

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併用の有用性について

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 呼吸器内科（第二内科）迎 寛

ヒドロキシクロロキンは免疫調節作用、抗炎症作用を有し、一般的には全身性エリテマトーデスなどの治療に用いられる薬剤だが、*in vitro* で SARS ウィルスに有効であったことが報告されており (1)、今回の COVID-19 症例に対し中国で使用され臨床的に効果があったことが報告された (2)。また、日本においても同薬剤が有効であったことが感染症学会ホームページの新型コロナウイルス感染症サイトに症例報告として掲載されている (3)(4)。

ヒドロキシクロロキンが有効な理由として、同薬剤が有する抗炎症作用によるものが推測されるが、同薬剤と類似した構造を持つ抗原虫薬のクロロキンが *in vitro* で SARS-CoV-2 に対し感染抑制作用を有することが示されており (5)、本薬剤も同様の作用を有している可能性がある。

前述の中国におけるヒドロキシクロロキンのCOVID-19に対する臨床的効果を受けて、フランスでCOVID-19患者 36 例に対して非盲検非ランダム化臨床試験が行われた (6)。その結果、ヒドロキシクロロキン投与群 (n=20) は非投与群 (n=16) と比較して組み入れ 6 日後のウイルス量が有意に低下していた (図 1)。

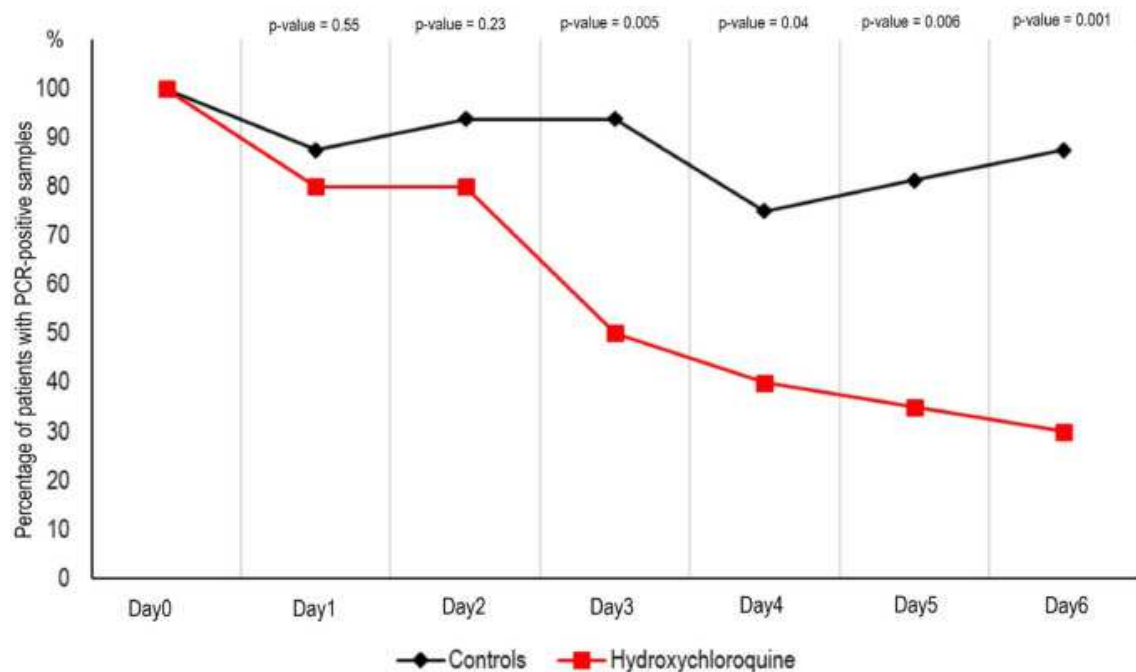


図1. ヒドロキシクロロキンで治療されたCOVID-19患者群および非投与COVID-19コントロール患者群における組み入れ 6 日後までの PCR (鼻咽頭サンプル) 陽性患者の割合。

また、ヒドロキシクロロキン投与群のうち、（細菌重複感染予防目的で）アジスロマイシンが投与された6例では、ヒドロキシクロロキン単独投与群よりもさらに顕著にウイルス量が低下していた（図2）。

