



症例報告

ファビピラビル単独投与が無効であった Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 患者に対し ステロイド併用療法及びトシリズマブ追加投与が有効であった1例

瀬越由佳, 越後 整, 平泉志保, 中本和真, 松本悠吾
日野篤信, 岩田賢太郎, 野澤正寛, 塩見直人

済生会滋賀県病院 救急集中治療科

要旨

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 患者に対しファビピラビル単独投与を行うも無効であった。サイトカインストーム併発を考慮しステロイド併用療法及びトシリズマブ追加投与を行い、解熱し酸素投与を終了し増悪なく退院できた。重症例に対する抗ウイルス薬とステロイド併用療法の有効性が示唆される結果となった。また、ステロイド投与後のサイトカインストーム再燃を抑える目的でトシリズマブを使用することは有効であるという可能性が示唆された。

背景

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は無症状もしくは軽症のまま自然に経過することも多いが、サイトカインストームを生じ、過度の炎症病態、免疫系の破綻などにより多臓器不全に至ることが明らかになっている。COVID-19に対する治療は抗ウイルス薬による病原体への対応のほか、サイトカインストームに対する治療、機能障害に至った呼吸器系の障害に対する治療に分けられる。今回我々は、acute respiratory distress syndrome (ARDS) へと進展しファビピラビル(アビガン[®], 富士フィルム富山化学株式会社, 東京都) 単独投与が無効であった症例に対し、ステロイド併用及びトシリズマブ(アクテムラ[®], 中外製薬株式会社, 東京都) を追加投与し、良好な経過を得た1例を経験したので報告する。

症例

【症例】70代, 男性

【主訴】発熱

【既往歴】なし

【喫煙歴】過去に喫煙歴あり

【現病歴】会社同僚がCOVID-19感染と判明後、39度の発熱が継続したため、接触者相談センターを通じて熱発10日後に前医受診。SpO₂ 89% (room air), 咳嗽や咽頭痛, 呼吸苦症状なく、胸部CTにて両側末梢優位のすりガラス状陰影を認めた(図1)。Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV-2) polymerase chain reaction (PCR) 検査実施し陰圧個室管理で入院となったが、入院後呼吸状態が悪化しSpO₂ 93% (10L/minリザーバー付きマスク) となり、レボフロキサシン500mg 2日間、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mg 2日間使用した。翌日PCR陽

性と判明し重症COVID-19感染症として当院へ転送となった。

入院時の身体所見は、意識清明、血圧160/100 mmHg、脈拍72回/分・整、SpO₂ 95% (10L/min リザーバー付きマスク)、呼吸回数30回/分であった。

入院時の胸部Xp写真では、両全肺野に浸潤影を認めた(図2)。入院時検査所見を図3に示した。

【入院後経過】 本人の呼吸状態が切迫していないことや自覚症状が改善傾向であったことから、

人工呼吸器管理は行わず酸素投与を継続する方針とした。本院の倫理委員会で承認されたファビピラビルを3600mg分2で服用開始し、翌日より1600mg分2で継続した。細菌性肺炎の合併を考慮しタゾバクタム/ピペラシリン+クラリスロマイシンの投与を開始した。その後も酸素投与量変化なく、入院後熱型、血液検査が増悪した(図4)。第9病日にステロイド併用療法を開始した。ステロイド開始直後より解熱し、3日後には酸素化も改善し、第14病日には食事摂取量も8割程度に改善した。ステロイド漸減中

