

---

# COVID-19感染後に二次性器質化肺炎を併発し、人工呼吸器管理を要した血液透析患者の一例

大谷 浩、後藤博之、小澤政豊  
秋田厚生医療センター 腎臓内科

## A case of COVID-19 infected hemodialysis patient complicated secondary organizing pneumonia needed ventilator management

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Goto, Masatoyo Ozawa  
Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

### <緒言>

2019年末より始まった新型コロナウイルスの世界的な流行は多数の死者を出したが、2021年から流行しているオミクロン株による感染では、幸い大部分の感染者は軽症のまま経過し回復に至っている。しかしながら、基礎疾患など重症化リスクのある症例のうち、一部の患者においては、危篤な経過を辿ることが知られている。

今回我々は、血液透析患者において、新型コロナウイルス感染後軽症であったため外来隔離透析を行っていたが、隔離解除後、重度の呼吸不全を来し、人工呼吸器管理を必要とした症例を経験したため報告する。

### <症例>

患者：62歳、男性

主訴：発熱、呼吸苦

既往歴：特記すべきことなし。これまでに3回の新型コロナワクチン接種歴あり（最終接種は2022年5月）

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2016年11月中旬より食欲不振、37℃台の発熱を認め、11月30日当科初診。CRP 3.47mg/dl、MPO-ANCA 300U/ml以上と高値、胸部CTにて両側に間質性肺炎像を認め、MPO-ANCA関連血管炎としてプレドニゾロン、リツキシマブによる加療が開始された。これにより血管炎の鎮静化を得、外来にて加療継続されていたが、徐々に腎機能低下し、2020年11月維持血液透析導入となった。その後、当科外来にてプレドニゾロン5mg/日服用下に維持血液透析を継続していたが、2022年9月X日午後より39℃の発熱、呼吸苦出現。X+1日当院救急外来受診し、SARS-CoV-2抗原検査施行したところ陽性と判明。血中酸素飽和度は96%であることより、一旦帰宅

となり、自宅療養していた。翌X+2日には自然に解熱し、呼吸苦も改善していた。X+3日透析のため来院し、外来にて隔離透析開始。同日よりモヌルピラビル800mg×2回/日、5日間の投与を開始した。その後も発熱なく、血中酸素飽和度の低下や呼吸苦の出現もなく経過し、X+10日に隔離透析を解除した。しかし翌X+11日より再度38℃台の発熱が出現。X+14日に発熱の持続、呼吸苦、下血にて救急外来受診した。血中酸素飽和度は90%（ルームエア）と低下していた。COVID-19感染前（X-45日）の胸部X線像（図1）では、両下肺野を中心に、血管炎に伴う間質性肺炎による網状影を認めるのみであったが、今回受診時（図2）の胸部X線では右肺野を中心にすりガラス状陰影および斑状陰影の散在を認めた。また同日に施行した胸部CT（図3）では末梢側、胸膜下、気管支周囲を中心にすりガラス陰影とコンソリデーションの散在を認め（a～c）、両下肺には既往の間質性肺炎によると考えられる蜂巢肺所見を認めた（d）。COVID-19感染に伴う器質化肺炎の合併、大腸憩室からの出血と診断し同日当科入院となった。



