

COVID-19 肺炎 に対してファビピラビル，シクレソニドに
クラリスロマイシンを併用し良好な経過を辿った 3 例

澤井豊光¹⁾，森尾瞭介¹⁾，原田陽介¹⁾，吉岡寿麻子¹⁾，
松尾信子¹⁾，門田淳一¹⁾，泉川公一²⁾，迎寛³⁾

¹⁾長崎みなとメディカルセンター 呼吸器内科

²⁾長崎大学病院 感染制御教育センター ³⁾同 呼吸器内科

序 文

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬として本邦でレムデシビルが初めて承認されたが、流通量が限られること、有効性や安全性に関する情報が限定的であることなどから^{1,2)}、中等症例以上が対象となっている。そのため、現時点では、適応外使用として使用しているファビピラビル、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビル、トシリズマブなど既存の薬剤を試みている状況である。今回、ファビピラビル・シクレソニドにクラリスロマイシンを併用し、速やかに改善が得られた 3 例の COVID-19 肺炎症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1: 40 代男性, フィリピン人。

主訴: 発熱, 咳嗽, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 食欲不振。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙: 特になし, 飲酒: 350ml/日。

現病歴: コスタ・アトランティカ号の船員で 2020 年 2 月初旬に船の修繕目的で長崎港に寄港していた。その後, 4 月 20 日に同船の船員 1 人が COVID-19 と診断されたため, 4 月 24 日に Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を行ったところ

SARS-CoV-2 陽性であり，船内で経過観察となっていた．5月1日より37℃前半の微熱，咳嗽，嘔気，嘔吐，下痢，食欲不振が出現し，5月2日には38℃台まで体温が上昇した．同日の胸部CT上，両肺野にすりガラス状陰影の多発を認め，COVID-19肺炎と診断され，同日，当院入院となった．

入院時現症：身長 175.0cm，体重 58.3kg，意識レベル JCS 0，体温 36.8℃，脈拍 84 回/分・整，血圧 118/69mmHg，SpO₂ 95%(室内気)，呼吸回数 20 回/分，眼結膜に貧血、黄疸なし，咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹なし，表在リンパ節触知せず．胸部聴診上ラ音，心雑音は聴取せず．腹部異常なし．神経学的にも異常なし．

入院時検査所見 (Table 1):白血球数や白血球分画は正常範囲内であったが，CRP の軽度上昇を認めた．アルブミンはやや低値で，HbA1c 6.4%と糖尿病を認めた．また，ASTとALTは軽度上昇し，K 3.2mEq/lと低カリウム血症を認めた．

胸部単純X線 (Figure 1A):両側中肺野に浸潤影を認めた．

胸部CT (Figure 1B):両側胸膜直下に多発するすりガラス状陰影，浸潤影を認めた．

入院後経過：低酸素血症を伴わない軽症の肺炎例で43歳と比較的若年ではあったものの糖尿病を有していたため，ファビピラビ

ル 3600mg(第 2 病日からは 1600mg), シクレソニド 800 μ g, クラリスロマイシン 400mg による薬物療法ならびに 1000ml の補液を開始した。その後, 第 3 病日には解熱するとともに消化器症状も改善したため, 同日より補液を 500ml へ減量し, 第 4 病日までで補液を中止とした。第 7 病日には LAMP 法で陰性となり, 第 11 病日には CRP は陰性化, 第 12 病日には PCR 法で陰性と 2 回連続の陰性が確認されたため, クラリスロマイシンは計 1 週間, ファビピラビルとシクレソニドは計 2 週間投与し, 第 20 病日に退院となった(Figure 2)。

症例 2: 50 代男性, フィリピン人。

主訴: 微熱, 鼻汁, 咽頭痛, 咳嗽, 味覚障害, 食欲不振, 呼吸困難。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙: 20 歳から 51 歳, 5 本/日, 飲酒: 機会飲酒。

現病歴: コスタ・アトランティカ号の船員で, 4 月 20 日に同船の船員 1 人が COVID-19 と診断されたため, 4 月 24 日に LAMP 法を行ったところ SARS-CoV-2 陽性であり, 船内で経過観察となっていた。5 月 1 日より 37°C 台の微熱, 鼻汁, 咽頭痛, 咳嗽, 味覚障害が出現し, 5 月 3 日には食欲不振も出現した。5 月 4 日には呼吸

