHg、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 98%(室内気)。

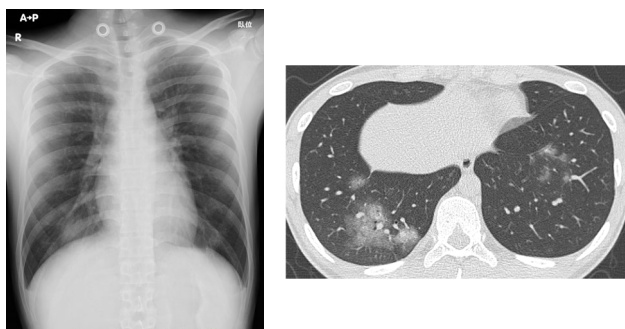
Table 1

Case No.	Age	Sex	Overseas traveler	With some symptoms on admission	With apparent pneumonia on admission	Onset of apparent pneumonia in hospital	With relief of symptoms	Inpatient days	Discharged or hospitalized	Administration of LPV/r (1st-line therapy)	Administration of favipiravir (1st-line therapy)	Ciclesonid (1st-line therapy)	Oxygenation	Intubation
1	70s	M	Yes	No	No	Yes	No	63	Hospitalized	Yes	No	No	Yes	Yes
2	60s	F	Yes	No	No	No	Yes	3	Discharged	No	No	No	No	No
3	60s	M	Yes	Yes	Yes	No	Yes	15	Discharged	Yes	No	No	Yes	No
4	70s	F	No	Yes	Yes	No	Yes	20	Discharged	No	No	No	Yes	No
5	20s	M	No	Yes	Yes	No	Yes	24	Discharged	No	Yes	No	No	No
6	80s	F	No	Yes	Yes	No	Yes	18	Discharged	No	Yes	No	Yes	No
7	60s	F	No	Yes	Yes	No	Yes	7	Discharged	No	Yes	Yes	No	No
8	30s	F	Yes	Yes	No	No	Yes	17	Hospitalized	No	No	Yes	No	No
9	40s	M	Yes	Yes	Yes	No	Yes	13	Discharged	No	Yes	No	Yes	No
10	20s	M	Yes	Yes	No	No	Yes	15	Hospitalized	No	No	No	No	No
11	50s	M	No	Yes	Yes	No	Yes	12	Hospitalized	No	Yes	No	Yes	No

入院時検査所見：軽度の肝細胞障害(AST 60IU、ALT 79IU)と炎症反応(CRP 5.57mg/dL)を認めた。

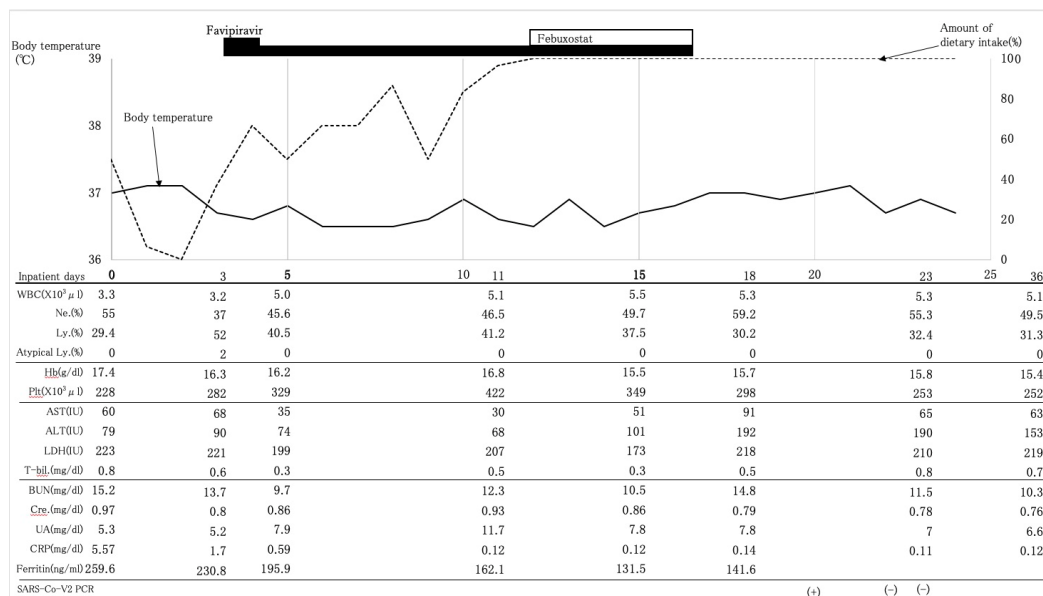
入院時画像所見(Fig.2)：胸部 CT にて両側下葉、右優位に、スリガラス陰影を斑状、非区域性に認める。陰影の辺縁は不明瞭で、胸膜と接する部分に乏しい。

