

【症例報告】

COVID-19 に罹患した未入院中の外来通院血液透析患者に緊急避難的に Oseltamivir (オセルタミビル) にて治療を試みた 1 例

菅沼 信也^{1, 2} 鈴木 一裕² 西澤 喬光¹ 小山 千代美¹ 浦辺 俊一郎²
北島 幸枝² 陳 莉薇^{1, 2} 飛田 美穂² 兵藤 透²

¹菅沼会 腎内科クリニック世田谷 人工透析内科

²透析患者の COVID-19 重症化移行を阻止するためのワーキンググループ

倫理的配慮：発表については当該患者の世に自身の経験を生かして欲しいとの積極的な同意を文書にて得ている。また、保険適用外治療についても説明し文書にて同意を得ている。

【緒言】

2021 年 1 月 1 日現在、本邦における透析患者を取り巻く新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の脅威は危機的状況に陥っている¹⁾。新型コロナウイルス感染対策合同委員会からの 2020 年 12 月 25 日現在での本邦における透析患者の COVID-19 患者数は、累計 522 例、全死亡者数 71 例、転帰確定例を母数とした全死亡率は 30.3%であった。年代別死亡率は 60 歳代 25.0%、70 歳代 43.3%、80 歳以上が 47.2%である²⁾。この数字は入院加療された透析患者におけるものである。入院加療不能な状況下では想像を絶する数字になると思われる。遂に、東京 23 区内の透析患者用の入院治療ベッドが 2021 年 1 月 1 日で満床となった。

COVID-19 の現時点の最大の問題点は PCR(polymerase chain reaction)検体採取から陽性判明までの期間 約 2 日、陽性判明から入院までの期間 数日、あるいは自宅待機 (透析患者以外)、この間の治療法が無い点である。抗新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 薬は専門の入院施設でしか使用できず (たとえ、アビガン® (Favipiravir)が保険適応になったとしても)、現状では新型コロナウイルス (COVID-19)感染症 診療の手引・第 4 版に示されている通り、外来通院中には解熱剤や鎮咳剤しか投与されていない³⁾。臨床使用が可能なワクチンの無い状況下、日本感染症学会の提言⁴⁾によれば今冬、インフルエンザと COVID-19 が同時に流行することが懸念され、両者の鑑別は臨床症状のみでは困難で合併例もあるとされている。また、元々、透析患者に関しては、2009 年に大流行したインフルエンザを踏まえ、臨床症状で抗インフルエンザ薬を投与することも推奨されている⁵⁾。現在、インフルエンザは少なく、発熱の大多数は COVID-19 感染が疑われる。オセルタミビルの COVID-19 に対しての効果は、無作為化比較試験がなされていないため不明確であるが、臨床効果に関して有効であったとする論文が 2 報存在する^{6, 7)}。また、他のあらゆる薬剤についても効果が証明されたものは酸素投与が必要な症例におけるデキサメサゾンのみである⁸⁾。このように COVID-19 の薬物治療は現状、確定的なものは無いに等しい。

未入院患者への治療方法の選択が無い現在、緊急避難的にこのオセルタミビル(75mg)1cap を発熱等の感冒症状が出現時、速やかに、COVID-19 罹患血液透析患者に投与する治療法を選択したので経過を報告する。

【症例】

[患者] 30代 男性

[主訴] 発熱、悪寒、鼻声

[生活歴] 独身。シェアハウスに居住。

[病名] 慢性腎不全(血液透析中)、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、便秘症、腎性貧血、慢性心房細動。

