

症 例

COVID-19 感染症に血液浄化療法を施行した 3 例

¹⁾相模原協同病院呼吸器内科 ²⁾同 腎臓内科

曾根 英之¹⁾ 山本 倫子¹⁾ 間中 博也¹⁾
会田 信治¹⁾ 風呂 正輝²⁾ 窪田 彬²⁾
渋谷 陽平²⁾ 鈴木 俊郎²⁾ 柴原 宏²⁾

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2019 年 12 月中国武漢に始まり、3 月 11 日の世界保健機構 (WHO) のパンデミック宣言以降も、世界で感染者は増加している。

相模原市内では 3 月 19 日の時点で SARS-CoV-2 の PCR 陽性の患者が 27 名確認されており、神奈川県内で 66 名であることから県内の約 40%を占めている。COVID-19 感染症の多くは軽症であるが、中等症や重症の患者への治療方法については確立されたものが無いのが現状である。当院にて中等症と重症の SARS-CoV-2 陽性患者への治療として、持続的血液透析ろ過 (CHDF) と血液吸着療法 (PMX) を 3 例で実施したので、経過を報告する。

症 例

症例 1 87 歳 男性

【現病歴】クルーズ船「ダイヤモンドプリンセス号」に乗船中、2 月 5 日から咽頭痛を自覚した。10 日から 38.8 度の発熱を認め、SARS-CoV-2 の PCR 検査を施行された。その後、咳嗽が増悪したため、PCR 検査の結果を待たずに 2 月 11 日に当院へ搬送となった。

【常用薬】ラベプラゾール 10mg 1×、アスピリン 100mg 1×、ロスバスタチン 5mg 1×、プラスグレル 3.75mg 1×、カルベジロール 2.5mg 1×、モンテルカスト 10mg 1×、フルチカゾン/ホルモテロールの吸入薬 1 日 2 回 1 回 2 吸入

【既往歴】気管支喘息、アレルギー性鼻炎、post PCI、心不全、高血圧、脂質異常症、胃癌術後、腰部脊柱管狭窄症術後、前立腺肥大症術後、左腎膿瘍

【喫煙歴】不明

【身体所見】体温 38.3 度、血圧 126/82 mmHg、SpO₂ 95%(RA)、脈拍数 109 回/分、呼吸数 30 回/分、咳嗽、鼻汁、倦怠感、関節痛

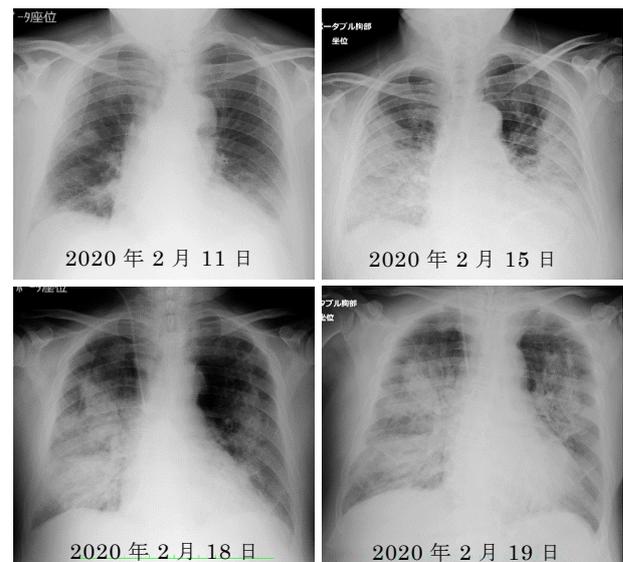
【血液検査】(Table 1)

Table 1

Hematology		Biochemistry	
WBC	7,200 / μ L	Alb	3.7 g/dL
Neut	86.2 %	BUN	21.6 mg/dL
Lym	6.3 %	Cr	0.89 mg/dL
Mo	7.1 %	T-Bil	1.3 mg/dL
Eo	0.3 %	AST	24 U/L
Baso	0.1 %	ALT	21 U/L
RBC	464 $\times 10^4$ / μ L	LDH	264 U/L
Hb	14.9 g/dL	ALP	271 U/L
Ht	42.8 %	γ GTP	52 U/L
Plt	14.8 $\times 10^4$ / μ L	Na	128 mEq/L
Coagulation		K	4.5 mEq/L
PT	13.8 Sec	Cl	94 mEq/L
FDP	6.5 μ g/mL	CRP	11.46 mg/dL
D-dimer	2.3 μ g/mL		

