

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1例

¹⁾ 国立病院機構福岡東医療センター感染症内科, ²⁾ 国立病院機構九州医療センター感染症内科,
³⁾ 九州大学病院グローバル感染症センター

南 順也¹⁾ 肥山 和俊¹⁾ 長崎 洋司²⁾ 下野 信行³⁾

(令和2年5月4日受付)

(令和2年5月12日受理)

Key words: COVID-19, hemodialysis, hydroxychloroquine

序 文

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を来した1例を報告する。本症例は血液透析患者であり、透析管理可能な感染症指定医療機関として当院へ転院搬送された。転院するまで肺炎は増悪の一途を辿っていたが、入院後にヒドロキシクロロキン硫酸塩 (商品名: プラケニル) を開始したところ、病状は大きく好転した。ヒドロキシクロロキン投与にて治療された症例は現時点 (2020年3月6日時点) では少ない上に、COVID-19 を来した透析患者の症例報告は国内ではまだ存在しないため、貴重な症例と考えここに報告する。尚、今回の症例報告に当たっては患者本人ならびに家族の同意を得た。

症 例

【症例】60代 男性 日本人

【主訴】発熱, 咳嗽, 呼吸困難

【既往歴】糖尿病性腎症にて血液透析中 (2017年~), 続発性副甲状腺機能亢進症, 高リン血症, 高血圧症, 2型糖尿病

【内服歴】エボカルセト, 炭酸ランタン水和物, アムロジピンベシル酸塩, カルベジロール, リナグリプチン, ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース

【飲酒歴】なし

【喫煙歴】1日40本 (20~69歳)

【アレルギー歴】なし

【海外渡航歴】なし

【現病歴】タクシー運転手であり外国人と接することはあるが感冒症状を呈している客を乗せた記憶はな

い。2020年2月14日に発熱と咳嗽を認め、透析病院AでインフルエンザA型の診断にてオセルタミビルリン酸塩を処方された。咳嗽は残存していたが、2月19日には解熱しており、インフルエンザ迅速検査にて陰性化を確認した。2月24日に38℃の発熱を認め、2月25日に咳嗽と呼吸困難の増悪を認めたため、透析病院Aに入院となった。胸部X線写真にて右下肺野に肺炎像を認め、細菌性肺炎としてメロペネム (MEPM) 0.5g/day が開始されたが、熱型や炎症反応の改善に乏しく、肺炎像と呼吸状態が増悪 (酸素投与3L/min) したため、2月29日に医療機関Bに転院搬送された。セフトリアキソン (CTRX) 1g/day が開始されたが、呼吸状態はさらに悪化 (酸素投与7L/min) した。両側性に肺炎像を呈しており、SARS-CoV-2 PCR 検査にて陽性と判明したため、3月1日当院へ転院搬送となった。

【入院時現症】身長169cm, 体重66kg, 意識清明, 体温37.3℃, 血圧183/73mmHg, 心拍数70/分, 呼吸数36/分, SpO₂ 98% (リザーバマスク8L/min), 両肺にラ音あり, 心雑音なし, 左前腕シャントあり, 下腿浮腫なし

【検査所見】Table 1

- ・尿中肺炎球菌抗原: 陰性
- ・尿中レジオネラ抗原: 陰性
- ・インフルエンザ迅速検査: 陰性
- ・喀痰培養: γ -Streptococcus 1+, 酵母様真菌 1+
- ・画像所見: 胸部X線写真 (Fig. 1A) では右上肺野と右下肺野に浸潤影を認めた。胸部CT (Fig. 2 2020/2/29) では両肺多発性に浸潤影とスリガラス陰影を認めた。

【入院後経過 (Fig. 3)】

別刷請求先: (〒811-3113) 福岡県古賀市千鳥1-1-1

国立病院機構福岡東医療センター感染症内科

南 順也

入院当日は酸素投与 5~8L/min を必要とする呼吸状態であった。COVID-19 以外にも細菌性肺炎や非定型肺炎の合併を考慮してMEPM+レボフロキサシン(LVFX)の点滴投与を開始した。また、インフルエンザ罹患後のCOVID-19発症であり、インフルエンザ肺炎合併も念頭にペラミビルを2日間点滴投与し

