

COVID-19 の 治 療 経 験

—イベルメクチンの有用性—

城 崎 洋^① 向 野 賢 治^③
池 田 泰 治^② 上 野 高 史^④

はじめに

COVID-19は、コロナウイルス(SARS-Cov-2)による感染症で、2019年12月に中国湖北省武漢市の原因不明の肺炎の集団から始まり、世界的な大流行に至っている¹⁾。我が国においてもその蔓延は社会経済に悪影響をもたらしている。約8割は軽症で経過し治癒する例が多いとされている一方、重症例は死亡リスクが高く臓器(特に肺)に不可逆性の臓器障害を残すことが多い。現時点では我が国で承認されている抗ウイルス薬はレムデシビルのみであるが、ファビピラビル、イベルメクチンなども治療薬として有用性が期待されており、適応外使用薬となっている¹⁾。また抗炎症薬としてデキサメサゾン、バリシチニブが承認されており、トシリズマブが適応外使用薬とされている¹⁾。

イベルメクチンは北里大学の太田智教授が発見開発した抗寄生虫薬であるが、抗SARS-cov-2作用が認められ、世界でCOVID-19に対する臨床試験が実施されている²⁾。

今回、我々はCOVID-19の中等症の3例に対し、イベルメクチン(商品名ストロメクトール)、プレドニゾン(商品名プレドニン)、トシリズマブ(商品名アクテムラ)による治療を経験し、示唆に富む知見を得た。3症例の概要を提示し、若干の考察を加えて報告する。

I. 症 例 1 (中等症Ⅱ)

40歳代、男性。第8病日に39℃台の熱発あり。第11病日にホテルにての療養を開始した。その後も解熱しないため第13病日に当院に搬送され入院した。

入院時現症

体温38.2℃、SpO₂:96%、軽労作で88%まで低

社会医療法人喜悦会那珂川病院 ①救急部 ②外科
社会医療法人大成会福岡記念病院
③感染制御部 ④循環器内科

下。意識清明で咳嗽が時々であるが呼吸困難感はない。酸素投与を鼻カニューラ1L/分でSpO₂:96%。

採血結果:CRP 2.99mg/dl、白血球3,600/ μ L(好中球64.3%、リンパ球26.8%)、血小板数15.7万/ μ L、PT 12.2秒、APTT 32.7秒、IL-6:18.1pg/ml

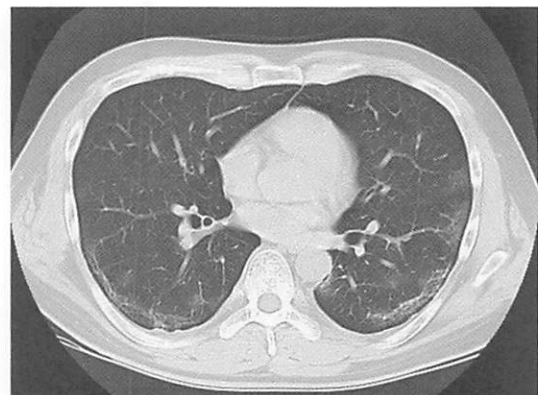
肺CT所見:両側中肺野胸壁側末梢の小範囲ながら明瞭なスリガラス様陰影を認める(図1)。

入院後の治療と臨床経過

呼吸苦はないが、ルームエアでSpO₂:93%以下に低下、体位によっては90%以下になることがあったため酸素投与を鼻カニューラ1L/分で開始した。

入院後、第13病日(day 1)から1)ストロメクトール3mg錠5錠、1×、2)プレドニン5mg錠8錠、1×を5日間経口投薬した。第14病日からツムラ2番(葛根湯加川芎辛夷)6包、3×、3日間経口投与した。プレドニンは第18病日から漸減し終了した。

体温は第16病日に37℃台に、第17病日に36℃台



両側下葉背側胸膜下より内側に向かう線状・帯状陰影やスリガラス様陰影を認める。

図1 症例1の肺CT画像(第13病日)