【胸部単純 X 線 (Fig.1)】右下肺野に散在するスリガラス影を認めた。

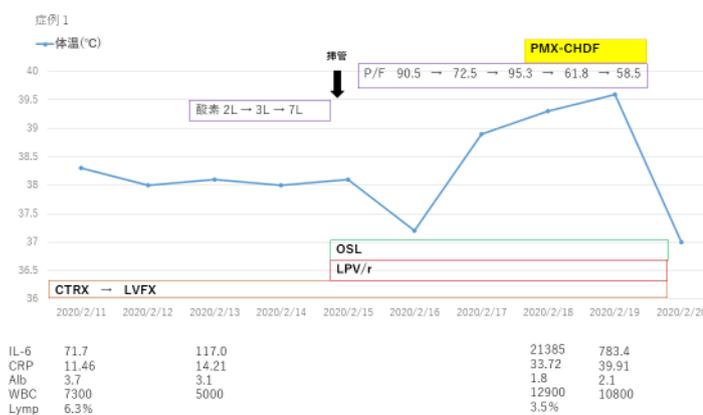
Fig.1 画像所見



【入院後経過 (Fig.2)】2 月 11 日に当院へ入院、咳嗽、少量の喀痰を認めており、血液検査で炎症反応の

高値を認めた。胸部 X 線で右下肺野に散在するすりガラス影を認め、細菌性肺炎も疑われ同日から抗菌薬 (CTRX 2g/day) を開始した。2 月 12 日に SARS-CoV-2 陽性が確認され、入院後も 38°C の発熱を繰り返し、13 日の血液検査で炎症反応の増悪と胸部 X 線で左肺野外側へすりガラス影が拡大を認めた。13 日より呼吸困難感と食思不振が出現し、酸素化の低下にて酸素投与を開始 (2L/min nasal) し、抗菌薬を変更 (LVFX 500mg/day) した。その後も呼吸困難は徐々に増悪し、15 日の胸部 X 線で両側肺のすりガラス影は浸潤影に増悪し、ARDS が疑われた。呼吸不全はさらに悪化し、同日に挿管・人工呼吸器管理を開始 (PC-AC、FiO₂ 0.8) した。また、COVID-19 感染症に対して適応外使用であることを説明し、同意を得た上で、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 4錠 (800mg/200mg) 分 2 を胃管より注入で開始した。翌 16 日に 37 度台に解熱したが、P/F 比 101~108 であり重症な ARDS が疑われた。17 日から再度 38~39°C の発熱が出現し、18 日には P/F 比 50~60 台へ低下した。また 18 日に血圧低下が出現し、血液検査で肝機能障害と腎機能障害を認め、多臓器不全を呈していると考えられ、同日より血液吸着療法 (PMX)+ 持続的血液濾過透析 (CHDF) を開始した。また、血圧低下に対してノルアドレナリン持続投与とピトレスチン持続投与を開始した。しかし呼吸不全の改善は無く、2 月 20 日に死亡確認となった。

Fig.2 入院後経過



症例 2 69 歳 男性

【現病歴】2020 年 1 月 6 日にクルーズ船「ダイヤモンドプリンセス号」に上船。2 月 4 日より頭痛と倦怠感を自覚した。その後 8 日に 37.7 度の発熱を認め、有症状にて PCR 検査を施行された。11 日には水様性下痢が 4 回あり、同日 SARS-CoV-2 陽性が確認され、翌 12 日に当院へ搬送となった。

【身体所見】体温 36.7 度、血圧 146/87 mmHg、SpO₂ 99%(RA)、呼吸数 18 回/分、脈拍 76 回/分、扁桃咽頭発赤(-)、咳嗽(-)。

