

[症例報告]

新型コロナウイルス感染症の流行初期に経験した 抗ウイルス剤及び抗炎症剤治療が奏効した2例

尾道市立市民病院 内科¹, 呼吸器内科²

水戸川 剛秀¹, 開原 正展¹, 片岡 幹男²

要 旨 症例は新型コロナ感染の第2波に相当する期間に経験した52歳男性と、第3波に相当する期間に経験した57歳男性で、両症例ともに新型コロナ感染初期に観察研究としてファビピラビル、シクレソニドによる治療を行った症例を経験したので報告する(図1)。

Key words: COVID-19, ファビピラビル, シクレソニド

はじめに

新型コロナウイルス感染症(以下 Coronavirus disease2019:COVID-19)は、2019年12月、中国・武漢市にて初めて報告され、世界に広がっていった。日本でもダイヤモンドプリンセス号のアウトブレイク以降、各地で感染が確認されるようにな

り、当院も2020年8月1日に第1例目を経験して以降、現在(2022年6月末)まで200例以上の入院患者を受け入れている。感染流行初期(第2波第3波に相当する)に経験したCOVID-19感染症2例を報告する。

COVID-19新規感染者数 (厚生労働省まとめ)

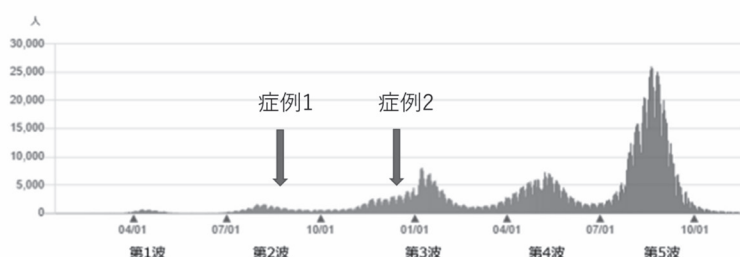


図1 本例発症時期

Two cases of COVID-19 infection successfully treated with antiviral and anti-inflammatory drugs experienced in the early stage of the pandemic

¹Department of Internal Medicine, Onomichi Municipal Hospital

²Department of Respiratory, Onomichi Municipal Hospital

Takehide MITOGAWA¹, Masanobu KAIHARA¹, and Mikiyo KATAOKA²

症例 1

症例：52 歳，男性

主訴：頭痛，倦怠感 味覚障害

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：飲酒：機会飲酒，喫煙なし

現病歴：2020 年 9 月に関東地方のホテルに 1 週間程滞在し，外出は主にコンビニに買い物に行く程度で，9 月 X -8 日当地に帰省した．X -5 日に 38℃ 台の発熱があり（発症日），個室管理で自宅療養していたが，X -2 日後に倦怠感及び味覚障害伴う食欲不振が続くため近医受診し，唾液による SARS-COV-2 PCR 検査を受けて，NSAID s と麻黄湯を投薬された．X -1 日 SARS-COV-2 陽性判明し，X 日に当院へ入院となった．

入院時現症：身長 180cm，体重 75Kg，BMI:23.1，体温 36.8 度，血圧 130/68mmHg，心拍数 90/分，整．SpO₂：94%（室内）

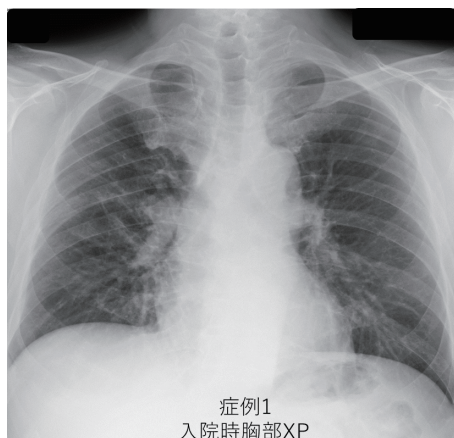


図 2a

入院時検査所見：末梢血血液検査では貧血，白血球増多なかったが，異型リンパ球の増加（3%）を認めた．リンパ球減少は認めなかった．炎症反応は CRP5.51mg/dl と軽度の上昇であった．生化学検査では AST90IU/L，ALT116IU/L，LDH274IU/ と肝酵素上昇とフェリチン 736.3ng/mL，血中 β 2 マイクログロブリン 775 μ g /L の増加を認めた．

入院時胸部 XP（図 2a）では，両側に若干の透過性低下を認めたが，明らかな浸潤影は認めなかった．しかし胸部 CT（図 2b）では，両側背部胸膜直下に線状から索状の濃厚影と両側肺野に非区域性的のスリガラス陰影が認められた．