た。第2病日から病室内にて血液透析を開始した。同日の胸部X線写真(Fig. 1B)では右上肺野の肺炎像が増悪したため、さらなる病態悪化を回避すべく、COVID-19に対する治療としてヒドロキシクロロキン硫酸塩(商品名:プラケニル)400mg/dayを開始した。当初より倦怠感と食思不振を認めていたため、第3病日より経管栄養を開始した。第3~4病日には酸素投与3~4L/minとなり、第4病日の胸部X線写真(Fig. 1C)では右下肺野の肺炎像は軽減した。第5病日には酸素投与不要となり、咳嗽も著明に減少した。熱型に関しては、第4病日まで38℃以上の発熱を認めていたが、第5病日以降は解熱が得られた。第6病日の胸部X線写真(Fig. 1D)では右上肺野の肺炎像は大きく改善し、血液検査の炎症反応も低下傾向となった。第11病日までで抗菌薬・ヒドロキシクロロキン・経管栄養は終了し、SARS-CoV-2 PCR検査の陰性を2回確認したのち、第19病日に自宅退院となった。

考 察

今回、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1例を経験した。本人

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	9,400 / μ L	TP	6.5 g/dL
Neut	75.8 %	Alb	2.4 g/dL
Lym	11.7 %	T-Bil	0.16 mg/dL
Mo	9.8 %	AST	24 U/L
Eo	2.5 %	ALT	6 U/L
Baso	0.2 %	ALP	354 U/L
RBC	353×10^4 / μ L	γ -GTP	13 U/L
Hb	10.8 g/dL	LDH	626 U/L
Hct	32.4 %	BUN	53 mg/dL
Plt	31.6×10^4 / μ L	Cre	9.07 mg/dL
PT-INR	1.10	Na	138.2 mmol/L
APTT	42.9 sec	Cl	102.4 mmol/L
FDP	8.8 μ g/mL	K	4.7 mmol/L
D-dimer	3.9 μ g/mL	Ca	7.9 mg/dL
		P	4.4 mg/dL
		CRP	15.2 mg/dL

Fig. 1 Changes of chest X-ray

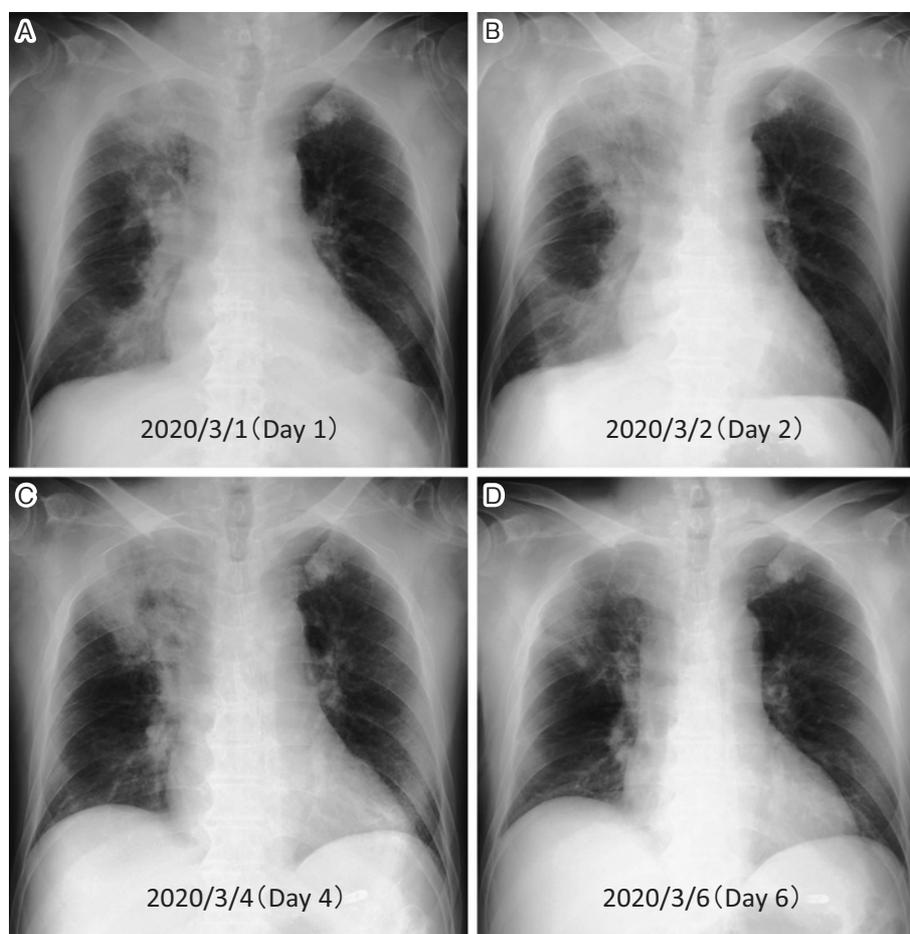


Fig. 2 (2020/2/29)