Fig. 2



入院後経過(Fig.3)：入院 3 日後からファビピラビルを 2 週間投与。投与翌日より、倦怠感、食欲不振が徐々に軽快。発熱は入院経過中なし。入院 12 日後より高尿酸血症に対しフェブキソスタット投与開始し、ファビピラビルとともに終了。入院 22、23 日後 PCR 陰性化し 24 日後退院。肝細胞障害は、ファビピラビル投与後一旦軽快し、フェブキソスタット開始時より再増悪し、両剤終了後徐々に軽快しているが、退院 12 日後（入院 36 日後）も遷延している。当初見られた COVID-19 に起因する肝細胞障害に加え、フェブキソスタットまたはファビピラビルによる薬剤性肝細胞障害が起きた可能性が考えられる。しかしながら、経過中食欲低下、黄疸などはなく、継続投与が可能であった。また経過中常に SpO₂ は室内気にて 97%前後を保ち、低酸素血症に陥ることはなかった。

Fig.3



【症例 7】60 代女性、会社員

主訴:発熱、咽頭痛、下痢、食欲低下、鼻汁、くしゃみ、鼻閉

既往歴:甲状腺機能亢進症、高血圧、高脂血症、脂肪肝、パニック障害、大腸ポリープ切除、喘息

常用薬:ビソプロロール、アスピリン、チアマゾール、クエン酸第一鉄、硝酸イソソルビド、ピタバスタチン、ベタヒスチン、サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸吸入配合剤

生活歴等:COVID-19 患者との接触歴も海外渡航歴もなし。飲酒歴、喫煙歴なし。

現病歴:入院 8 日前から咽頭痛と発熱出現。6 日前 B 医院受診、胸部 X 線写真は著変なく、上気道炎の診断で、アモキシシリン、アセトアミノフェンが処方された。4 日前体温 39.7℃となり息苦しくなった。入院前日発熱精査目的で当科紹介、肺炎と SARS-CoV-2 PCR 陽性を確認し入院。

入院時現症:意識清明。体温 37.1 度、脈拍 92 回/分、血圧 124/86mmHg、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 97%(室内気)。

入院時検査所見:軽度の炎症反応(CRP1.32mg/dL)を認めた。

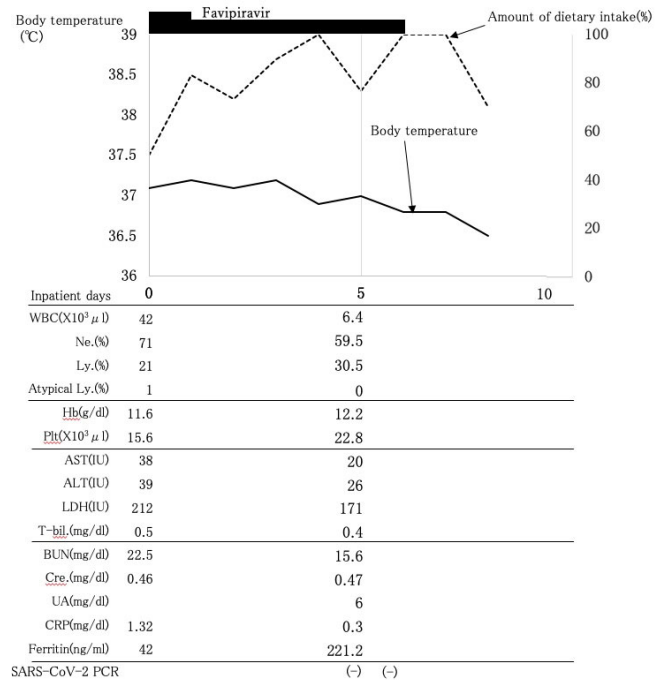
入院時画像所見(Fig.4):CT では右中葉優位の consolidation が主体で、右下葉に小葉中心性のスリガラス陰影を認める。

