

症 例

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

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、elderly、favipiravir

序 文

COVID-19 肺炎の死亡率は高齢者になるほど高く¹⁾、80 歳代での死亡率は 14.8%²⁾、21.9%³⁾、85 歳以上の高齢者で 10-27%などと報告されている⁴⁾。

ファビピラビルは核酸アナログのプロドラッグとされ、RNA ウイルスの持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase; RdRp) を特異的に阻害する。RdRp の触媒ドメインは様々なタイプの RNA ウイルス間で保存されており、承認されているインフルエンザウイルスのみならず、治療法の確立されていない様々な RNA ウイルス感染症の薬剤として期待される⁵⁾。

ファビピラビル投与量は、日本で承認されているインフルエンザでは、1 日目 1 回 1,600mg を 1 日 2 回、2 日目から 1 回 600mg を 1 日 2 回経口、総投与期間は 5 日間となっている。本邦での COVID-19 でのファビピラビル投与量は、日本感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版」によれば、1 日目は 1 回 1,800 mg を 1 日 2 回、2 日目から 1 回 800mg を 1 日 2 回経口、最長 14 日間投与となっている⁶⁾。

中国で行われた臨床研究 (登録番号 ChiCTR2000029600) では、18~75 歳男女を対象に、ファビピラビルを 1 日目に 1 日 2 回 1,600 mg、2 日目以降は 1 日 2 回 600 mg、最長 14 日間以内、さらに IFN- α 1b60 μ g が吸入にて 1 日 2 回併用投与されたが、対照のロピナビル/リトナビル配合錠投与群に比して PCR 陰性化までの時間(中央値)が有意に短かく (4 日間 (IQR : 2.5-9) 対 11 日間 (IQR : 8-13) ($P < 0.001$))、安全性も高いとされた⁷⁾。一方、予後不良と考えられる 80 歳代の COVID-19 感染症において、推奨される投与量でのファビピラビル単剤投与の有効性と安全性は未だ不明である。

症 例

症例：80 歳代後半女性。

主訴：発熱、呼吸苦、咳嗽、食欲低下

既往歴：2 年 3 ヶ月前に横行結腸癌にて右結腸切除、13 ヶ月前に誤嚥性肺炎、11 ヶ月前に胆石にて胆嚢摘出術。他に高血圧、高脂血症、骨粗鬆症あり。

生活歴：喫煙歴、飲酒歴ともになし。海外渡航歴なし。

現病歴：認知機能も ADL も年齢相応であり通常生活が可能であったが、介護施設でリハビリテーションを行っていた。X-10 日夕から咳軟と微熱が出現した。

X-6 日に 38 度台まで発熱し、食欲が低下、労作時呼吸困難と倦怠感、歩行時の SpO₂ 低下が観察された。

X-5 日に近医で投薬を受けるも症状軽快せず。利用していた介護施設のリハビリ担当者が COVID-19 感染者と判明し、X-1 日に A 病院で COVID-19 PCR 検査を受けた。X 日に COVID-19 PCR 陽性と判明、治療目的に当科入院となった。

入院時所見：意識清明。身長 156cm、体重 51kg。体温 38.0°C、脈拍 113 回/分、血圧 131/67mmHg、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 97 % (鼻カスラ 1L/分)。

入院時検査成績 (Table1)：白血球数は正常であったが、リンパ球数減少、異型リンパ球が観察された。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (Fig.1A)にて左下肺野外側に陰影、CT (Fig.1B)にて、左下葉外側に crazy paving パターンを伴うスリガラス陰影を認めた。

Table 1

Hematology		Chemistry	
WBC	5.5 × 10 ³ /μL	TP	6.7 g/dL
Ne.	87.0 %	Alb	3.3 g/dL
Ly.	8.0 %	AST	26 IU
Atypical Ly.	3.0 %	ALT	13 IU
Mo.	2.0 %	LDH	270 IU
Eo.	0.0 %	T-bil	0.7 mg/dL
Ba.	0.0 %	D-bil	0.1 mg/dL
RBC	4.42 × 10 ⁶ /μL	ALP	196 IU
Hb	12.4 g/dL	BUN	14.7 mg/dL
Hct	37.0 %	Cre	0.70 mg/dL
Plt	196 × 10 ³ /μL	UA	5.0 mg/dL
Serological test		Na	135.1 mEq/L
CRP	5.50 mg/dL	K	4.4 mEq/L
PCT	0.03 mg/dL	Ca	8.8 mg/dL
Blood Gas Analysis (Room Air)		Amy	80 IU
pH	7.448	CK	50 IU
PaO ₂	58.2 torr	Ferritin	102.7 ng/mL
PaCO ₂	35.8 torr	Glu	91 mg/dL
HCO ₃ ⁻	24.4 mmol/L		