図1 COVID-19感染前（X-45日）の胸部X線所見（両下肺野に網状影を認め、既往のMPO-ANCA関連血管炎からの間質性肺炎によるものと考えられる）



図2 救急外来受診時（X+14日）の胸部X線所見（右肺野末梢側にすりガラス陰影および斑状影を散見する）

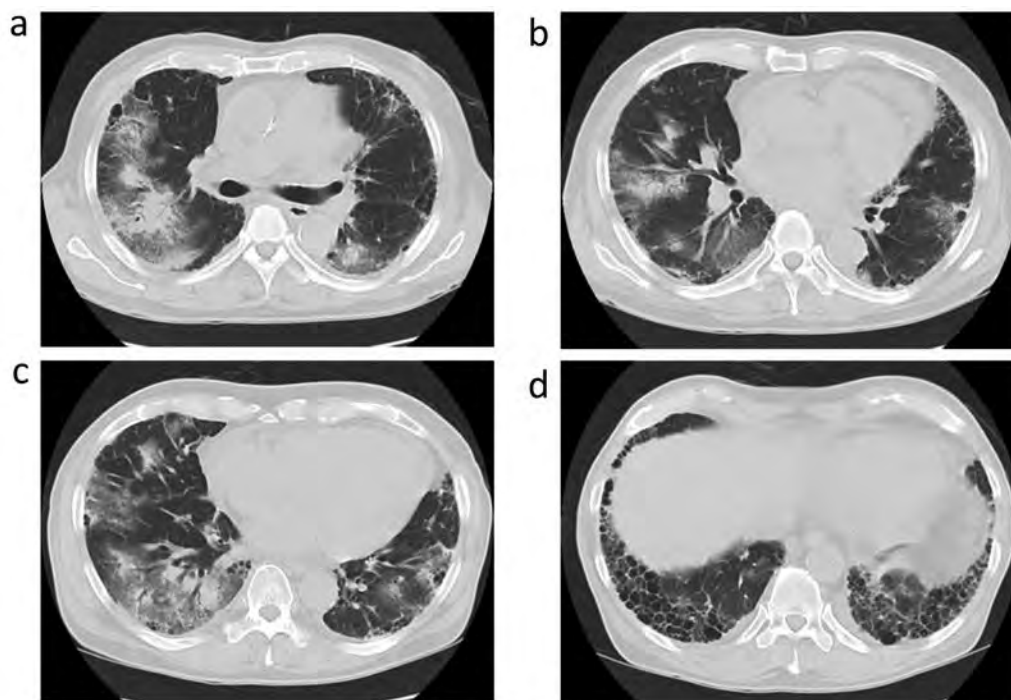


図3 救急外来受診時（X+14日）の胸部CT所見（両肺野、特に右肺野の胸膜下、気管支血管束周囲にすりガラス陰影、およびコンソリデーションを散見する）

入院時現症：身長169cm、体重71kg、体温37℃、血圧166/104mmHg、脈拍106/分、整。

検査所見：表1にX+14日救急外来受診時の検査成績を示す。白血球は6,300/ $\mu$ lと増加なく、Hb 11.5mg/dlと軽度低下、血小板は27.4万/ $\mu$ lと低下は認めなかった。血液ガス分析では、ルームエアにてpH7.476、pCO<sub>2</sub>は31.2mmHg、pO<sub>2</sub>は72.2mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は22.7mmol/lであった。生化学検査では、LDH 435IU/lと上昇、BUN 55.2mg/dl、Cr 10.5mg/dlとそれぞれ高値を示した。CRPは9.05mg/dlと上昇していた。表2に入院直後の検査成績を示す。β-Dグルカンは6 pg/ml未満、アスペルギルス抗原は陰性、カンジダ抗原も陰性、サイトメガロウイルスアンチゲネミアもスライド1、2とも陽性細胞0個であり、ニューモシスチスカリニのPCRも陰性であった。MPO-ANCAは0.3U/mlであり、血管炎の活動性はないと考えられた。一方、KL-6は1,198 U/ml、SP-Dは1,113ng/mlと著明に高値であった。

表1 救急外来受診時の検査成績

末梢血			生化学・血清		
WBC	6,300	/ $\mu$ l	AST	33	IU/l
RBC	376	/ $\mu$ l	ALT	9	IU/l
Hb	11.5	g/dl	LDH	435	IU/l
MCV	94	fI	ALP	69	IU/l
Plat	27.4	/ $\mu$ l	T.Bil	0.3	mg/dl
凝固系			AMY	58	IU/l
PT	11.8	秒	CK	139	IU/l
(INR)	0.9		BS	126	mg/dl
APTT	28.9	秒	T.P	6.1	g/dl
血液ガス分析			BUN	55.2	mg/dl
pH	7.476		Cr	10.5	mg/dl
pCO <sub>2</sub>	31.2	mmHg	Na	133	mEq/l
pO <sub>2</sub>	72.2	mmHg	K	5	mEq/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.7	mmol/l	Cl	95	mEq/l
BE	0.1	mmol/l	CRP	9.05	mg/dl
AG	9.5	mmol/l			
Lactate	0.8	mmol/l			

表2 入院直後の検査成績

β-Dグルカン	<6	pg/ml
アスペルギルス抗原	(-)	
カンジダ抗原	(-)	
サイトメガロウイルス アンチゲネミア		
陽性細胞数 スライド1	0	個
スライド2	0	個
ニューモシスチスカリニPCR	(-)	
MPO-ANCA	0.3	U/ml
KL-6	1,198	U/ml
SPD	1,113	ng/ml