Fig. 4



入院後経過(Fig.5):当日夕刻からファビピラビル投与開始。気管支喘息合併があり、シクレソニドと、サルメテロール吸入剤を処方。入院翌日より咳、微熱、下痢、食欲低下など自覚症状軽快。入院 5、6 日後 PCR 陰性化し、ファビピラビル内服中止。8 日後退院。経過中低酸素血症に陥ることはなかった。

Fig.5



【症例 9】40 代男性、会社員

主訴:発熱、咽頭痛、胸痛(吸気時痛・両側性)、背部痛、呼吸困難(息が吸いにくい)、咳、下痢(1 回/日)、食欲低下

既往歴:高血圧症(食事療法で軽快し、常用薬なし。)

生活歴等:海外渡航歴有り。COVID-19 患者との明らかな接触歴なし。飲酒ビール 700mL を毎日。喫煙歴なし。

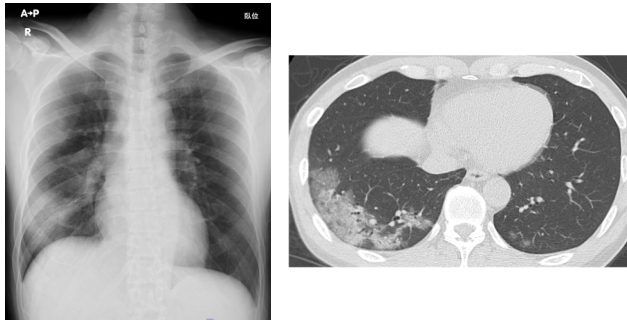
現病歴:入院 15~13 日前、仕事のため海外渡航。6 日前 38 度の発熱出現。4 日前 C クリニック受診、パロキサビル、アセトアミノフェンを処方されたが、下痢と背部痛出現。3 日前に 39 度の発熱に加えて呼吸困難出現。2 日前に咳、咽頭痛が出現。入院前日 38.5 度、咳嗽、吸気時胸痛を主訴に D 病院を受診、SARS-CoV-2 PCR 陽性として当科紹介入院。

入院時現症:意識清明。体温 36.5 度、脈拍 69 回/分、血圧 106/77mmHg、呼吸数 23 回/分、SpO₂ 96%(室内気)。

入院時検査所見:CK(465IU)とLDH(428IU)の増加と炎症反応(CRP9.6mg/dL)を認めた。

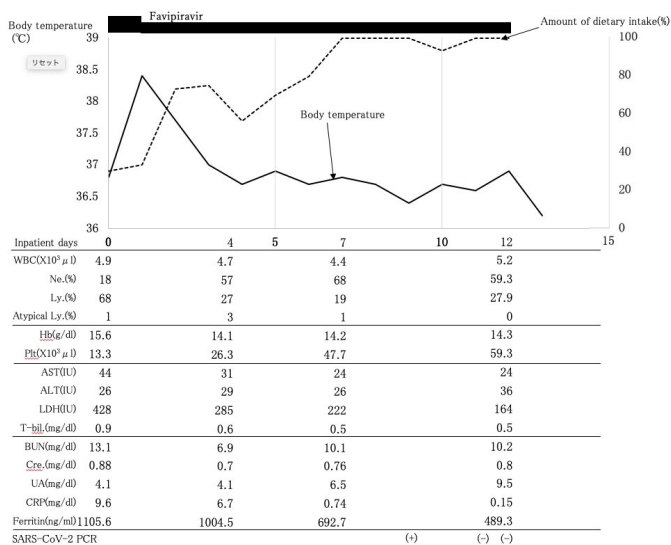
入院時画像所見(Fig.6):CT では両肺下葉の胸膜下、右優位に存在するスリガラス陰影であった。

Fig. 6



入院後経過(Fig.7)：入院当日夕刻よりファビピラビル内服開始。2日後より、食欲、倦怠感徐々に軽快し始めた。4日後より COVID-19 患者でしばしば聞かれる「息が吸えない感じの呼吸苦」が軽快し、画像も改善。4日後にはCKは90IUまで改善。11日後よりPCR連続陰性化し、13日後退院。なお、経過中、味覚障害、嗅覚障害の訴えは一切なかった。経過中低酸素血症に陥ることはなかった。

