症 例

シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与に免疫調整薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩を使用した SARS-CoV-2 肺炎の 1 例

[1)]公立岩瀬病院　内科　　[2)]同　感染管理室

大谷　弘[1)2)]　細谷　輝美[2)]　木戸　裕勝[2)]　五ノ井由美子[2)]　本間　俊彦[1)]

Key word：SARS-CoV-2 肺炎、シクレソニド吸入、エリスロマイシン少量投与
ヒドロキシクロロキン硫酸塩

緒　言

2019 年 12 月 8 日頃から原因不明の肺炎として中国武漢より始まった新型コロナウイルス感染症(以下 COVID-19) は、2020 年 3 月 11 日には世界中に広まりパンデミックの状態になっている。本邦では 2020 年 2 月中旬頃から、散発的に国内での感染が報告されている。3 月 15 日にはナイル川クルーズ船ツアー参加者に感染者が相次ぐとの報道がなされた。政府は 3 月 21 日から、新型コロナウイルスの水際対策を強化するため、欧州など 38 か国から入国した人に対し 2 週間の自宅待機などを求めている。今回、ナイル川クルーズ船ツアーで感染したと考えられる SARS-CoV-2 肺炎の高齢患者に、シクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与を入院直後より開始し、炎症所見が残存するためヒドロキシクロロキン硫酸塩を追加し経過が良好な症例を経験している。本人に説明し同意が得られたため、症例報告する。

症　例

【症例】72 歳 女性

【主訴】咳、微熱、食欲不振、倦怠感

【既往歴】乳癌手術、子宮体癌手術

【生活歴】喫煙歴なし、飲酒なし

【アレルギー歴】なし

【現病歴】2 月下旬にエジプト団体旅行に参加し、ナイル川クルーズ船では他国の団体と食事などが一緒であった。3 月上旬に帰国した。自宅に帰宅後から水様下痢、食欲不振を自覚した。下痢は 3 日で治まった。5 日目より咳が出現したため、手持ちの鎮咳薬を内服した。8 日目に 37.7℃の発熱ありバファリンを服用した。その後もバファリンを服用し、10 日目に 37.6℃あるため、手持ちのロキソプロフェンナトリウム錠を頓用した。12 日目の朝に倦怠感がひどくなり食欲不振が持続するため救急要請した。渡航歴があるため、消防より保健所へ連絡となった。同日、午後に前医の帰国者・接触者外来で行政検体(鼻咽頭スワブ、喀痰) 採取を受けた。吸入薬と抗菌薬ならびにプレドニゾロン錠の処方を受け帰宅となった。翌日の午後に SARS-CoV-2 PCR 検査 (以下 PCR) が陽性と診断された。第 2 種感染症指定医療機関である当院に保健所より応急入院要請があり、夕方に来院となった。当初、発熱なく軽症との情報であった。前医で行政検体以外の検査は行われていないことが判明したため、感染症迅速尿中抗原検査、採血検査、胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査を施行したところ肺炎像を認めた。

【入室時現症】意識清明、血圧 144/89mmHg、脈拍数 79 回/分、体温 36.6℃、呼吸数 16 回/分、体動時咳き込み・頻呼吸・喘鳴あり、SpO_2 93% 室内気（来院時 SpO_2 96%、呼吸数 20 回/分）。咽頭発赤なし、頚部リンパ節腫脹なし、呼吸音 両背側下肺野に吸気終末期にわずかに fine crackle 聴取、筋肉痛なし。