## 治療経過

図4に入院後の治療経過を示す。入院後、呼吸苦、酸素飽和度低下に対して、酸素投与を開始したが、改善得られないため、NPPV (non-invasive positive pressure ventilation) を装着した。しかし呼吸苦の訴え強く、御本人、御家族の同意を得、X+16日挿管の上、人工呼吸器管理とした。胸部X線、胸部CT所見より、器質化肺炎の併発、さらにMPO-ANCA関連血管炎からの間質性肺炎の急性増悪も否定できないと考え、同X+16日より、ソルメドロール1gを3日間点滴投与し、その後、同剤250mgを2日間投与の後、プレドニゾロン40mgを連日静脈内投与した。これにより一旦斑状影の改善を認めたが、X+30日の胸部X線では、左中肺野にスリガラス～斑状影の出現を認めたため、同X+30日より2回目のソルメドロール1gのパルス投与を3日間施行した。しかしながら両肺の斑状影は増加、網状影は悪化した。X+38日より3回目のソルメドロール1gのパルス投与を施行するも、両肺の間質性肺炎像の悪化はより明らかとなり、血液ガス分析でも、pCO<sub>2</sub>は100mmHgを超え、pHは6.9台と著しい呼吸性アシドーシスを認めた。X+50日頃より血圧低下著明となり、X+55日死亡した。剖検の同意は得られなかった。

