

# ファビピラビルを投与後に軽快した ARDS 合併 SARS-CoV-2 肺炎の 1 例

高橋 秀徳<sup>1)</sup>・岩崎 吉伸<sup>1)</sup>・渡邊 崇靖<sup>1)</sup>・一ノ瀬直樹<sup>2)</sup>・國東 博之<sup>3)</sup>・小田 智三<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 公立昭和病院呼吸器内科\*

<sup>2)</sup> 同 感染管理部

<sup>3)</sup> 結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科

受付日：2020 年 6 月 5 日 受理日：2020 年 9 月 3 日

症例は 60 歳男性。1 週間続く発熱，乾性咳嗽を主訴に受診。低酸素血症，胸部単純 CT で両側多発性に末梢側優位のすりガラス陰影と浸潤影を認めた。ポリメラーゼ連鎖反応検査が陽性と判明し SARS-CoV-2 肺炎と診断した。症状初発より 10 日経過しており，発熱と頻呼吸が持続し酸素需要が 8 時間で 3 L/分から 6 L/分へと増大する状態にあったが経口内服は可能でありファビピラビルを投与した。投与後 4 時間で呼吸不全はさらに悪化し最大 8 L/分の酸素投与を要し挿管・人工呼吸器管理も危惧されたが，酸素需要の増大と頻呼吸はそれ以上悪化することなく，投与 48 時間後から解熱傾向となり呼吸状態は快方に転じ酸素投与量も漸減した。投与 3 日後の胸部単純 CT ですりガラス陰影を伴う浸潤影と収縮性変化・気管支拡張像を認め，急性呼吸促拍症候群を合併したと考えられた。投与 7 日後には呼吸数は正常化し解熱したことから改善傾向と判断し他の薬剤による追加治療は行わずに経過をみた。計 14 日間でファビピラビルを終了し酸素投与も終了した。

本症例はファビピラビル投与後より進行性の呼吸不全の改善が得られたと考えられたことから，重症例かつ悪化状態にあっても本薬が有効となりうることを示唆する重要な 1 例と考え報告する。

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, viral pneumonia, favipiravir, acute respiratory distress syndrome

## はじめに

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症は中国武漢市で 2019 年 12 月以後報告され，本邦でも本ウイルスによる新規の肺炎患者の報告が相次いでなされてきている。本報告の投稿時点で特異的な治療は定まっていないが，抗インフルエンザ薬であるファビピラビルは RNA ポリメラーゼを阻害することでその増殖を抑制し<sup>1)</sup>，またインフルエンザのみならずエボラウイルスなどを含むすべての RNA ウイルスに対しても同様の活性を有することから新型コロナウイルスにも有効である可能性が期待されている<sup>2)</sup>。先日その臨床試験の報告が中国の武漢<sup>3)</sup>より

され，本邦でも第 III 相臨床試験 (JapicCTI-205238) として本薬による治療が試みられている。

武漢からの報告では，ファビピラビルは軽症例に対しては発熱や咳嗽といった症状を抑え，臨床的回復を期待できることが示された一方で，重症例への有効性は示されなかった。

今回，われわれは急性呼吸促拍症候群 (ARDS) を発症した致死的経過の最中にファビピラビルを投与し，結果として挿管・人工呼吸器管理を回避しえたと考えられる SARS-CoV-2 の 1 例を経験した。重症例かつ悪化状態にあっても本薬が有効となりうることを示唆する重要な 1 例と考え報告する。