困難も出現し、同日の胸部 CT で右上葉胸膜直下優位に浸潤影を認めたため、COVID-19 肺炎と診断され、同日、当院入院となった。

入院時現症：身長 180.0cm，体重 98.0kg，意識レベル JCS 0，体温 37.2℃，脈拍 75 回/分・整，血圧 125/78mmHg，SpO₂ 96%(室内気)，呼吸回数 18 回/分，眼結膜に貧血、黄疸なし，咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹なし，表在リンパ節触知せず．胸部聴診上ラ音，心雑音は聴取せず．腹部異常なし．神経学的にも異常なし．

入院時検査所見 (Table 2)：白血球数や白血球分画は正常範囲内であったが，CRP の軽度上昇と血小板増多を認めた．また，HbA_{1c} 6.2%と糖尿病を認めた．

胸部単純 X 線 (Figure 2A)：右上中肺野の末梢側に浸潤影を認めた．

胸部 CT (Figure 2B)：両肺野には気腫性変化がみられ，右肺上葉末梢側に非区域性の浸潤影を認めた．一部、線状影もみられ収縮性変化も伴っていた．

入院後経過：低酸素血症を伴わない軽症の肺炎例で 51 歳と高齢ではないものの糖尿病を有していたため，ファビピラビル 3600mg (第 2 病日からは 1600mg)，シクレソニド 800 μg，クラリス

ロマイシン 400mg による薬物療法ならびに 1000ml の補液を開始した。その後、37℃前後の微熱は続いたが感冒様症状ならびに食欲不振は改善し、第 4 病日より補液を 500ml へ減量し、同日まで補液を中止とした。第 6 病日には解熱し、第 8 病日には CRP は陰性化し LAMP 法も陰性となった。第 10 病日には PCR 法で陰性と 2 回連続の陰性が確認されたため、クラリスロマイシンは計 1 週間、ファビピラビルとシクレソニドは計 2 週間投与し、第 18 病日に退院となった(Figure 4)。

症例 3:50 代男性，インドネシア人。

主訴：微熱，関節痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：特になし，飲酒：機会飲酒。

現病歴：コスタ・アトランティカ号の船員で、4 月 20 日に同船の船員 1 人が COVID-19 と診断されたため、4 月 24 日に LAMP 法を行ったところ SARS-CoV-2 陽性であり、船内で経過観察となっていた。その後、5 月 6 日より 37℃台の微熱が出現し、5 月 9 日には関節痛も加わってきた。同日の胸部 CT で両肺下葉背側優位にすりガラス状陰影の多発を認め、COVID-19 肺炎と診断され、同日、当院入院となった。

入院時現症：身長 165.0cm，体重 94.5kg，意識レベル JCS 0，体温 37.1℃，脈拍 103 回/分・整，血圧 162/102mmHg，SpO₂ 96%(室内気)，呼吸回数 18 回/分，眼結膜に貧血、黄疸なし，咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹なし，表在リンパ節触知せず．胸部聴診上ラ音，心雑音は聴取せず．腹部異常なし．神経学的にも異常なし．

入院時検査所見 (Table 3)：白血球数や白血球分画は正常範囲内であったが，CRP のわずかな上昇と血小板増多が認められた．また，アルブミンはやや低値で，AST，ALT， γ -GTP，LDH は軽度上昇していた．

胸部単純 X 線 (Figure 3A)：両側下肺野に淡い浸潤影を認めた．

胸部 CT (Figure 3B)：両肺下葉背側優位に多発するすりガラス状陰影を認めた．

入院後経過：低酸素血症を伴わない軽症の肺炎例で 57 歳と高齢ではないものの，ファビピラビル 3600mg (第 2 病日からは 1600mg)，シクレソニド 800 μ g，クラリスロマイシン 400mg による薬物療法を開始した．第 2 病日には 37℃前後の微熱と関節痛は速やかに改善した．第 7 病日には CRP は陰性化し LAMP 法も陰性化した．第 11 病日には PCR 法で陰性と 2 回連続の陰性が確認

されたため、クラリスロマイシンは計 1 週間、ファビピラビルとシクレソニドは計 2 週間投与し、第 16 病日に退院となった(Figure 6).