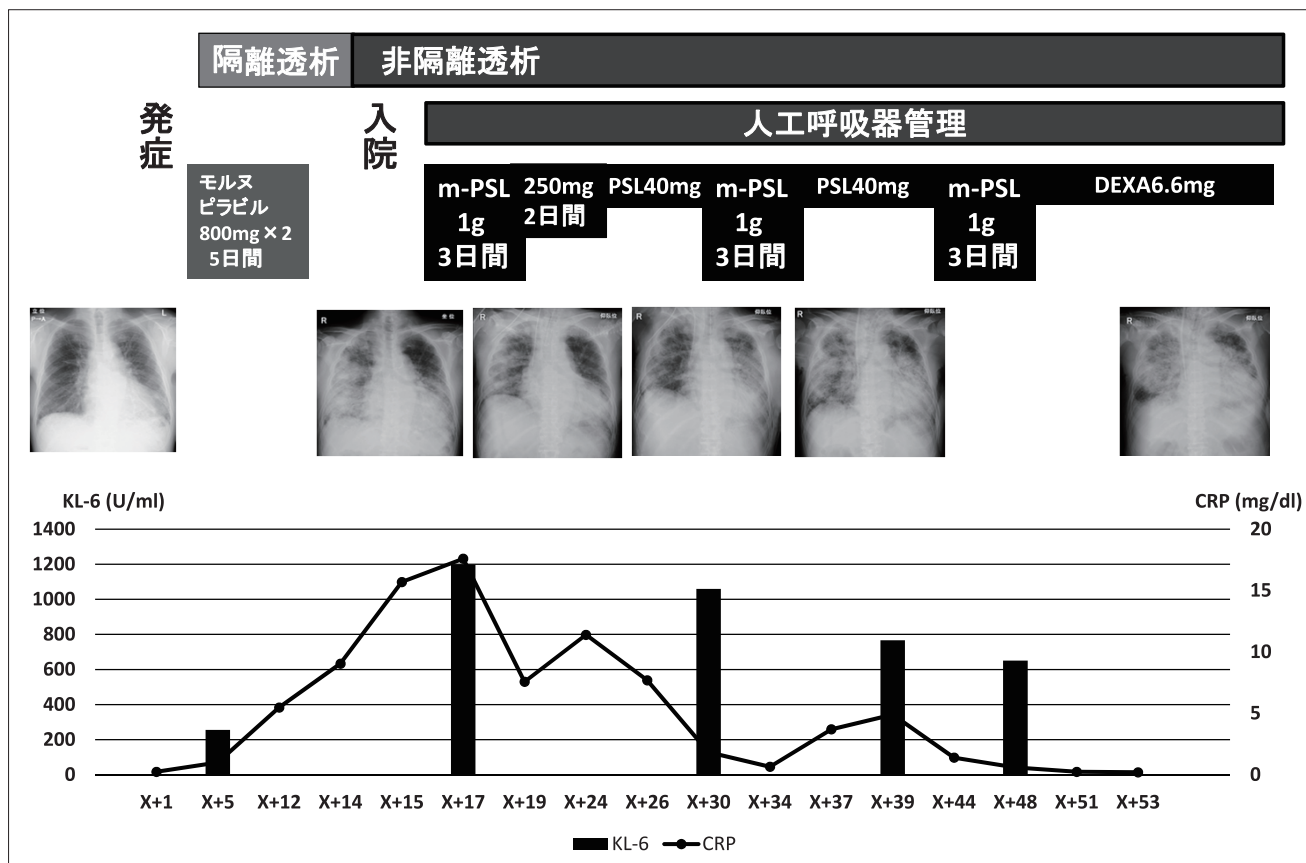


図4 臨床経過

(入院後、レスピレーター管理下に、ソルメドロール1g3日間のパルスを3回施行。CRP、KL-6の改善を得たが、肺の間質病変は進行していった。)

経過中、間質性肺炎をきたす感染症の合併を疑い、β-Dグルカン (X+17日、X+26日、X+38日、X+47日に測定)、アスペルギルス抗原 (X+17日、X+26日に測定)、カンジダ抗原 (X+17日、X+26日に測定)、サイトメガロウイルスアンチゲネミア (X+17日、X+33日に測定)を検索したが、これら真菌、原虫による感染を疑わせる有意な異常を認めなかった。

経過中測定したKL-6値は、X+5日の256U/mlからX+17日には1198U/mlと著明に増加していたが、副腎皮質ステロイドによる治療後、漸減した。CRPも入院直後は17.6mg/dlと著しく高値であったが、その後、徐々に低下し、X+48日以降は1mg/dl未満で推移しており、COVID-19感染経過後半には炎症は沈静化し、進行した間質性肺炎像が残存していた。

#### <考察>

新型コロナウイルス感染の臨床経過として、感染から潜伏期～発症数日まではウイルス量が多いが、多くの症例では、肺組織の障害は軽微で経過し、その後軽快に向かうことが知られている。しかしながら一部の症例では、発症7日目頃より肺局所において免疫防御機構の発現による強い炎症反応が現れ、呼吸不全に陥るとされている。今回の我々の症例においても、発症時こそ39℃の発熱はあったものの、翌日には解熱し、呼吸苦も改善、隔離解除の発症10日目まではほぼ無症状で経過した。しかしながら、隔離解除の翌日 (発症11日目) より再び発熱を認め、発症14日目にな

---

り、呼吸苦、酸素飽和度の低下を認め、胸部CTにて、スリガラス影、器質化肺炎像を来たしている。林は、咳嗽や呼吸困難などの肺炎症状が顕在化するの多くが、1週間から10日目頃であり、重症化し、集中治療を要するのは10日目以降に多いと述べている<sup>1)</sup>。また器質化肺炎像に関して、藤原らは、COVID-19感染23日目および25日目に器質化肺炎を発症した2症例を報告しており<sup>2)</sup>、感染隔離解除後の臨床経過観察の重要性および器質化肺炎発症の可能性についても十分に注意する必要があると考えられた。