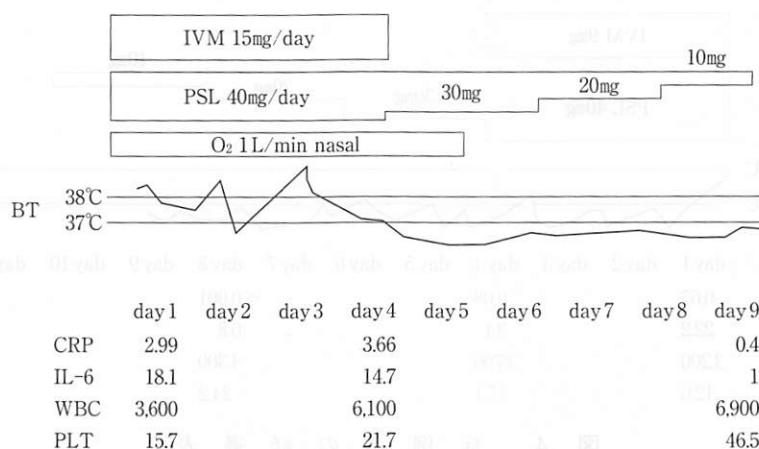


図 2 症例 1 の経過表

に下降し平熱となった。SpO₂は第18病日まで鼻カニューラ1L/分で97%~98%で推移していたが、第19病日にはルームエアで97%~98%と正常化した。

厚生労働省退院基準を満たし、第22病日に退院した(図2)。

II. 症例 2 (中等症 I)

50歳代、女性、同居の家族がCOVID-19陽性の診断を受けたのち、患者も38℃台の熱発あり同日PCR検査で陽性であった。第2病日からホテル療養となり、入所時から両鼠径部痛、臀部痛があったが、第3病日から左胸部痛が出現・持続・増強した。また、嘔気強く食事・水分が十分摂れない状態に成ったため、入院加療が必要と判断され第7病日(day1)に当院に搬送され入院した。

入院時現症

体温36.6℃, SpO₂: 97% (ルームエア), 血圧: 93/65mmHg, 心拍数: 68/分, 呼吸数: 24回/分

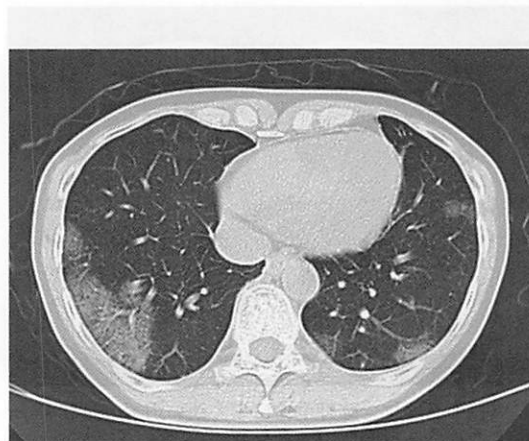
入院時検査所見

血液検査: 白血球数3,200/ μ L (好中球73.8%, リンパ球21.2%), 血小板12万/ μ L, PT 11.8秒, CRP: 0.67mg/dl, IL-6: 22.2pg/ml

肺のCT所見: 両側下肺野の背側末梢を中心にすりガラス様陰影あり(図3)。

入院後の治療と臨床経過

第7病日(day1)から1)ストロメクトール3mg錠3錠, 1 \times , 2)プレドニン5mg錠8錠, 1 \times を4日間経口投薬した。第8病日からツムラ2番(葛根湯加川芎辛夷)3包, 3 \times , 3日間経口投与した。プレドニンは漸減し第14病日で投与終了した。第8病日から解熱剤を使用せず熱発はなかった。



両側肺胸膜直下に非区域性分布の斑状すりガラス様陰影の多発が認められる。

図 3 症例 2 の肺 CT 画像 (第 7 病日)

