
レムデシビルが奏功した生体腎移植後患者 におけるCOVID-19の一例

青山 有、齋藤 満、齋藤拓郎、提箸隆一郎、山本竜平、嘉島相輝、小泉 淳、
奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、佐藤 滋*、羽渕友則
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座、
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター*

A case of COVID-19 after living renal transplantation : successfully treated with Remdesivir

Yu Aoyama, Mitsuru Saito, Takuro Saito, Ryuichiro Sagehashi,
Ryohei Yamamoto, Soki Kashima, Atsushi Koizumi, Taketoshi Nara,
Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Shigeru Satoh*, and Tomonori Habuchi
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine,
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital*

<緒言>

2019年末に発生した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症「COVID-19」は世界規模で流行を繰り返し、2021年末現在も未だ収束の気配は無い。ワクチンのみならず、様々な治療薬が開発され臨床で使用可能な状況となっているが、移植後の患者に対する安全性と有効性については未だ報告は少ない。今回、2次生体腎移植後14年でCOVID-19を発症し、レムデシビルを使用して安全に寛解へと導くことができた症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

<症例>

患者：56歳、男性。

既往歴：

IgA腎症による慢性腎不全に対し、23年前に血液透析導入となり、その6ヶ月後に腹膜透析に移行した。透析導入から1年後（22年前）に父をドナーとする1次生体腎移植を施行し、その7年後（15年前）、移植腎機能が低下して血液透析再導入となった。翌年（14年前）、姉をドナーとする2次生体腎移植を施行し、以後、経過良好で当科外来通院中であった。

常用薬（1日量）：

グラセプター®(タクロリムス：TAC) 2.0mg、セルセプト®(ミコフェノール酸モフェチル：MMF) 1,500mg、プレドニゾロン®(PSL) 7.5mg、パリエット® 10mg、フェブリク® 20mg、リピトール® 5mg、テルミサルタン® 40mg、ベラプロスト® 80 μ g、ラックビー微粒N® 2g。

現病歴：

X月Y日（第1病日）、同居家族が新型コロナウイルスPCR検査で陽性と判定され、濃厚接触者としてPCR検査を受けたところ、本症例も陽性と判定され、同日より当院入院管理となった。

入院時現症：

体温 36.7℃、血圧147/83mmHg、脈拍 75回/分、SpO2 96%（room air）。入院時は特に自覚症状は無く、酸素投与を要する状態ではなかった。

検査所見：

血液検査では炎症反応は僅かな上昇にとどまった。血清クレアチニン（Cre）は、今回の入院前までは1.3mg/dL台で推移していたが、入院時は1.51mg/dLと軽度の上昇を認めた。入院時の推定糸球体濾過量（eGFR）は38.9mL/min/1.73m²であった（表1）。

表1 入院時血液検査所見

WBC 4900 / μ L	T-Bil 1.7 mg/dL	BUN 12.9 mg/dL
RBC 511 万/ μ L	AST 24 U/L	Cre 1.51 mg/dL
Hb 17.3 g/dL	ALT 19 U/L	eGFR 38.9 ml/min/1.73m ²
Ht 52.2 %	LDH 193 U/L	UA 6.1 mg/dL
MCV 102.2 fL	CK 76 U/L	Na 138 mmol/L
MCH 33.8 pg	ALP 102 U/L	K 4.5 mmol/L
MCHC 33.1 %	γ -GTP 36 U/L	Cl 104 mmol/L
Plt 24.7 万/ μ L	TP 7.8 g/dL	
	Alb 4.7 g/dL	
	CRP 0.03 mg/dL	

