

症 例

示唆に富む画像所見を示した COVID-19 の 2 症例

¹⁾東京医科大学八王子医療センター 特定集中治療部

²⁾同 救命救急センター ³⁾同 感染症科

奈倉 武郎 ^{1,2)} 星合 朗 ²⁾ 須田 慎吾 ¹⁾ 金村 剛宗 ²⁾ 弦切 純也 ²⁾
新井 隆男 ²⁾ 平井 由児 ³⁾ 蒲原 英伸 ¹⁾ 池田 寿昭 ¹⁾

Key word : ウイルス血症 COVID-19 SARS-CoV-2

序 文

2019 年 12 月に中国で報告された新型コロナウイルスによる感染症は瞬く間に世界中に広まった。国際ウイルス分類委員会はこのウイルスを「SARS-CoV-2」と名付け、2020 年 2 月 11 日に WHO はこのウイルスによる感染症を「COVID-19 (coronavirus disease 2019)」と定めた。3 月 11 日には WHO より COVID-19 のパンデミック宣言がなされ、4 月の時点で世界中に猛威を振るっている。本邦においても 2020 年 1 月に初めて感染者が確認されて以降感染者は増え続けている。今回我々はこの SARS-CoV-2 による肺炎を呈した症例を経験した。症例 1 は重症の肺炎を呈し人工呼吸管理を要したが幸いにも人工呼吸器を離脱し症状の軽快を認めた。症例 2 は軽症の COVID-19 肺炎であったが、特徴的な画像所見を呈しこのウイルスの病態を理解する手助けになり得ると考え報告することとした。治療方法や詳細な感染の機序等、未解明なことが多いこのウイルス感染症において 2 例の示唆に富む画像を呈する症例を経験したため報告する。

症 例

症例 1 : 68 歳、男性

主訴 : 発熱、咳嗽、呼吸困難感

現病歴 : 1 月末にライブハウスへ行った。2 月はじめより発熱、倦怠感、食思不振を主訴に 12 日近医受診。ウイルス性筋痛症疑われ経過観察となった。15 日からバリ島へ旅行に行った。現地でも症状改善なく発熱も認められるようになり医療機関受診し抗菌薬処方された(処方薬は詳細不明)。19 日に帰国し、咳嗽も出現したため他院受診。胸部 CT(Fig.1 A)にて肺炎像認め当院搬送となった。

既往歴 : 高血圧

初診時現症

意識清明、血圧 106/53mmHg、脈拍 70/分、体温 36.5℃、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 88%(3L カヌラ)。

聴診上明らかなラ音聴取せず。

下腿浮腫なし。

採血所見 : (Table 1)

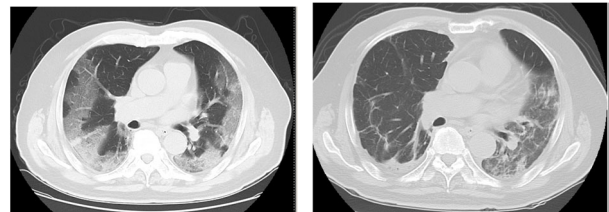
画像所見 : CT 上両側にスリガラス様陰影認める。スリガラス陰影は胸膜直下に著明に多く認められた。

(Fig.1 A)

Table 1 症例 1 の来院時 labo data

| | | | |
|------------|---------------------------|--------|-------------|
| 血算 | | 生化 | |
| WBC | 6.41 ×10 ³ /μL | ALB | 2.7 g/dL |
| RBC | 445 ×10 ⁴ /μL | T-BILL | 0.7 mg/dL |
| HGB | 13.9 g/dL | AST | 38 IU/L |
| HCT | 42 % | ALT | 32 IU/L |
| PLT | 29.3 ×10 ⁴ /μL | LDH | 545 IU/L |
| | | CK | 141 IU/L |
| 凝固 | | BUN | 16.6 mg/dL |
| PT(sec) | 14.3 sec | Cr | 0.60 mg/dL |
| PT(Cont) | 13.3 sec | Na | 138 mEq/L |
| PT% | 85.0 % | K | 4.2 mEq/L |
| PT-INR | 1.10 | Cl | 99 mEq/L |
| APTT(sec) | 39.6 sec | BS | 171 mg/dL |
| APTT(Cont) | 32.9 sec | CRP | 25.11 mg/dL |
| D-Dimer | 1.12 μg/mL | | |