Fig.1

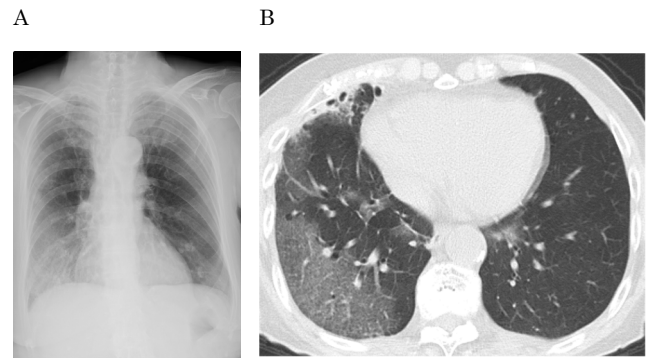
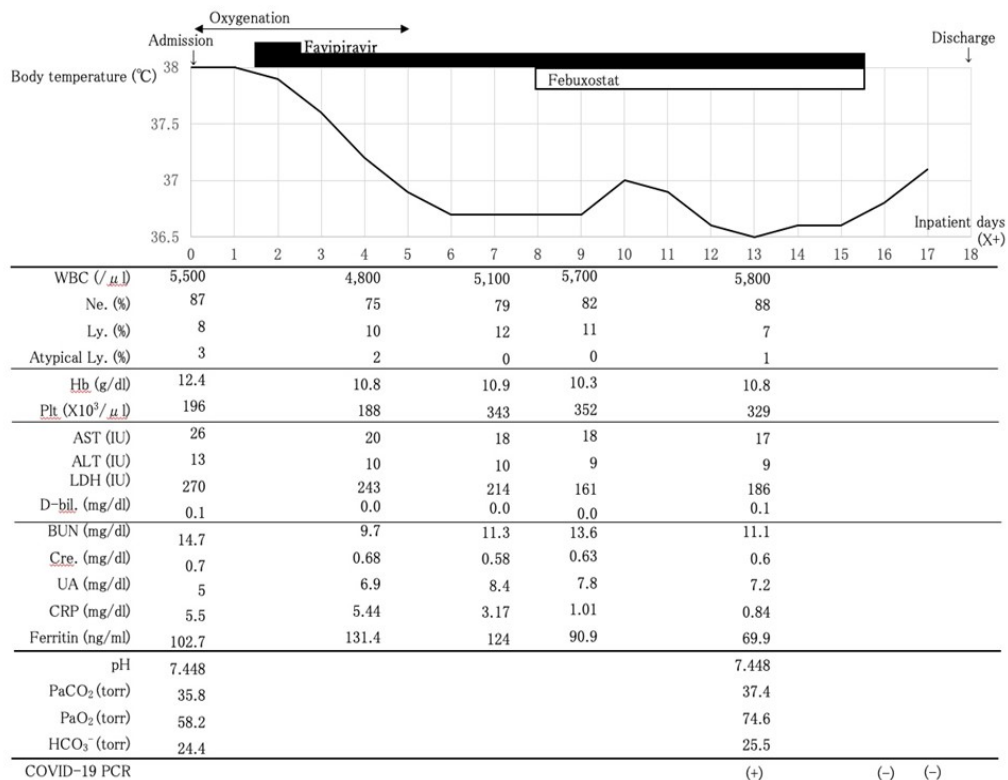


Table2



入院後経過 (Table 2) : 入院当日 (X 日)、ファビピラビルの適応外使用となる投与について、ご本人、ご家人に説明し、インフォームド・コンセントを受けた。X+1 日夕刻よりファビピラビル投与開始。X+3 日朝から労作時呼吸困難、食欲低下が消失。X+4 日朝からは安静時昼間の酸素吸入が不要となり、37.5°C 未満へ解熱した。画像の悪化は遷延し、夜間仰臥位での SpO₂ 低下が見られたが、双方とも緩徐に改善した。X+16 日より PCR が連続で陰性化し、X+18 日退院と

なった。

ファビピラビルによる有害事象として、報告されている AST や ALT の増加や下痢症状はなく、好中球数減少は X+4 日に 3,600/μL であった。X+7 日 8.4mg/dL と尿酸値増加があり、X+8 日よりフェブキソスタット 10mg を内服開始し尿酸値は徐々に減少した。いずれもファビピラビル投与継続に大きな支障とはならなかった。

考 察

適切なファビピラビル投与開始のタイミングは不明である。一方、2009年に起きたインフルエンザA(H1N1)pdm09では、メタアナリシスの結果、ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与による重症化抑制が認められている^{8)・9)}。ファビピラビルは催奇形性以外の有害事象が少ないとされており⁷⁾、画像でCOVID-19肺炎が疑われる場合、特に予後不良が予測されるような高齢患者や、基礎疾患を有する患者に対して、適応外使用について十分に説明し、インフォームド・コンセントを受けた後、ファビピラビルの早期投与を行う必要性について、今後検討されるべきと考える。投与が遅延し悪化した場合は、病態が不可逆性となる可能性や、薬剤有害事象が顕著となる可能性、個室収容に伴うサルコペニアやフレイル発症の可能性などが懸念される。本例では看護師付添での歩行や座位保持を促すことで、臥床を避けるよう努めた。高齢者の内服治療では嚥下障害による内服困難が問題となる場合がある。本例でも誤嚥性肺炎や消化管疾患術後の既往があり、内服困難が懸念されたが、ファビピラビル内服投与に支障はなかった。

今後 COVID-19 肺炎に対するファビピラビル投与例のさらなる集積・解析により、同薬投与開始の適切なタイミング、長期予後の検討が望まれる。

利益相反自己申告:申告すべきものなし。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 30]; Available from : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/27621>

- 3) World Health Organization.: 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
- 4) 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.
- 5) Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL.: Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013; 100: 446-54.
- 6) 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: Available from: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf
- 7) Qingxian C, Minghui Y, Dongjing L, JunC, DanS, JunxiaX, *et al.*: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* [internet]. 2020 Mar [cited 2020 Mar 30]; Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
- 8) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, *et al.*: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 395-404
- 9) Dobson J1, Whitley RJ2, Pocock S1, Monto AS3, *et al.*: Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015; 385: 1729-37