考 察

2019 年末頃より中国武漢から流行が始まった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は急速に全世界に拡大し、2020 年 3 月 11 日には WHO がパンデミックと宣言するに至った。以後も本邦において流行が拡大したが、4 月 7 日に緊急事態宣言が 7 都府県に出され、4 月 16 日には全都道府県に拡大された後、新規感染者数のピークは過ぎ収束の兆しがみられている。しかし、今後は第 2 波、第 3 波の到来が予想されており、今回の流行で得られた知見を基礎に検査体制、診療体制、治療方法を再構築していく必要がある。

治療薬に関しては、5 月 7 日、本邦でレムデシビルが初めて承認されたが、まだ流通量が限られること、有効性や安全性に関する情報が限定的であることなどから^{1,2)}、中等症以上が対象となっている。そのため、現時点では、適応外として使用しているファビピラビル、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビル、トシリズマブなど既存の薬剤を試みる状況が続いている。

ファビピラビルは「他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症」に対し

て承認された RNA ポリメラーゼ阻害薬であり, Cai ら³⁾はロピナビル・リトナビル投与群と比較してウイルス消失時間の短縮ならびに胸部画像所見の改善効果を報告している. シクレソニドは気管支喘息を適応疾患とする吸入ステロイド薬であるが, Matsuyama ら⁴⁾が COVID-19 に対する抗ウイルス効作用を報告し, 岩渕ら⁵⁾がシクレソニド吸入のみで改善した 3 例を報告後, シクレソニド吸入単剤あるいは抗ウイルス薬との併用により改善した症例が報告されている. ファビピラビルとシクレソニド併用療法に関しては, 伊藤ら⁶⁾が症例を報告した後, この 2 剤にステロイドパルス療法やナファモスタット, カモスタットメシル酸塩を併用した症例が報告され^{7,8)}, いずれの症例も改善が得られている. ファビピラビルとシクレソニドがそれぞれ有する抗ウイルス作用の併用効果とシクレソニドの抗炎症作用が加わることで重症化の予防が期待されている. マクロライド系抗菌薬に関しては, 抗微生物活性以外に抗炎症作用や免疫調整作用を有することから, びまん性汎細気管支炎におけるマクロライド少量長期療法⁹⁾や重症市中肺炎に対する β -ラクタム薬との併用投与¹⁰⁾として使用されている. マクロライド系薬のウイルス感染症に対する効果としては, インフルエンザウイルス感染症に対して基礎的, 臨床的効果が多数報告され^{11,12)}, COVID-19 に対してもヒドロキシクロキノンとアジスロマイシンの併用によるウイルス量の減少効果が報告さ

れている¹³⁾。一方，多施設の後向きコホート研究ではヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用による院内死亡率の低下は認められないばかりか心停止のリスクが有意に高くなっていた¹⁴⁾。このように，現時点では COVID-19 に対するマクロライド系薬の効果に関しては一定の見解は得られていないが，二次性細菌性肺炎の予防効果に加えて，その免疫調整作用と抗炎症作用からサイトカインストームによる重症化の予防効果も期待できる可能性がある。

COVID-19 に対するマクロライド系薬の報告の多くはヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用であるが^{13,14)}，QT 延長や心臓死のリスクも同時に報告されていることから¹⁴⁾，今回，3 例の COVID-19 肺炎症例にファビピラビル，シクレソニド，クラリスロマイシンの併用療法を行った。経過はいずれも良好で有害事象もみられなかったため，この併用治療が COVID-19 の治療法の一つとなる可能性もあり，今後の症例の蓄積が待たれるところである。

日本感染症学会の COVID-19 に対する薬物治療の考え方第 3 版では，抗ウイルス薬の対象と投与開始のタイミングとして，60 歳以上あるいは糖尿病，心血管疾患，慢性肺疾患，悪性腫瘍などの基礎疾患を有する患者では継続的な酸素投与が必要となった段階，60 歳未満で基礎疾患を有さない患者では酸素投与と対症療法だけでは呼吸不全が悪化傾向となる段階で抗ウイルス薬の投

与を検討することとなっている¹⁵⁾。わが国ではインフルエンザ診療において、合併症のリスクを持たない症例においても重症化することが認められ、病初期の段階でそれを判断することは困難であることから、原則として早期診断、早期治療が推奨されている¹⁶⁾。その結果、海外と比べて重症化や入院の必要性の抑制につながってきた背景がある。新型コロナウイルス感染症においても若年者や基礎疾患を有さない患者でも重症化する症例はあり、急激に進行する症例も散見されるが病初期の段階でそれを予想することは困難である。加えて、インフルエンザよりも肺炎の発生頻度は高く、死亡率も0.7%～7%と高率で^{17,18)}、ワクチンは実用化されておらず集団免疫も獲得できていない無防備な状況である。確かに60歳未満の患者では肺炎を発症しても自然軽快する例も多いが¹⁹⁾、現時点で確立された治療法がないため、少なくとも肺炎症例においては年齢、基礎疾患の有無にかかわらず、早期に既存薬による積極的な治療を行うべきと考える。その結果、重症化を抑制できる症例があれば、人工呼吸器導入時の医療従事者への二次感染の危険性の減少、医療費の抑制にもつながっていくものと考ええる。

