

症 例

経過中に心刺激伝導系異常を呈した COVID-19 感染症の 2 症例

¹⁾東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

²⁾東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座

³⁾東北大学病院感染管理室

武井健太郎¹⁾ 馬場 啓聡^{1,2)} 金森 肇^{1,2,3)} 大島 謙吾^{1,2)}
清家 一生¹⁾ 菅谷 (新妻) 郁未¹⁾ 徳田 浩一^{1,2,3)} 青柳 哲史^{1,2)}

緒 言

依然として世界中で猛威を振るう新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) であるが、症例の蓄積に伴い発熱、倦怠感、咳嗽などの典型的な症状に加え、不整脈や心筋炎などの循環器関連合併症の可能性が知られるようになってきた。今回我々は、入院経過中に洞性徐脈など心刺激伝導系異常を呈した 2 例を経験したので報告する。

症 例

【症例 1】50 歳代 女性

【主訴】発熱、全身倦怠感、咽頭痛

【既往歴】心身症で心療内科通院中

【内服薬】エチゾラム 0.25mg 2 錠 1 日 2 回

【生活歴】喫煙歴：25 歳から現在まで 20 本/日、飲酒歴：機会飲酒

【現病歴】4 月上旬に感冒症状を呈し、3 日後に同居する娘が SARS-CoV-2 陽性となり濃厚接触者として PCR 検査施行した所、検査陽性と判明した。発症 8 日目に近医総合病院に経過観察目的に入院となった。自覚症状は乏しいものの経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は室内気で 80% と低値を示すことから酸素投与開始となった。胸部単純 CT 検査では、両肺野の半分程度の範囲にスリガラス陰影を認められた。入院後、徐々に酸素需要度が増し酸素 5L/分 (酸素マスク) でも SpO₂ が 90% を下回ることが増え、人工呼吸器での対応が必要になる可能性が高いことから当院へ緊急転院となった。

【入院時現症】身長 163 cm、体重 52 kg、意識清明、体温 37.6 °C、血圧 108/62 mmHg、脈拍 67 回/分 (整)、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 89% (マスク 5L/分)

【血液検査】WBC 4,100/μL、好中球 3,280/μL、リンパ球 615/μL、RBC 308×10⁴/μL、Hb 10.1 g/dL、Ht 28.9%、PLT 20.3 万/μL、T-Bil 0.6 mg/dL、GOT 60 IU/L、GPT 22 IU/L、LDH 509 IU/L、γ-GTP 19 IU/L、BUN 16 mg/dL、Cr 0.78 mg/dL、CPK 133 IU/L、CPK-MB 4 IU/L、Hb-A1c(NGSP) 5.6%、PT 120.0%、APTT 37.3 秒、フィブリノーゲン 334mg/dL、D-dimer 1.5μg/mL、血沈 46 mm/h、CRP 3.91 mg/dL、PCT 0.20 ng/mL、フェリチン 1507.8 ng/mL、可溶性 IL-2 レセプター 520 IU/mL

【画像検査】胸部単純レントゲン：両側右優位にスリガラス状陰影が認められ、明らかな心拡大は認められない (Fig.1)。胸部単純 CT：両肺とも比較的広範にスリガラス状濃度上昇や収縮傾向を伴う浸潤影が認められた (画像中略)。

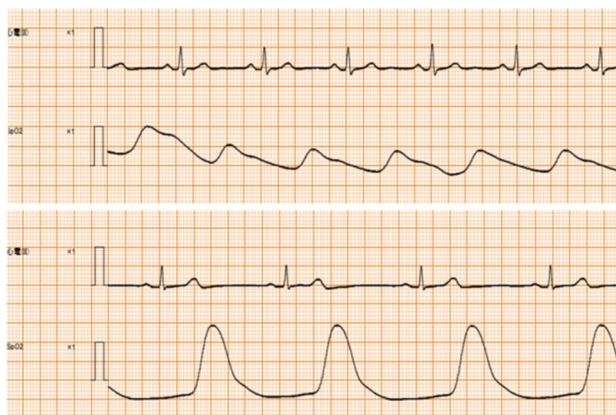
Fig. 1. 入院時胸部単純レントゲン



【入院後経過】来院時、酸素 5L/分 (酸素マスク) 投与下で行った血液ガス検査では、PaO₂ 65.9mmHg と低値であり数日での悪化傾向を考慮し、早期の人工呼吸器管理が望ましいと判断。入院同日に人工呼吸器管理となり、経鼻胃管よりファビピラビル投与が開始された。集中治療室におけるモニター心電図上は、洞調律で心拍数は 60-70 回/分程度で落ち着いていたが、一

