

ヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン， ファビピラビルによる治療中に心室細動を起こした COVID-19 肺炎の 1 例

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学，²⁾ 医学研究科病態診断生体機能管理医学講座救急医学

大島 一浩¹⁾ 桑原 学¹⁾ 井本 和紀¹⁾ 山入 和志¹⁾
柴多 渉¹⁾ 山田 康一¹⁾ 切通 絢子²⁾ 加賀慎一郎²⁾
西村 哲郎²⁾ 溝端 康光²⁾ 掛屋 弘¹⁾

(令和 2 年 4 月 30 日受付)

(令和 2 年 5 月 11 日受理)

Key words: COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, ventricular fibrillation

序 文

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は一定の割合で重症化することが報告されている¹⁾が ICU に入院するような重症例での死亡率は 32~72% と高いとされる^{2)~5)}。現時点で COVID-19 に対する確立した治療はないため、これまで報告された臨床試験の結果などを参考に治療薬が選択されているのが現状である。ヒドロキシクロロキン⁶⁾とアジスロマイシンの併用療法⁷⁾は有効性が報告されている治療の一つであるが、両薬剤ともに QT 延長や不整脈を起こすことがあり⁸⁾⁹⁾、併用療法の安全性は十分な検証がなされていない。今回 COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン，ファビピラビルによる治療中に心室細動を起こした 1 例を経験したため報告する。

症 例

【症例】38 歳男性

【現病歴】2020 年 3 月 31 日より発熱と咳嗽が出現し、4 月 2 日に前医を受診した。胸部単純 X 線写真で両側のスリガラス陰影を認めたため、異型肺炎を疑われ外来でフォローアップとなった。4 月 6 日に呼吸困難が増強したため再診となった際に、胸部 CT で両側スリガラス陰影の増悪を認め、酸素投与も必要な状態であったため前医へ入院となった。4 月 7 日に鼻咽頭ぬぐい液を提出し、同日に行われた PCR 検査で SARS-CoV-2 が陽性となり、COVID-19 の診断が確定

した。前医でシクレソニドとファビピラビルによる治療が開始となったが、呼吸状態が悪化し人工呼吸器管理が必要と判断され、4 月 8 日に当院へ転院となった。

【既往歴】2018 年に腎移植ドナーとして片腎摘出術

【内服歴】なし

【喫煙歴】20 本/日を 8 年間、30 歳から禁煙

【入院時現症】意識清明、体温 36.8℃、血圧 140/100 mmHg、心拍数 90/min、

SpO₂: 88% (nasal 5L/min)、身長 190cm、体重 91.1 kg

【入院時検査所見】

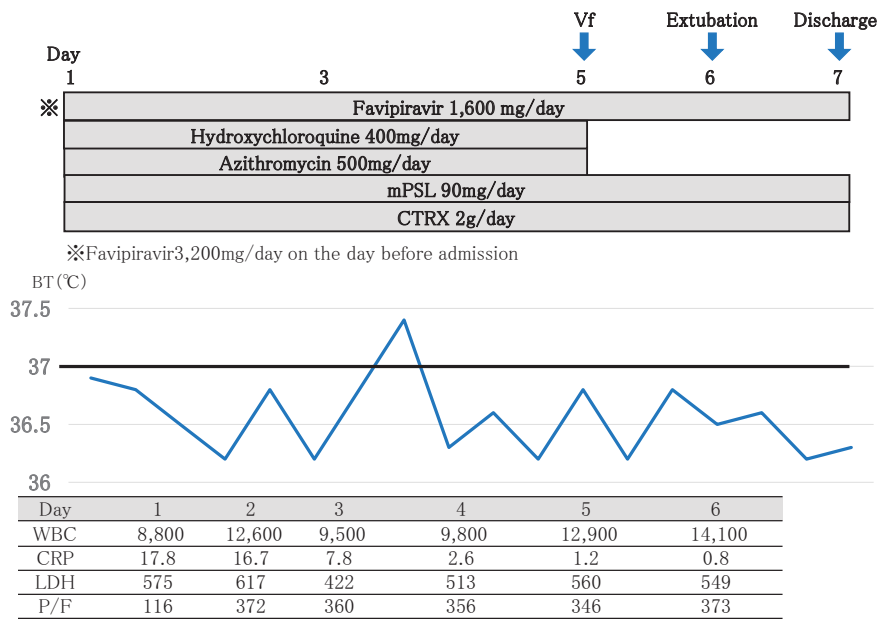
WBC 8,800/μL、好中球 82.3%、リンパ球 13.2%、血小板 28.4×10⁴/μL、PT-INR 0.97、APTT 27.6、FDP 6.4μg/mL、CRP 17.88mg/dL、Na 136mEq/L、K 4.3 mEq/L、Cl 99mEq/L、T.Bil 0.4mg/dL、AST 76U/L、ALT 77U/L、LDH 575U/L、CK 276U/L、BUN 15mg/dL、Cr 0.96mg/dL