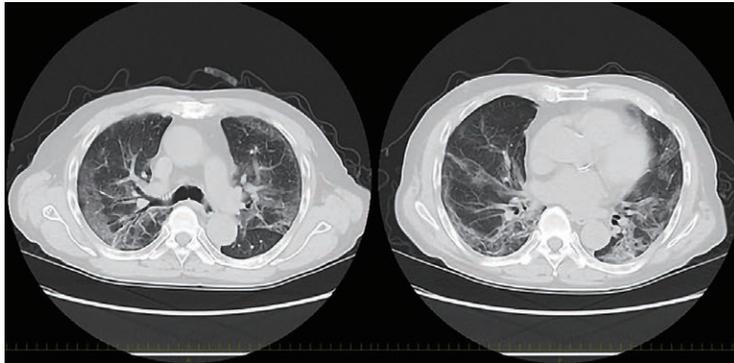


図1 前医の胸部CT検査

両側肺野に胸膜まで達するすりガラス陰影, consolidationがびまん性に散在している。



図2 入院時の胸部Xp写真

両全肺野に浸潤影を認める。

生化学		血算		凝固		抗原	
TP	7.0 g/dl	WBC	5.0 × 10 ³ /μl	PT比	0.88	尿中レジオネラ抗原 陰性	
Alb	3.1 g/dl	RBC	440 × 10 ⁴ /μl	PT比活性%	126.4 %	尿中肺炎球菌抗原 陰性	
T-Bil	1.30 mg/dl	Hb	14.4 g/dl	INR	0.88		
AST	69 IU/L	Hct	39.9 %	PT	11.2 秒		
ALT	80 IU/L	Plt	229 × 10 ³ /μl	APTT	32.1 秒	KL-6	421.0 U/ml
LDH	427 IU/L			フィブリノーゲン	657 mg/dl	β-Dグルカン	5.2 pg/ml
γ-GTP	253 IU/L	Neut	87.7 %	D-ダイマー	1.15 μg/ml	プロカルシトニン	0.08 ng/ml
ChE	245 IU/L	Lympho	9.3 %	FDP(Total)	8.6 μg/ml	エンドトキシン	≦1.0 pg/ml
CPK	104 IU/L	Mono	3.0 %				
Cre	0.74 mg/dl	Eosino	0.0 %				
BUN	18.9 mg/dl	Baso	0.0 %				
Na	141 mEq/L						
K	3.9 mEq/L						
Cl	104 mEq/L						
Ca	8.6 mg/dl						
CRP	5.21 mg/dl						

図3 入院時の検査所見

に呼吸状態悪化は認めなかった。ステロイドを終了した第20病日に軽度体温上昇と血液検査上、LDH上昇、フェリチン上昇を認め、胸部Xp写真の浸潤影も悪化しており、状態は悪化していると判断し、本院の倫理委員会で承認されたトシリズマブを追加投与した。翌日より解熱し血液検査でもLDHやWBCは改善し、第23病日にはフェリチンや胸部Xp写真の陰影の

改善を認めた(図5)。第27病日SARS-CoV-2 PCR検査提出し陰性化を確認し、第28病日に2回目のPCR検査を提出し陰性化を確認した。同日に酸素投与を終了した。第29病日にCT検査実施し、肺野末梢の癒痕や線維化を示唆する索状影の散在を認めるものの活動性肺炎は認めなかった(図6)。状態の増悪がないことを確認し、第34病日に独歩退院した。