\*東京都小平市花小金井 8-1-1

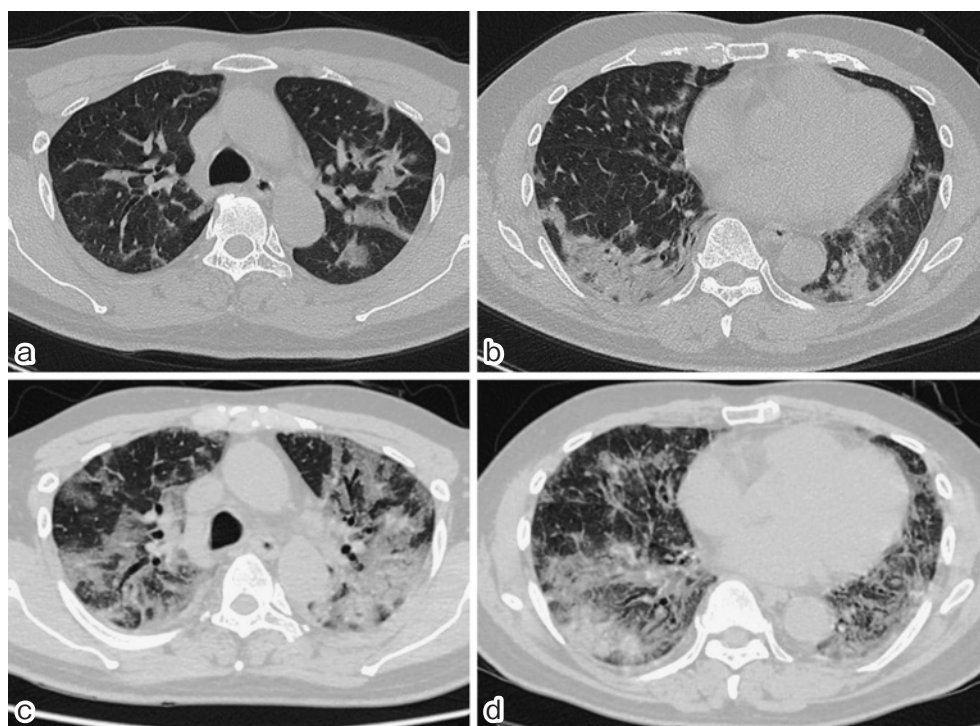


Fig. 1. CT scan at the time of diagnosis showed bilateral ground-glass opacities (1-a, b).  
Ct scan on the day 4 showed bilateral diffuse ground-glass opacities with bronchiectasis and pulmonary effusion (1-c, d).

## I. 症例

患者：60歳，男性。

現病歴：当院入院 21 日前～17 日前までの 5 日間、会社の旅行でスキー・温泉場に行った。他、職場以外への外出はしていない。10 日前、発熱、上気道炎症状があり A クリニックを受診、感冒薬を処方され経過観察となった。解熱せず乾性咳嗽、咳嗽時の胸痛も出現したため 3 日前、同クリニックを受診、胸部 XP で両側性肺炎像が認められ B 病院に緊急搬送された。39.0 度の発熱と SpO<sub>2</sub> 90% (室内気) と低酸素血症があり、胸部単純 CT で両側性に多発する浸潤影とすりガラス陰影 (Fig. 1a, b) から SARS-CoV-2 肺炎が疑われ即日入院した。2 日前に咽頭ぬぐい液が採取され、セフトリアキソン (CTRX) とレボフロキサシン (LVFX) が投与されたが前日に低酸素血症はさらに増悪し胸部 XP では陰影拡大が認められ、酸素投与 (2 L/分 鼻カヌー) が開始された。同日夜間に鼻咽頭ぬぐい液のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 検査 (リアルタイム RT-PCR 法, ロシュ・ダイアグノスティックス社) が陽性と判明し、SARS-CoV-2 肺炎と診断され翌日当院に転院した (=

day 1)。転院前の時点で呼吸状態は呼吸数 24/分、SpO<sub>2</sub> 96% (3 L/分 鼻カヌー) と、頻呼吸と酸素需要の増大を認めていた。転院は保健所を介して行ったが、搬送手段の選択を含めた転院搬送に時間がかかり、当院到着までに 8 時間が経過しており、その時点で呼吸数 30/分、SpO<sub>2</sub> 97% (6 L/分 簡易酸素マスク) と、呼吸状態の悪化がみられた。

既往歴：生来健康、常用薬なし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒は機会飲酒。独身。職業は事務職。海外渡航歴はない。

家族歴：特記なし。

転院時身体所見：意識 JCS I-1、体温 37.6 度、血圧 139/86 mmHg、脈拍 89/分、呼吸音 30/分、SpO<sub>2</sub> 97% (8 L/分 簡易酸素マスク)。

両肺びまん性に fine crackles を聴取する。心音整・雑音なし。腹部異常なし。四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