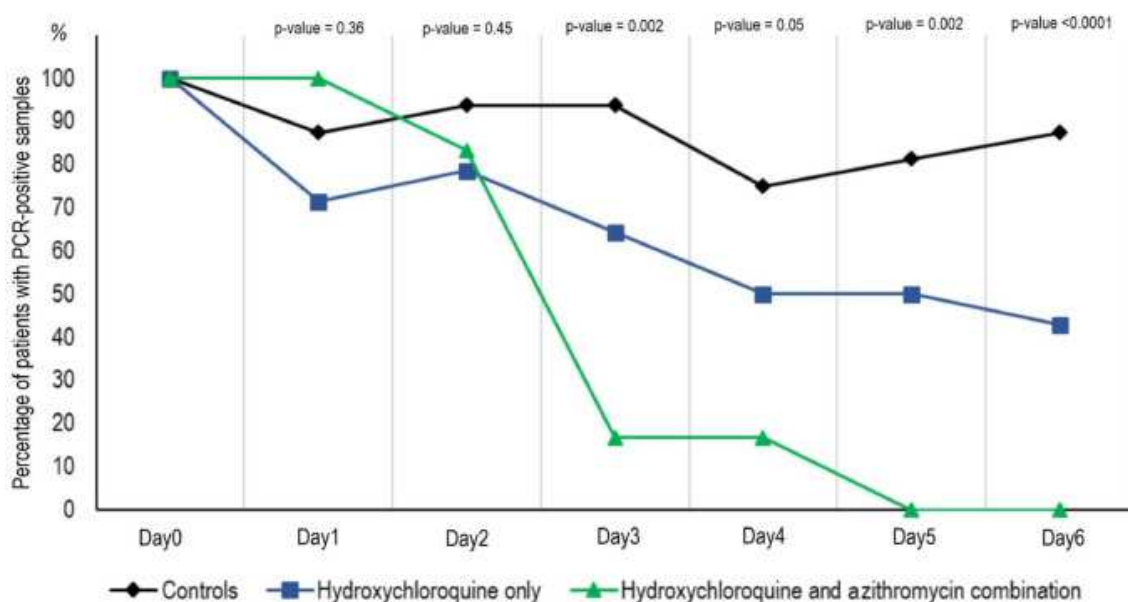


図 2. ヒドロキシクロロキンのみで治療されたCOVID-19患者群、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用で治療されたCOVID-19患者群、および非投与COVID-19コントロール患者群での組み入れ6日後までの PCR（鼻咽頭サンプル）陽性患者の割合。

マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンやクラリスロマイシンは従来より抗菌活性だけでなく抗炎症作用を有することが知られており、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 (7) や重症市中肺炎に対するβ-ラクタム系薬との併用投与 (8) が一般的に行われている。基礎的実験ではマクロライド系薬がインフルエンザウイルス感染を抑制することが報告されており (9) (10)、臨床的にもインフルエンザウイルス感染症に対して抗ウイルス薬との併用効果が報告されている (11) (12) (13)。また、COVID-19感染症の重症例では急速な呼吸状態の悪化で急性呼吸促拍症候群 (ARDS) を引き起こすことが報告されている (14)。マクロライド系抗菌薬は、ARDSに対して、あるいはARDSと同様のびまん性肺胞障害 (DAD) の病理所見を呈する特発性肺線維症急性増悪症例に対する効果も報告されている (15) (16)。

一方で、マクロライド系薬がインフルエンザA (H1N1) pdm09 感染症 (17) や、MERS-CoV 感染症 (18) に無効であったことも報告されており、マクロライド系薬のウイルス性呼吸器感染症に対する臨床的有用性については一定の見解は得られていない。COVID-19に対するマクロライド系薬の有用性について、単独での効果は不明であるが、今回の検討からはヒドロキシクロロキンのよう

な有効性の期待できる薬剤との併用薬として有用である可能性がある。今後、COVID-19症例において抗菌薬を使用する場合、マクロライド系薬の有効性について検討が必要と思われる。

参考文献

1. Biot C, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 49: 2845-2849, 2006.
2. Gao J, et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 14: 72-73, 2020.)
3. 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 .
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200312_5.pdf)、
4. COVID-19を来した血液透析患者に対してヒドロキシクロロキンを投与した一例 .
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310_2.pdf)。

5. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30: 269-271, 2020.
6. Gautret P, 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 (In Press, Journal Pre-proof).
7. Kudoh S, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Critic Care Med.* 57: 1829-1832, 1998.
8. Martin-Loeches I, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 36: 612-620, 2010.
9. Tran DH, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo).* 72: 759-768, 2019.

10. Yamaya M, et al. Clarithromycin inhibits type a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 333: 81-90, 2010.
11. Hung IFN, et al. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest* 151: 1069–1080, 2017.
12. Kakeya H, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One.* 9: e91293, 2014.
13. Yatera K, et al. The additive effect of clarithromycin on influenza A infection in the elderly patients and patients with comorbid diseases. *Respir Investig* 55: 380-383, 2017
14. Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061-1069, 2020

15. Kawamura K, et al. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents* 51: 918-924, 2018
16. Oda K, et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan. *BMC Pulm Med* 16: 91, 2016
17. Martin-Loeches I, et al. Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med* 39: 693–702, 2013.
18. Arabi YM, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis* 81: 184–190, 2019.