結 論

今回、3例のCOVID-19肺炎症例にファビピラビル、シクレソニド、

クラリスロマイシンの併用療法を行った。経過はいずれも良好で有害事象もみられなかったため、これが COVID-19 の治療法の一つとなる可能性もあり、今後の症例報告の蓄積と臨床研究による検証が待たれるところである。

文 献

- 1) Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al.
Compassionate use of remdesivir for patients with severe
Covid-19. N Engl J Med Apr 10 2020; DOI:10.1056/NEJM
or2007016.
- 2) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.
Remdesivir in adults with severe COVID-19:a randomized,
double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet
2020; 395: 1569-78.
- 3) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al.
Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An
open-label control study. Engineering March 18 2020; doi:
10.1016/j.eng.2020.03.007.
- 4) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M,
Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide
blocks coronavirus RNA replication by targeting viral
NSP15. bioRxiv March 12 2020; doi.org/10.1101/2020.03.
11.987016.
- 5) 岩渕 敬介, 吉江 浩一郎, 倉上 優一, 高橋 幸大, 加藤 佳央, 森
島 恒雄. 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．日本感染症学会ホームページ 2020 年 3 月 2 日公開．

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200513_5.pdf.

- 6) 伊藤圭馬，横山多佳子，小栗 梓，加藤千博，堀内 実，加藤宗博ら．早期のファビピラビル、シクレソニド投与にて重症化せず軽快に至った COVID-19 肺炎の 1 例．日本感染症学会ホームページ 2020 年 3 月 31 日公開．

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_2.pdf.

- 7) 太田宏樹，成澤恵理子，堀内昭宏，砂川昌隆，井田智則，岡田直也ら．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．日本感染症学会ホームページ 2020 年 4 月 30 日公開．

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200430.pdf.

- 8) 浅井信博，塩田有史，岸野孝昭，坂梨大輔，中村明子，小泉祐介ら．ファビピラビル、シクレソニド、カモスタットメシル酸塩の早期投与により呼吸不全への進行を回避した COVID-19 肺炎の 2 例．日本感染症学会ホームページ 2020 年 5 月 12 日公開．

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200512_13.pdf.

- 9) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M.
Improvement of survival in patients with diffuse
panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *AM J
Respir Critic Care Med* 1998; 57: 1829-32.
- 10) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C,
Annane D, Gamacho-Montero J, et al. Combination
antibiotic therapy with macrolides improves survival in
intubated patients with community-acquired
pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 612-20.
- 11) Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y, Kubo H, Asada M,
Yasuda H, et al. Clarithromycin inhibits type a seasonal
influenza virus infection in human airway epithelial cells.
J Pharmacol Exp Ther 2010; 333: 81-90.
- 12) Yatera K, Umeki K, Yamasaki K, Noguchi C, Ishimoto
H, Sakamoto N, et al. The additive effect of clarithromycin
on influenza A infection in the elderly patients and
patients with comorbid diseases. *Respir Investig* 2017; 55:
380-3.

- 13) 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 Antimicrobial Agents* Mar 20 2020; 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 14) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* May 11 2020; e208630. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- 15) 日本感染症学会． COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 3 版．日本感染症学会ホームページ 2020 年 5 月 14 日公開．http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200514.pdf.
- 16) 日本感染症学会インフルエンザ委員会． ～抗インフルエンザ薬の使用について～．日本感染症学会ホームページ 2019 年 10 月 24 日更新．
http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37.
- 17) Korean Society of Infectious Disease and Korea

Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 mortality cases of Coronavirus disease 2019 in the republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. J Korean Med Sci, 35(12):e132, 2020.

18) WHO Coronavirus disease(COVID-19) Dashboard.

<https://covid19.who.int/>.

19) 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;323: 1239-42.