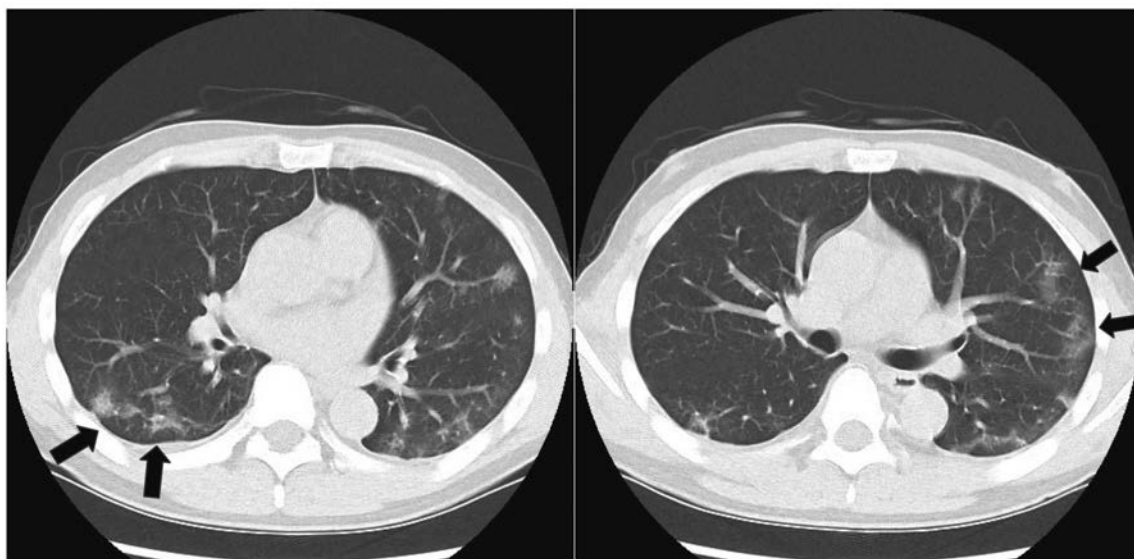


図1 第9病日のCT所見（両側胸膜直下に多発する浸潤影（矢印）を認めた。）

入院後経過：

入院当日にMMFのみ1500mg/日から500mg/日に減量し、TACとPSLの用量変更は行わなかった。

第4病日より発熱が持続したが、その間の血液検査ではCRPの微増を認めるのみで、胸部単純X線写真では新規の肺炎像の出現はなかった。

第9病日になり咳嗽が出現したため胸部CTを撮影したところ、両側胸膜直下に多発するすりガラス影を認め（図1）、この時点で新型コロナウイルス感染症肺炎と診断した。SpO2の低下や呼

吸苦などの自覚症状は無く、酸素投与を要する状態ではなかったため、中等症 I と判断した。

第10病日よりレムデシビルを投与を開始した。初日は200mgを、2-4日目は100mgを、合計5日間投与した。また同日よりMMFを中止し、TACを2.0mg/日から1.0mg/日に減量、PSLを7.5mg/日から10.0mg/日に増量した。第11病日から速やかな解熱が得られ、咳嗽も徐々に消失し、画像検査上も肺炎像の悪化なく経過した。第12病日にはCreがベースラインまで回復した。以後、症状の再燃なく、第19病日に退院した。

退院時、MMFを500mg/日で再開し、TACを2.0mg/日、PSLを7.5mg/日とした。その後、外来で免疫抑制薬の投与量を入院前の状態に戻したが、現在も症状の再燃や後遺症もなく良好に経過している（図2）。