【入院後経過 (Fig. 1)】

当院受診時、経鼻 5L の酸素投与で SpO₂ は 88% 程度であり、気管内挿管後に人工呼吸器管理を開始した。胸部単純 X 線と胸部 CT では両側びまん性にスリガラス陰影を認めた (Fig. 2)。COVID-19 に対する治療として、ファビピラビルは継続とし、ヒドロキシクロロキン (400mg/日) とアジスロマイシン (500mg/日) による治療を追加し、ARDS として mPSL 1mg/kg の投与も開始した。人工呼吸器管理を開始した際の P/F 比は 116 と不良であったが、治療開始後は徐々に呼吸状態は改善傾向となった。4 月 11 日には呼吸状態

別刷請求先: (〒545-8585) 大阪市阿倍野区旭町 1-4-312
階 臨床感染制御学
大阪市立大学大学院医学研究科 大島 一浩

Fig. 1 Clinical course



は安定し抜管も検討される状態となったが、4月12日に突然心室細動となったため、心肺蘇生が開始され2分で洞調律へ回復した。心室細動の原因として、薬剤性やCOVID-19に伴う心筋炎などの可能性が考えられ、同日よりヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、デクスメデトミジンは中止とした。洞調律に回復後に12誘導心電図による評価を行ったところ、QT延長はなかったが、1度房室ブロックを認め、心エコーでは壁運動異常を認めなかった。心室細動を起こす前の心電図モニター記録も確認したが、QT延長は認めず、1度房室ブロックのみであった。洞調律へ回復後は不整脈の出現なく経過し、呼吸状態も安定していたため、4月13日に抜管となり4月14日に近医へ転院となった。