Table 1. 血液検査所見(症例1)

Hematology		Biochemistry	
RBC	4.55X10 ⁶ /mm ³	T.Bil	0.5 mg/dl
Hb	13.9 g/dl	TP	7.1 g/dl
Plt	19.3X10 ⁴ /mm ³	Alb	3.8 g/dl
WBC	5100 /mm ³	ALP	150 U/l
Neu	63 %	γ-GTP	47 U/l
Lym	31 %	AST	51 U/l
Mono	6 %	ALT	57 U/l
Eo	0 %	LDH	292 U/l
Baso	0 %	BUN	9.3 mg/dl
		Cr	0.65 mg/dl
Serology		Na	144 mEq/l
CRP	2.20 mg/dl	K	3.2 mEq/l
		Cl	106 mEq/l
		BS	103 mg/dl
		HbA1c	6.4 %

Table 2. 血液検査所見(症例2)

Hematology		Biochemistry	
RBC	4.69X10 ⁶ /mm ³	T.Bil	0.6 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	TP	7.3 g/dl
Plt	35.0X10 ⁴ /mm ³	Alb	4.2 g/dl
WBC	6000 /mm ³	ALP	198 U/l
Neu	65 %	γ-GTP	34 U/l
Lym	28 %	AST	30 U/l
Mono	6 %	ALT	29 U/l
Eo	1 %	LDH	192 U/l
Baso	0 %	BUN	9.9 mg/dl
		Cr	0.86 mg/dl
Serology		Na	139 mEq/l
CRP	0.88 mg/dl	K	3.6 mEq/l
Procalcitonin	0.040 ng/ml	Cl	104 mEq/l
		BS	109 mg/dl
		HbA1c	6.2 %

Table 3. 血液検査所見(症例3)

Hematology		Biochemistry	
RBC	5.06×10 ⁶ /mm ³	T.Bil	0.5 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	TP	7.5 g/dl
Plt	39.3×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.8 g/dl
WBC	6400 /mm ³	ALP	175 U/l
Neu	64 %	γ-GTP	66 U/l
Lym	28 %	AST	49 U/l
Mono	7 %	ALT	45 U/l
Eo	1 %	LDH	324 U/l
Baso	0 %	BUN	10.2 mg/dl
Serology		Cr	1.07 mg/dl
CRP	0.17 mg/dl	Na	140 mEq/l
Procalcitonin	0.040 ng/ml	K	3.5 mEq/l
		Cl	103 mEq/l
		BS	112 mg/dl
		HbA1c	5.7 %

Figure 1. 胸部画像検査(症例1)