Fig.1

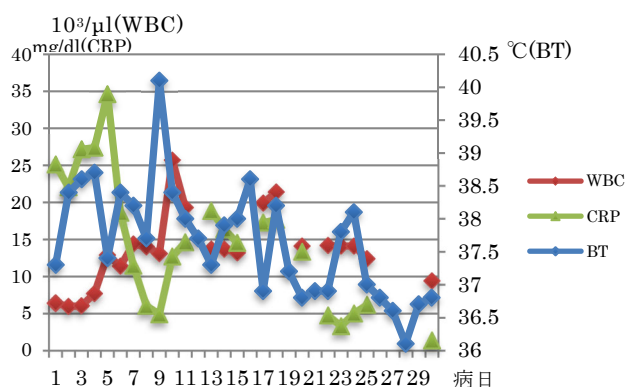


A : 来院時の胸部 CT

B : 第 29 病日の胸部 CT (A とほぼ同じ高さの水平断)

Chart 1：症例 1 の来院後経過

左縦軸は WBC($10^3/\mu\text{L}$)及び CRP(mg/dL)、右縦軸は体温 BT($^{\circ}\text{C}$)を示す。体温はその日の最高の値。横軸は入院日数(病日)を示す。



入院後経過：

入院 1 日目を第 1 病日とする。第 1 病日の CT 上 COVID-19 肺炎に特徴的とされる胸膜直下のすりガラス影と斑状陰影が認められた。現病歴及び画像所見より COVID-19 肺炎が強く疑われたため入院直後より個室隔離とした。細菌性肺炎、異型肺炎の可能性も否定はしきれないと考えセフトリアキソン、アジスロマイシンの投与を開始した。第 1 病日の時点でその日の最低の P/F 比が 79.3 と低値であった。第 2 病日に COVID-19 の PCR 検査施行。呼吸困難感続き第 2 病日夜に酸素 8L マスクへ増量。その後も増悪傾向が続き第 3 病日には酸素 10L リザーバーマスクにて P/F 比 87.3(安静時に SpO_2 90~97%)、呼吸数 20~40 回/分程度であった。第 4 病日には 15L リザーバーマスクまで酸素増量となった。同日 PCR 陽性と判明し、ロピナビル・リトナビル、メチルプレドニゾン ($1\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) 投与を始めた。セフトリアキソンとアジスロマイシンは効果乏しいと判断し投与中止した。第 4 病日夜に P/F 比 52.5 と呼吸状態が更に増悪したため気管挿管を行い人工呼吸管理開始となった。人工呼吸(Assist/Control)開始するも酸素化の改善乏しいため PEEP を上げていくこととなった。PEEP 20cmH₂O、FiO₂ 1.0 まで上げてても酸素化不良であったため ECMO 導入を検討したが、導入前の最後の一手として筋弛緩薬(ベクロニウム)投与開始した。ベクロニウム投与後より酸素化改善傾向となったため ECMO は使用せず経過をみることとなった。第 5 病日からガンマグロブリン(5000mg/day)も投与開始し

た。第 5 病日には酸素化の更なる改善を認めた。同日朝の時点で FiO₂ 0.6、PEEP 20 cmH₂O にて P/F 比 149.7 であった。筋弛緩薬投与中止するも酸素化増悪認めず。人工呼吸器のモードを PSV (Pressure Support Ventilation) に変更し FiO₂ 0.4 PEEP 15 cmH₂O までウィーニングした。第 6 病日にメチルプレドニゾンを投与 3 日間で終了とした。第 6、7 病日と酸素化の増悪認めた。第 7 病日レントゲン上右気胸認め胸腔ドレーンを挿入し、その後より再び酸素化改善傾向認めためたため少しずつ人工呼吸器のウィーニングを行なっていった。第 9 病日にてガンマグロブリン投与終了。同日夜 40.1 $^{\circ}\text{C}$ の発熱あり。CV カテーテル抜去。第 10 病日よりバンコマイシン投与開始。第 9 病日に施行した血液培養 2 セット及び CV のカテ先培養からは後日 MRCNS が検出された。ロピナビル・リトナビルは 10 日間投与し第 13 病日に投与終了となった。第 6 病日以降、酸素化や炎症所見は増減繰り返しつつ少しずつ改善傾向であった。酸素化や炎症所見の改善に従い PEEP を徐々に下げ、第 15 病日に抜管・人工呼吸器離脱となった。第 16 病日にてバンコマイシン投与終了とした。第 20 病日左胸腔ドレーン抜去。第 24 日と第 27 日に PCR 検査施行しいずれも陰性認めた。第 29 病日胸部 CT 施行 (Fig.1 B)。前回認められたすりガラス影や斑状影は著明に減少していた。線維化の所見も懸念していたわりには少なかった。酸素化はその後も少しずつだが改善傾向であり第 34 病日(3/23)リハビリ目的に転院となった。