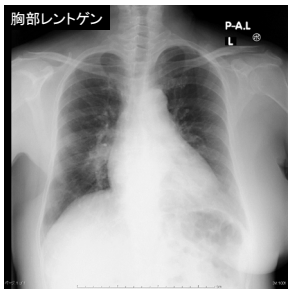
【検査所見】高度炎症（CRP 15.90mg/dL, フェリチン 552.56ng/mL）、軽度腎障害（Cre 0.83mg/dL）、横紋筋融解（CK 3,244U/L）を認める（Table 1）。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology			Biochemistry		
WBC	5,000	/μL	TP	6.6	g/dL
Neut	82.3	%	Alb	3.4	g/dL
Lym	8.3	%	BUN	11	mg/dL
Mo	9.0	%	Cre	0.83	mg/dL
Eo	0.0	%	T-Bil	0.6	mg/dL
Baso	0.4	%	AST	96	U/L
RBC	4.61	$\times10^6$/μL	ALT	48	U/L
Hb	13.4	g/dL	LDH	575	U/L
Ht	39.7	%	CK	3,244	U/L
Plt	233	$\times10^3$/μL	CK-MB	23	U/L
			Na	133	mmol/L
			K	4.3	mmol/L
			Cl	97	mmol/L
			CRP	15.90	mg/dL
PG	91	mg/dL	Ferritin	552.56	ng/mL

肺炎球菌尿中抗原陰性、レジオネラ尿中抗原陰性。動脈血液ガス分析：pH 7.43, pCO_2 30.5mmHg, pO_2 86.3mmHg, HCO_3^- 20mmol/L, Lactate 1.0mmol/L。【画像所見】胸部レントゲン検査：両側下肺野に透過性低下を認める（Fig 1）。胸部 CT 検査：両側下葉の胸膜に沿って、すりガラス陰影（GGO）を認める（Fig 2）。

Fig.1 Chest X-ray on admission



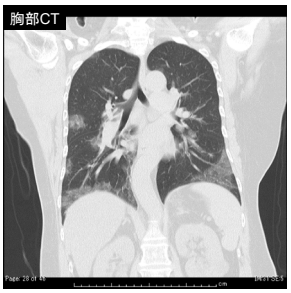
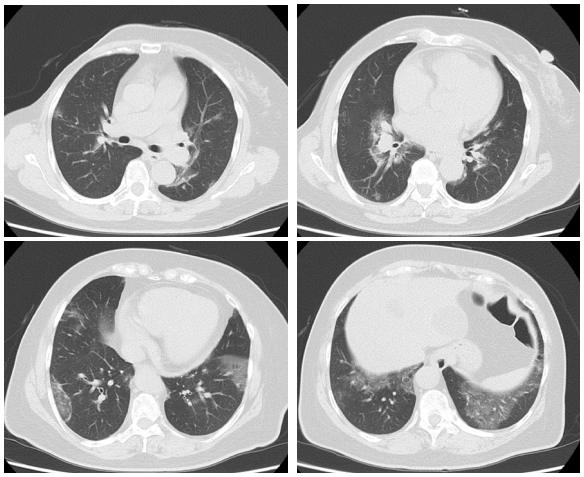
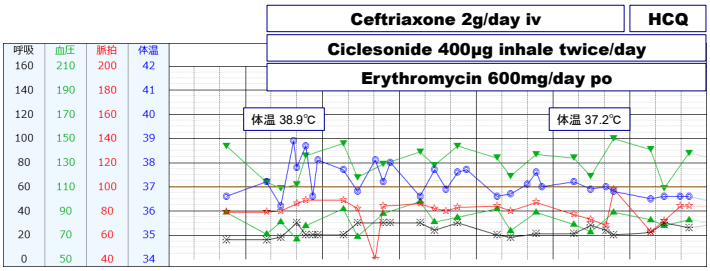