入院臨床経過：胸部 CT（図 2b）で肺炎像があり，SpO₂ 低下から中等症 II と診断した．観察研究登録の同意を得た後，ファビピラビル内服（アビガン[®]），シクレソニド吸入療法（オルベスコ[®]），酸素吸入（2L/分）を開始した．

入院 2 日目には SpO₂:98%（1L/分）と改善し，口腔内違和感も若干改善した．入院 4 日目味覚障害改善，AST40IU/L，ALT82IU/L と改善傾向を認めたが，尿酸値は 7.9mg/ d L と増加していた．入院 7 日目胸部 CT（図 2c）では両側のスリガラス陰影は消退傾向で，胸膜直下の網状線状影も収束傾向を示したため，入院 8 日目軽快退院となった．退院後 3 週間経過後外来での血液検査では，肝酵素は基準値以内に改善していたが，尿酸値は 7.7mg/ d L とまだ高値は続いていた．胸部 CT（図 2d）ではスリガラス陰影は消失し，胸膜直下に炎症後変化の線維性変化が残存していた．

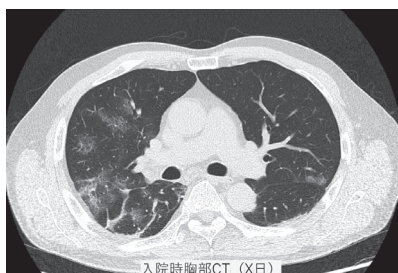


図 2b

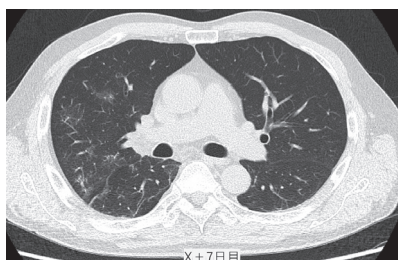


図 2c

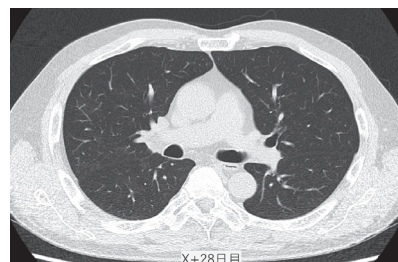


図 2d

症例 2

症例：38歳，男性

主訴：発熱，頭痛，食欲不振

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：機会飲酒，喫煙なし

現病歴：1ヶ月以内の旅行歴なし。COVID-19陽性者と接触あり，12月Y-7日にSARS-COV-2

LAMP法で陽性。Y-6日38.4℃の発熱，頭重感，多関節痛，倦怠感で症状発現，Y-1日には36.4℃に解熱したものの，県トリアージセンターより入院適応として，当院に12月Y日に入院となった。

入院時現症：身長 161cm，体重 45 Kg，BMI:17.4 体温 36.4度，血圧 123/81 mmHg，心拍数 76/分，整。SpO₂ 99%（室内）

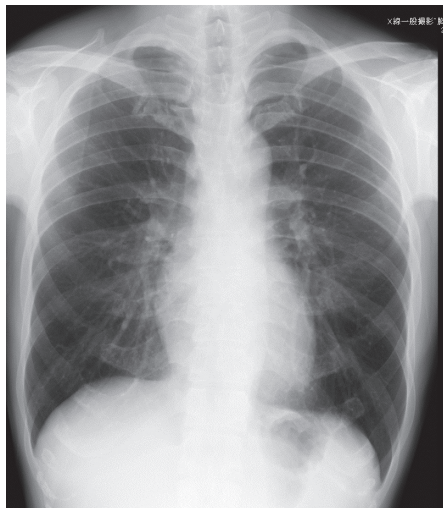


図 3a

入院時検査所見：末梢血血液検査で貧血はなく，白血球増多も認めなかったが，リンパ球減少（900/ μ L）を認めた。炎症反応はCRP0.43mg/dlと軽度の上昇を認めた。生化学検査ではAST33IU/L，ALT27IU/L，LDH274IU/Lと肝酵素のごく軽度の上昇と血清フェリチンが617.3ng/mLと増加していた。血中 β 2マイクログロブリン 222 μ g/Lは正常範囲内であった。

入院時胸部XP（図3a）では，明らかな肺炎像は指摘できなかったが，胸部CT（図3b）では，両側背部胸膜直下に淡いスリガラス陰影を認めた。

入院臨床経過：胸部CT（図3b）では肺炎像があり，SpO₂ 98%から中等症Iと診断した。観察研究登録の同意を得た後，ファビピラビル内服，オルベスコ吸入療法を開始した。