[既往歴] X-1年8ヶ月増殖性糖尿病網膜症に対し汎網膜光凝固術後、左網膜剥離、左硝子体出血あり。X-1年6ヶ月、X-1年4ヶ月に手術。

[原疾患] 糖尿病腎症

[渡航歴] なし

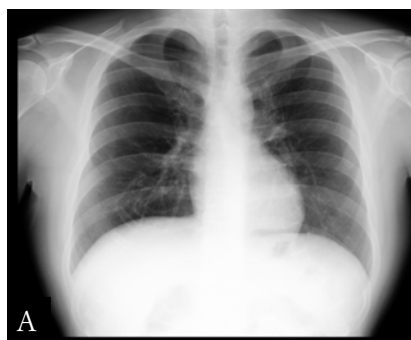
[職業] 旅行会社派遣社員、コンビニでのアルバイト

[透析歴] 11ヶ月

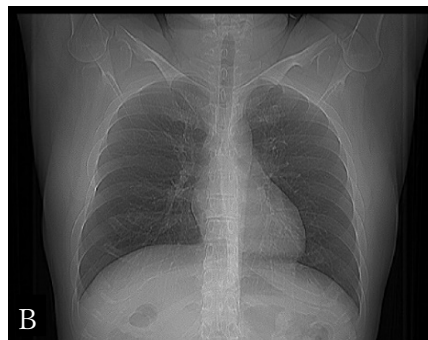
[嗜好歴] 喫煙：なし 飲酒：ビール1杯、機会飲酒。

[身体所見] 身長168.8cm、体重73.0kg、Body Mass Index(BMI)25.6、意識清明、血圧155/86mmHg、脈拍88/min、体温37.7°C

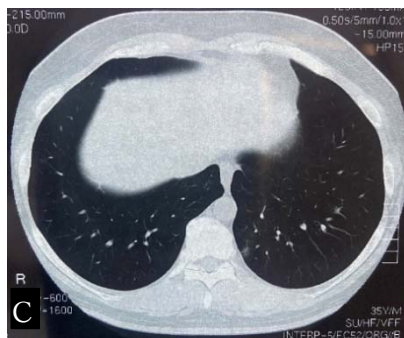
[図1 画像所見]



A：当院定期検査時胸部 X 線所見
(X-1ヶ月24日)



B：入院先診断時胸部 X 線所見 (X+5日)
これらの胸部 X 線画像からは特記すべき所見は認められない。



C：入院先 CT 画像 (X+5日)
両下葉にスリガラス陰影を認めるが軽度である。

[表 入院時検査所見]

<CBC>		<Serum chemistry>	
WBC	5,900 / μ L	TP	7.4 g/dL
Neut	5015 / μ L	Alb	4.0 g/dL
Lymp	472 / μ L	BUN	35.3 mg/dL
Mono	354 / μ L	Cre	8.72 mg/dL
Eos	59 / μ L	UA	5.4 mg/dL
Baso	0 / μ L	AST	19 U/L
RBC	395×10^4 / μ L	ALT	19 U/L
Hb	12.5mg/dL	ALP	190 U/L
Ht	37.3%	γ -GTP	19 U/L
Plt	18.9×10^4 / μ L	LDH	229 U/L
PT-INR	0.95	CPK	152 U/L
aPTT	27.1 sec	Na	142 mmol
Fib	417 mg/dL	K	5.2 mmol
FDP	3.5 μ g/dL	Cl	96 mmol
D-dimer	2.5 μ g/dL	Ca	9.1 mg/dL
<Serum immunology>		IP	3.5 mg/dL
CRP	0.10 mg/dL		

[内服薬]

沈降炭酸カルシウム錠 3000mg/日
 ロキサデュスタット錠 20mg/日(週3回)
 セベラマー塩酸塩錠 2250mg/日
 クエン酸第一鉄ナトリウム錠 100mg/日

ビルダグリプチン錠 50mg/日
 ビソプロロールフマル酸塩錠 1.25mg/日
 カンデサルタンシレキセチル錠 2mg/日
 ルビプロストンカプセル 24 μ g/日

