

症 例

航空機搬送を考慮したが favipiravir 投与で改善した、 離島での若年 COVID-19 肺炎の 1 例

¹⁾沖縄県立八重山病院 内科 ²⁾同 感染症科 ³⁾同 救急科 ⁴⁾同 小児科
亀谷 航平 ^{1,2)} 奥村 和也 ¹⁾ 桜井 博志 ³⁾ 荒木孝太郎 ^{2,4)}

Key word: COVID-19 pneumonia, favipiravir, obesity, young adult, remote island

要 旨

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）は、2020 年 4 月現在日本全国に拡大しており、収束の目処が立っていない。多くの症例は都市部に集中しているが、医療資源の乏しい僻地においても報告されている。今回我々は、沖縄県の離島という医療資源の乏しい環境下で、既往歴のない若年者の COVID-19 肺炎に対して favipiravir を投与し、軽快した症例を経験した。本症例は、肥満以外に重症化する要素が明らかではなく、若年者でも重症化の危険があることを示すものである。また本症例を契機として、医療者間で COVID-19 に対する危機感の共有を行い、緊急時における中核病院への航空搬送体制を確立した。

序 文

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は中華人民共和国を発生源として全世界に伝播し、日本全国でも感染が広がった急性の気道感染症である。現在、世界各国では社会的距離戦略(social distancing)、マスクの常用（universal masking）、都市封鎖(lockdown)などの公衆衛生学的戦略を立案して拡大の収束を図っているが、依然として大きな効果を上げているとは言い難い。また、日本国内では標準治療が確立しておらず、各施設で独自の治療基準を定めている状況である。COVID-19 患者の治療中は常に急激な呼吸状態の増悪をきたす可能性がある。しかし、離島においては人工呼吸器の台数が少なく、体外式膜型人工肺（以下、ECMO）の設備を欠いている場合が多いと考えられる。よって重症化をきたす前に、設備のより整った施設への航空機を用いた搬送を考慮する必要がある、またそのような事態になる前に抗ウイルス薬を含めた積極的な治療が検討される。沖縄県の離島に位置する第 2 種感染症指定医療機関である当院で経験した、既往歴のない若年者における COVID-19 肺炎の症例を提示し、離島における診療体制に対する考察を加えて報告する。

症 例

【症例】島内在住の 22 歳男性

【主訴】発熱、倦怠感

【既往歴】特記すべき事項はない。

【生活歴】喫煙: 0.5 箱/日 飲酒: 職業柄大酒家とのこと。職業はカラオケバーの従業員

【現病歴】患者は症状が出現する 16 日前に、県外からの旅行客を 1m 内の距離で約 1 時間接客した。同旅行客は来島の間は特に症状は認めていなかったが、翌日旅程通りに居住地へ帰宅した後に体調不良を訴え、近医を受診し、SARS-CoV-2 RT-PCR（以下、PCR）検査陽性が確認された。同接客の 16 日後より、37 度台の微熱、悪寒、咳嗽、頭痛、全身筋肉痛及び関節痛が出現し、翌日当院の救急外来を受診した。来院時は 38.8℃の発熱以外のバイタルサインに異常は認めず、呼吸困難の訴えや努力呼吸の所見はなかった。PCR 検査陽性者との濃厚接触歴から、COVID-19 を疑い PCR 検査を提出したが陰性であった。その後も症状改善しないため、発症 5 日目に再受診した。発熱及び咳嗽が持続していることから、肺炎を疑い胸部単純 CT を施行し、右肺上・中肺葉腹側にすりガラス影、気管支透亮像、胸膜直下の炎症所見を伴う大葉性肺炎を認めた。血液検査では白血球が 2,240/μL（好中球 56.7%, リンパ球 33.5%, 好中球/リンパ球比 1.69）と減少しており、CRP 6.62mg/dL, LDH

291IU/L, D ダイマー 1.5 μ g/mL と異常値を伴っていた。経過及び検査結果より COVID-19 を再度疑い、初回の PCR 検査が偽陰性である可能性も考慮し、PCR 検査を再度提出した。細菌感染の合併も懸念されアモキシシリン・クラバン酸 750mg/日、アモキシシリン 750mg/日、及びアジスロマイシン 500mg/日を処方し、呼吸困難の訴えが軽度であることから、症状増悪時の再診を指示し帰宅とした。発症 7 日目に 2 回目の PCR 検査が陽性と判定され、感染症法に基づき第 2 種感染症指定医療機関である当院に入院となった。

【入院時現症】

身長 167cm, 体重 95kg, Body Mass Index (BMI) 34.1kg/m², 体温 39.3℃, 血圧 110/60mmHg, 脈拍 113 回/分, 整, 呼吸回数 17 回/分, SpO₂ 89-94%(室内気), 意識清明。心音及び呼吸音の聴取はエアロゾル暴露を回避する為行わなかった。頸静脈怒張は認めなかった。

