

症 例

肝画像所見の経時的変化を認めた COVID-19 の一例

独立行政法人地域医療機能推進機構 船橋中央病院 内科

澤田 翠 嶋田 太郎 清水 理雅 中山 静 関本 匡
土屋 慎 石川 哲 加藤佳瑞紀 小島 彰 山口 武人
横須賀 收

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2019 年 11 月に中国武漢に端を発し、いまや全世界的流行 (パンデミック) を生じている。COVID-19 において重症度や予後を規定する最大の因子は肺炎であることは言うまでもないが、肺以外のあらゆる臓器にも影響し、全身に多彩な症状や異常所見の出現が報告されている。当施設では 2020 年 2 月より COVID-19 症例の診療を行い報告してきたが、そのうち前回報告した症例¹⁾で興味深い肝画像所見の変遷が判明したので報告する。

症 例

【症例】80 歳代 女性

【主訴】発熱、労作時呼吸困難、咳嗽、食欲低下

【既往歴】X-2 年 3 ヶ月 横行結腸癌 (右半結腸切除術)、X-13 ヶ月 誤嚥性肺炎、X-11 ヶ月 胆石症 (胆嚢摘出術)、他に高血圧、高脂血症、骨粗鬆症

【生活歴】飲酒歴なし、喫煙歴なし、海外渡航歴なし

【現病歴】年齢相応の認知機能と ADL が維持され日常生活には支障なかったが、介護施設での通所リハビリテーションを行っていた。

X-10 日咳嗽と微熱が出現した。X-6 日 38 度台の発熱に加え食欲低下、労作時呼吸困難、倦怠感が出現した。X-5 日近医で投薬を受けるも軽快せず。その後介護施設の担当者が COVID-19 患者と判明。X-1 日 A 病院で SARS-CoV-2 PCR 検査を実施、X 日に同 PCR 陽性が判明し、同日加療目的に当科入院となった。

【入院時現症】意識清明、身長 156cm、体重 51kg、体温 38.0°C、脈拍 113 回/分、血圧 131/67mmHg、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 97% (鼻カヌラ 1L/分)

【入院時検査所見】(Table 1.) 白血球数は正常だったが、リンパ球数減少、異型リンパ球が観察された。

明らかな肝機能障害は認めなかった。CRP 上昇 (5.50mg/dL)、フェリチン上昇 (102.7ng/mL) を認めたほか、血液ガス分析において低酸素血症 (58.2torr) を認めた。

Table 1 Laboratory findings of case 1

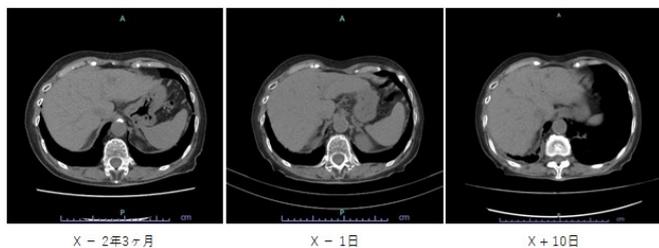
Hematology		Chemistry	
WBC	5.5 ×10 ³ /μL	TP	6.7 g/dL
Ne.	87.0 %	Alb	3.3 g/dL
Ly.	8.0 %	AST	26 IU
Atypical Ly.	3.0 %	ALT	13 IU
Mo.	2.0 %	LDH	270 IU
Eo.	0.0 %	T-bil	0.7 mg/dL
Ba.	0.0 %	D-bil	0.1 mg/dL
RBC	4.42 ×10 ⁶ /μL	ALP	196 IU
Hb	12.4 g/dL	BUN	14.7 mg/dL
Hct	37.0 %	Cre	0.70 mg/dL
Plt	196 ×10 ³ /μL	UA	5.0 mg/dL
Serological test		Na	135.1 mEq/L
CRP	5.50 mg/dL	K	4.4 mEq/L
PCT	0.03 mg/dL	Ca	8.8 mg/dL
HBs Ag	(-)	Amy	80 IU
HBs Ab	(-)	CK	50 IU
HCV Ab	(-)	Ferritin	102.7 ng/mL
HIV Ab	(-)	Glu	91 mg/dL
Blood Gas Analysis (Room Air)			
pH	7.448		
PaO ₂	58.2 torr		
PaCO ₂	35.8 torr		
HCO ₃ ⁻	24.4 mmol/L		