症例 2：20 歳、男性

主訴：発熱、咳嗽、倦怠感

現病歴：3 月末にライブハウスに行った。4 月 1 日 38.4 度の発熱及び咳嗽出現。2 日早朝に 39.3 度の発熱あり。同日近医受診。インフルエンザ迅速検査施行し陰性だった。胸部 CT(Fig.3)施行したところ COVID-19 肺炎疑う異常陰影を認めたため SARS-CoV-2 の PCR 検査施行。AZM の内服を開始し自宅療養を指示された。4 日に PCR 陽性と判明し保健所より入院依頼あったため当院紹介受診となった。

既往歴：アトピー性皮膚炎

生活背景：一人暮らしの大学生。大学は 1 月より休校だった。コンビニのアルバイトをしていた。

初診時現症：

意識清明、血圧 123/76mmHg、脈拍 103/分、体温 37.9℃、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 93~94%(Room air)。

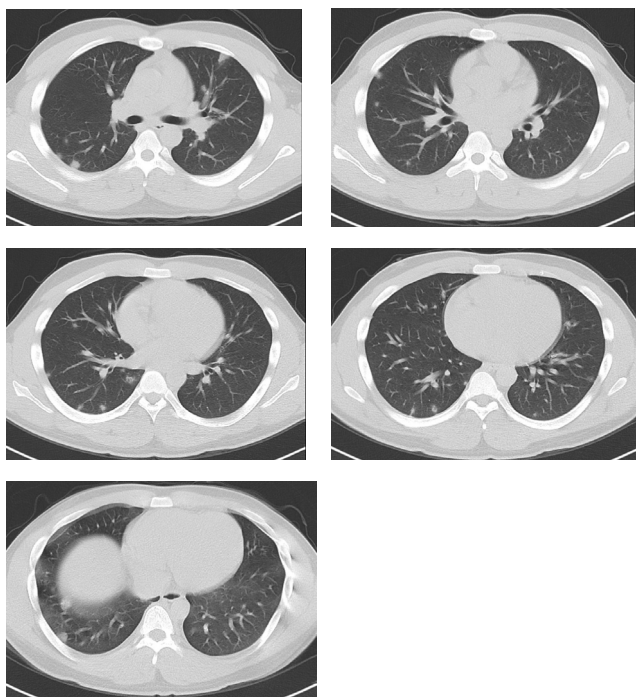
聴診上呼吸音清。咳嗽 (+)。呼吸困難感 (-)。

採血所見：全身状態良好のため当院入院時検査行わず。

画像所見：CT 上両側に散在する多発性の小円形陰影を認めた。孤立する陰影は少なくとも 30 以上存在していた (Fig.2)。

入院後経過：経過観察目的で入院となった。頓用の解熱薬 (アセトアミノフェン) 以外の投薬なしで症状消失。入院 10 日目、11 日目の PCR はともに陰性であった。入院 13 日目に退院となった。

Fig.2：症例 2 の胸部 CT(4 月 2 日)



考 察

症例 1 では経過の中で気胸やカテーテル感染が原因と推測される血流感染を発症認めたため、COVID-19 に伴う酸素化や炎症の評価がやや難しくなった。しかし気胸に関しては胸腔ドレーン挿入後すみやかに酸素化改善認め、血流感染についても突然の高熱を認めた第 9 病日に CV カテーテルを抜去し短時間で解熱傾向認めたため、これらの生体への影響は短期間だったと考えている。