Fig. 2　Chest CT on admission



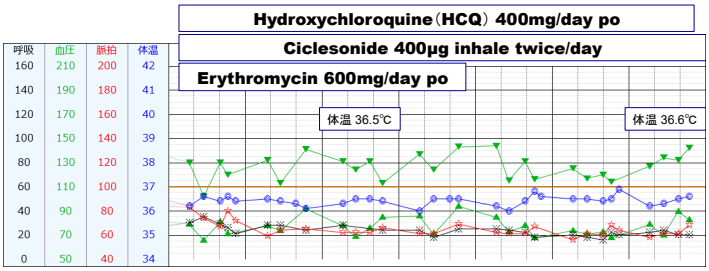
【入院後経過】臨床経過を Fig 3 に示す。独歩入室時に食欲不振と倦怠感を訴え、時々咳き込みあり。第 2 病日会話可能であるが活気なく、安静時 SpO_2 93~94%（室内気）より、朝から酸素経鼻 2L/M の投与を開始し、SpO_2 98%に改善した。CT 画像より SARS-CoV-2 肺炎と診断しシクレソニド 400μg 吸入 1 日 2 回を本人の同意を得た後に開始した。ベース薬としてエリスロマイシン錠 600mg、チアラミド塩酸塩錠 300mg、アンブロキソール塩酸塩錠 45mg・分 3/日の内服を併用した。細菌性肺炎の発症予防のために、CTRX 2 g /日点滴を開始した。前医処方薬と解熱鎮痛剤の服用を中止したところ、同日午後から 38℃台の発熱が出現し、SPO_2 97% 呼吸数は 30 回/分と頻呼吸を認めた。第 3 病日に外注検査でマイコプラズマ抗体検査陰性（PA 法 40 倍未満）、クラミドフィラ・ニューモニエ IgM 検査陰性（ELISA 法 0.0 S/CO）を確認した。

Figure 3-1　Clinical course



	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
WBC/Lym（/μL）	5200/415		6200/620			5300/519	
CRP（mg/dL）	15.90		11.24			16.32	
Ferritin（ng/mL）	552.56		614.96			701.30	
DD（μg/mL）			1.58			2.61	
CK（U/L）	3244		1615			413	
IL-6（pg/mL）	18.3		83.9			44.0	

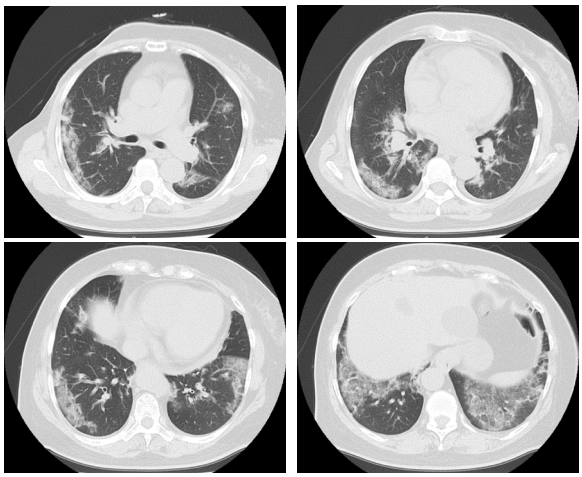
Figure 3-2　Clinical course



	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
WBC/Lym（/μL）			5000/720				3900/1018
CRP（mg/dL）			3.82				0.55
Ferritin（ng/mL）			449.97				440.69
DD（μg/mL）			2.14				1.33
CK（U/L）			156				103
IL-6（pg/mL）			5.5				1.9

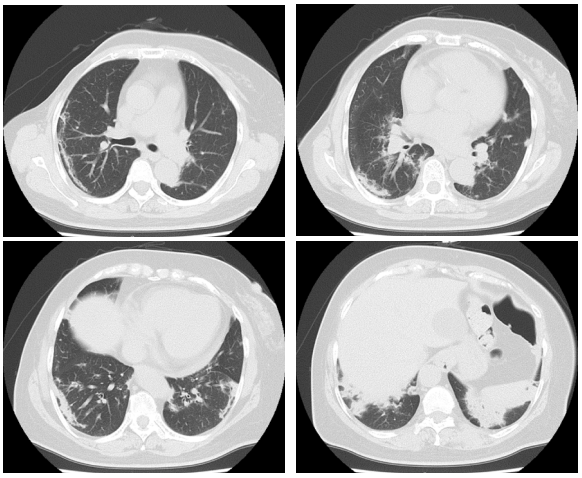
第 6 病日には 37.2℃に解熱し、食事がとれるようになった。しかし、安静時 SpO_2 は 95%まで低下し呼吸数は 28 回/分で、酸素が外れると 88%であった。CT 検査では両肺の胸膜に沿った GGO 領域の拡大と濃度上昇を認めた（Fig 4）。