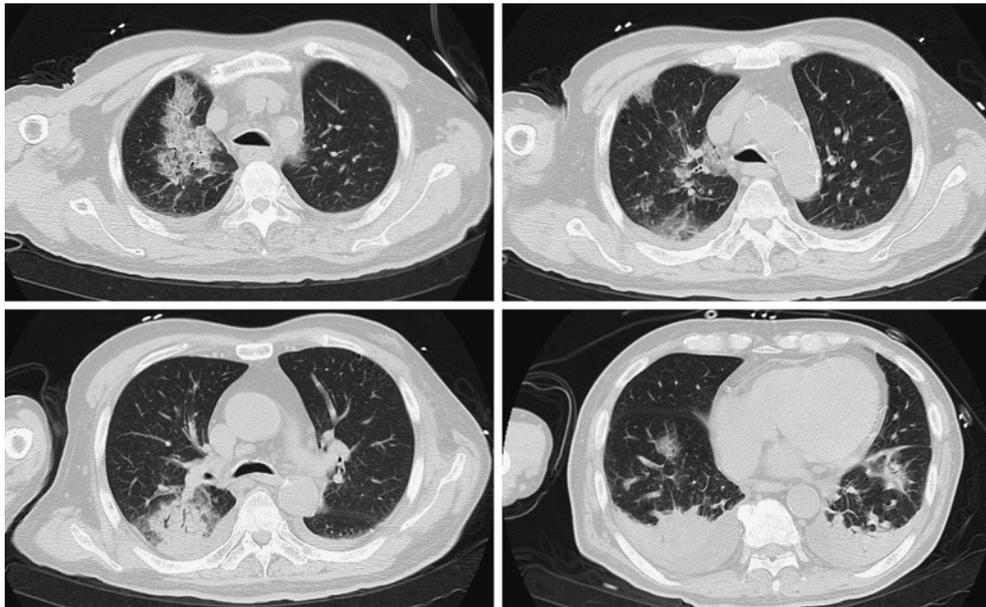
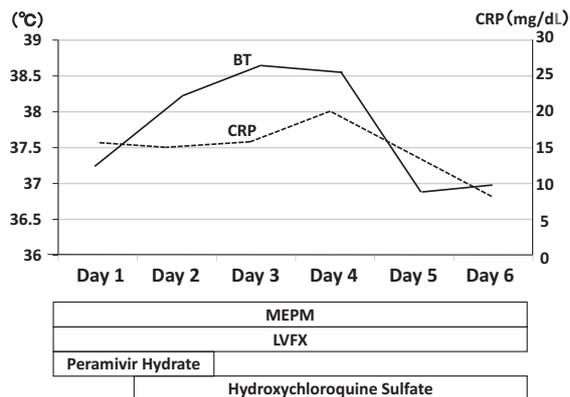


Fig. 3 Clinical course



へ詳細な問診を行ったが、感染経路については不明であった。入院後、肺炎像が増悪したため、気管内挿管による人工呼吸器管理を考えていたが、第2~3病日を境にして病状は好転した。抗菌薬およびペラミビルが奏功した可能性や透析による体液管理が有効であった可能性もあるが、前医での抗菌薬不応性の経過やオセルタミビル内服後に一旦解熱し、インフルエンザ迅速検査陰性を2回確認していたことなどの経緯を総合的に考えると、自然経過あるいはヒドロキシクロロキンが改善に寄与した可能性があった。

クロロキンは古くから存在するマラリア治療薬および予防薬であり、近年ではヒドロキシクロロキンとして皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスなどの膠原病疾患にも使用されるようになった薬剤である。2002年から2003年に流行した severe acute respiratory syndrome (SARS) の際にはリン酸クロロキ