【既往歴】腎硬化症 (Cre2~3 台)、心不全、陳旧性心筋梗塞、十二指腸潰瘍術後、出血性胃炎、大腸癌術後、高尿酸血症、脂質異常症、高血圧、糖尿病

【喫煙歴】 非喫煙者

【アレルギー歴】 特記事項なし。喘息なし。

【常用薬】カルベジロール 2.5mg 2×、フェブキソスタット 20mg 1×、リナグリプチン 5mg 1×、ピタバスタチン 1mg 1×、ウルソデオキシコール酸 300mg 3×、ボノプラザン 10mg 1×、クエン酸第一鉄 50mg 1×、ニフェジピン 40mg 2×

【血液検査】 (Table 2)

Table 2

Hematology		Biochemistry	
WBC	7,800 /μL	Alb	4.7 g/dL
Neut	78.1 %	BUN	75.4 mg/dL
Lym	14.7 %	Cr	4.75 mg/dL
Mo	6.3 %	T-Bil	0.2 mg/dL
Eo	0.5 %	AST	33 U/L
Baso	0.4 %	ALT	17 U/L
RBC	388 ×10 ⁴ /μL	LDH	198 U/L
Hb	12.3 g/dL	ALP	406 U/L
Ht	36.2 %	γGTP	43 U/L
Plt	8.9 ×10 ⁴ /μL	Na	138 mEq/L
Coagulation		K	5.2 mEq/L
PT	10.1 sec	Cl	107 mEq/L
FDP	3.0 μg/mL	CRP	0.94 mg/dL
D-dimer	1.2 μg/mL		

胸部単純 X 線 (Fig.3) 左横隔膜挙上有り、両側肺野に明らかな異常陰影を認めず、心拡大なし。

【入院後経過 (Fig.4)】2 月 12 日に当院へ入院、補液にて一時食思不振と下痢が改善したが、16 日から咳嗽、喀痰が出現した。17 日の血液検査で炎症の増悪を認め、また同日の胸部 CT で下葉と左上葉に散在する非区域性のすりガラス影と一部浸潤影を認めた。2 次感染を疑い同日から AZM 内服を開始した。しかし、

18日から再度37.5℃の発熱を認めたため、COVID-19による肺炎と判断し、基礎疾患から増悪する可能性もあったため、適応外使用の説明を行い承諾の上で、ロピナビル・リトナビル(LPV/r)4錠(800mg/200mg)分2内服とオセルタミビル75mg分1内服を開始した。20日に酸素化の低下を認め、酸素投与を開始(2L/min nasal)した。また、LPV/rの内服開始後から食思不振、腹部膨満感のため食事摂取ができず、同日夕から内服を中止し、シクレソニド吸入(400µg/日)に変更とした。低酸素血症と食思不振が遷延し、21日に血清Cr値が6.25mg/dLに悪化し、尿量の減少、血圧の低下と急性腎不全を併発したため、持続的血液濾過透析(CHDF)とウイルス感染に伴うサイトカインストームに対して21日、22日に血液吸着療法(PMX)を併用とした。その後、23日から食思不振と血圧が改善し、26日には酸素化も改善した。血清Cr値も2~3mg/dL程度に改善し、炎症反応の改善も認めた。28日、29日のPCR検査でいずれも陰性を認め、3月4日に退院となった。