Fig.7



【症例 11】50 代男性、会社員

主訴：咳、鼻閉、鼻汁、腰痛、発熱、頭痛、下痢、

既往歴：甲状腺機能低下症

常用薬：レボチロキシン内服中

生活歴など：入院 9 日前 COVID-19 患者との接触歴有り。海外渡航歴なし。飲酒ビール 1L/日を週 3~4 回、喫煙歴なし。

現病歴：入院 6 日前、咳、鼻閉、鼻汁、腰痛、下痢、発熱 38 度あり。5 日前頭痛出現、近医にてオセルタ

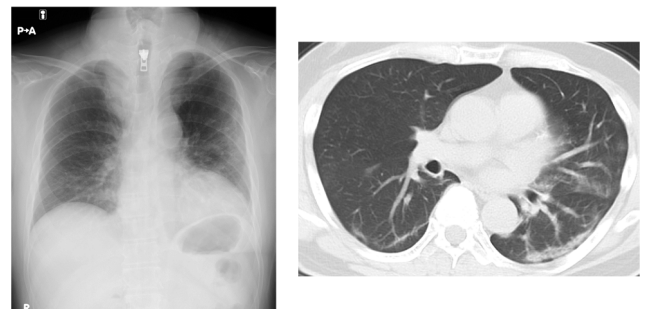
ミビルを処方される。4 日前 39 度に発熱。入院前日 E 病院を受診し SARS-CoV-2 PCR 陽性判明し当科紹介入院。入院当日、倦怠感、味覚異常あり。

入院時現症：意識清明。体温 37.9 度、脈拍 115 回/分、血圧 121/79mmHg、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 95%(室内気座位)。

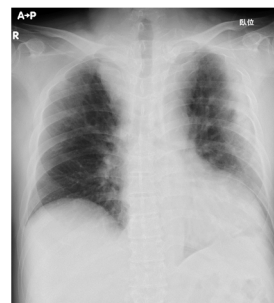
入院時検査所見：CK (967 IU) と LDH (408 IU) の増加、炎症反応(CRP 2.84mg/dL)、低ナトリウム血症(129.8 mEq/L)があった。

入院時画像(Fig.8):CTにて、両側肺、左下葉優位、胸膜下優位も胸膜直下はスペアするように分布するスリガラス陰影があり、一部 consolidation を呈している。甲状腺腫脹が目立つ。

Fig. 8



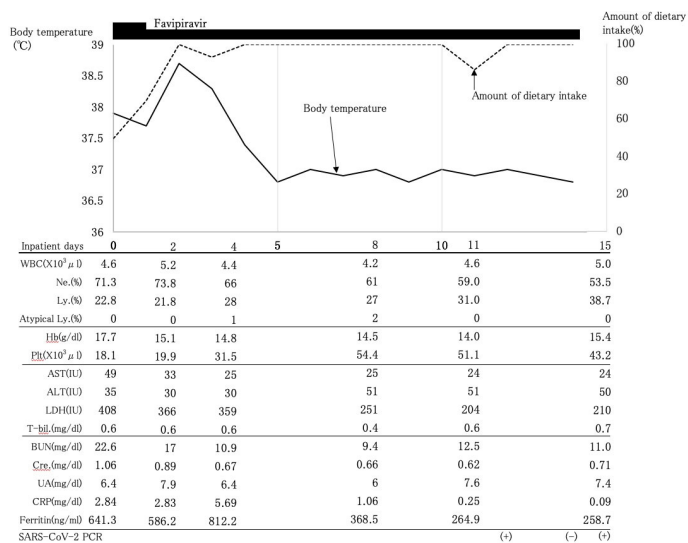
On admission



4 days after

入院後経過(Fig.9)：入院当日夕刻よりファビピラビル内服開始。2日後から、倦怠感、腰痛、食欲低下が緩徐に軽快。4日後画像やCRPは悪化したが、CPKは122IUまで正常化し、37.5度以下へ解熱し自覚症状は軽快した。明らかな有害事象がなかったため、ファビピラビル投与は14日間継続し、体温、炎症反応、LDHも軽快したが、13日後もPCR陽性が遷延している。経過中肺炎と睡眠時無呼吸症候群による、夜間を中心とした低酸素血症があったが、緩徐に改善し、14日後より酸素投与不要となった。