転院翌日の血液所見：RBC 425×10<sup>4</sup>/μL、Hb 14.4 g/dL、Ht 43.9%、WBC 4,600/μL、Neut 82.5%、Lym 10.8%、Plt 15.8×10<sup>4</sup>/μL。生化学所見：BUN 17.6 mg/dL、Cre 0.98 mg/dL、AST 80 U/L、ALT 54

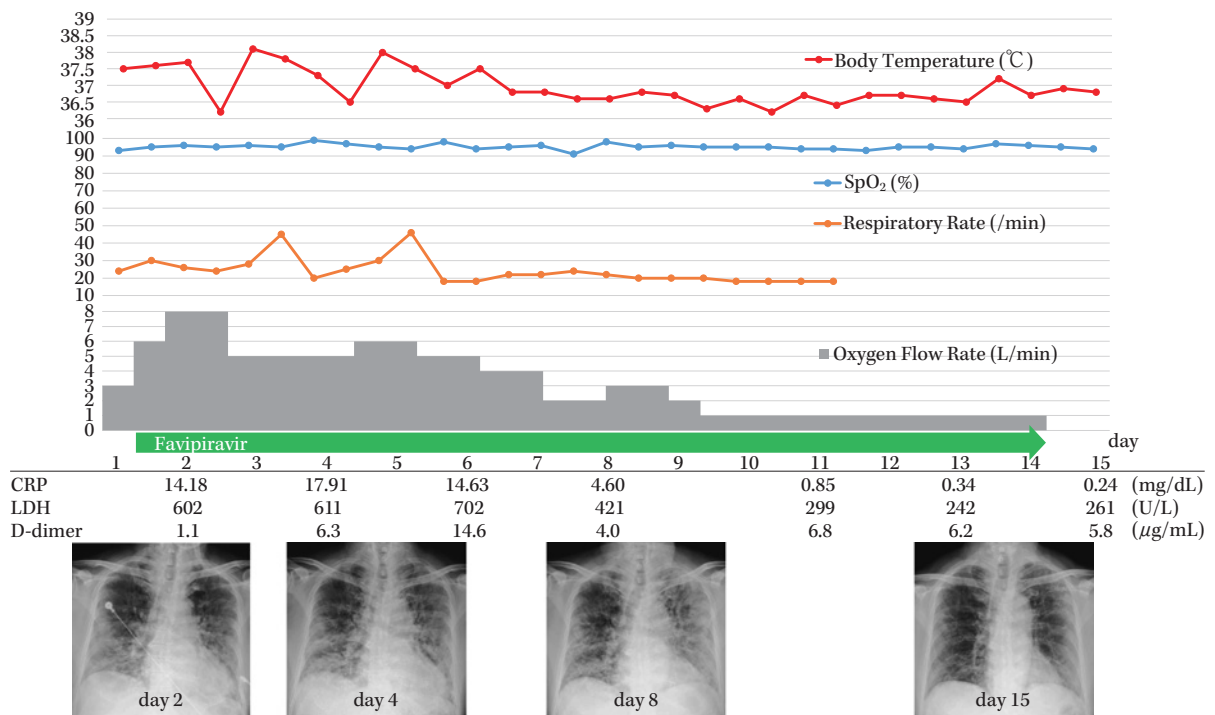


Fig. 2. Clinical course of the case.

After favipiravir dosage, fever alleviated and oxygen flow rate was tapered-off. Chest XP on the day 2 and 4 showed consolidation with reticular shadow progressed and then incompletely recovered on the day 8 and 15.

U/L, LDH 602 U/L, Na 138 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 101 mEq/L, CRP 14.18 mg/dL, FDP 5.7  $\mu\text{g/mL}$ , D-dimer 1.1  $\mu\text{g/mL}$ .