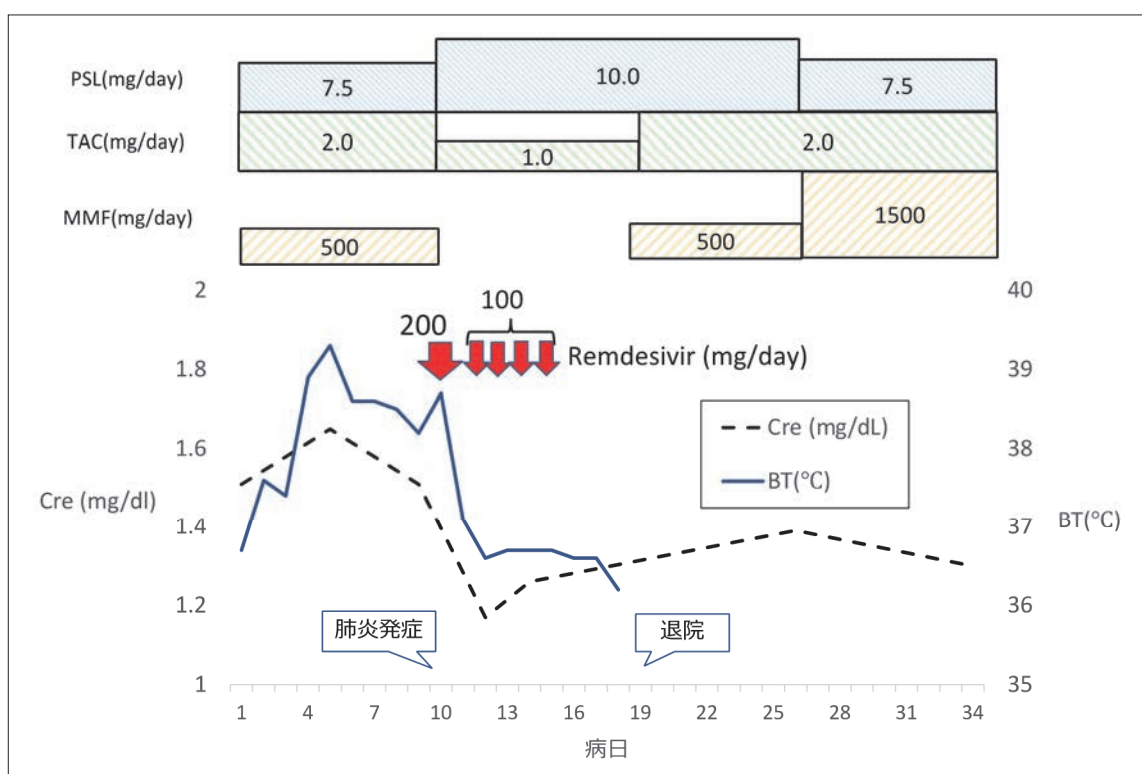


図2 入院から退院後約2週までの治療経過

PSL：プレドニゾロン TAC：タクロリムス MMF：ミコフェノール酸モフェチル
Cre：血清クレアチニン濃度 BT：体温

<考察>

2021年11月15日現在、我が国の移植患者における新型コロナウイルス累計感染者数は270人であり、そのうち腎移植後の患者は212人を占めている¹⁾。移植患者全体の死亡率は6.3%であり、日本国内全体の死亡率1.1%²⁾と比較して高率であるといえる。また、COVID-19で入院した腎移植後患者は、非移植後患者と比較して死亡率が高く、急性腎障害の合併が多く、複合感染を起こしやすいことが報告されている³⁾。

日本移植学会では、臓器移植患者のCOVID-19治療フローチャート⁴⁾を提示している（図3）。これによると、COVID-19に罹患した臓器移植患者は全例レムデシビル投与の考慮対象となる。酸

素投与を必要とする場合はステロイドや抗IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブの投与も考慮される。一方、酸素投与を必要としない場合は、レムデシビル投与の他、抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体（カシリビマブ/イムデビマブ）も使用可能^{4,5)}であるが、本症例の診療時は未承認であった。以上より、肺炎を発症したものの酸素投与を必要としなかった本症例においては、レムデシビル単剤での治療選択に至った。

