

症 例

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

Key word: COVID-19, ヒドロキシクロロキン

序 文

2019 年の年末に中国で原因不明の肺炎が報告され SARS-CoV-2 が原因と判明してから、2 カ月しか経過していないにもかかわらず、瞬く間に世界中へと広がり現在も感染者は増加している。本邦においても 2020 年 3 月 8 日 12 時時点では、COVID-19 は感染者 455 人、死者 6 人が存在し(クルーズ船を除く)、更にこの中に人工呼吸器を使用、あるいは集中治療室に入室している者が 27 人と報告されている。しかし、今のところ COVID-19 に対する確立した治療方法は存在しない。日本感染症学会からは 2020 年 2 月 26 日に抗ウイルス薬による治療の考え方(第 1 版)が提示され、ロピナビル・リトナビル(LPV/r)およびファビピラビルの 2 剤が治療薬に挙げられている。今回、経過中に LPV/r を投与したにも関わらず、治療反応性が乏しい 2 例を経験し、うち 1 例は人工呼吸管理を要する呼吸不全となった。新たな治療が必要と考えヒドロキシクロロキンの投与を行ったところ、2 例とも症状が改善したため報告する。

症 例

症例 1：69 歳、男性

主訴：呼吸不全、発熱

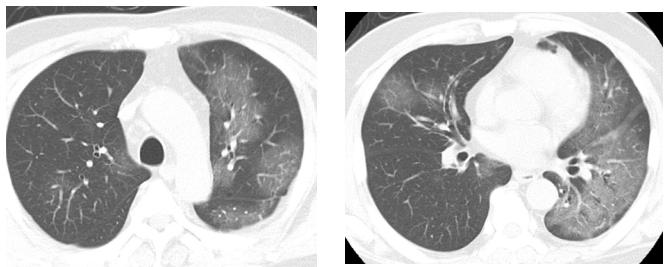
現病歴：A 病院入院 1 週間前に倦怠感を主訴に近医を受診し、感冒と診断され経過。観察していた。その後も 1 週間症状が持続したため再度近医を受診し、胸部レントゲンで肺炎像を認めたため、保健所を介して A 病院に紹介された。同日、喀痰 SARS-CoV-2 PCR 検査が行われ、COVID-19 と診断された。入院時の全身状態は良好だったが、胸部 CT で両肺(左優位)にすりガラス影が観察された(Fig.1)。入院翌日よりロピナビル・リトナビル(LPV/r)開始したが、入院 2 日目の胸部レントゲンで肺炎像が右肺にも広がり、急激な経過で呼吸不全となった。入院 3 日目に人工呼吸器管理となり、更に呼吸不全が進行し

た際、速やかに ECMO を導入することを念頭に B 病院へ同日転院搬送となった。

既往歴：高血圧症、2 型糖尿病

生活歴：喫煙歴 20 本×30 年(20～50 歳)

Fig.1 : A 病院入院時の胸部 CT



入院時現症：意識(鎮静中。挿管前は清明)、体温 39.5°C、血圧 144/56 mmHg、脈拍 77/分、呼吸数 20/分(自発呼吸)。人工呼吸器設定は SIMV mode、FiO₂ 0.7、PEEP 12 cmH₂O、PS 10 cmH₂O の状態で pO₂ 82.3 mmHg、P/F 比 117 であった。身体所見上、右下肺背側で coarse crackles を聴取した。腹部は膨満しており蠕動音は低下していた。

血液検査(Table 1)、画像検査(Fig.2,3)を示す。

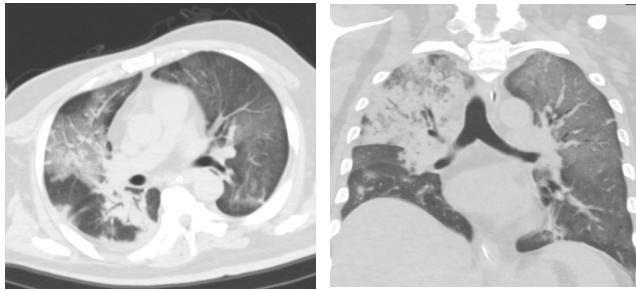
Table 1

Hematology		Biochemistry	
WBC	7,870 /μL	TP	5.2 g/dL
Neut	85.2 %	Alb	2.3 g/dL
Lym	8.2 %	BUN	22 mg/dL
Mo	4.4 %	Cre	1.37 mg/dL
Eo	0.0 %	AST	68 U/L
Baso	0.3 %	ALT	35 U/L
RBC	3.67 × 10 ⁶ /μL	T-Bil	1.9 mg/dL
Hb	11.2 g/dL	ALP	97 U/L
Ht	33.9 %	Na	137 mEq/L
Plt	157 × 10 ³ /μL	K	3.3 mEq/L
Coagulation		Cl	104 mEq/L
PT-INR	1.26 INR	CRP	21.92 mg/dL
APTT	34.9 sec		
FDP	5.4 μg/mL		