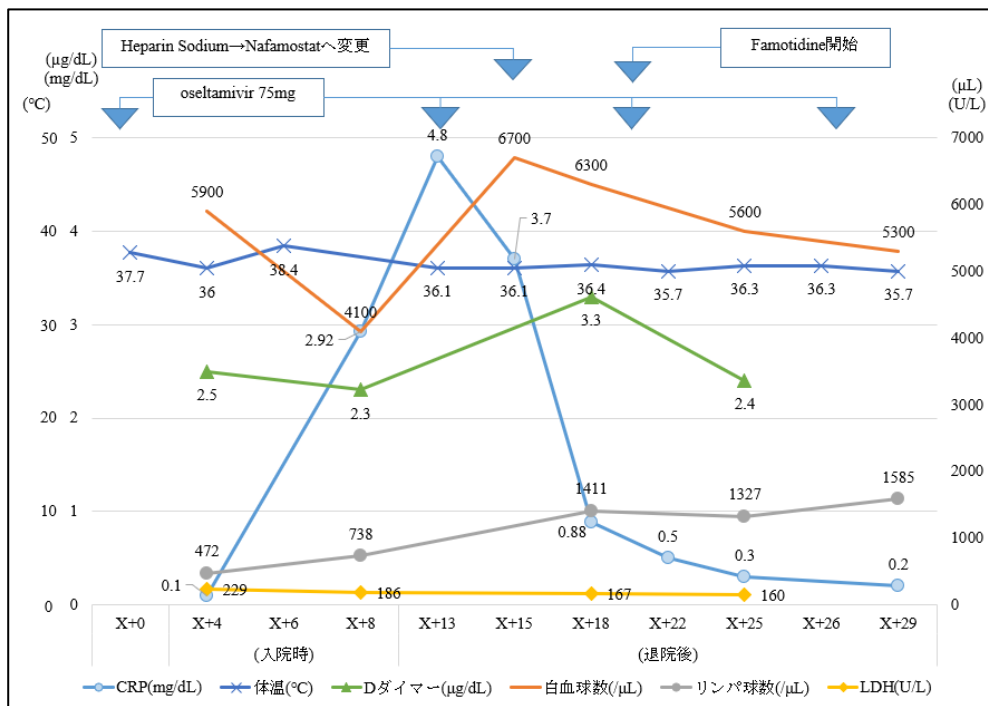
[注射薬] 使用なし

[現病歴]

X-1年腹膜透析開始。X-7ヶ月トンネル感染のため血液透析導入。同月当院での外来維持血液透析開始。週3回5~6時間HD施行中。12月X日透析中、37.7℃まで発熱(来院時35.9℃)。呼吸器症状なし。その時点で、同日朝36.6℃、その後悪寒と鼻声あり午前11時頃37.3℃の発熱があったと発言あり。インフルエンザ陽性の可能性並びにCOVID-19早期治療に有効な可能性^{6,7)}も考慮し透析後オセルタミビル(75mg)1cap内服。X+1日:36℃台に解熱。悪寒や鼻声も消失しオセルタミビル有効の様相を呈す。世田谷区医師会COVID-19PCR検査センターにて検査(鼻咽頭より検体採取)。X+2日:PCR陽性(インフルエンザは陰性)が判明、保健所からの指示にて自宅待機(感染源不明であるが、満員電車での通勤中の感染が疑われた)。透析患者であり、当日中の透析が必要と伝えていたが搬送先みつからず。翌日も搬送先見つからず。X+3日:中3日空いてしまうため、急遽当院にて4時間透析施行。発熱なく(36.0℃)、呼吸器症状(SpO₂98%)なし。X+4日:指定されたA病院へ入院。入院時体温36℃台、呼吸器症状なくSpO₂99%に保たれていたが、リンパ球数の低下(正常値:1500/ μ L以上)、D-ダイマーの上昇(正常値:1.0 μ g/mL未満)を認めた[表]。X+5日:胸部CT施行、両下葉にスリガラス陰影を認めたが軽度であり、CRP上昇ない為、経過観察となった[図1C]。X+6