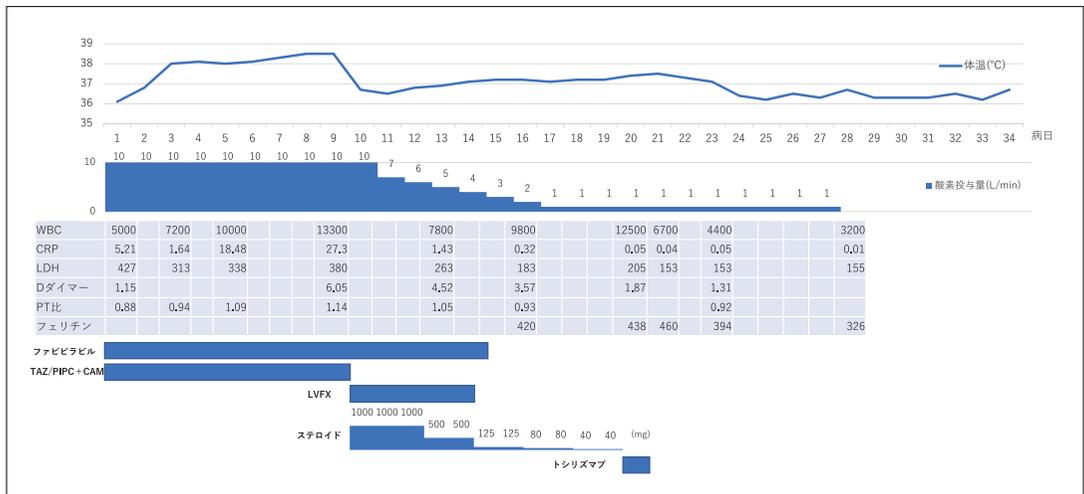


図4 入院中の経過

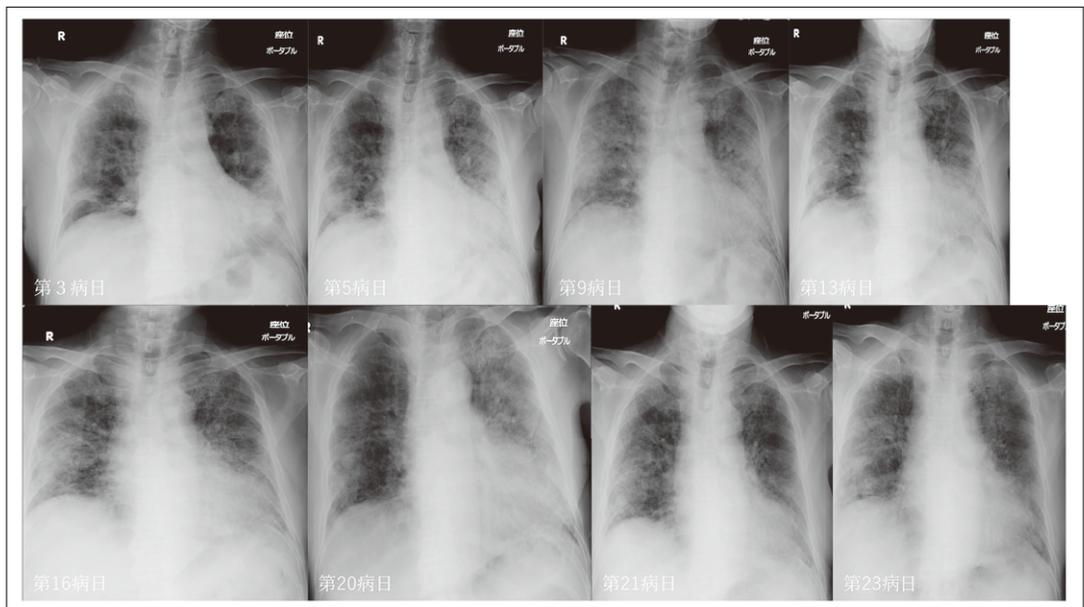


図5 入院中の胸部Xp写真

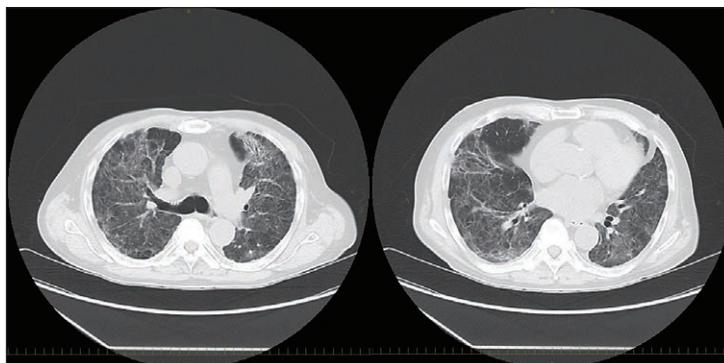


図6 PCR検査陰性後の胸部CT検査

肺野末梢を中心に癒痕や線維化を示唆する索状影が散在するが、活動性肺炎はないと判断した。

考 察

今回の症例はファビピラビル単独での治療効果がない中で、ステロイド併用療法及びトシリズマブを追加投与することで人工呼吸器やextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)など侵襲的な治療を行うことなく改善させることができた。

人工呼吸器管理とすることのメリットは、高濃度酸素投与が可能となるほか、換気補助を行うことで呼吸筋の仕事量を軽減させ疲労の予防や回復を行い、同時に虚脱肺胞の拡張と機能的残気量増加を生じさせることで肺酸素化能の改善が期待できることである。一方デメリットは、人工呼吸器管理自体が肺傷害を悪化させ、死亡率を上昇させる一因となることである。FiO₂ 0.5でPaO₂>60Torr, SpO₂>90%を維持できない場合は、高濃度酸素吸入の目的で気管挿管の適応となるものの、本症例では呼吸努力は強くなく高齢であることから、人工呼吸器管理によるメリットよりデメリットが大きくなると判断した。

COVID-19患者の肺病理像はARDS病理像に一致し¹⁾、ICU入室患者の血漿中のサイトカイン、ケモカインの検索でIL-6, IL-1β, IL-8, TNF-αなどの炎症性サイトカインやG-CSF, IP10, MCP1などが著増していたことなどから、肺病変はサイトカインストームによるものと推察されている²⁻⁴⁾。

サイトカインストームでは過剰なサイトカイン・ケモカインにより上皮細胞傷害、内皮細胞傷害、ミトコンドリア傷害がおこり免疫機能の破綻に至る。組織・細胞障害により広範な細胞障害産物 (AST/LDH) の上昇や肝特異酵素 (ALT), 筋特異酵素 (CK/aldolase) の上昇をみることになり、広範な内皮細胞障害は、凝固線溶系の破綻と血漿の血管外への漏出を起こしDisseminated Intravascular Coagulation (DIC) に至り、ミトコンドリアの機能障害により自然免疫系はさらに活性化される。過剰なIFN-γはマクロファージを活性化して貪食を促し、その結果末梢血の白血球数・血小板の減少、貧血が生じる。TNF-αにはフェリチンを誘導する機能があるほか、脂肪組織におけるリポタンパク質リパーゼ活性を抑制することによりトリグリセリドの上昇、コレステロールの低下を促す機能があり、これらの値がサイトカインストーム病態の良い指標となる。本症例では汎血球減少は認めないもののLDH高値が継続しておりDダイマーやPT比は上昇傾向だった。ステロイド開始後より著明にLDH, Dダイマー, PT比改善を認めた。また、LDH, フェリチンの値を経時評価しサイトカインストームの増悪, 改善の指標とした。