第11病日に厚生労働省退院基準を満たし、家族の都合に合わせ、後日、自宅へ退院した(図4)。

III. 症例 3 (中等症 II)

40歳代、男性。37℃台の熱発と咽頭部の違和感あり医療機関を受診しCOVID-19のPCR検査で陽性診断を受けた。その後も38℃台の発熱が続いたため、第2病日からホテル療養開始した。以降も38℃台の熱発・咳が続いたため、重篤化が懸念されたため第5病日に当院に搬送され入院した。

入院時現症

第2病日から咳と38℃台の熱発が続いており、アセトアミノフェン(商品名カロナール)服用にて解熱はするが、咳は続いている。

入院時検査所見

白血球数3,100/ μ L (好中球61.8%, リンパ球

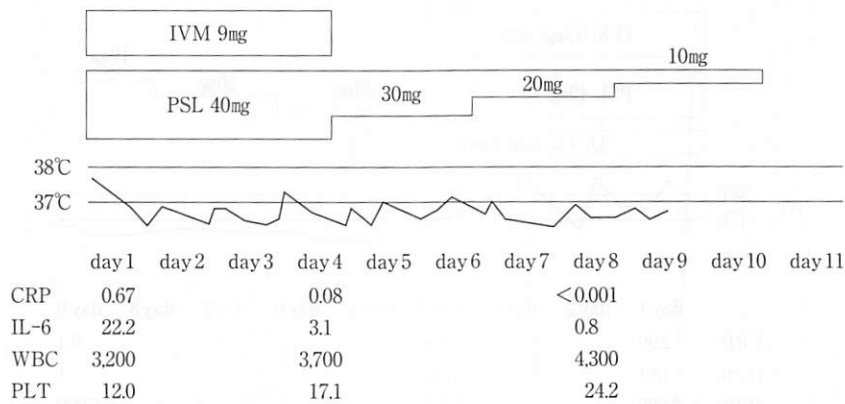
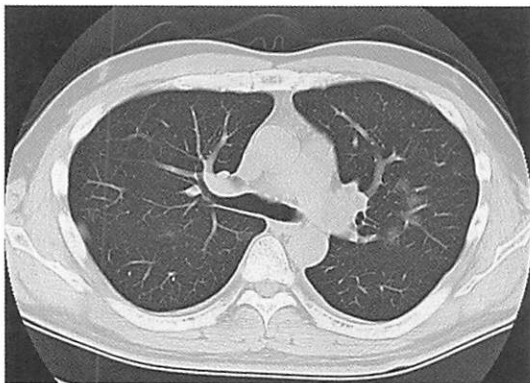
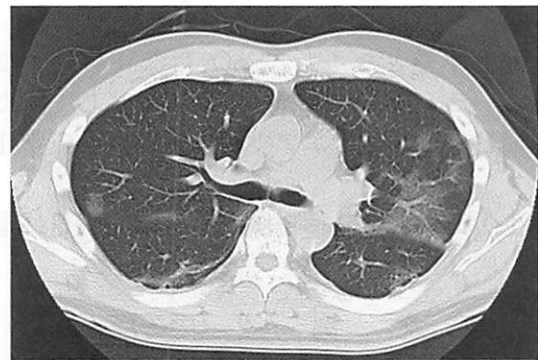


図 4 症例 2 の経過表



両側下葉優位で肺野全体にごく淡い円形・斑状のすりガラス様陰影の散在を認める。

図 5 症例 3 の肺 CT 画像 (第 5 病日)



第 5 病日に見られた斑状すりガラス様陰影が、より明瞭になり拡大している。

図 6 症例 3 の肺 CT 画像 (第 9 病日)