【入院時検査所見】

血液所見: 白血球 2,020/ μ L (好中球 75.2%, リンパ球 20.3%, 好中球/リンパ球比 3.70), 赤血球 486 万/ μ L, ヘモグロビン 14.7g/dL, ヘマトクリット値 40.3%, MCV 82.9fl, 血小板 18.5 万/ μ L。

血液生化学所見: Na 127mEq/L, K 3.3mEq/L, Cl 91mEq/L.総ビリルビン 0.6mg/dL, AST 37IU/L, ALT 30IU/L, ALP 113IU/L, LDH 514IU/L, 血清尿素窒素 13.3mg/dL, 血清クレアチニン 1.01mg/dL。

胸部 CT 検査: 右上葉, 中葉の浸潤影及び右下葉, 左肺にすりガラス影, 浸潤影を認めた。縦隔に有意なリンパ節腫大は認めなかった。

【入院後経過】 (Fig.1)

COVID-19 に細菌性肺炎が合併している可能性を懸念し、セフトリアキソン (CTRX) 1g 24 時間毎の経静脈的投与を開始した。検体からの暴露予防のため、喀痰のグラム染色は行わなかった。

入院後は経鼻酸素投与 1-2L/分を要し、入院 2 日目 (発症 8 日目) には白血球数 (白血球数 2,020/ μ L, 好中球 75.2%, リンパ球 20.3%, 好中球/リンパ球比 3.70) は減少した。低酸素血症を伴い、かつ増悪傾向のため同日より favipiravir の人道的使用 (compassionate use) を開始した。「COVID-19 に対

する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版 (一般社団法人日本感染症学会)」¹⁾に従って、初日は 3,600mg/日, 以降は 1,600mg/日の内服を行う方針とした。Favipiravir 投与開始日の夜間に、自覚する呼吸困難が最も強くなった。SpO₂は夜間一過性に 78% まで低下したが、自然に改善することから、睡眠時無呼吸症候群によるものと判断して経過観察とした。経鼻酸素 2L/分投与で酸素飽和度は 93%前後に保たれていたが、離島の医療資源には限りがあり、重症化した際に対応できない危険性があった。そのため、沖縄県の新型コロナウイルス感染対策本部と毎日情報を交換し、航空機搬送の要否を検討した。この時点では沖縄県内で COVID-19 患者の航空機搬送経験はなく、搬送介助者の感染予防に重点をおいた搬送手順の作成及びシミュレーションに連日時間を要した。入院 4 日目 (発症 10 日目) に解熱し、日中は経鼻酸素投与は不要となり改善傾向であると判断した。入院 5 日目 (発症 11 日目) に再度胸部 CT を撮像し、すりガラス影を認めていた右肺野は浸潤影に変化し、左肺野のすりガラス影は拡大していた (Fig.2)。入院 6 日目 (発症 12 日目) に喀痰培養が陰性であったため CTRX を終了した。入院 8 日目 (発症 14 日目) より経鼻酸素投与が不要となり、航空機搬送は行わない方針とした。入院 9 日目 (発症 15 日目) から 11 日目 (発症 17 日目) にかけて、1 日 1 回程度少量の血痰を認めた。肺血栓塞栓症を鑑別として考えたが、頸動脈怒張、安静時の 12 誘導心電図異常、D-dimer 上昇などの所見は認めなかった。咳嗽による機械的な気管支の軽微な損傷として経過を観察し、以降血痰は自然消失した。入院 12 日目 (発症 18 日目) に胸部 CT を撮像したところ、すりガラス影はほぼ消失しており、favipiravir 投与は計 10 日間で終了した。入院 19 日目 (発症 25 日目) に陰性確認の PCR 検査が 2 回連続で陰性となったため、同日入院勧告を解除し、軽快退院とした。なお治療期間中に尿酸値と肝逸脱酵素の上昇が確認され、favipiravir による有害事象と判断した。肝逸脱酵素についてはピークアウトが確認できていないため、外来で継続診療していく方針とした。抗菌薬治療開始前に採取された喀痰一般培養、喀痰抗酸菌培養、血液培養はいずれも陰性であることを確認した。