Fig.1 画像所見

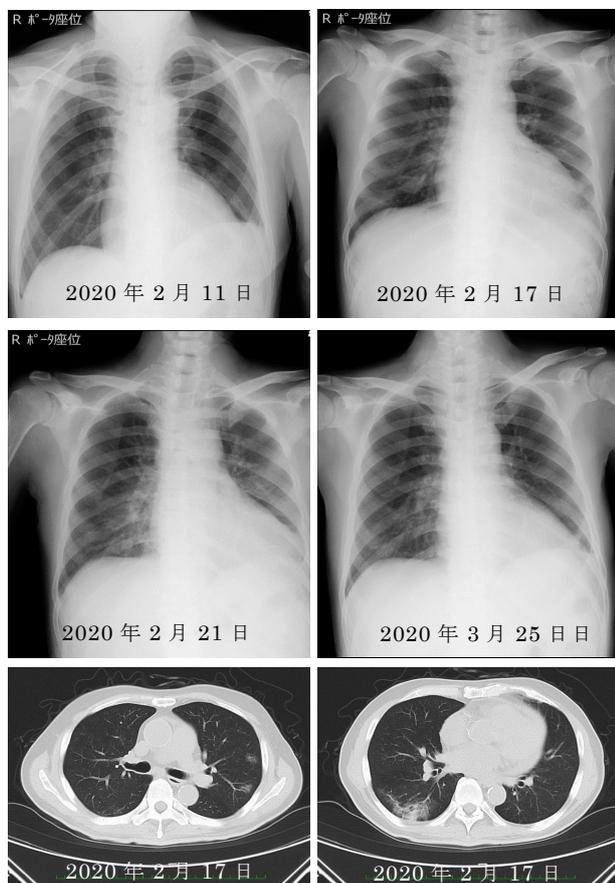
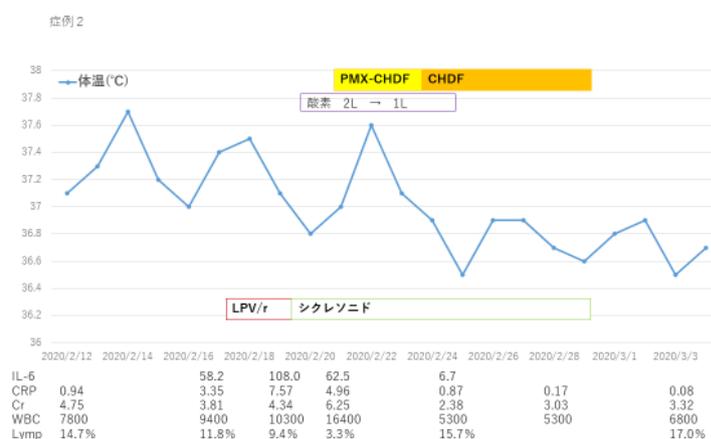


Fig.4 入院後経過



症例3 56歳 男性

【現病歴】2月16日から38度台の発熱を自覚し、19日に近医を受診しインフルエンザは陰性であり、溶連菌感染を疑われ抗菌薬などを処方された。しかし症状の改善はなく、21日夜間0時に頭痛を主訴に救急要請となり、当院救急外来へ搬送となった。経度の炎症反応の上昇と胸部CTより両側肺野にすりガラス影を認め、COVID-19感染症が疑われたため保健所と相談してPCR検査を提出し自宅待機となった。その後、保健所より陽性の結果を受け、同日18時に緊急入院となった。

【既往歴】高血圧、潰瘍性大腸炎(1996年3月)

【喫煙歴】10本/日×30年間

【内服薬】トラマゾリン点鼻薬1日4回、ラスクフロキサシン、葛根湯加川きゅう辛夷、セフジトレンピボキシル、五積散、トリメブチンマレイン酸塩、メサラジン3,600mg×3毎食後、レバミピド、プレドニゾン1mg/日、乳酸菌・酪酸菌・糖化菌配合剤

【生活歴】飲酒歴：缶ビール1本/日(週に4-5日)、喫煙歴：10本×30年

【身体所見】体温39.4℃、血圧163/91mmHg、脈拍97/min、SpO₂97%(RA)、呼吸苦なし、乾性咳嗽あり、咽頭腫脹なし、咽頭発赤軽度、扁桃腫脹なし、左側頭部に間欠痛あり、呼吸音は両側で減弱

【血液検査】(Table 3)