転院後経過：転院までの8時間の間で呼吸状態は増悪傾向と考えられた。経口での内服が可能であったことから、患者より同意を取得し、ただちにファビピラビルを、初日は1,800 mgを1日2回、2～14日目は800 mgを1日2回、開始した。投与4時間後には8 L/分のリザーバー付き酸素マスクを必要とし、それ以上増悪した場合には挿管・人工呼吸器管理の適応と判断した。しかし酸素需要の増大と頻呼吸はそれ以上悪化することなく、day 3から呼吸状態は快方に転じ酸素投与量も漸減を開始した。画像所見は、day 2～4にかけて胸部XP上ですりガラス陰影が全肺野に拡大していた。Day 4に撮像した胸部単純CT (Fig. 1c, d) では両側に微量胸水の出現、縦隔リンパ節腫大、すりガラス陰影を伴う浸潤影と収縮性変化・気管支拡張像を認め、経過中にARDSを発症したものと考えられた。採血上、CRPはday 4に17.91 mg/dLと上昇し、day 6に14.63 mg/dLと減少し以後は単調減少した。D-dimer

はday 6に14.6  $\mu\text{g/mL}$ と最大値を認め、その後は4～6  $\mu\text{g/mL}$ 前後で推移し陰転化しなかった。Day 6～7に呼吸数が正常化し解熱したことから、臨床上改善傾向と判断しステロイドや抗ウイルス薬など他の追加治療は行わずに経過をみた。胸部XP上、day 8にかけて浸潤影は濃度を増していき、day 15にかけて消退した。ファビピラビルの投与は14日間で完遂し、呼吸状態が落ち着いていることを確認し、day 15に酸素投与を中止した (Fig. 2)。

PCR検査はday 8, 13, 20に陽性、day 25, 27に陰性を示し、day 29に自宅退院した。なお、保健所の調査にて本症例は感染経路不明の孤発例と報告された。

## II. 考察

今回、われわれは呼吸状態が時間単位の悪化を認める最中にファビピラビルを投与し、軽快を得たARDS合併SARS-CoV-2の1例を経験した。

SARS-CoV-2の曝露から発症までの期間は2.2～11.5日(中央値5.1日)と報告され<sup>4)</sup>、本症例がスキー・温泉旅行で感染したとすると発症までの期間は7～11日間となり合致する。本症例が急速な呼吸

不全を呈したのは発症から 10 日後である。SARS-CoV-2 における上気道のウイルス量は発症から 10 日後にピークとなり<sup>5)</sup>その後通常は快方に向かうが、発症から 8~12 日<sup>6)</sup>の時期に ARDS を合併し致死的経過をたどる例<sup>7,8)</sup>が報告されている。ベルリン定義<sup>9)</sup>による ARDS の発症時期は「原因病態や新たな呼吸器症状出現から 1 週間以内」とされ、SARS-CoV-2 による ARDS はやや遅い。また障害の部位は肺胞上皮が中心で、肺コンプライアンスが保たれることなど、従来の ARDS とは異なる病態が示唆されている<sup>6)</sup>。

本症例は経過より発症後 10~12 日の時点で SARS-CoV-2 による ARDS を合併した例と考えられるが、ファビピラビル投与を契機に解熱と CRP の低下、呼吸状態の改善が得られ快方に向かったと考えられた。これはファビピラビル投与後に炎症性サイトカイン (IL-6) の減少と、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比の改善が認められるという Yamamura らの報告<sup>10)</sup>と合致する。本症例において呼吸状態の急激な悪化とその後の改善は胸部画像の変化と完全に一致しておらず、他の病態の関与も疑われた。

SARS-CoV-2 によるサイトカインストームは ARDS を引き起こすだけでなく<sup>11)</sup>、肺の微小血管内における血栓症を惹起することで低酸素血症に関与するとの報告がある<sup>12)</sup>。本症例では D-dimer が最大 14.6 μg/mL と顕著な上昇を認めたが、SARS-CoV-2 による ARDS での D-dimer 値の上昇はそれ以外の ARDS に比し低値 (2.27 μg/mL vs. 4.30 μg/mL) に留まることが多く<sup>13)</sup>、D-dimer が 2.5 μg/mL より高値では血栓症の合併が疑われるとされる<sup>14)</sup>。本症例では感染管理上、エコーや造影 CT を用いた血栓の検索を行えず、肺塞栓症は否定できなかった。しかし、抗凝固治療を行わずに低酸素血症は軽快を認めており粗大な塞栓子によるものではなかった可能性が高く、肺の微小血管内における血栓症が時間単位の呼吸状態の変化に関与していた可能性が考えられる。