Fig.2 : B 病院入院時の胸部 X 線写真



Fig.3 : B 病院入院時の胸部 CT



入院後経過(Fig.6)

入院時, P/F 比 120 の呼吸不全を呈していた。ECMO を考慮する状態だったが、多診療科で協議し、まずは人工呼吸管理で対応し、ARDS に準じた肺保護戦略を行った。抗ウイルス治療として、①抗 HIV 薬(LPV/r) 1 回 2 錠(800/200mg)の継続に加え、②抗マラリア薬；ヒドロキシクロロキン 400mg 1 日 1 回 (SLE 治療薬としての用量) を開始した。第 2 病日 CT 検査を施行したが (Fig.3), 前医と比較して両肺のすりガラス影が増悪し右肺優位の肺炎像を生じていた。呼吸状態は改善なく、1 回換気量を抑制するため同日より筋弛緩薬を開始した。また、腎障害が進行し腎代替療法として CHDF を開始した(血液濾過器は第 2~7 病日は sepXiris®(バクスター社), 第 8 病日以降は UT フィルター®(ニプロ社)を選択した)。第 3 病日より酸素化能がやや改善し始め、第 4 病日には酸素化能が P/F 比 >200 まで改善し、PEEP を下げても酸素化の低下を認めなくなった。また、胸部 CT で右肺の肺炎像は改善した(Fig.4)。同日で筋弛緩薬は終了した。第 5 病日にはビリルビン値の上昇が続き LPV/r の副作用を考え中止した。その後も呼吸状態および画像所見は徐々に改善した(Fig.5)。呼吸状態が改善したため、第 9 病日にはヒドロキシクロロキンの内服を終了した。現在は、覚醒遅延が遷延し抜管時期を検討している。

経過中、第 3 病日と第 9 病日に喀痰の SARS-CoV-2 PCR 検査を施行したが、いずれも陽性であった。

Fig.4 : 第 4 病日の胸部 CT

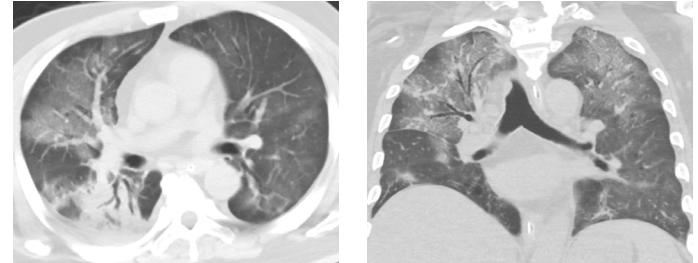


Fig.5 : 第 7 病日の胸部 CT

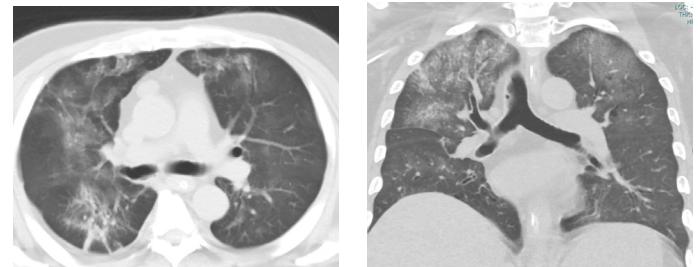


Fig 6



症例 2 : 66 歳、女性。症例 1 の妻。

主訴：発熱、倦怠感

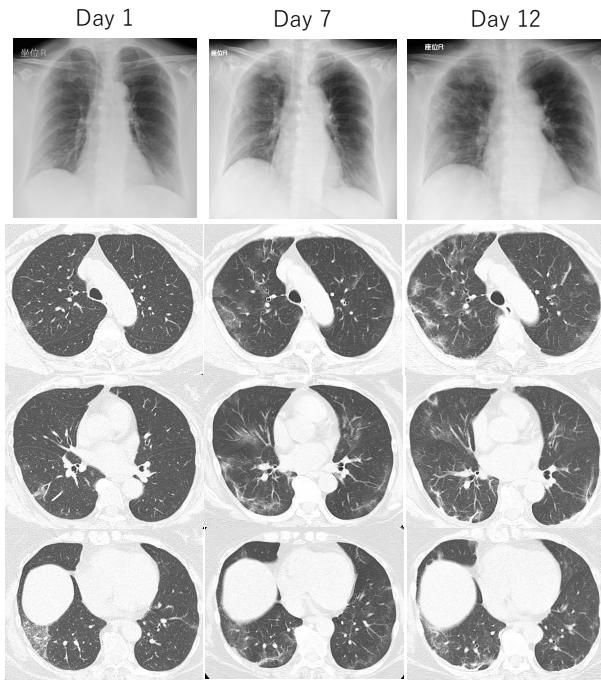
現病歴：入院 3 日前、悪寒と倦怠感が出現したため近医受診、感冒として対応された。3 日後、夫が COVID-19 と診断され、濃厚接触者として A 病院を受診した。SARS-CoV-2 PCR 検査の結果、COVID-19 と診断され入院した。