【胸部単純X線(Fig.5)]両側肺野に明らかな異常陰影を認めず、心拡大なし。

【胸部単純CT(Fig.6)]両側肺に散在する非区域のすりガラス影を認めた。

Table 3

Hematology		Biochemistry	
WBC	2,400 / μ L	Alb	3.2 g/dL
Neut	48.0 %	BUN	10.5 mg/dL
Lym	43.4 %	Cr	0.92 mg/dL
Mo	8.2 %	T-Bil	0.3 mg/dL
Eo	0.0 %	AST	25 U/L
Baso	0.4 %	ALT	22 U/L
RBC	515 $\times 10^4/\mu$ L	LDH	230 U/L
Hb	15.2 g/dL	ALP	156 U/L
Ht	45.4 %	γ GTP	22 U/L
Plt	10.8 $\times 10^4/\mu$ L	Na	141 mEq/L
Coagulation		K	4.2 mEq/L
PT	12.0 sec	Cl	100 mEq/L
FDP	2.6 μ g/mL	CRP	6.41 mg/dL
D-dimer	1.8 μ g/mL	Influenza	陰性
		IL-6	50.8 Pg/mL

Fig.5 画像所見

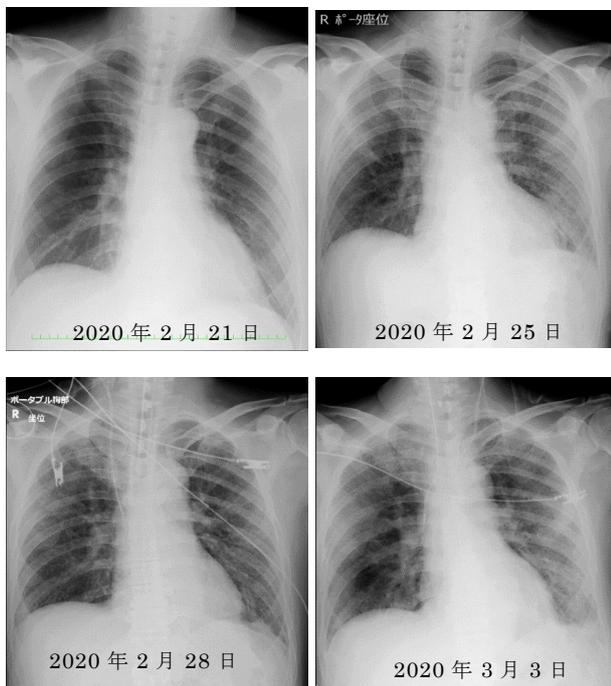
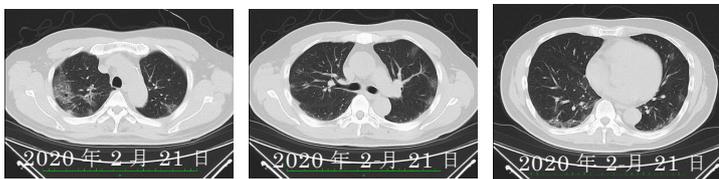


Fig.6 画像所見

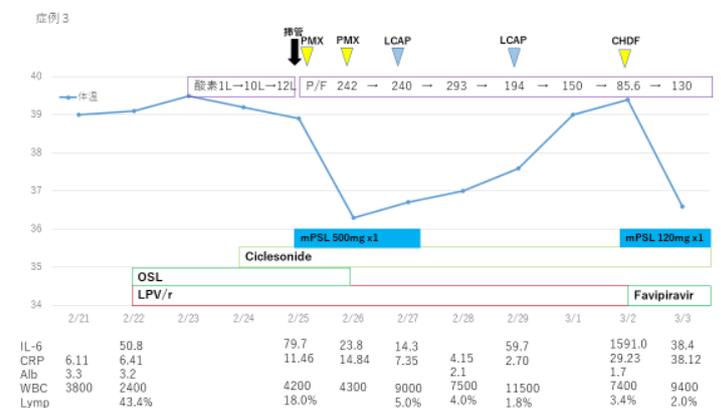


【入院後経過(Fig.7)】

2月21日夜間に入院となり、22日からCOVID-19感染症に対して適応外使用であることを説明し承諾の上で、ロピナビル・リトナビル(LPV/r)4錠(800mg/200mg)分2内服とオセルタミビル150mg分2内服を開始した。しかしその後も38~39℃の発熱、頭痛、咳嗽が続き、23日から酸素化が低下し、酸素