考 察

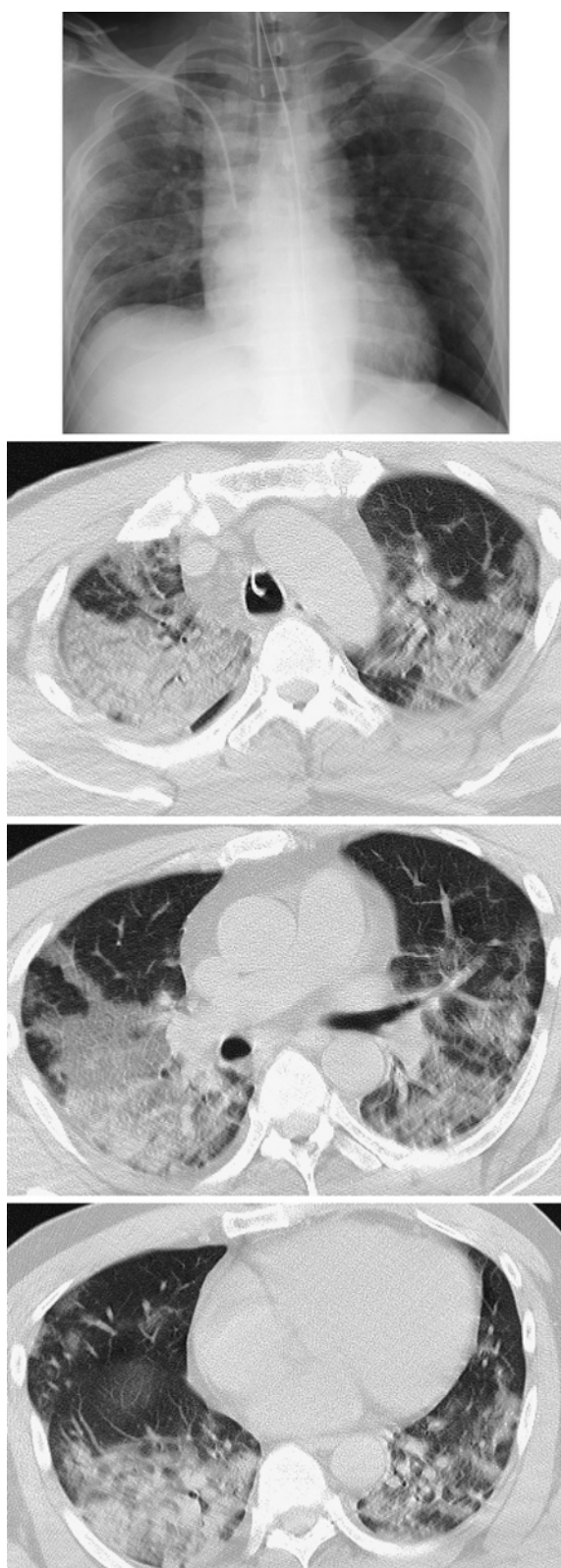
本症例で起こった心室細動の原因として、薬剤性のQTc延長からR on Tとなった可能性やCOVID-19に伴う心筋炎の可能性を考えた。心筋炎については心電図上ST変化がなく、エコーでも壁運動異常は認めなかったことから可能性は高くないと考えられたがCOVID-19による心筋障害についても報告がされている¹⁰⁾。COVID-19に対するヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用は臨床試験で有効性が報告され⁷⁾、現時点でCOVID-19治療薬候補の一つとして本邦でも使用されている。一方、両薬剤ともにTorsade de Pointesなどの多形性心室頻拍やQT延長の原因となることが知られており¹¹⁾、COVID-19に対する治療としてヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン併用

を行った場合に重篤な不整脈が増加するという報告も出てきている¹²⁾が十分な検討はなされていない。また、アメリカ心臓病学会ではCOVID-19症例に対してこれらの薬剤を使用する場合は、薬剤性QT延長のリスクスコア¹³⁾をつけて、リスクが高い患者には注意深いモニタリングをすることを推奨している。QTc延長リスクはLow, Moderate, Highに分類され、QTc延長の発生率はそれぞれ15%, 37%, 73%と報告されている。本症例では、腎移植のドナーとして片腎摘出を行った以外に特に基礎疾患はないが、薬剤性QT延長のリスクスコアではOne QTc-prolonging drug, ≥ 2 QTc-prolonging drugs, Sepsisが該当しmoderate risk (Table 1, 2)であった。心室細動の原因となり得る薬剤として、ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、デクスメデトミジンが考えられたため、同薬剤を中止としたが、その後は再発なく経過した。本症例以外に当院では人工呼吸器管理を要する重症COVID-19症例3例でヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用を行っていたが、本エピソード以降はアジスロマイシンを中止とした。これらの症例ではQTc延長や明らかな不整脈の出現なく経過している。

結 語

今回、基礎疾患のない、重症COVID-19肺炎の治療中に心室細動を発症した症例を経験した。COVID-19に対するヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用療法はその有効性が報告され、治療の選択肢となっているが、重大な心合併症の報告も出ており、その適応は慎重に検討する必要があると思われる。