また、間質性肺炎の発症に関して、Lanらは、新型コロナウイルス感染の病原ウイルスであるSARS-CoV-2は、II型肺胞上皮細胞の表面に発現するangiotensin converting enzyme 2を受容体としてII型肺胞上皮細胞に特異的に感染すると報告している<sup>3)</sup>。また北岡はII型肺胞上皮細胞が感染し破壊されることにより、II型肺胞上皮細胞からの肺サーファクタント蛋白の産生が低下し、このことにより肺胞が虚脱し、スリガラス陰影が生じると述べている<sup>4)</sup>。またII型肺胞上皮細胞および肺胞マクロファージからの刺激により、血管透過性の亢進および炎症細胞浸潤を来し、器質化肺炎を生ずると考えられており、藤田はCOVID-19による肺炎の重症化はこのII型肺胞上皮細胞の障害の程度が大きく影響すると述べている<sup>5)</sup>。さらにII型肺胞上皮細胞からはKL-6が産生されるが、II型肺胞上皮細胞が障害を受け、二次的に増殖することによりKL-6の産生が亢進し、また局所に炎症が波及することにより、肺胞-血管透過性が亢進し、肺胞内のKL-6が血中へ流入し、血中のKL-6が上昇すると言われている<sup>6)</sup>。ウイルス感染によるII型肺胞上皮細胞の障害が強いほどKL-6は高値を呈すると考えられ、原らは、KL-6高値例ほど器質化肺炎の予後は不良であることを報告している<sup>7)</sup>。また、COVID-19感染例において、Horiiらは器質化肺炎の経過においてKL-6の測定は器質化肺炎病勢のモニタリングに有用であったと報告している<sup>8)</sup>。我々の症例においても、COVID-19感染時のKL-6は256U/ml（正常<500U/ml）と正常範囲内であったが、入院直後は1198U/mlと著明に上昇しており、II型肺胞上皮細胞が強く障害され、器質化肺炎を引き起こしたものと考えられた。その後、ソルメドロールパルスを中心とした加療を行いKL-6値は漸減しており、II型肺胞上皮細胞の障害や、局所の急性期の炎症にステロイド投与は効果があったものと考えられる。しかしながら、最終的には間質性肺炎の進行による呼吸不全を改善させることはできなかった。一般に、何らかの感染を受け、障害されたII型肺胞上皮細胞は、それ自体もしくは肺胞マクロファージを介してPDGF（Platelet-Derived Growth Factor）やTGF- $\beta$ （Transforming Growth Factor  $\beta$ ）などの繊維芽細胞遊走因子を産生し、肺の線維化を進行させることが知られており<sup>9)</sup>、SARS-CoV-2感染においても特異的にII型肺胞上皮細胞が障害されることにより同様な機序で肺の線維化が進行していったものと考えられ、WendischらもSARS-CoV-2感染がマクロファージによる肺線維化を引き起こすと報告している<sup>10)</sup>。我々の症例においてはCOVID-19感染以前より、MPO-ANCA関連血管炎による間質性肺炎像を認めており、COVID-19感染により間質性肺炎がさらに悪化したものと考えられる。AdhoubiらはCOVID-19に感染した113名のリウマチ疾患において基礎疾患として糖尿病、肥満、間質性肺炎の存在が死亡のリスク因子であったと報告している<sup>11)</sup>。COVID-19感染患者の診療においては、基礎疾患として肺間質病変の有無に十分留意する必要があると考えられた。

---

また、本症例では、抗ウイルス薬として、モルヌピラビルを投与したが、基礎疾患、免疫抑制剤投与者など重症化リスクの高い症例では、透析患者においても、より抗ウイルス効果の高いレムデシビルの投与を積極的に考慮すべきと考えられた。

#### <結語>

COVID-19感染により、危篤な呼吸器合併症を併発し死亡に至った症例を報告した。重症化リスク、特に呼吸器疾患を持つ患者におけるCOVID-19感染時はより注意深い経過観察が必要と考えられた。

#### <利益相反>

本論文の掲載内容に関して開示すべきCOIはない。

#### <参考文献>

- 1) 林 健太郎：新型コロナウイルス感染症の臨床、日大医誌 79：317-324、2020.
- 2) 藤原清宏：軽症で自宅・ホテル療養とされ、隔離解除後に症状持続ないし悪化を来しCOVID肺炎を認め、ステロイド治療により改善した2症例、呼吸臨床 5：e0035、2021.
- 3) Lan J, Ge J, Yu J, et al.: Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 581: 215-220, 2020.
- 4) 北岡裕子：間質性肺炎、断層映像研究会雑誌 41：105-109、2014.
- 5) 藤田次郎：呼吸器内科の立場から－感染症と特発性間質性肺炎の接点－、日本内科学会雑誌 109：2290-2296、2020.
- 6) 大成洋二郎、服部 登、河野修興：新しい検査の意義と使い方－4. KL-6 とSP-D、日本内科学会雑誌 96：24-30、2007.
- 7) 原 悠、叶 宗一郎、藤倉雄二、他：肺生検にて器質化肺炎所見を認めた症例の血清KL-6の臨床的意義、気管支学 36：348-352、2014.
- 8) Horii H, Kamada K, Nakakubo S, et al.: Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19. Respir Med Case Rep 31: 101295, 2020.
- 9) 松瀬 健：肺の線維化と増殖因子をめぐる最近の知見、日呼吸会誌 36：413-420、1998.
- 10) Wendisch D, Dietrich O, Mari T, et al.: SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. Cell 184: 6243-6261, 2021.
- 11) Adhoubi N, Ali M, Wahshi H, et al.: COVID-19 Mortality in patients with rheumatic disease: a real concern. Curr Rheumatol Rev 18: 234-242, 2022.