既往歴：なし

入院時現症：特記事項なし

画像検査：Fig.7

Fig.7 入院中の画像検査所見の経過



入院後経過(Fig.8)

入院時の全身状態は良好だったため、特に治療は行わず経過観察とした。第2病日までは発熱なく、経過良好だった。第3病日夜より38℃の発熱を認め、第4病日も発熱が持続していたため、血液培養を採取後にLVFX 500mgの内服を開始すると同時に、LPV/r 1回2錠(800/200mg)の内服を開始した。しかし、第5病日よりLPV/r 内服に伴うものと考えられる食思不振および水様性下痢が出現した。第6病日も消化器症状持続し、高熱に伴う全身の消耗も顕著であったため、LPV/r の内服は中止した。第7病日の胸部レントゲンでは右肺の透過性が低下し、胸部CTでは入院時認められたすりガラス影は消退傾向だったが、新規に両肺の斑状すりガラス影が多発し、肺炎像の悪化を認めた。採血所見でも炎症の上昇を認め、低酸素血症も出現したため酸素 1L/分の投与を開始した。そのため、新たな治療薬としてヒドロキシクロロキン 400mg 1日1回の内服を開始した。第9病日には解熱し、その後徐々に全身状態は改善した。画像所見では既報の通り、当初はすりガラス影を認めたが、徐々に浸潤影へと変化していった。第13および15病日に施行したSARS-CoV-2 PCRは陰性で、第16病日に退院した。

Fig.8



考 察

今回、LPV/r を早期に開始した後も症状が増悪したため、2症例ともヒドロキシクロロキンを開始した。ヒドロキシクロロキン開始後2日目より2症例とも症状が改善し始めており、ヒドロキシクロロキンが有効であった可能性が考えられた。抗マラリア薬であるリン酸クロロキンは中国国家卫生健康委員会より出されている新型コロナウイルス診療ガイドラインでは使用が推奨されている¹⁾が、本邦では生産されていない。しかし、同じ薬物動態を示すヒドロキシクロロキンは本邦でもSLEの治療薬として認可されており、中国では既にCOVID-19に対するリン酸クロロキンとヒドロキシクロロキンを比較した臨床試験が施行されている²⁾。リン酸クロロキンにおいては、100人以上の患者で肺炎像の改善、ウイルス排除率、有症状期間などで十分な差が得られたと報告がある²⁾。本薬はSLEに使用されているように抗炎症作用が知られた作用であるが、食胞内のpHを上昇させることや糖鎖付加を阻害することで、ウイルスの増殖を抑えることができる抗ウイルス作用も有すると考えられている²⁾⁵⁾。本薬の副作用は少ないが、一方でまれな重大副作用として網膜症が挙げられる。累積投与量が200g以上と長期使用する場合には危険性が考慮されるが、今回SLEに対する使用量でかつ短期間の使用に留まっておりCOVID-19に対して安全に使用が可能と考える。COVID-19の致死率については、最近の報告では1.4%と発症者の母数が増えるにつれ低下しているが³⁾、集中治療室に入室し人工呼吸管理を要するような重症例の28日以内の死亡率は61.5%と高く⁴⁾、ICU入室後死亡するまでの中央値も7日と短いこ

とから早期に有効な治療介入を行う事が必要と考える。ヒドロキシクロロキンは今回重症例においても症状改善に寄与した可能性があり、副作用もほとんどなく安全に使えるため本感染症に対して第一選択薬あるいは併用薬として考慮すべき薬剤と考える。今後COVID-19が本邦で増加することが懸念されため、治療の一助となる報告となれば幸いである。

文 献

- 1) 中国新型コロナウイルス診療ガイドライン（第6版）
(2020.2.18) (和訳)
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_haien_200302.pdf
- 2) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Feb 19. DOI: 10.5582/bst.2020.01047
- 3) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Corona Disease 2019 in China. *NEJM.* 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- 4) Yang X, Yu Y, Shu H, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 24. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 5) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang L, Xiao G, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro.* *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.