日：夕方単発で 38.4°C の発熱を認めたが、アセトアミノフェン内服で速やかに解熱、それ以降の発熱なし。入院時より胃部のむかつきがあり食欲低下していたため、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミンとドンペリドン内服開始。徐々に軽減し X+10 日は 5-6 割、X+11 日には朝食 10 割摂取できた。X+9 日：下痢気味と訴えあったがルビプロストンカプセル中止にて速やかに改善。X+10 日：法令上の隔離期間終了^{9、10}。感冒症状無く自覚症状の経過は良好。X+11 日：X+8 日 CRP2.92 mg/dL、D-ダイマー2.3µg/mL と上昇していたが、本人の強い希望もあり、透析後に自宅退院。X+13 日：退院後当院での初回透析。体温 36.1°C、CRP 検査の陰性確認できていない為、個室透析施行。PPE 装着し唾液採取。唾液による PCR 検査を依頼。CRP4.8 mg/dL と上昇していたため、透析後、再度、緊急避難的外来治療薬としてオセルタミビル(75mg)1cap を内服投与した。X+14 日：唾液でも PCR 陽性を確認。濃厚接触者はいなかったが、念のため 14 日間の経過観察で院内感染及びブラスターの発生の無いことを確認。X+15 日：個室透析施行。体温 36.1°C、白血球数 6700/µL、リンパ球数 1411/µL、CRP3.7mg/dL、D-ダイマー3.3µg/mL¹¹ と上昇。抗凝固剤をヘパリンからナファモスタット(持続 30mg/hr)¹²へ変更。

[図 2 臨床経過]



X+18 日：個室透析施行。CRP0.88 mg/dL と減少。X+19 日：個室透析施行。食欲が戻らないとの訴えもあった為、再度、X+20 日：朝食後オセルタミビル(75mg)1cap 内服し、ファモチジン(10mg/day)^{13、14} 夕食後内服を開始した。X+22 日：個室透析施行。CRP0.5 mg/dL と減少。検査会社より、X+13 日に依頼した PCR 検査時の Ct(Threshold Cycle)値 39.0 との報告あり。X+25 日：個室透析施行。CRP0.3mg/dL と減少。D-ダイマー2.4 と上昇に留まる。X+27 日：このため透析後オセルタミビル(75mg)1cap 内服。X+29 日：CRP0.2 mg/dL。個室透析解除を決定。今後、D-ダイマーの推移を見てオセルタミビル治療の終了を決定する予定である。

【考察】

既に本邦での透析患者の COVID-19 の 3 月から 5 月にかけての感染状況は世界に向けて発信されているが¹⁵⁾、この頃に比し現在 (2021 年 1 月 1 日) は危機的状況である。透析患者のクラスターも発生している¹⁾。また、COVID-19 のワクチン導入も数ヶ月先の見込みである。透析患者の入院治療施設はほぼ満床で、入院までの待機日数の延長が見られ始めている。COVID-19 感染症 診療の手引・第 4 版³⁾ に従い、入院後は 1 回解熱剤が投与されただけで臨床症状の経過で国の指針に従い退院になっている^{9, 10)}。退院基準を満たしていたため退院になったが、帰院時には入院時よりも CRP 値が上昇しており、再燃を危惧し、未入院患者への治療方法の選択が無い現在、緊急避難的にオセルタミビル(75mg)を 1cap ずつ投与する治療法を選択した。この治療は毎週経過を診ながら行われた。インフルエンザは陰性であったためオセルタミビル継続投与は保険適応外治療であることについて、当該患者より文書にて同意を得た。

中国 72314 人の報告によれば患者の 81%は重症化せずに治癒する¹⁶⁾。この事実に基づき、上記の診療の手引³⁾ は肺炎を呈さない限り、解熱剤や鎮咳剤のみでの経過観察となっていると思われる。現状、有効な治療薬が無いことも理由である。本症例も 30 代と若く、オセルタミビルを投与しなくとも自然経過で治癒したのかも知れないが、高血圧、糖尿病、脂質異常症、未治療の慢性心房細動といった合併症があり、年齢以外は重症化リスクが高く、早めの対応が必要と考えた。実際、初回オセルタミビル投与の翌日には、速やかに、発熱等の感冒症状は消失している。また、入院中よりも帰院時において高値であった CRP 値も 2 回目投与 2 日後には低下、リンパ球数も入院時より上昇・改善している。オセルタミビル投与直近で臨床症状やデータが改善していることから、オセルタミビル投与で効果があったと考えても良いかも知れない。実際、Chiba S の報告⁶⁾ での酸素飽和度が正常例での感冒症状出現後オセルタミビル 24 時間以内投与での有効性の報告、Liu J ら⁷⁾ の報告でのオセルタミビルが併用、投与されていた群で死亡のリスクの比率が 0.21 まで低下していることを考え合わせると本症例でも効果があった可能性は高いと考えられる。