Fig. 4　Chest CT on day 6



血液検査では横紋筋融解の改善がみられたものの炎症の再燃傾向が認められた（Fig 3-1）。第 7 病日よりヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 400mg 1 日 1 回の内服（理想体重 47.6kg）を適応外使用である旨を説明の上、同意を得て投与を開始したところ体温が 36℃台となった。第 9 病日には安静時 SpO_2 が 98%に改善し呼吸が楽になり食欲も出てきた。第 10 病日に施行した PCR 検査は鼻咽頭スワブ、喀痰ともに陰性であったが第 12 病日では喀痰で PCR 陽性となった。第 14 病日には炎症の改善（CRP 0.55mg/dL, フェリチン 440.69ng/mL）を認めた（Fig 3-2）。CT 検査では陰影のコンソリデーションを認めた（Fig 5）。

Fig. 5　Chest CT on day 14



酸素化は 2L/M で SpO_2 99~100%となり、夜間の咳き込みもほぼ消失し眠れるようになったため、ヒドロキシクロロキン硫酸塩は 8 日間でシクレソニド吸入は 14 日間で終了とした。第 15 病日より経鼻 1L/M に減量した。今後、PCR 検査を行う予定である。

考　察

COVID-19 では、80 歳以上の死亡率は 14.8%、70 歳から 79 歳で 8.0%と高齢者で死亡率が高く、重篤となった場合の死亡率は 49.9%と中国疾病予防管理センターより感染が確定された 44,672 名についての特徴が報告されている [1]。

今回、高齢者の SARS-CoV-2 肺炎に対して、岩渕らの報告 [2]を参考にして第 2 病日よりシクレソニド吸入を Key drug として治療を開始した。抗 HIV 薬のロピナビル・リトナビルの投与は食欲不振、倦怠感が強いため投与は行わない方針とした。マクロライドの抗菌活性以外の作用 [3]を期待してエリスロマイシン少量投与を 10 日間併用した。抗菌薬 CTRX は 5 日間で終了した。第 4 病日より食欲不振に対して整腸剤の内服を腸内細菌叢の改善を目的に開始した。

本症例では急激な肺傷害の進展は出現しなかった。しかし、第 6 病日には横紋筋融解は改善したが炎症所見の改善は不十分であり酸素化は徐々に悪化する傾向を認めた。日本感染症学会 3 月 10 日公開のヒドロキシクロロキン硫酸塩の症例報告 [4]より、第 2 の Key drug として第 7 病日より免疫調整薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩の内服を開始したところ呼吸状態が改善し始めた。これらの治療によりウイルスの早期陰性化を期待して PCR 検査を施行したところ、第 10 病日に施行した検査は陰性を呈したが第 12 病日の喀痰検体が陽性と診断された。症状改善後も鼻咽頭スワブは陰性化したが喀痰の PCR 検査が長期陽性であった 2 症例の報告が加藤らより公開された [5]。今後、この点についても留意しながら経過をみていく予定である。また、SARS-CoV-2 肺炎の診断には CT 画像が有用とされるが中国からの報告 [6]と同じような CT 画像の経過を本症例も呈していた。