投与を開始(O₂ 5L/min nasal)した。酸素化は徐々に増悪し、25日に挿管・人工呼吸器管理(PC-AC,FiO₂ 0.5)となった。人工呼吸器管理開始後のP/F比は232であり軽症のARDSが疑われ、胸部X線では左下肺野優位の透過性低下を認めた。同日からメチルプレドニゾロン500mg/日の3日間でセミパルス療法を行い、25日、26日に血液吸着療法(PMX)を施行した。PMX後に解熱と左肺野の透過性の改善を認めたが、P/F比は230~242程度であった。UCに対してメサラジンを投与されていたが、胃管から投与が出来なかったため白血球除去療法(LCAP)を27日と29日に施行した。27日の胸部X線で両側肺野にすりガラス影が再度出現し、29日から37.5℃の発熱を認めた。膿性喀痰が増加しており2次感染を疑い同日から抗菌薬(ABPC/SBT)投与を開始した。しかし、その後38~39℃に発熱し、すりガラス影に加えて左下肺野外側に浸潤影も出現した。3月1日にはP/F比は145.7まで低下し、3月2日には82.7に低下した。COVID-19肺炎の増悪と考え、3月2日からファビピラビル投与(初日3,600mg分2、2日目以降1,600mg分2)とメチルプレドニゾロン120mg/日の投与を開始した。また、カテーテル感染などを考慮し抗菌薬を変更(MEPM 1g x 3回 + VCM 1.5g/日)した。また、同日より持続的血液濾過透析(CHDF+sepxiris)を開始した。翌3日に解熱し、P/F比130~141.2に改善した。しかし、高濃度の酸素投与が必要であり、長期化の様相から膜型人工肺(ECMO)が必要と考えられ高度医療機関へ3月3日に転院となった。

Fig.7 入院後経過



考 察

今回 COVID-19 肺炎を呈した患者に対して持続的血液透析ろ過 (CHDF) と血液吸着療法 (PMX) を実施した 3 例を経験したため、CHDF と PMX の有効性について検討する。2003 年に世界的に流行した SARS の原因として SARS-CoV が確認され^{1,2)}、ARDS を呈することが報告された³⁾。ARDS にはサイトカイン過剰産生を経て肺で過剰な炎症が起こり呼吸不全を呈すると考えられており、ARDS に対する PMX-DHP の有効性の報告がある⁴⁾。PMX-DHP⁵⁾、high volume hemofiltration (HVHF)^{6,7)}により炎症性サイトカインである IL-6 の有意な減少が報告されている。

当院で経験した 3 例は持続的血液透析ろ過 (CHDF) と血液吸着療法 (PMX) を実施しており、うち 2 例は IL-6 の減少に伴い炎症と胸部単純 X 線写真での陰影の改善を認めたが、1 例の転機は死亡となった。当院では感染症病棟の問題で 24 時間持続透析が施行できず、CHDF も 6-12 時間での使用に限られていた。COVID-19 感染症は持続する炎症反応が問題であり、炎症性サイトカイン除去の目的としては CHDF を長時間持続して使用することが良いため、今後の検討課題であると考え。当院の症例を含めて COVID-19 感染症に対する CHDF と DMX-DHP 療法の有効性については今後症例を蓄積して検討する必要がある。

- 4) Tsushima K, Kubo K, Yoshikawa S, Koizumi T, Yasuo M, Furuya S, Hora K. : Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome. *Ther Apher Dial.* 2007 Apr;11(2):138-45.
- 5) Kanesaka S1, Sasaki J, Kuzume M, Narihara K, Takahashi Y. :Effect of direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber on inflammatory mediators in patients with severe sepsis and septic shock. *Int J Artif Organs.* 2008 Oct;31(10):891-7.
- 6) Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, Rahman AF, Wafa SR, Mohamad M, Manaf MR, Ismail R. :Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton).* 2006 Oct;11(5):386-93.
- 7) Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, :Tipping P.High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001 Jun;27(6):978-86.

文 献

- 1) Peiris JS, et al. :Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361 (9366) : 1319-1325, 2003 7)
- 2) Ksiazek TG, et al. : A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348 (20) : 1953-1966, 2003)
- 3) Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart TE; Toronto SARS Critical Care Group. :Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003 Jul 16;290(3):367-73.