Y+1日目には，口腔内違和感が若干改善した。Y+7日目には発熱もなく，CRP 0.03mg/dL，AST22IU/L，ALT22IU/Lと改善を認めたが，尿酸値は11mg/dLに増加していた。Y+10日目には胸部CT（図4a）では両側のスリガラス陰影は消退傾向で，胸膜直下の網状線状影も収束傾向にあり，尿酸値も5.6mg/dLと基準値内に戻り同日軽快退院となった。Y+47日目，外来での血液検査では，尿酸値は4.8mg/dLと基準値以内に改善し，血清フェリチンは269.6mg/mLまだ高値は続いていた。胸部CT（図4b）ではスリガラス陰影は消失し，胸膜直下に炎症後変化の線維性変化のごく小範囲に残存していたのみであった。



図 3b



図 4a

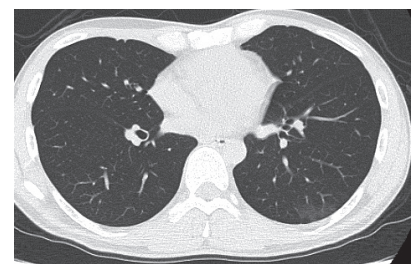


図 4b

考 察

COVID-19は、飛沫感染と考えられており、2020年当時の潜伏期間の中央値は5.1日であり、感染可能期間は発症2日前から発症後7～10日間程度とされていた¹⁾。症状は発熱、咳嗽、筋肉痛、頭痛、倦怠感といった感冒症状に加えて、従来株では味覚障害、嗅覚障害などを伴うことが特徴であった。

血液検査ではリンパ球減少、血中 β 2マイクログロブリンや血清フェリチン、CRPの上昇等が重症化マーカーとして用いられた。

胸部CT画像の特徴は、両側性の多発性病変や、下葉胸膜直下に優位な分布を呈するスリガラス様陰影や浸潤影等である²⁾。

本邦では2020年当時、本疾患に承認を受けた薬剤の適応が重症者に限られていたため³⁾、当院でも治療初期にインフルエンザの治療薬として日本国内で開発されたファビピラビルを用いて治療をおこなった。

その作用機序は生体内で変換された三リン酸化体が、ウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害するものであることから、インフルエンザウイルス以外のRNAウイルスへも効果を示す可能性がある⁴⁾と報告されていた。

ファビピラビルの有効性について、無症状・軽症者を対象とした多施設無作為オープンラベル試験が行われ、Day1治療開始群とDay6治療開始群を比較する試験で、ウイルス陰性化率と解熱までの日数に有意差はなかったが、Day1治療開始群の早期治療開始でいずれも良好であった⁵⁾。また中等症を対象としたランダム化比較試験では、ファビピラビル群では投与5日目でウイルス消失率が62.5%とプラセボ群と比較して有意差がみられて、平熱になるまでの期間も有意に短かった⁶⁾。ファビピラビルは軽症から中等症のCOVID-19症例に有効である可能性がある⁷⁾と、適応認可に向けてさらなる観察研究が行われていた。

当院もCOVID-19感染症患者の治療を受入れ始めた当初は観察研究に参加しており、提示した2例にも薬剤使用の同意を得た上で治療と同時に治験の参加に同意を得ていた。

観察研究の投与方法(用法・用量)は重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対するファビピラビルの臨床研究での投与量を参考にして、3,600 mg(1,800 mg BID)(Day 1) + 1,600 mg(800 mg BID)(Day 2以降)、10日間と設定されていた。

シクレソニド吸入薬は気管支喘息の治療薬として承認されているが、SARS-COV-2に対する「抗ウイルス活性」が非臨床試験で報告されており⁷⁾、また国内でCOVID-19患者3名に投与したところ症状改善を認めたという症例報告がある⁸⁾。以上のことからCOVID-19感染症に対する治療薬候補として期待され、国立国際医療研究センターが中心となり臨床試験を実施していたため、当院も患者同意を得て吸入療法の併用を検討した。

当院の2例に関しては肺炎像の悪化はなく、ファビピラビルとの併用で軽快した。

ただその後、2020年12月23日には無症状・軽症患者を対象に施行されたこの特定臨床研究では、シクレソニド投与群41例中16例(39%)、対症療法群48例中9例(19%)に肺炎の増悪を認めたため、無症状・軽症の患者にはシクレソニドは推奨されないと結論されたため⁹⁾、当院においてはその以降の症例ではシクレソニド吸入は併用していない。

症例1は発症5日目入院し、中等症Ⅱと診断してファビピラビル投与、シクレソニド吸入療法、酸素吸入を開始したが、入院4日目にはSpO₂改善して酸素吸入終了、入院7日目胸部CTでは肺炎像も消退傾向となり、ファビピラビル10日間内服終了後軽快退院した。その後外来にて入院治療開始から37日後の胸部CT、血液検査でも治癒を確認して経過観察を終了とした。