Fig.1 入院後経過

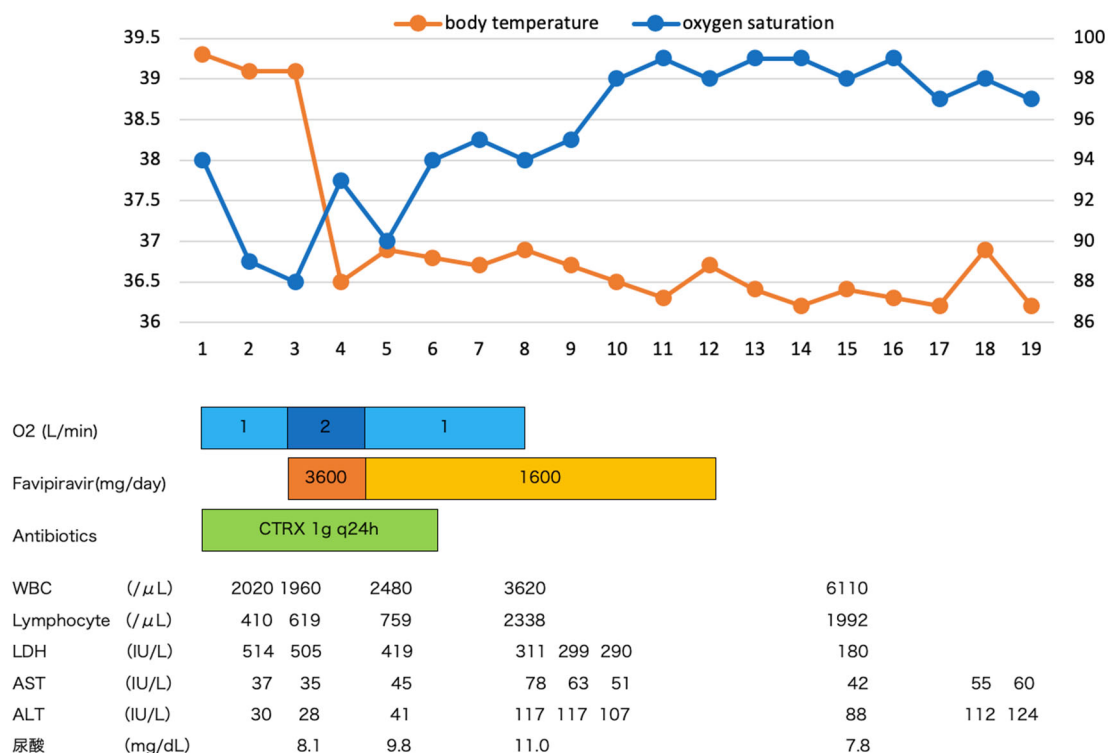
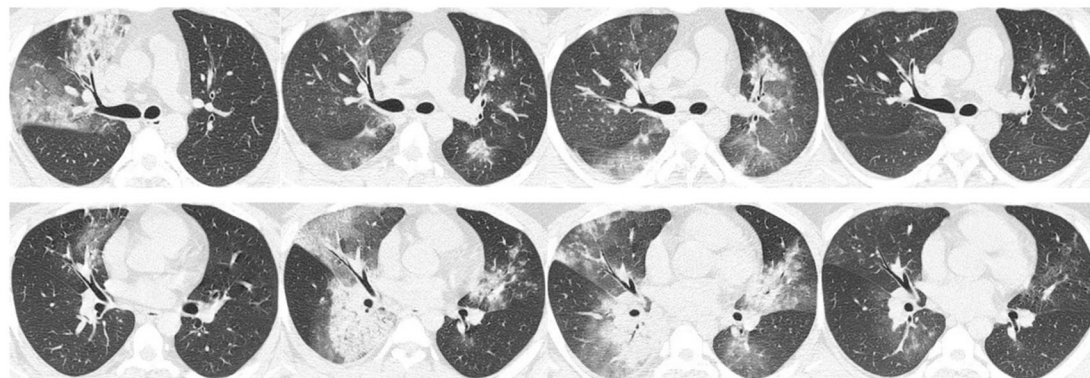


Fig.2 胸部 CT 画像

Time course of chest plain CT findings

入院	2 日前	第 2 日	第 5 日	第 12 日
発症	第 5 日	第 8 日	第 11 日	第 18 日



考 察

本症例は医療資源の限られた離島で発症したため、重症化した際の対応が困難となることが予想された。Favipiravir の投与と同時に、沖縄本島の中核病院への航空機搬送を計画したが、患者は軽快し島内で治療を継続することができた。

2019 年 12 月に始まった COVID-19 パンデミックにより、全世界で多数の重症患者及び死者が発生しているが、既往歴のない若年者が占める割合は少ない。既報では 20 代で入院が必要となる割合は 1%程度であり、重症化や死亡する割合はさらに低い²⁾。