ンとして使用された経緯があり、今回のCOVID-19に対してもすでに中国で使用され、臨床的に効果を認めたとの報告¹⁾がある。本薬剤は *in vitro* において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性があることが報告²⁾されており、尚かつ薬剤の持つ免疫調節作用により *in vivo* での治療効果を相乗的に高めている可能性がある。今回、基本的な用法用量については皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスに準じて使用した。透析患者への投与量は設定されておらず、添付文書では腎機能障害あるいは肝機能障害がある場合には慎重投与となっている。薬剤の尿中未変化体排泄率は23~25%³⁾であり、主に肝代謝が関与する。本患者は透析患者でありながら排尿があることや短期間の投与予定であることも考慮して減量せずに投薬する方針とした。使用に当たっては患者本人および家族の同意、ならびに院内の倫理委員会の承認を得た。透析性については、分布容積 (Vd) が大きくほぼ除去されない⁴⁾と考えられる。ヒドロキシクロロキンは適正使用下において比較的安全性の高い薬剤として知られているが、主な副作用として嘔気や下痢が挙げられ、その他網膜症、皮疹、骨髓抑制、心筋症、不整脈、筋力低下、低血糖、頭痛、色素沈着などがある。このような副作用は高用量を長期間(累積投与量200g以上)内服している場合、高齢者、肝腎機能障害がある場合に生じやすいとされる。妊婦や6歳未満の小児への安全性は確立されていない。最近では海外を中心にQT延長や心室性不整脈などの有害事象が報告⁵⁾⁶⁾されており、投薬する場合には適切なモニタリングとQT間隔を延長する他の薬剤との併用に注意を要する。

本症例については、通常其自然経過として病状が好転した可能性も否定できなかったが、COVID-19 に対する確立された治療法がない現在では経験的に新たな治療を模索する必要がある。COVID-19 に対してヒドロキシクロロキンを投与した国内での症例報告はまだ少なく、さらなる症例集積が重要であると同時に、海外からの文献も含めた慎重な評価・検討が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 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 ; 14 (1) : 72-3.
- 2) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* : Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res. 2020 ; 30 (3) : 269-71.
- 3) Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF : A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy- chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1988 ; 26 (3) : 303-13.
- 4) Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF : Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1989 ; 7 (6) : 771-9.
- 5) Borba MGS, Val FdeA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Marcelo Brito, *et al.* : Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection : Preliminary safety results of a randomized, doubleblinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv [Internet]. Available from : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2>.
- 6) Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, *et al.* : Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv [Internet]. Available from : <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.

A Hemodialysis Patient with COVID-19 Who Received Treatment with Hydroxychloroquine

Junya MINAMI¹⁾, Kazutoshi HIYAMA¹⁾, Yoji NAGASAKI²⁾ & Nobuyuki SHIMONO³⁾

¹⁾Department of Infectious Disease, National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical Center, ²⁾Department of Infectious Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, ³⁾Center for the study of Global Infection, Kyushu University Hospital

We report the case of a hemodialysis patient diagnosed as having COVID-19. He was emergently transferred to our hospital, which is a designated infectious diseases hospital with facilities for hemodialysis. The pneumonia had progressed steadily until he was transferred to our hospital. However, with the start of hydroxychloroquine sulfate (trade name : Plakenil) administration at our hospital, his condition began to show significant improvement. He was discharged from our hospital on day 19 of admission. Chloroquine has been used for many years as a drug for the treatment and prevention for malaria. In recent years, hydroxychloroquine has been used for the treatment of collagen vascular diseases, such as cutaneous and systemic lupus erythematosus. Chloroquine phosphate was used to treat severe acute respiratory syndrome (SARS) during the 2002-2003 epidemic of the disease. China reported clinical efficacy of chloroquine phosphate for the treatment of COVID-19. Chloroquine has been demonstrated to exert antiviral activity against SARS-CoV-2 *in vitro*, and is considered to control excessive inflammation *in vivo* due to its immunomodulatory activity. In our patient reported here, we used the drug at the same dosage as that used for the treatment of cutaneous and systemic lupus erythematosus. Although there remains the possibility that the patient's condition improved spontaneously in the natural course of the disease, we consider that hydroxychloroquine may have been effective. There is no established treatment for COVID-19, and numerous empiric treatments have been attempted. There have been few reports from Japan of the use of hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19, and further accumulation of cases is necessary.

[J.J.A. Inf. D. 94 : 596~599, 2020]