症例2は発症7日目入院したが、全身倦怠感は強いものの既に解熱していた。肺炎像を認めたため中等症Ⅰと診断してファビピラビル内服、シクレソニド吸入での治療を開始した。入院4日目にはCT画像も改善傾向を認め、発症10日経過し退院基準を満たしていたが、ファビピラビル内服継続と症状では倦怠感は依然と強かったため入院継続としたが、発症から18日目(入院から12病日)に血液検査で尿酸値の基準値以内への改善も確認して退院

された。入院治療開始から49日目外来での胸部CTは両下葉背側にごく淡いスリガラス陰影が残っていたが、入院時から経時的に画像の改善を認めた。また血液検査では従来からのリンパ球数減少は不変であった。以上の結果を踏まえ経過観察を終了とした。ただ退院後も倦怠感は2～3週間は継続しており、COVID-19後遺症、いわゆるlong-COVIDによる症状であった可能性がある。その後厚生労働省はファビピラビルについて、COVID-19感染症への効果を検証する観察研究への提供を2021年12月28日付けで終了とした。

一方で、Terada等は中等症のCOVID-19肺炎に対してファビピラビル+カモスタットメシル酸塩+シクレソニド吸入の3剤併用とファビピラビル単剤による単施設非盲検無作為化比較対照試験(2020年11月11日～2021年5月31日)を行い、参加者121例、単剤治療群56例、併用治療群61例の解析では3剤併用群で主要評価項目である入院期間の有意の短縮が認められた¹⁰⁾。本試験は3剤併用の有効性を検討する試験であったが、中等症COVID-19肺炎患者の入院期間の短縮が見られ、我々の報告した2症例はファビピラビルとシクレソニド吸入の2剤併用であるが、臨床所見の改善がみられたことを指示するものと考えられた。またShinkai等は呼吸不全の無いCOVID-19肺炎患者156例を対象に、プラセボ対象単盲検無作為化比較対照試験を行い、主要評価項目(解熱、酸素飽和度改善、胸部画像改善、PCR陰性化の複合アウトカム)の達成がファビピラビル群で11.9日、プラセボ群で14.7日と、有意に短期間で臨床症状の改善が認められたとしている¹¹⁾。

COVID-19の病態は、発症数日はウイルス増殖による直接作用が、発症後7日前後からは過剰な免疫応答による細胞障害が起こると考えられている。2022年5月現在でCOVID-19感染症へ使用されなくなった2剤を観察研究に使用し良好な結果を得た。当院で経験した2例においては抗ウイルス剤の効果と共にウイルス株と宿主の免疫応答が過剰でなかった可能性など考えられる。現在、COVID-19感染症への効果は確認できなかったとして、提供は

中止となったが、ファビピラビルの有効性が認められなかった試験の多くは重症例を含めての試験であり、我々の様に中等症Iや軽症例に対してはファビピラビルとシクレソニド吸入の併用療法の有効性が期待できる。第5波、第6波の起因株であるオミクロン株や新たに出現するかもしれない変異株に対しては再度検証する必要がある。

おわりに

新型コロナウイルス感染症流行初期にファビピラビル内服、シクレソニド吸入が奏効した2例を経験したので報告した。現在、両薬剤ともにCOVID-19感染症の治療薬として承認は得られていないが、今後新たな変異株が出現した場合の治療選択肢のひとつとして、その可能性に期待したい。

文献

- 1) Lauwer SA, et al: The Incubation Period of Coronavirus 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 172 (2) :577-582, 2020.
- 2) Bernheim A, et al: Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 295 (3) :685-691, 2020.
- 3) 診療の手引き委員会: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第3, 厚生労働省.
- 4) 古田要介: ファビピラビル: ウイルスRNAポリメラーゼ阻害薬: 日化療会誌 65 (5) : 736-744, 2017
- 5) Doi Y, et al: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 64 (12) : e01897-20, 2020.
- 6) Ivashenko AA, et al: AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) :
Interim Results of a Phase II / III
Multicenter Radomized Clinical Trial.
Clini Infect Dis, ctaa1176,2020.

- 7) Matsuyama, S., et al : “The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15” bioRxiv 2020 doi 10.1101/2020.03.11.987016
- 8) Iwabuchi K, et al: Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. J Infect Chemother. Jun 26 : 625-632. 2020.
- 9) 国立国際医療研究センター：吸入ステロイドシクレソニド（販売名：オルベスコ）のCOVID-19を対象とした特定臨床結果速報について，参照，2020.12.23
- 10) Terada J,et al: Favipiravir, camostat, and ciclesonide combination therapy in patients with moderate COVID-19 pneumonia with/without oxygen therapy: An open-label, single-center phase 3 randomized clinical trial: eClinical Medicine 49;10484,2022.
- 11) Shinkai M, et al: Efficacy and Safety of Fvipiravir in Moderate COVID-19 Pnuemonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial: Infect Dis Ther 10;2489-2509,2021.