SARS-CoV-2 は主に II 型肺胞上皮細胞上に発現した angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) に結合することで、ACE2 の down-regulation を引き起こし、無秩序に angiotensin II を蓄積する。この機序が肺障害を引き起こす可能性が報告されている³⁾。抗インフルエンザウイルス薬である favipiravir は細胞内で活性型に変換され、ウイルス RNA に基質として組み込まれることで RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) を阻害する。この機序は、SARS-CoV-2 を含むインフルエンザウイルス以外の RNA ウイルスの抑制にも効果があると考えられている⁴⁾。本症例では

favipiravir の投与後より、症状及び CT 所見が急速に改善したが、同薬の投与によりそれが早まった可能性がある。既報によると、favipiravir は他の抗ウイルス薬と比べ症状の改善を早めるとの報告があるが⁵⁾、同薬が本症例の改善にどの程度寄与したかは不明である。

また、本症例は濃厚接触後 16 日目の発症であり、潜伏期間が多く報告よりも長い。本症例よりも後に診断されたが、同じ時期に本症例以外にも島内で発症した COVID-19 患者（以下、患者 2 とする）を認めている。本症例発症の 4 日前から患者 2 は症状を有しており、本症例は患者 2 からの 2 次感染である可能性もある。管轄の保健所により積極的疫学調査を実施され、多数の濃厚接触者が判明しクラスター発生が懸念されたが、幸い本報告の時点では患者数は急増していない。

COVID-19 の重症化に対する risk factor には白血球減少、リンパ球減少、LDH 高値、CRP 高値、フェリチン高値、d-dimer > 1 μ g/mL、高齢、高い SOFA スコアなどが知られている⁶⁻⁸⁾。このうち本症例では、d-dimer > 1 μ g/mL、LDH 高値、リンパ球減少を認めた。さらに肥満が重症化リスクであることが知られており^{9,10)}、フランスの研究では BMI 35kg/m² 以上の COVID-19 患者では BMI 25kg/m² 以上の患者に比べ、侵襲的人工呼吸器が必要になる可能性が 7 倍に達したと報告されている¹¹⁾。本症例は既往歴のない若年者であるが、肥満体型（BMI 34kg/m²）が COVID-19 の重症化の一因となった可能性がある。このように、一見低リスクに見える患者であっても、重症化リスク因子を慎重に評価する姿勢が医療者には求められる。特に離島のような医療資源が限られた地域においては、可能な限り航空機による緊急搬送をさけるため、疑似症の段階であってもリスク因子によっては入院加療とすることは許容される。またそのような地域ほど、入院加療のタイミングと同様、治療薬を投与するタイミングも重要となる。特に favipiravir をはじめとした COVID-19 に対する抗ウイルス薬は未承認薬であるため慎重を期す必要はあるが、必要と判断された際には投与を躊躇すべきではない。

航空機による緊急搬送は、離島医療においては不可欠の要素である。看護・事務などを含めた院内の診療チームと予め搬送の手順を確認し、保健所及び搬送手段を提供する施設とも密に連絡を取っておく必要がある。そして航空機搬送の基準について中核病院と協議を行っておき、搬送の際に重症度解釈に齟齬を来さないようにしておくことも必須である。

本症例を経験したことで新たな問題点が明らかとなった。まずヘリコプターによる患者搬送に際しては、プロペラへの巻き込みの懸念から適切な个人防护具の着用が困難なことが判明した。また搬送者の感染防御のためにビニール製の陰圧式移動用アイソレーターを準備したが、シミュレーションでは側面に固定された手袋を介した医療介助には制限があり、重症者への搬送中の介入は困難であると予想された。現在自衛隊の協力の元、搬送中の医療介入が容易となるよう、機動衛生ユニットの導入を検討している。

結 語

重症化による航空機搬送も懸念された本症例を経験することで、離島で COVID-19 患者を診療する際に必要な事項を明確にすることができた。医療資源の限られた地域においては、各症例の重症化リスクの評価を慎重に行い、未承認抗ウイルス薬の投与を含めて可能な限り搬送を避ける努力が求められる。加えて院外では、重症化の兆候を見逃さず、速やかに搬送する体制を整備しておくことが急務である。

文 献

- 1) 「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版（一般社団法人日本感染症学会）」
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf
- 2) Mahase E. Covid-19: death rate is 0.66% and increases with age, study estimates. BMJ. 2020 Apr 1;369:m1327

- 3) Muthiah Vaduganathan, *et al.* Renin-AngiotensinAldosterone System Inhibitors in Patients With Covid19 N Engl J Med 2020; 382:1653-1659
- 4) Dong L, *et al.* Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.
- 5) Chen C, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. April 15, 2020.
- 6) Zhou F, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
- 7) Liu, Y, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Infection. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.002
- 8) 倉島 一喜ら.新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討. 日本感染症学会
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_1.pdf
- 9) Sattar N, *et al.* Obesity a Risk Factor for Severe COVID19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Circulation. 2020 Apr 22.
- 10) Lighter J, *et al.* Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020 Apr 9.
- 11) Simonnet A, *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring). April 9, 2020