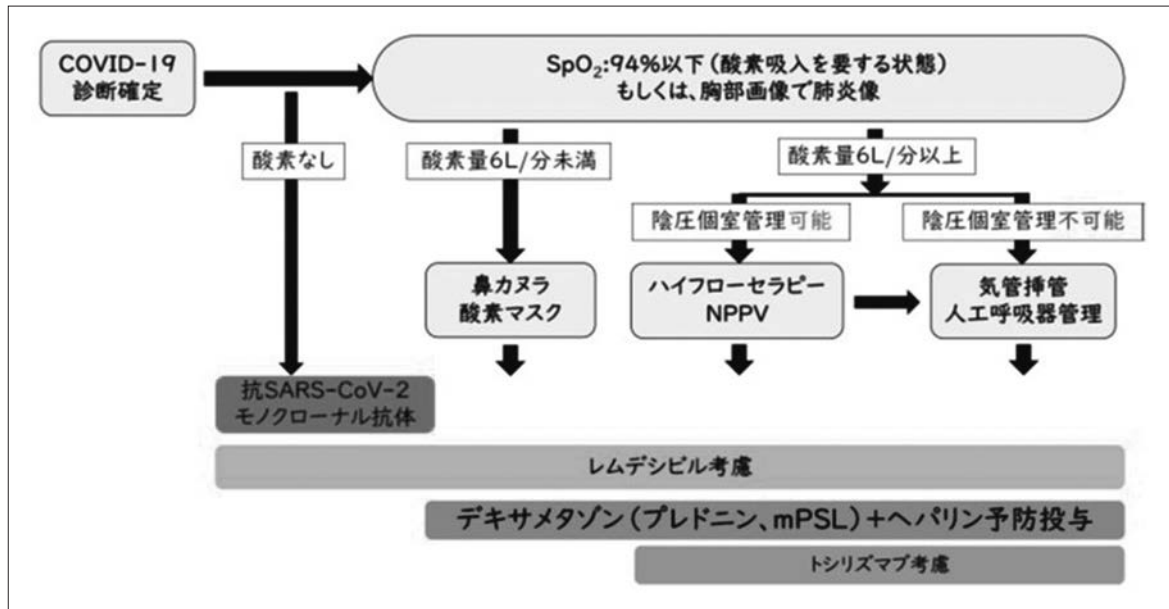


図3 臓器移植患者COVID-19治療フローチャート（成人）

新型コロナウイルス感染症 (COVID 19) の移植医療における基本指針（日本移植学会 第5版2021年11月8日）より抜粋
 SpO₂: 経皮的動脈酸素飽和度 NPPV: 非侵襲的陽圧換気療法
 SARS-CovV2: 新型コロナウイルス mPSL: メチルプレドニゾロン

レムデシビルはRNAウイルスに対し広く活性を示すRNA依存性RNAポリメラーゼ活性阻害薬であり、本来はエボラウイルス感染症の治療薬として開発されたが、SARS-CoV-2に対しin vitroで良好な活性を示す⁶⁾。海外での複数の臨床試験⁷⁻¹⁰⁾の結果からは、気管内挿管や高流量酸素投与を要する重症例には効果が期待できない可能性が示されているが、そこまでに至らない酸素投与必要症例では有効性が見込まれると考えられている。しかし、前述の臨床試験には重度の腎機能障害例や末期腎不全の症例が含まれておらず、eGFR30mL/min/1.73m²未満の症例に対する使用は推奨されていない。その根拠としては添加物スルホブチルエーテルβシクロデキストリンナトリウム (sulfobutylether-β-cyclodextrin, SBECD) の尿細管への蓄積による腎機能障害悪化の可能性が指摘されているからである。SBECDはレムデシビル100mg製剤中に3000mgが添加されているが、通常使用量においてはSBECDの推奨最大安全用量の250mg/kg/日を十分に下回っている。また、SBECDは血液透析で容易に除去され、腎機能障害を有する患者、腎不全患者においても過剰蓄積のリスクは低いとされている。eGFR30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を有する患者におけるレムデシビルの安全性に関するデータは無いものの、治療期間が5-10日と限られていること、前述の通りSBECDの含有量が安全用量内で有ることから、レムデシビルの使用は腎機能障害を有する患者においてもベネフィットがリスクを上回ると考えられている¹¹⁾。海外ではすでに腎移植後

患者への投与も行われ、重篤な副作用の発現や腎機能障害の悪化は少ないと報告されている^{12,13)}。本症例では入院時およびレムデシビル投与開始時のeGFRはともに30mL/min/1.73m²以上であり、通常容量で使用可能であった。投与後は速やかに解熱が得られ、腎機能も改善傾向となり、副作用と思われる症状や所見なく経過した。

臓器移植患者のCOVID-19治療においては、免疫抑制薬の投与量調整も重要であり、こちらも日本移植学会から基本指針⁴⁾が示されている(図4)。腎移植後患者においては、軽症(酸素投与無し)の状態ではMMFの半減、TAC、PSL、エベロリムスは継続、中等症になった際はMMFを中止し、TAC、エベロリムスは同トラフレベルで継続、PSLは継続、とされている。これらに基づき本症例では入院後にMMFを減量し、肺炎を発症した後はMMFを中止、TAC、PSLを調整した。結果的に適切な免疫抑制薬の投与量調整を行うことができ、レムデシビルの投与も加わり、肺炎の増悪や複合感染の発症無く良好な経過を辿ることが出来た。