【入院後経過】X 日 (入院当日) に低酸素血症をきたす肺炎を認めたことから、ファビピラビルの適応外使用について本人と家族に説明し、使用の同意を得た。X+1 日 (入院翌日) 夕方よりファビピラビル投与を開始し、X+3 日朝に労作時呼吸困難と食欲低下が消失、X+4 日より日中安静時の酸素投与が不要となり、体温も 37.5°C 未満に解熱した。肺の画像所見や夜間仰臥位での SpO₂ 低下は遷延したが、双方とも緩徐に改善した。X+16 日より PCR が 2 回連続で陰性化したため、X+18 日に自宅退院した。

【肝 CT 所見】(Fig. 1) 本例は COVID-19 罹患前 (2 年 3 ヶ月前) に他疾患のため腹部 CT 検査が行われて

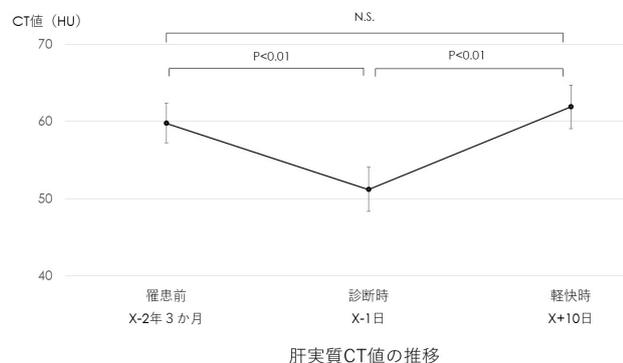
いた。その際の肝所見に比して、COVID-19 診断時 (X-1日) の所見は、肝実質の X 線吸収が全体的に低吸収化し、肝内血管とのコントラストが不明瞭化していた。軽快後 (X+10日) には罹患前と同程度の X 線吸収に回復していた。

Fig. 1



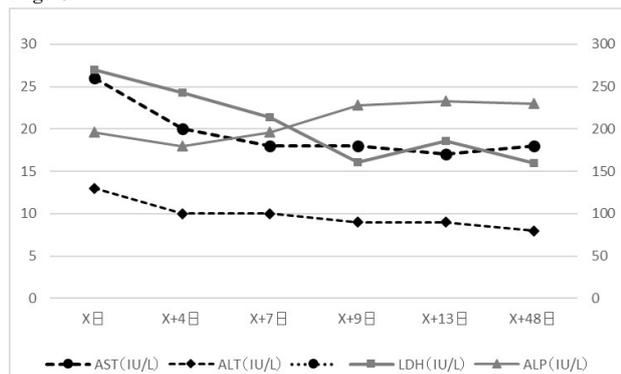
各々の CT において肝実質の任意の 10 領域に直径 10mm の円形関心領域を設定し CT 値の平均を計測した。CT 値は罹患前、診断時、軽快後でそれぞれ 60.8 ± 2.56 HU、 51.1 ± 2.86 HU、 63.0 ± 2.82 HU であり、診断時の肝実質の CT 値は前後のそれに比し有意に低値であった (それぞれ $p < 0.01$; paired t-test) (Fig. 2)。

Fig. 2



しかしながら、入院後の血液検査においては一貫して肝胆道系酵素の上昇を認めなかった (Fig. 3)。

Fig. 3



考 察

本例では COVID-19 罹患時に肝実質にびまん性の CT 値低下を認めたが、わずか 11 日後には肝実質の CT 値は罹患前と同程度に回復していた。COVID-19 の病勢もファビピラビル投与後改善傾向を示し軽快退院に至ったが、経過中に肝機能異常を認めなかった。