現在様々な抗ウイルス薬による臨床研究が行われているがCOVID-19に対する有効性は証明されていない。本症例のように抗ウイルス薬が無効な

症例に対し、サイトカインストーム状態と判断しステロイド療法を併用して行うことは選択肢のひとつといえる。

本症例ではステロイド終了に伴い再度熱発を認めフェリチンやLDH等サイトカインストームの再燃を疑う所見を認めたことから、過剰な炎症病態の中心的なサイトカインのひとつであるIL-6を抑制するためにIL-6受容体拮抗薬であるトシリズマブを追加で使用した。使用後、LDH、フェリチンともに改善傾向を示し、呼吸状態や熱型も増悪がなかったことから有効であったと判断した。

ステロイド療法は過度な炎症状態を終息に向かわせるために用いられ、SARS-CoVでは免疫調整薬として治療の中心的な位置を占め、適切な時期に開始されれば消炎効果を認め酸素化の改善も認められた。全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、全身性皮膚硬化症などのリウマチ性疾患では、急性増悪期・サイトカインストーム病態やステロイド経口量の減量を目的として用いられている。一方で、COVID-19による重症急性呼吸器感染症のマネジメントに関するWHO暫定ガイドラインには、特別な理由（喘息やCOPD増悪、敗血症性ショックなど）がない限りステロイド薬をルーチンに投与することは避けるべきであると記載されている⁵⁾。根拠として気道や血中からのウイルスクリアランスを遅延させる、死亡率を上昇させる、精神病や糖尿病などの合併症を生じることなどを示唆する複数の報告が挙げられている⁶⁾。COVID-19に対するステロイド投与については議論が続いているが、ステロイド投与群のほうが死亡率が低かったとの報告も多い⁷⁾。ファビピラビルを使用していれば抗ウイルス作用を発揮し、ステロイドを併用してもCOVID-19の増悪を抑制しながら一連の炎症反応を制御する可能性を示唆する症例報告は存在する⁸⁾。本症例ではファビピラビル単独使用では治療効果がなかったことから、ウイルスクリアランスはできていても炎症が抑えきれなかったことが予想され、重症例に対するステロイド併用療法の有効性が示唆される結果となった。

また、ファビピラビル無効例にトシリズマブを投与し有効であったとする症例報告も存在する⁹⁾。トシリズマブはIL-6の作用を抑制し免疫抑制効果を示す分子標的薬であり、関節リウマチなどの膠原病疾患に使用される薬剤である。中国から20人の患者に対して通常の治療に加えてトシリズマブを投与した結果、酸素需要の減少、肺炎の画像所見の改善が見られ、重症度の高い20例（重症度をマッチさせた推定死亡率20%）が全員生存していると報告されている¹⁰⁾。どのような症例に対してトシリズマブを用いるかの明確な基準は存在しないが、本症例のように重症例でステロイド投与後のサイトカインストーム再燃を抑える目的での使用は良い適応と考える。

本疾患は自然軽快する症例も多いことから重症度に応じて治療を決定することが重要とされ、日本感染症学会に公開されている重症度分類を参考に様々な治療プロトコルが作成されている。現在いくつかの抗ウイルス薬の有効性が示唆されているが、依然確立された治療法はなく、病院によって治療プロトコルは異なると予想される。本症例では抗ウイルス薬としてファビピラビルを使用し、サイトカインストームに対しステロイド治療、トシリズマブを使用し良好な経過を得た。今後、効果や安全性の評価をするためにもランダム化比較試験を行っていく必要がある。

本論文は、済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って患者データの収集と処理を行った。

文 献

- 1) Rodriguez-Morales AJ et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis.* Mar-Apr 2020; 34: 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13.
- 2) Guo Y-R et al. *Mil Med Res.* 2020; 1: 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0

- 3) Huang C et al. Lancet. 2020; 395: 497-506.
- 4) Chen N et al. Lancet. 2020; 395: 507-13.
- 5) Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- 6) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006; 3(9): e343.
- 7) Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory disease syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Mar 13. Online ahead of print
- 8) 太田宏樹, 成澤恵理子, 堀内昭宏ほか. シクレソニド・ファビピラビルに加え, ステロイドパルス療法を行い軽快に至ったCOVID-19の1例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200430.pdf
- 9) 杉元悠太郎, 舩元章浩, 藤澤 愛ほか. ファビピラビルが無効であった新型コロナウイルス治療にトシリズマブ投与を行った2症例についての検討.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200513_1.pdf
- 10) Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. ChinaXiv 2020; 202003: v1

論文受付：2020年6月18日 論文受理：2020年7月10日