	軽症(酸素投与なし)	中等症(酸素6L/分未満)	重症(NPPV、人工呼吸器)
 肝移植	MMFは半量に減量 タクロリムス、エベロリムスは同量 で継続(血中濃度モニタリング)	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは同じ トラフレベルで継続(血中濃度モ ニタリング)	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは半量 に減量(血中濃度モニタリング) メチルプレドニゾン追加を検討
 腎移植	MMFは半量に減量 タクロリムス、エベロリムスは同量 で継続(血中濃度モニタリング)	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは同じ トラフレベルで継続(血中濃度モ ニタリング)	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは半量 に減量(血中濃度モニタリング) メチルプレドニゾン追加を検討
 脾移植	ステロイドは継続	ステロイドは継続	
 心移植	MMFは半量に減量 タクロリムス、エベロリムスは同量 で継続(血中濃度モニタリング) ステロイドは継続 拒絶高リスク ではエベロリムス増量を検討	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは同じ トラフレベルで継続(血中濃度モ ニタリング) ステロイドは継続 エベロリムスの増量を検討	MMFは中止 タクロリムス、エベロリムスは同じ トラフレベルで継続(血中濃度モ ニタリング) メチルプレドニゾン追加を検討
 肺移植	症例に応じて検討する		

図4 COVID-19治療における臓器移植患者の免疫抑制薬の調整

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針(日本移植学会 第5版2021年11月8日)より抜粋
MMF: ミコフェノール酸モフェチル NPPV: 非侵襲的陽圧換気療法

現在はワクチン接種が広く行われているものの、免疫抑制剤内服下の臓器移植患者ではワクチンによる抗体産生が不十分な可能性が高い¹⁴⁾ことから、依然としてハイリスクな患者群である事実には変わりはない。免疫抑制剤内服下の移植患者においては抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体の予防投与の検討が推奨されるなど、臓器移植患者におけるCOVID-19治療は日々変化しており、最新の知見、地域の診療状況、患者の状態により適切な治療を遅滞なく行うことが肝要と考える。

<結語>

レムデシビルが奏功した生体腎移植後患者のCOVID-19の一例を経験した。有害事象や後遺症の発生なく安全に治療が可能であった。

<利益相反の開示>

特になし

<文献>

- 1) 日本移植学会COVID-19対策委員会：移植患者における累積の新型コロナウイルス感染患者（2021年11月15日8時時点）、
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/20211115covid-19cases.pdf>.
- 2) 厚生労働省ホームページ：新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（速報値）（令和3年12月14日24時時点）、<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000867691.pdf>.
- 3) Caillard S, Chavarot N, Fra-ncois H, et al.: Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 21: 1295-1303, 2020.
- 4) 日本移植学会COVID-19対策委員会：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針 第5版（2021年11月8日）、
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance5.pdf>.
- 5) 診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第6.0版（2021年10月28日）、<https://www.mhlw.go.jp/content/000851077.pdf>.
- 6) Wang M, Cao R, Zhang L, et al.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30: 269-271, 2020.
- 7) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 383:1813-1826, 2020.
- 8) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 324: 1048-1057, 2020.
- 9) Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 384: 497-511, 2021.
- 10) Wang Y, Zhou F, Zhang D, et al.: Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials* 21: 422, 2020.
- 11) Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al.: Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 31: 1384-1386, 2020.
- 12) Buxeda A, Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, et al.: Use and Safety of Remdesivir in Kidney Transplant Recipients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 6: 2305-2315, 2021.
- 13) Meshram HS, Kute VB, Patel H, et al.: Feasibility and safety of remdesivir in SARS-CoV2 infected renal transplant recipients: A retrospective cohort from a developing nation. *Transpl Infect Dis.* 23: e13629, 2021.
- 14) Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al.: Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant.* 21: 2719-2726, 2021.