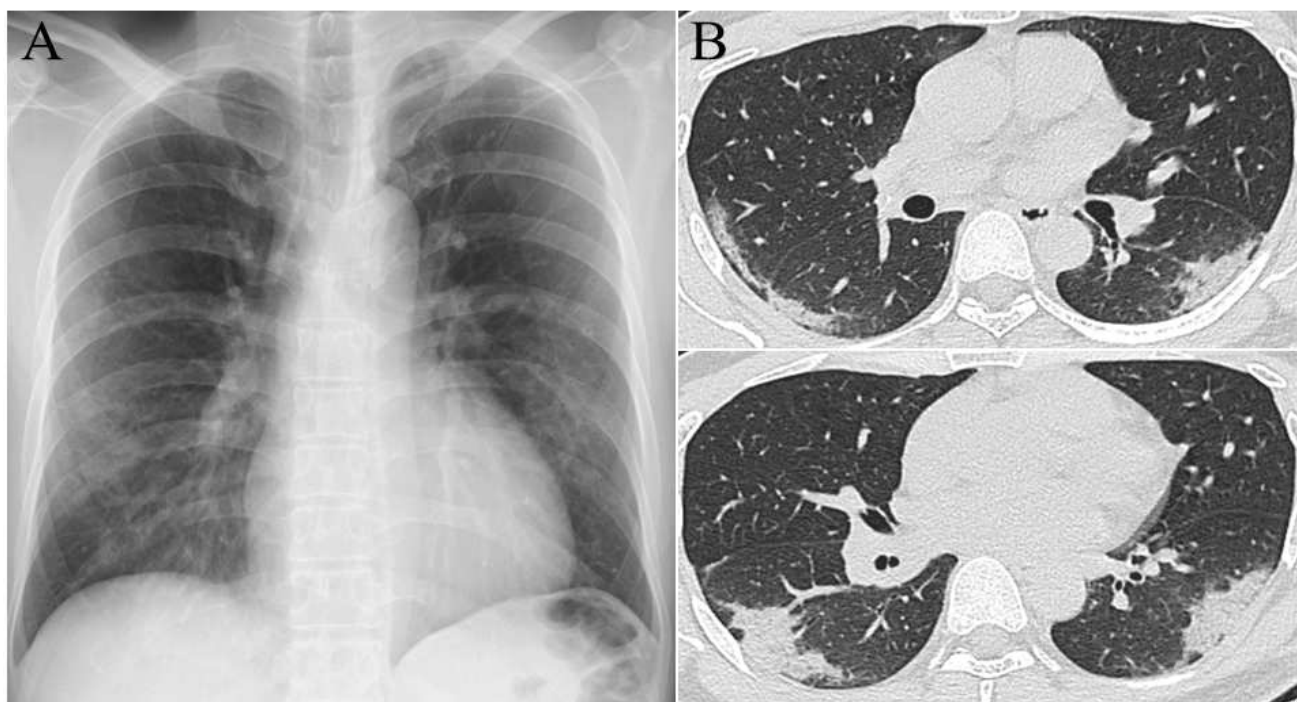


Figure 2. 胸部画像検査(症例2)

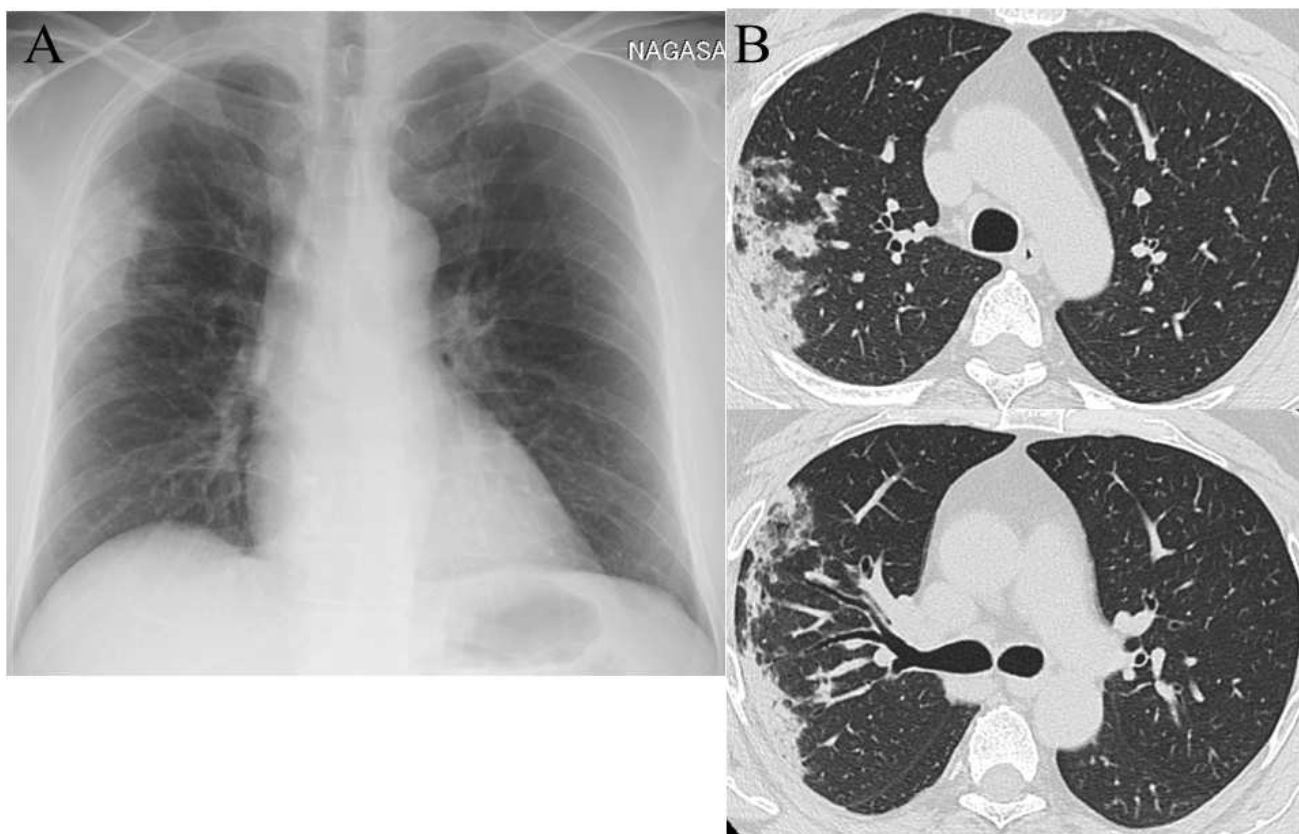


Figure 3. 胸部画像検査(症例3)