30.9%), PT 10.4秒, 尿細菌(-), CRP: 0.22mg/dl, IL-6: 1.1pg/ml

肺 CT: 左中肺野の比較的肺門側にすりガラス様陰影有り, 右中肺野の葉間胸膜側の末梢肺野にすりガラス状陰影を認めた (図 5)。

入院後の治療と臨床経過

入院時ルームエアで SpO₂: 90%と低下しており, 酸素を鼻カニューラ 1L/分で投与した。投薬は第 5 病日 (day 1) から 1) ストロメクトール 3mg錠 3錠, 1×, 2) プレドニン 5mg錠 8錠, 1×, 3) 第 8 病日 (第 2 入院日) からツムラ 2 番 (葛根湯加川芎辛夷) 6包, 3×を 5 日間経口投薬した。プレドニンは漸減せず飲みきり終了とした。

第 9 病日になっても治療に反応せず 38℃ 台の熱発が続いた。

病状を確認する目的で第 9 病日に採血検査・肺 CT 検査を実施したところ, 肺 CT 検査にて第 5 病日 (day 1) には不明瞭であった肺病変が明確になり (図 6), CRP, LDH, γGTP が徐々に上

昇してきていた。

発症からの日数を考慮するとウイルスは既に体内から排出されており, 熱発は免疫暴走状態 (サイトカイン・ストーム) の兆候であると考え, 同日, ストロメクトールの投与を一旦中止し, トシリズマブ (商品名: アクテムラ) 400mg を投与した。その夕刻から解熱傾向となり, 翌第 10 病日には自然平熱となったが, 再度 SpO₂ が 91% 以下に低下したため鼻カニューラにて 0.5~1.0L/分で酸素投与を開始した。

その後再燃なく, 第 15 病日の午前中に採血検査・CT 検査を実施した結果, 増悪なく臨床症状と合わせて厚生労働省退院基準を満たし, 第 15 病日の午後に自宅へ退院した (図 7)。

IV. 考 察

今回, 我々は比較的短期間に COVID-19 の中等症の 3 例を経験した。いずれも発症後 5 日から 8 日で, まだ体内に SARS-Cov-2 が残存しているこ

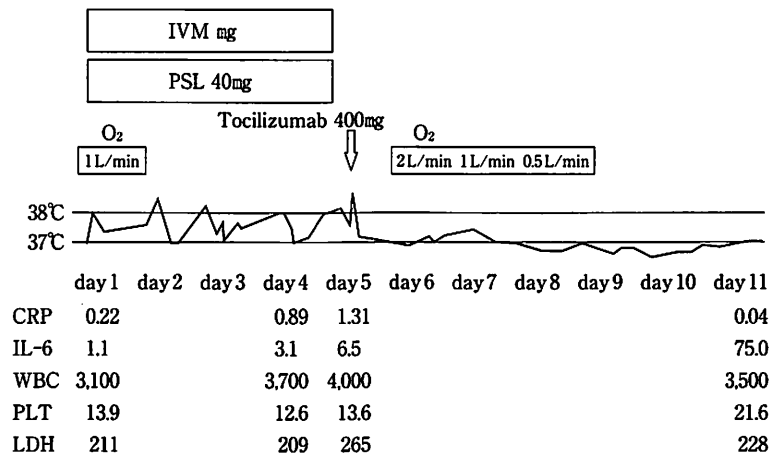
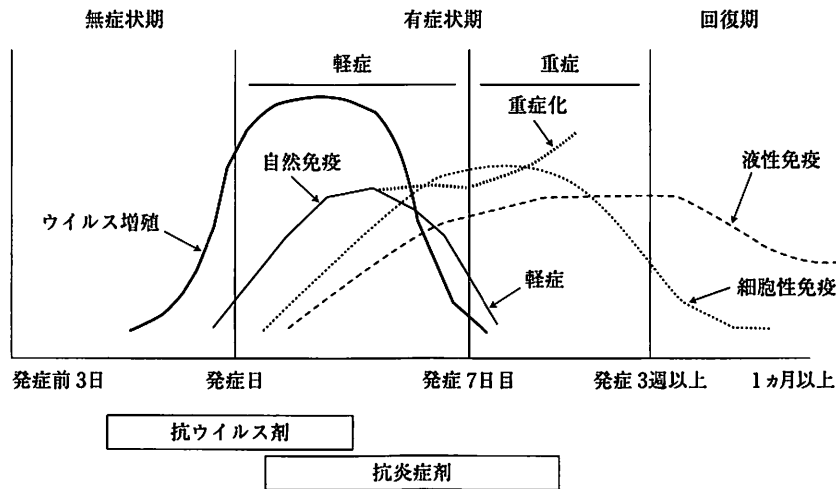