COVID-19 に対し有効とされる治療薬がない中、症例 1 ではロピナビル・リトナビル及びメチルプレド

ニゾロンの投与を行なった。ロピナビル・リトナビルは SARS-CoV において *in vitro* で有効性が示唆され¹⁾、MERS-CoV において動物実験で有効であった²⁾等の報告例を考慮し投与開始することとなった。その後成人の COVID-19 患者に対する研究において無効であったという結果³⁾が報告され、現在はその有効性が疑問視されている。

メチルプレドニゾン等の全身性のステロイド投与に関しては現時点において否定的な報告が多い。Russell らは全身性ステロイド投与はウイルス血症を遷延する可能性が示唆され推奨されないと報告している⁴⁾。一方、COVID-19 肺炎患者の後ろ向きコホート研究においてメチルプレドニゾン投与群は非投与群と比べて重症例が多かったにも関わらず死亡率が低かったという肯定的な報告もある⁵⁾。

以下、画像所見、採血所見、臨床経過、文献報告等から本疾患の発症経緯に関する考察を述べる。

はじめに COVID-19 肺炎の典型的な画像所見について一言述べたい。COVID-19 肺炎の典型的な陰影は「胸膜直下のすりガラスまたは斑状陰影」と表現される。しかし、症例を多数観察して見ると中には一見胸膜直下から遠いところにすりガラスや斑状陰影を認めることもある。よく見ると、葉間付近に陰影を認めることも多い。これまで「胸膜直下」と表現されてきたがより正確には「葉端近傍のすりガラスまたは斑状陰影」というべきかもしれない。

本症例や他の症例報告を見てみると、COVID-19 は様々な画像を呈しているものの、ウイルスが経気道的に呼吸器に感染を起こしている像が少ない。以下にその詳細を述べる。症例 2 の小円形陰影の一部は汎小葉性パターンを呈している。汎小葉性パターンは頻度的には経気道的に感染する疾患であることが多い。そのため症例 2 は SARS-CoV-2 が経気道的に感染を起こしている像と解釈することもできる。しかし、汎小葉性パターンは BOOP 等の経気道的な疾患以外でも見られるため注意が必要である。もし SARS-CoV-2 が経気道的に感染を起こしているのであれば、汎小葉性パターンだけでなく粒状影を呈する画像も少なからず認められるはずである。多くの細菌やウイルスは経気道的に感染する際、感染初期に CT 上いわゆる小葉中心性に気道に炎症を起こす像が認められる。通常

は CT で見えない細気管支に炎症が及ぶと二次小葉の中心に細気管支が点として初めて認識できるようになりいわゆる粒状影を呈する。既に COVID-19 に関する文献報告は多数あり、CT 画像に関する報告⁶⁻⁹⁾も多々見られるが粒状影と考えられる画像は非常に少ない。CT を撮るタイミングの問題という意見もあるかもしれないが、それを考慮しても少ない。

一般的に経気道的とされる画像所見は他にもある。COVID-19 では感染から比較的時間が経過した後の CT において気管支の炎症像や拡張像と考えられる画像は散見されるが、時間が経過した後であるため続発的な合併症との判別が難しい。

今回の 2 症例に限らず他の報告例においても病変は葉端付近に非常に多く認められる。また、CT 上で異常陰影が出現し始める時点で複数の葉に異常陰影を呈し尚且つ両側性である症例が多い。

上記を総合して考えると、SARS-CoV-2 は経気道的に感染を起こしていくと考えられてはいるが、通常考えられている以上に実は血行性に広がるのではないだろうか。あるいはリンパ行性や他の間質から広がる可能性も否定できない。

上記画像所見だけでこれらのことを決めつけることは早計かもしれない。その他の画像所見や臨床所見、文献報告等を交え可能な限り多角的に COVID-19 を捉える必要がある。

呼吸器に感染を起こす疾患でありながら、呼吸器症状が軽度な症例が多く、顕著な症状を呈する場合は比較の日数が経過してから多くなるという特徴も上記考察と矛盾しないと思われる。咳嗽を認める症例でも初期は空咳が多く喀痰が少ないことも合点がいく。