Lancet 誌で、マスク着用を例に述べられている様に [Can the quest for evidence of high quality, rather than application of the precautionary principle, delay important decisions?: 質の高いエビデンスを追求し、予防政策の意思決定が遅れても良いのか?] との一文の意味は重い。マスクの着用が対策として受け入れが始まったのは 6 月にドイツでマスクの論文が出てからであることを例に上げている¹⁷⁾。未曾有のパンデミック中で、この論文の中で [decision making in uncertainty] と表現されているように、一体何が真実なのかが分からぬ中で、ともかく走りながら各国政府は対策を決めていかねばならないのが現状である。ここまで無作為比較化試験で有効な治療薬が見つかっていないのが現実である。手をこまねいて患者を放置しているわけにはいかない。我々も走りながら、オセルタミビルの使用に踏み切った。オセルタミビルの早期使用に踏み切る根拠の論文は次の 5 編である。①：酸素飽和度が正常例でのオセルタミビル 24 時間以内の早期投与で COVID-19 を疑わせる症例に有効であった Chiba S の報告⁶⁾。②：オセルタミビルが併用、投与されていた群で死亡のリスクの比率が 0.21 まで低下した Liu J ら⁷⁾ の報告。次の③の論文の補足として述べさせて頂くが、コロナウイルスには増殖に必要な酵素ノイラミニダーゼが無いので、この酵素の阻害薬であるオセルタミビルはコロナウイルスには効果が無いであろうと考えられてきた。ところが、③：通常の感冒の原因の 4 種類のコロナウイルスにはオセルタミビルが有効であった Coenen S らの報告¹⁸⁾。通常治療群にオセルタミビルを加えられた群で、有意に罹病期間

を1日短縮させた。2016-2018年に行われた大規模無作為化比較試験での結果である。ならば、SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)にもオセルタミビルによる臨床試験を行っても良いのではないかとこの論文の著者は述べている。④：SARS-CoV-2にはA型インフルエンザのノイラミニダーゼと構造が似た活性中心部位があるが、結合力はそれほど強くはないとのTan Qらの報告¹⁹⁾。この部位にオセルタミビルは結合する。⑤：動物実験にてウイルスの曝露量に疾患の重症度が比例するとのRyan KAらの報告²⁰⁾。④と⑤の報告はSARS-CoV-2活性部位への結合力は弱くても、感染早期のウイルス量が少ない内に、多くのウイルスに対し、十分なオセルタミビルを結合させて、ウイルス量を減らしておいてCOVID-19の重症度を軽減させる我々の戦略仮説に繋がる。この戦略仮説はChiba Sの24時間以内の早期投与の報告⁶⁾により支持されると思われる。オセルタミビルはトルコでは政府のCOVID-19治療ガイドライン [The Turkish National COVID-19 Treatment Guideline] に含まれているため、COVID-19罹患者の69.2%に使用されている²¹⁾。ガイドラインでの推奨理由は不明であるが、オセルタミビルは一般の開業医でも簡単に選択できるほど世界中で使用可能なことも一因かと思われる。COVID-19では血栓症が報告されておりDダイマーが指標として有用なことが報告されている¹¹⁾。本症例でも正常上限値を超えているのでCRP値は正常化した。今後、D-ダイマーが正常化するまでオセルタミビルの投与を続けるか検討中である。透析中の抗凝固剤をメシル酸ナファモスタットに変更したのは、SARS-CoV-2の細胞内侵入をこの薬剤が阻止するとの理論に基づく有効性が東京大学から報告されている為である¹²⁾。ファモチジン選択の理由は、米国におけるCOVID-19の入院患者84名において24時間以内にファモチジンが使用され、死亡又は気管挿管の発生率低下と関連した¹³⁾との報告があり、又、高用量の経口ファモチジンを内服した患者10名全てにおいて、開始24時間以内にCOVID-19の複合症状スコアの顕著な改善¹⁴⁾が報告されている為である。