図 7 症例 3 の経過表



文献3)より。一部改変。

図 8 COVID-19 臨床経過 3 つの phase

とが推定された (図 8)³⁾ ため入院直後からイベルメクチンを抗ウイルス薬として投与した。2例目は、酸素需要がなくステロイド投与は必要なかったかもしれないが¹⁾、頻呼吸と胸痛があり、著明な肺炎を認めたために、ステロイド投与開始した。3例目は第9病日まで39℃台の発熱が持続し、第5病日には正常値(4 pg/ml以下)であった血中のIL-6が、第8病日には正常値ながら上昇傾向にあり、サイトカインストーム状態への移行が疑われ、トシリズマブを投与したところ、直後から熱発は抑えられ、第9病日以降は平熱になった。

今回の治療経験を通して分かったことは、COVID-19の病態は時間的に2層性(2フェース)であり、フェース1がSARS-Cov-2増殖期(発症

からおおよそ9日目まで)、フェース2がサイトカインストーム期(発症直後から準備状態にあると思われる)であり、その病態に応じて、ウイルス増殖期にはイベルメクチン等の抗ウイルス薬(+ステロイド)を、サイトカインストーム期にはトシリズマブ等の抗IL-6抗体薬や免疫抑制剤(+抗血小板薬)の投与を臨機応変に行うことが必要であり、何よりも発症初期の治療が的確に行われれば、インフルエンザ同様、重症化しないと考えられる。同様の構造のRANウイルスが原因のインフルエンザにおいて、成分中の麻黄がそのエフェドリン効果によってサイトカインストームを防止するという根拠(メーカー推奨)に基づき、今回、全例にツムラ2番(葛根湯加川芎辛夷)を投与したがその効果に関しては、今後の更なる症

例の集積・検証が必要であろう。

サイトカインストーム期への移行を示唆する重症化のマーカーとしてはCRP, フェリチン, Dダイマー, LDH, KL-6 などがあるが¹⁾, 今回の経験では, 特に炎症性サイトカインである血中IL-6 値の測定(2021年1月1日付で保険適用)とその推移の観察が治療上の判断に有用であった⁴⁾。

イベルメクチンは経口剤であり, 抗ウイルス薬として自宅療養・ホテル療養者に対して発症の早期に投与すれば, 有効例も一定数あると考えられる。臨床試験が進み, 早期の国内承認が望まれるところである。

結 語

COVID-19 の中等症3例の治療経験を通じて, その病期に応じた的確な治療を行うことで, 重症

化を防止しながら治癒せしめることが可能であることが分かった。さらに, 重症化の原因となるサイトカインストームへの移行時期の予測は血中IL-6 値などの重症化マーカーの推移を観察することによって可能であることが分かった。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第5版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf>
- 2) 八木澤守正, Foster, P. J., 花木秀明, 大村智: イベルメクチンの COVID-19 に対する臨床試験の世界的動向. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 74-1: 1-43, 2021.
- 3) Subbarao, K., Mahanty, S.: Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19, Immunity 52, June 16, 905-909, 2020.
- 4) 橋詰美里, 大杉義征: IL-6 の多様な作用, 自己免疫性疾患および炎症性疾患における IL-6 の意義. 日薬理誌, 144: 172-177, 2014.