様々ある COVID-19 の症例報告の中でも今回報告する症例 2 は異常陰影の数が多く、更に陰影がことごとく葉端付近に限局しているところが非常に興味深い。症例 2 の孤立した陰影を数えると少なくとも 30 個以上認められる。加えて気管の中枢側には異常陰影がほとんど認められない。経気道的な方法のみでこれほど多くの陰影が葉端付近だけに限局して形成されることは考えにくい。症例 2 の画像は SARS-CoV-2 が経気道的ではない方法で広がることを強く示唆している。また、症例 2 は肺に孤立する多数の陰影が見られるため画像的には Septic emboli が鑑別に

挙げられる。COVID-19 肺炎において早期より D ダイマー上昇が高頻度に認められることは NETs (neutrophils extracellular traps) の関与を想起する。これらからはウイルスが血行性に広がる可能性を考える。

上記考察に関連すると考えられる文献もみられる。COVID-19 肺炎の CT 画像において「Vascular enlargement」が見られるという文献^{8,9)}があり、Zheng Ye らは報告の中で Vascular enlargement は pro-inflammatory factors による毛細血管のダメージや腫脹ではないかと推測している⁸⁾。症例 1 において第 29 病日に施行した CT (Fig.2) はまだ肺炎の跡が残ってはいるものの、特に右肺は予想以上に陰影が消失していた。COVID-19 肺炎の重症例は線維化を起こすことが懸念されるため、重症の COVID-19 肺炎と認識していた症例 1 において、部分的ではあるが肺の陰影が短期間で消失していたことは意外だった。これらから推測されることは、特に初期段階で示す画像において、肺組織の不可逆性変化は少ないことが考えられる。より具体的には毛細血管のダメージや腫脹(血管炎)や水成分の漏出、あるいは血栓形成に伴う炎症等を推測する。

また、Zsuzsanna Varga らは SARS-CoV-2 感染患者の組織を採取し非常に興味深い報告をしている¹⁰⁾。彼らは多臓器障害を呈し死亡した 2 例及び小腸切除を施行した 1 症例に対し病理解剖を行い、腎臓の糸球体係蹄や基底膜、小腸の粘膜下血管、肺組織それぞれの内皮細胞内への感染が認められたと報告している。この報告からは SARS-CoV-2 がウイルス血症を引き起こし、全身の血管内皮細胞や各組織の内皮細胞へ感染を起こしたことが推測される。

最後に重症の COVID-19 肺炎において、一過性の意識障害が比較的多く認められることも付け加えたい。このことから、COVID-19 肺炎がウイルス血症を高頻度に起こしている可能性を疑う。ただし、敗血症の一つの表現形とも考えられる。現時点で想像の域を出ないことだが、多くの現象を総合的に考えることで、正しい理解へと繋げていきたい。

誤解を起こさないために述べるが、経気道的な感染を否定している訳ではない。様々な文献報告を読み検討した結果としては経気道的な感染もあり、更に今ま

で考えられている以上に、他の方法（特に血行性を疑う）で感染が起きているのではないかと推測する。

SARS-CoV-2の存在が初めて明らかになって以来、現時点において、臨床使用できる感度・特異度の十分高い検査方法はなく確立された治療もない。本疾患の画像的な特徴についての知見を深め、その病態や感染様式について少しでも明らかにすることは診断や治療の一助になりうると考える。未解明な部分が多い本疾患に対し、基礎医学・臨床医学双方からの知識の集積が必要である。

9) Xie X, *et al.* Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*.2020. [DOI:10.1148/radiol.2020.201111](#)

10) Zsuzsanna Varga, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*(London,England).2020;pii:S0140-6736(20)30937-5

文 献

- 1) Groneberg DA, *et al.* Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis*.2005;5(3):147-55.
- 2) Chan JF, *et al.* Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*.2015;212(12):1904-13.
- 3) Cao B, *et al.* A trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*.2020.
- 4) Russell CD, *et al.* Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*.2020;395:473-475.
- 5) Wu C, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*.2020.
- 6) Heshui Shi, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*.2020;20: 425–34.
- 7) Tao Ai, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*.2020.
- 8) Zheng Ye, *et al.* Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19) a pictorial review. *European Radiology*.2020.