本症例では PCR 陰転化まで 25 日間と長期間を要しており、例えば重症進行例に認められる SARS-CoV-2 によるウイルス血症とそれに伴う大量のサイトカイン産生<sup>15)</sup>が起きていた可能性がある。ファビピラビルの作用機序はウイルスにおける RNA ポリメラーゼの阻害であり<sup>1)</sup>、ウイルス量の低減をと

してサイトカイン産生の減少、そして血栓形成と SARS-CoV-2 特有である ARDS<sup>6)</sup>進行の抑制を担ったことで、呼吸状態が維持改善された可能性を考えている。

また、挿管・人工呼吸器管理となった症例に対するファビピラビルの投与は、吸収の低下や薬物相互作用により血中濃度が上がらず効果が減弱される可能性が薬物動態試験で示唆されており<sup>16)</sup>、本症例のように経口可能だが病態の急速な悪化が懸念される症例においては挿管・人工呼吸器管理となる前に本薬の投与をただちに開始すべきと考える。

本報告は呼吸不全を呈し悪化状態にある症例に対しても本薬が有効となりうることを示唆する重要な 1 例と考え報告した。重症例が人工呼吸器や ECMO を必要とする重篤な状態に移行するのを抑えることができるのであれば臨床上の意義は大きい。たとえ悪化状態にあっても本薬による治療は試みるべきと考えられることから、今後の症例の蓄積が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Furuta Y, Gowen B B, Takahashi K, Shiraki K, Smee D F, Barnard D L: Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100: 446-54
- 2) Shiraki K, Daikoku T: Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 209: 107512
- 3) Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020 [Epub ahead of print]
- 4) Lauer S A, Grantz K H, Bi Q, Jones F K, Zheng Q, Meredith H R, et al: The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577-82
- 5) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al: SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177-9
- 6) Li X, Ma X: Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020; 24: 198
- 7) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506
- 8) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al: Clinical course and outcomes of critically ill pa-

- tients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475-81
- 9) The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33
  - 10) Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S: Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care* 2020; 24: 413
  - 11) McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C: The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537
  - 12) McGonagle D, O'Donnell J S, Sharif K, Emery P, Bridgewood C: Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e437-45
  - 13) Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al: High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-98
  - 14) Lax S F, Skok K, Zechner P, Kessler H H, Kaufmann N, Koelblinger C, et al: Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020; 173: 350-61
  - 15) Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al: Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020 [Epub ahead of print]
  - 16) Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al: Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci* 2020; 13: 880-5

## A case of SARS-CoV-2 pneumonia complicated with acute respiratory distress syndrome treated with favipiravir

Hidenori Takahashi<sup>1)</sup>, Yoshinobu Iwasaki<sup>1)</sup>, Takayasu Watanabe<sup>1)</sup>,  
Naoki Ichinose<sup>2)</sup>, Hiroyuki Kokutou<sup>3)</sup> and Toshimi Oda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Pulmonary Medicine, Showa General Hospital, 8-1-1 Hanakoganei, Kodaira, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Infectious Control, Showa General Hospital

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine, Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

A 60-year-old man was admitted to our hospital after a 7-day history of increasing fever and dry cough. Computed tomography (CT) revealed bilateral ground-glass opacities, resulting in a suspicion of coronavirus disease pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Nine days after symptom onset, the patient tested positive for SARS-CoV-2 based on a reverse transcription-polymerase chain reaction test.

The next day, the condition of the patient deteriorated; he had fever and tachypnea with worsening respiratory conditions by the hour, and the oxygen flow rate was increased from 3 L/min to 6 L/min in 8 hours.

However, favipiravir was promptly administered because the patient's respiratory conditions were worsening each hour, and 4 hours later, he needed a maximum oxygen flow rate of 8 L/min.

Tracheal intubation was also considered in case the oxygen flow rate was increased, but it was not needed. Approximately 48 hours after administration, the patient's fever began to alleviate, and the oxygen dosage was tapered.

Three days after administration, CT revealed bilateral diffuse ground-glass opacities with bronchiectasis, suggesting a diagnosis of acute respiratory distress syndrome.

The patient's fever and tachypnea normalized within a week; therefore, we inferred that 14-day favipiravir monotherapy was sufficiently good.

Based on our study, we recommend that favipiravir should be considered for treating SARS-CoV-2 pneumonia, which could stop disease progression and avoid intubation even if the patient is in a severe and deteriorating condition.