方で平均血圧値は65mmHgを下回ることから大量輸液およびノルアドレナリンの投与が開始された。第3病日午前頃より心拍数は持続的に50回/分を下回るようになり、第4病日午前には38回/分・整を呈した(Fig. 2)。

Fig. 2. ICU入室時心電図(上段)、第4病日午前心電図(下段)



【症例2】30歳代 男性

【主訴】悪寒、全身倦怠感

【既往歴】高尿酸血症、脂質異常症、腎機能障害(幼少期尿道系異常による後遺症)

【内服薬】ウルソデオキシコール酸 100mg 6錠 1日3回、ロスバスタチン 2.5mg 1錠 1日1回、ベンズブロマロン 50mg 1錠 1日1回

【生活歴】喫煙歴：20歳から現在まで5本/日、飲酒歴：不明

【現病歴】4月上旬に感冒症状を呈し、近医受診し感冒として対応されていたが、症状改善ないことから受診3日後 SARS-CoV-2 の PCR 検査施行し翌日検査陽性と判明した。発症7日目に経過観察目的に前医に入院。入院時胸部単純CT検査では、胸膜直下を中心に多発するスリガラス状陰影を認めたものの呼吸苦の自覚症状は乏しく SpO₂ 97%(室内気)であった。シクレソニド吸入が入院後に開始となったが、入院第2病日より呼吸苦が出現し、鼻カニューレで酸素2L/分の投与が開始となった。異型肺炎の合併を疑われアジスロマイシンの内服が開始となったが、呼吸状態は悪化し、第4病日には鼻カニューレで酸素4/分の投与が必要となり短期間での増悪傾向にあることから同日当院へ緊急転院となった。

【入院時現症】身長 168 cm、体重 70 kg、意識清明、体温 37.1 °C、血圧 121/94 mmHg、脈拍 77 回/分(整)、呼吸数 2020 回/分、SpO₂ 98% (鼻カニューレ 4L/分)

【血液検査】WBC 4,700/μL、好中球 3,572/μL、リンパ球 667/μL、RBC 466×10⁴/μL、Hb 14.8 g/dL、Ht 43.5%、PLT 19.8 万/μL、T-Bil 0.6 mg/dL、GOT 124 IU/L、GPT 124 IU/L、LDH 346 IU/L、γ-GTP 95 IU/L、BUN 22 mg/dL、Cr 1.84 mg/dL、CPK 20 IU/L、CPK-MB 4 IU/L、Hb-A1c(NGSP) 6.5%、PT 117.0%、APTT 34.0 秒、フィブリノーゲン 696mg/dL、D-dimer 0.9μg/mL、血沈 46 mm/h、CRP 1.11 mg/dL、フェリチン 1,461.7 ng/mL、可溶性 IL-2 レセプター 1,073 IU/mL

【画像検査】胸部単純レントゲン：両側で肺野の透過性の低下が認められた。(Fig. 3)。胸部単純CT：両肺に斑状のスリガラス状陰影や収縮傾向を伴った浸潤影が認められ、部分的な無気肺を示唆する索状影が認められた(画像中略)。

Fig. 3. 入院時胸部単純レントゲン



【入院後経過】来院時の採血検査では、元々指摘のあった腎機能障害に加え肝機能障害が認められ、アジスロマイシンによる薬剤性肝障害の可能性が考えられた。ファビピラビル投与も当初検討していたが、肝機能障害あるため投与は見送った。尚、前医で投与されていたアジスロマイシンについては当院では中止した。入院当日は微熱程度であったが、第2病日には39.8°Cまで発熱し、アセトアミノフェンで対応した。しかし、発熱時も脈拍は81回/分と熱の割に脈拍は落ち着いており、比較的徐脈と考えられた。その後も39°C前後の発熱は間欠的に続き、アセトアミノフェ

ンで対応した。第 5 病日朝方から就寝時に脈拍が 50 回/分を持続的に下回るようになり、第 8 病日、第 9 病日には脈拍はそれぞれ 38 回/分、37 回/分と洞性徐脈を認めた。その後も夜間就寝後を中心に洞性徐脈を呈するようになった。徐脈の原因検索として心血管合併症の検索のため、採血検査施行したが明らかな原因は分からなかった。