【文献】

- 1) 東京都区部災害時透析医療ネットワーク. 災害時速報. <https://tokyo-hd.jp> (2021年1月1日確認)
- 2) 菊地 勘、山川智之、竜崎崇和、南学正臣. 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会：透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数 (2020年12月25日時点)：
http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number_20201225.pdf
- 3) 新型コロナウイルス(COVID-19)感染症 診療の手引・第4版. 4重症度分類とマネージメント: 27-28. <https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf>
- 4) 一般社団法人日本感染症学会提言 今冬のインフルエンザ^{*}とCOVID-19に備えて(最終更新日: 2020年12月14日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_teigen_influenza_covid19.pdf
- 5) 秋葉 隆. インフルエンザ^{*}治療薬の透析患者への投与についての注意点. 臨牀透析 2020: 36: 4-5.
- 6) Chiba S. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19. Wien Klin Wochenschr. 2020 Dec 9;1-6. doi: 10.1007/s00508-020-01780-0.

- 7) Liu J, Zhang S, Wu Z, et al. Clinical outcomes of COVID 19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann. Intensive Care* 2020; 10: 99 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00706-3>
- 8) Robinson J. Everything you need to know about the COVID-19 therapy trials. *The Pharmaceutical Journal* 22 DEC 2020 : <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/everything-you-need-to-know-about-the-covid-19-therapy-trials/20208126.article>
- 9) 感染症の予防及び 感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナ ウイルス感染症患者の退院及び 就業制限の取扱いについて(一部改正) (通知)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000639691.pdf>
- 10) 感染症の予防及び 感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナ ウイルス感染症患者の退院及び 就業制限の取扱いについて(一部改正) (概要)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000639696.pdf>
- 11) Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020 Jun;7(6):e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. Epub 2020 May 11.
- 12) Doi K , Ikeda M , Hayase N, et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Critical Care* 2020; 24: 392-5. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03078-z>
- 13) Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2020 : 159(3):1129-31
- 14) Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. *Gut* 2020 : doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321852
- 15) Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et. al.: COVID-19 in dialysis patients in Japan: Current Status and Guidance on Preventive Measures. *Ther Apher Dial.* 2020; 7: 10. 1111/1744-9987.13531. doi: 10.1111/1744-9987.13531
- 16) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-1242
- 17) Han E, Tan MMJ, Turk E, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. *Lancet* 2020; 396:1525-1534.
- 18) Coenen S, Velden AW, Cianci D, et al. Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomized controlled trial in European primary care from 2016 to 2018. *Br J Gen Pract*, July 2020; e 444 – 449; DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp20X711941>

- 19) Tan Q, Duan L, Ma YL, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorganic Chemistry* 2020;
<http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>
 - 20) Ryan KA, Bewley KR, Fotheringham SA, et al. Dose-dependent response to infection with SARS-CoV-2 in the ferret model: evidence of protection to re-challenge. *bioRxiv preprint*
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.123810>;
 - 21) Savas Ozturk, Kenan Turgutalp, Mustafa Arici, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(12):2083–95.
-

当症例報告のホームページ掲載にあたって

日本透析医会のコメント（2021/01/19）

ホームページに掲載する症例報告については、あくまで緊急性、重要性に鑑みて情報公開するものであり、内容については投稿者に責任があるものとしています。

本症例報告で緊急避難的に用いられた薬物は、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き Ver4」など、現在の我が国の標準的なガイドラインで推奨されている治療薬ではなく、日本透析医会も現時点で推奨するものでもありません。また、一般的なことでありますが、保険適用外の治療は、学術上の根拠と薬理作用に基づくことが必要です。さらに、文書による説明と同意、治療中の安全性に対する厳格なフォローが必要であり、副作用被害救済制度の救済対象とならない可能性もあります。以上のことに留意していただきたくお願いします。