重症化のリスク因子として、ウイルス複製や炎症に対する反応が、加齢により遷延することが一因である可能性が指摘されている。我々の症例では、リンパ球数減少と CK 上昇のピークは第 1 病日、炎症マーカーIL-6 のピーク（83.9pg/mL）は第 3 病日、CRP とフェリチンならびに D ダイマー（2.61μg/mL）のピークは第 6 病日であった。重要臓器の障害度を数値化した SOFA スコアは第 3 病日で 2 点、D ダイマーは 1.58μg/mL であった。Fei Zhou らは、COVID-19 と確定診断された入院患者 191 例（137 名生存、54 名死亡）を対象に死亡の危険因子を検討し Lancet に発表した [7]。死亡リスク因子として、高齢、SOFA 高値、D ダイマー 1μg/mL 超が多変量ロジスティック回帰モデルで抽出された。彼らは予後不良の患者の早期特定にこれらが有用である可能性を指摘している。また、主な死因である急性呼吸窮迫症候群（以下 ARDS）とサイトカインストームとの関連について武漢市の多施設における 150 名の解析にて、フェリチン上昇、IL-6 上昇が死亡率と関連しており、hyperinflammation の病態が予後不良に寄与してい

ると考えられている[8]。

本症例は、発熱当初から解熱鎮痛剤を服用したことにより病状の把握が困難となり発熱出現後 5 日目に帰国者・接触者外来で行政検体が採取され、翌日に COVID-19 と診断された。発熱なく軽症との情報であったが CT 検査で典型的な SARS-CoV-2 肺炎像を呈し、SpO_2が来院時 96%であったが入室後には 93%までの低下を認めた。高齢者で D ダイマー高値、IL-6 高値を認め、死亡リスクの高い予後不良の患者と推定された。第 2 病日より酸素投与にシクレソニド吸入とエリスロマイシン少量内服治療を行ったところ、ARDS への進展が抑制された。また、第 7 病日よりヒドロキシクロロキン硫酸塩の追加により呼吸苦の軽減が認められた。最近フランスより抗菌薬アジスロマイシンとヒドロキシクロロキン硫酸塩の併用にてウイルス保有期間の減少に効果をもつ可能性があると報告された[9]。SARS-CoV-2 肺炎の発症早期からシクレソニド吸入とエリスロマイシン少量投与に免疫調整薬ヒドロキシクロロキン硫酸塩を併用することにより、サイトカインストームを抑制できる可能性が示唆される貴重な症例を経験した。これからの診療の一助となれば幸いである。

尚、シクレソニド吸入ならびにヒドロキシクロロキン硫酸塩は、適応外使用であるため当院の倫理委員会で承認を得た後に投与を開始した。保険適応外である IL-6 の外注検査は、病状が落ち着いた第 11 病日に承諾を得た上で保存血清を用いて検査をした。

謝　辞

COVID-19 の対応に際して、たくさんの皆様にご協力を頂いております。当院のすべての職員に深く感謝いたします。また、第 9 回福島感染制御ネットワークセミナーにおいて、東北医科薬科大学 医学部 感染症学教室 特任教授 賀来満夫先生の特別講演を拝聴し、非常に参考になったため、ここに厚く御礼申し上げます。

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. Published online February 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648

2) 岩渕敬介ほか, COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例（日本感染症学会 2020 年 3 月 2 日公開、3 月 9 日一部修正）.

3) 工藤翔二, マクロライド少量長期療法の発見とその後の展開. モダンメディア 62 巻 7 号 2016.

4) ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例（日本感染症学会 2020 年 3 月 10 日公開）.

5) 加藤英明ほか, 長期 PCR 陽性持続する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）2 例における SARS-CoV-2 PCR 反応の解析（日本感染症学会 2020 年 3 月 16 日公開）.

6) Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020 Feb 13: 200370. DOI: 10.1148/radio.2020200370

7) Zhou F, Yu T, Du R, el al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. Lancet 2020 Mar 11[Online ahead of print]: PMID: 32171076 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

8) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet VOLUME 395, ISSUE 10229, P1033-1034, MARCH 28, 2020.

9) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. In Press 17 March 2020: DOI：10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.