Fig. 2 Chest X-ray and chest CT on admission



当院では現在はクロロキン投与前に心電図とQTc延長リスクスコアを評価し、投与の可否を検討することとしている。アジスロマイシンの投与は初期治療としては行わず、状態悪化時に追加することを考慮するこ

Table 1 Risk score for QTc interval prolongation^{13) modified}

Risk Factors	Points
Age ≥ 68 y	1
Female	1
Loop diuretic	1
Serum $K^+ \leq 3.5$ mEq/L	2
Admission QTc ≥ 450 ms	2
Acute myocardial infarction	2
≥ 2 QTc-prolonging drugs	3
Sepsis	3
Heart failure	3
One QTc-prolonging drug	3

K^+ = potassium

Table 2 QTc interval risk score stratification^{13) modified}

Low risk	<7 points
Moderate risk	7-10 points
High risk	≥ 11 points

ととしているが今後の更なる安全性と治療効果の検討が必要と思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 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 Feb 24 ; doi : 10.1001 / jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 ; 395 (10223) : 497-506.
- 3) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* : Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13 ; doi : 10.1001 / jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print].
- 4) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* : Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 Feb 24 ; doi : 10.1016 / S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
- 5) 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 (10229) : 1054-62.

- 6) Gao J, Tian Z, Yang X : Breakthrough : Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 ; 14 (1) : 72-3.
- 7) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* : Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20 ; 105949 doi : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print].
- 8) Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O : Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013 ; 19 (5) : 286-8.
- 9) Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF : Incidence of Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Prolonged QTc After the Administration of Azithromycin : A Retrospective Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2016 ; 3 (1) : 99-105.
- 10) Haecck G, Ancion A, Marechal P, Oury C, Lancellotti P : [COVID-19 and cardiovascular diseases]. *Rev Med Liege*. 2020 ; 75 (4) : 226-32.
- 11) Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM : Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020 Apr 8 ; doi : 10.1161 / CIRCULATIONAHA.120.047521. [Epub ahead of print].
- 12) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, *et al.* : Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection : Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv* [Internet]. Available from : <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>doi:medRxiv pre print.
- 13) Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, *et al.* : Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 ; 6 (4) : 479-87.

A Patient with COVID-19 Pneumonia Who Developed Ventricular Fibrillation during Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin and Favipiravir

Kazuhiro OSHIMA¹⁾, Gaku KUWAHARA¹⁾, Waki IMOTO¹⁾, Kazushi YAMAIRI¹⁾, Wataru SHIBATA¹⁾, Koichi YAMADA¹⁾, Ayako KIRITOSHI²⁾, Shinichiro KAGA²⁾, Tetsuro NISHIMURA²⁾, Yasumitsu MIZOBATA²⁾ & Hiroshi KAKEYA¹⁾

¹⁾Department of Infection Control Science and ²⁾Department of Traumatology and Critical Care Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

A 38-year-old man diagnosed as having COVID-19 pneumonia was transferred to our hospital from another hospital. The patient had received favipiravir at the previous hospital, and as he still had severe respiratory dysfunction, we added hydroxychloroquine and azithromycin to the treatment regimen for COVID-19 pneumonia at our hospital. The respiratory status improved gradually with the treatment and the patient began to be weaned from mechanical ventilation. However, on the 5th hospital day, the patient developed ventricular fibrillation (Vf) and cardiac arrest, with return of spontaneous circulation (ROSC) 2 minutes after the start of cardiopulmonary resuscitation. An electrocardiogram recorded after the ROSC showed not QT interval prolongation, but first-degree atrioventricular block. Nevertheless, because both hydroxychloroquine and azithromycin could cause QT interval prolongation, both were discontinued and the Vf did not recur. The patient was transferred to another hospital after extubation and had no neurological deficit. Herein, we report a patient with COVID-19 pneumonia who developed Vf while being treated with hydroxychloroquine, azithromycin and favipiravir.

[J.J.A. Inf. D. 94 : 600~603, 2020]