単純 CT における肝 CT 値の低下は肝脂肪化で生じることが知られている。脂肪肝は広義には肝細胞の 5% 以上に脂肪滴が存在する状態と定義され²⁾、CT 値が 40HU の場合に肝の脂肪化割合は 30%、同じく 30 HU の場合に 50% と予測される³⁾。また、肝実質が脾実質より低吸収であることや肝実質が肝内血管より等濃度あるいは低濃度であるといった視覚的評価でも脂肪肝を疑うことができる。一方、急性肝炎においては不均一な分布の低吸収⁴⁾や門脈周囲に限局する低吸収⁵⁾が生じることがあるが、肝全体の低吸収化は非典型的である。もっとも本例では肝機能異常がないこと、肝腫大や胆嚢壁肥厚などの CT 所見がないことから、急性肝炎は否定的である。本例において COVID-19 罹患時の肝実質の CT 値は 51.1 ± 2.86 HU であり、単回では明らかな脂肪肝とは断定しえない程度ではあるが、前後に比し有意に低吸収化していることから、感染を契機に肝脂肪化が生じ、短期間で改善を示した可能性が考えられる。

COVID-19 と肝障害との関連について、Chen らが 43.4% の症例において肝障害を認め、大部分は軽度の ALT 上昇に留まったと報告した⁶⁾のを端緒とし、以後同様の報告が続いている。肝機能異常と COVID-19 の重症度との関連も示唆されており、中国での 1,099 例のコホートでは、39.4% で $AST > 40$ U/L、28.1% で $ALT > 40$ U/L の肝機能異常を認め、その多くが重症例であったと報告されている⁷⁾が、本例では検査所見上明らかな肝機能障害を認めなかった。

COVID-19 症例における肝病理組織学的についての報告は数少ない。Xu らは COVID-19 により死亡した 50 歳男性から死後採取した肝生検検体にて、微小空胞変性と小葉および門脈域に軽度の炎症所見を認めたと報告している⁸⁾。Yao らは剖検例にて肝細胞変性と限局性壊死、小胆管内胆汁栓との所見を報告している⁹⁾。また Varga らは、肝内のリンパ球性血管内皮炎と肝細胞壊死について報告している¹⁰⁾。現時点

では病理学的検討が行われた症例は死亡例に限られるため、本例のような非重症例においても同様の変化が起きているかどうかは不明である。また、肝障害の機序においてもウイルス感染による直接的なもの、全身性炎症波及に伴う二次的なもの、さらには薬剤に起因する可能性も想定される。

なお、本例のみならず他のいくつかの症例でも、肝臓に同様の CT 所見変化を示す傾向があったが、その多くで COVID-19 罹患前の CT がなく、また、アルコール性肝機能障害や脂肪肝の既往がある症例が多いため、入院による食事制限で肝障害が軽快した可能性が否定できず、COVID-19 による影響を検証できなかった。しかしながら、本例では、明らかな肝疾患の既往がなく、COVID-19 罹患前の画像所見でも肝疾患は否定的であり、COVID-19 と肝障害の関連が示唆された。

今後、COVID-19 と肝画像所見に何らの関連があれば、肝 CT 検査が診断の一助となる可能性があるため、症例の蓄積による更なる検討が必要である。また本疾患における肝生検による病理組織学的評価は現実的ではないが、超音波の減衰を応用した非侵襲的な肝脂肪化定量 (controlled attenuation parameter) ¹¹⁾ による評価も一考に値すると考えられる。

文 献

- 1) 石川哲, 中山静, 小島彰: ファビピラビルを早期投与し軽快した 80 代後半の COVID-19 肺炎の 1 例. 日本感染症学会ホームページ [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Apr 30]; Available from: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200402_1.pdf
- 2) 日本肝臓学会: NASH・NAFLD の診療ガイド 2010
- 3) Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, *et al.* Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *Am J Roentgenol.* 2007; 188: 1307-12.

- 4) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. Diagnostic utility of radiological heterogeneity in acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 485-91.
- 5) Kawamoto S, Soyer PA, Fishman EK, Bluemke DA. Nonneoplastic liver disease: evaluation with CT and MR imaging. *Radiographics* 1998; 18: 827-48
- 6) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* : Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-13.
- 7) Guan WJ, Ni ZY, Liang WH, Qu CQ, He JX, Liu L, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20
- 8) Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 420-2
- 9) Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, *et al.* A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Apr 30]; Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1184848.htm>
- 10) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet] . 2020 Apr [cited 2020 Apr 30]; Available from : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext#%20)
- 11) Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 13-20.