Fig. 9



考 察

ファビピラビル投与開始は夕刻となることが多かったが、投与翌日に自覚症状が悪化した症例はなく、遅くとも2、3日後には自覚症状の軽快が確認できた。投与継続に支障となるような有害事象もなく、既報²⁾を含めた全5例でPCR陰性化、もしくは14日間の投与継続が可能であった。

LPV/rは、胸部X線写真にてわずかな浸潤影が顕在化したところで投与開始しても悪化を阻止できなかった例が1例あったことと、進行したCOVID-19肺炎において支持療法からなる標準治療に比しての優位性を確認できないとの報告があった³⁾ため、以降投与を見合わせている。

シクレソニドについては、気管支喘息、咳喘息症例のみに、常用薬から変えて投与を行ったが、特記すべき有害事象を認めなかった。症例8は経過中胸部X線写真にて明らかな肺炎のない嗅覚異常の強い上気道炎症主体の症例で、アレルギー性鼻炎と咳喘息の既往があり、夜間に覚醒を伴う咳嗽を呈して、咳喘息と診断し処方した。膿性鼻汁がないことを確認の上、吸入したシクレソニドを鼻から呼出するように指導したところ、嗅覚異常は軽快したが、鼻腔拭い液検体からのPCR陽性は遷延した。

COVID-19治療の効果を評価する指標については、肺炎であっても発熱がほとんどないか微熱程度の例(症例5、7)、体温、CRP、フェリチン等の検査値や画像が悪化しても自覚症状が軽減していた例(症例

9、11)もあり、普遍的な指標は見い出せず、個々の症例に応じて総合的に判断する必要があった。倦怠感や息苦しさの軽快して会話する際に座位を保てるようになったか、どのくらいの時間話せるか、話す際の表情、軽快感の自覚に加えて、摂取食事量など、患者の自覚症状や観察者間で評価に乖離が生ずる可能性のある指標で判断して投与継続を決定せざるを得なかった。この中で最も数値化しやすいものとして、1日での主食摂取量の割合を経過表に記載した。またCOVID-19の場合、医療従事者が患者と適切なコミュニケーションを取ることは、治療効果の評価目的のみならず、患者への精神的支援目的の意味でも非常に重要である。また経過中の末梢血中白血球像で異型リンパ球を認めることが多く、治療効果より、患者発見に役立つ可能性があると考えた。

ファビピラビル早期投与については、自覚症状が速やかに改善し、安全性からも大きな問題はなく、COVID-19に対して有望な薬剤と思われる。しかしながら、少数例での検討であることと、評価指標の問題があり、治療薬の効果を判定するには限界がある。なおファビピラビル早期投与がPCR陰性化に要する期間の短縮に寄与するかどうかは、入院期間が23日間を要した例(症例5)もあり、今後大規模な臨床試験での検討が不可欠である。

ファビピラビル投与の実際にあたっては、適応外投与として注意深い観察を要する他、催奇形性とのリスク・ベネフィットについて十分に配慮する必要がある。一般論として、若年者のCOVID-19は予後良好の可能性が高く^{4),5),6)}、妊孕性の観点からもCT、PCRによる積極的なCOVID-19肺炎診断やファビピラビル投与のベネフィットは少ない。一方で中高年層、及び基礎疾患のあるCOVID-19は予後不良の可能性が高く^{4),5),6),7)}、妊孕性について十分配慮しつつも、積極的なCTやPCR診断、ファビピラビル投与による治療のベネフィットが得られやすい集団と思われ、相対的に適応となる症例が多いと考えられる。

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 13]; Available from:
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf
- 2) 石川哲, 中山静, 小島彰: ファビピラビルを早期投与し軽快した 80 代後半の COVID-19 肺炎の 1 例. 日本感染症学会ホームページ [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Apr 13]; Available from:
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200402_1.pdf
- 3) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G. *et al.*: A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Apr 13]; Available from :
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- 4) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.*: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054-62.
- 5) Wu Z, McGoogan JM.: 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. JAMA. 2020; 323: 1239-42.
- 6) CDC COVID-19 Response Team.: Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 343-6.)
- 7) World Health Organaization.: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus DIsease 2019 (COVID-2019). [Internet] . 2020 Feb [cited 2020 Mar 30]; Available from : https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19---final-report-1100hr-28feb2020-11mar-update.pdf?sfvrsn=1a13fda0_2&download=true