考 察

入院経過中に原因のはっきりしない洞性徐脈を含む心臓の刺激伝導系異常を呈した COVID-19 感染症の二例を経験した。COVID-19 感染症に心血管合併症については、我が国に先んじて感染が蔓延した中国から複数報告が知られており、COVID-19 感染症における心臓関連の合併症、特に不整脈あるいは心刺激伝導系の異常の合併頻度について 7.3% - 17%と報告があるが、異常の詳細なメカニズムについて不明である^{1,2)}。洞性徐脈については、若年者やスポーツ選手でも比較のみられることが知られており、無症候性である場合、特に治療介入が不要とされるが、本症例が前述したような健康成人における無症候性の洞性徐脈と一線を画す点は、呼吸苦に対して比較的大量の酸素投与を行われ、昇圧薬など使用下においても脈拍の増加が見られないなど生体としての緊急性が高い状態においても脈拍が上昇しなかった点である。これは、すでに本邦で報告された発熱に対して比較的徐脈を呈した症例に類似する点があり興味深い点と考えられた³⁾。

COVID-19 感染症における心血管系合併症は、前述したように比較的頻度が高いことが報告されているが、その機序について明らかにはなっていない。仮説の一つとしての SARS-CoV-2 の直接的な心血管系への関与が示唆されている。SARS-CoV-2 の人体への感染には、細胞の表面に存在する ACE2 受容体に結合を介することが知られているが、ACE2 は心筋にも発現しており、SARS-CoV-2 が心筋障害を起こすことで心血管系の合併症が起こるのではないかとするものである⁴⁾。SARS-CoV-1 については、心筋に発現している ACE2 受容体を介する直接的な感染による心筋障害の可能性が既に示唆されている⁵⁾。

一方、心刺激伝導系についての考察は少ない。Jia He らは心筋逸脱酵素が軽度上昇し房室ブロックを呈した 1 例について一過性の肺高血圧あるいは心筋の局所的炎症を反映した可能性について言及しているが⁶⁾、いずれの症例においても心筋炎を示唆する採血所見はなく、明らかな心機能低下を示唆する臨床経過はなかった。確かに洞不全症候群、その他不整脈といった心刺激伝導系の異常が COVID-19 感染症に比較的高い頻度で合併することが知られている一方で、SARS-CoV-2 がどのような機序で心刺激伝導系に影響を及ぼす詳細な機序は現時点では明らかではない。

近年、ACE2 は心筋細胞に加え血管内皮細胞にも発現しており、SARS-CoV-2 が血管内皮細胞に感染することが報告されており⁷⁾、血管内皮細胞傷害をきたした結果、心血管内の微小血栓形成や不整脈を引き起こした可能性もある⁸⁾。また、いずれの症例も経過の中で CRP、フェリチン、sIL-2R の上昇を認めており、高サイトカイン血症をきたしていると推察される。高サイトカイン血症自体も心臓の刺激伝導系異常に関与しているとの報告もあり⁹⁾、COVID-19 症例において心刺激伝導障害に関与している可能性もあるが、今後も症例の蓄積とさらなる研究が必要であると感じられた。

我々は当該 2 例に対して可能な範囲で、洞性徐脈あるいは房室ブロックの原因検索を行ったが、洞不全症候群と COVID-19 感染症との関連を確認するには、心エコー検査や 12 誘導心電図など含め多方面からのアプローチと他疾患の除外が必要である。一方で、残念ながら隔離状態の患者へのアプローチには限界がありことを認めざるを得ない。

結 語

入院中に洞性徐脈を呈した COVID-19 に罹患した 2 症例を経験した。現時点で洞性徐脈と COVID-19 感染症に直接結びつける有力な証拠は得られていないが、これまでの報告から心刺激伝導系の異常が比較的高い割合で合併することが知られており、両者の関連が示唆されると考えられ、今後の症例の蓄積および精査が望まれる。

文 献

- 1) Tan ZC, *et al.* Cardiac manifestations of patients with COVID-19 pneumonia and related treatment recommendations. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;2;48:E005.
- 2) Lui K, *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;7.
- 3) 奥村 隼也, 他. 重症化経過において遷延する低ナトリウム血症・比較的徐脈を認めた市中発症新型コロナウイルス (COVID-19) 肺炎の 2 例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200318_2.pdf(Accessed 26 April 2020).
- 4) Zheng YY, *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259-260.
- 5) Oudit GY, *et al.* SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:618-625.
- 6) He J, *et al.* Characteristic Electrocardiographic Manifestations in Patients With COVID-19. *Can J Cardiol.* 2020;29.
- 7) Varga Z, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;20. pii: S0140-6736(20)30937-5.
- 8) Matsuzawa Y, *et al.* Age-Dependent Predictive Value of Endothelial Dysfunction for Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation. *J Am Heart Assoc.* 2016;9;5. pii: e003183.
- 9) Kouvas N, *et al.* The complex crosstalk between inflammatory cytokines and ventricular arrhythmias. *Cytokine.* 2018 ;111:171-177.