

Case 18-2020 : 73 歳男性の低酸素性呼吸不全と心不全

Dr. Lila M. Martin: 73 歳男性が 2020 年 3 月に、急性低酸素性呼吸不全としてボストンの学術保健センターの集中治療室 (ICU) に搬送され、それは重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)により引き起こされる疾患であるコロナウイルス感染症 2019(Covis-19)の大流行中のことであった。

その患者は搬送 6 日前までは通常健康状態であったが、その時から乾性咳嗽、発熱、増悪する倦怠感が生じた。2 日後、彼の症状は改善せず、地元の病院の救急科を受診した。体温は 38.8°C、血圧 94/62mmHg、心拍数 91/min、呼吸数 12/min、SpO₂:97%(ra)であった。身体所見上、表情は良く、呼吸音は清明であった。白血球は 5600/ μ L(基準値:4800-10500); そのうち 56%は好中球で 33%はリンパ球であった。SARS-CoV-2 RNA の核酸テストのため鼻咽頭ぬぐいが施行されマサチューセッツ州の研究所へと送られた。州全体で鼻咽頭ぬぐいのためのスワブが不足していたため、インフルエンザ A と B、RS ウイルスの検査は行われなかった。

Dr. Diana Litmanovich: 胸部のコンピュータ断層撮影(CT)では、静脈内造影剤は用いらなかったのだが、両肺に小さな(1-1.5cm 大)円形のスリガラス陰影を認めた。(図 1A)

Dr. Martin: オセルタミビルがインフルエンザの経験的治療として処方され、その患者は救急科を退院し、自宅で療養するよう指示を受けた。次の 4 日間の間、症状は持続した; その時、呼吸困難が生じ、かかりつけ医を受診し、地元の病院の救急科へ戻ることとなった。体温は 38.6°C、血圧は 158/91mmHg、心拍数 108/min、呼吸数 28/min、SpO₂:90%(ra)。彼は倦怠感、頻呼吸、苦悶様であった; 肺の聴診上は両側の呼吸音減弱があった。気管内に挿管され、人工呼吸管理が開始された。静脈内プロポフォール、シサトラクリウム、セフェピム、ノルエピネフリンが投与され、その患者はさらなる精査と病状管理のためヘリコプターでボストンの学術保健センターへと搬送された。

患者の学術保健センター到着時、彼の家族は既往歴、手術歴、最近の症状について電話で情報提供することができた。最近の症状には結膜炎、鼻づまり、副鼻腔炎、嗅覚異常、腹痛、腹部膨満、下痢、立ちくらみ、胸痛、浮腫はなかった。インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンに関する彼の状況は分からなかった。彼の既往歴としては高血圧、糖尿病、心房細動、そして睡眠時無呼吸症候群に着目すべきで、睡眠時無呼吸症候群には夜間の持続的気道陽圧(CPAP)が処方されていた。1 年前に重症大動脈弁狭窄症に対し大動脈弁置換術を施行されていた; 術前の血管造影では梗塞性の冠動脈病変を証明するものはなかった。2 年前に再発性の心房粗動に対し高周波アブレーションを施行されており、そして右肩の関節形成術を施行されている。内服薬はメトホルミン、インスリンリスプロ、アテノール、ロサルタン、アピキサバンであった。複数のスタチンは以前クレアチニン値上昇とともに筋肉痛を引き起こした。

その患者はヘルスケアワーカーであったが、有症状者との接触はない。家族は病気では

ない。彼は最近旅行をしておらず、自然環境への曝露もない。喫煙、飲酒、薬物使用歴もない。家族歴としては複数の親族に冠動脈病変が明らかであった；呼吸器疾患の家族歴はなかった。

その患者は学術保健センターの Covid-19 専用の ICU に入室した。体温 38.9°C、血圧は静脈内ノルエピネフリン投与下で 100/60mmHg、心拍数 112/min、呼吸数 25/min、人工呼吸器(PEEP:5cmH₂O、I 回換気量 410mL、FiO₂:1.0)による酸素投与下で SpO₂:95%であった。その患者は鎮静された。頸静脈怒張はなかった。聴診上は心雑音のない頻拍であり両側肺野にロンカ音を伴う coarse crackles を認めた。彼の手足は冷えており湿潤であった。その他の検査結果は通常であった。

カテーテルが右内頸静脈と左橈骨動脈に留置された。中心静脈圧は 4mmHg であった。APTT と血中のリン、マグネシウムは正常であった；その他の血液検査の結果は表 1 に示されている。血液培養を採取され、鼻咽頭ぬぐい液はがコミュニティ獲得型の呼吸器病原菌と SARS-CoV-2 RNA の検出の核酸テストのために採取された。

Dr. Litmanovich: 心電図(図.2A)では左心房異常のある洞調律、PR 間隔の延長、下壁誘導での 1mm の ST 低下、I 誘導と aVL 誘導での 1mm の ST 上昇、PR 間隔の偏り(II 誘導での低下、aVR での上昇)、425 ミリ秒の正常 QT 間隔を認めた。経胸壁心エコーでは左室の全体的な運動低下を認め、右室自由壁と心尖部でも同様であった(動画 1,2 を参照、NEJM.org の Full Text で閲覧可能)。これらの所見は大動脈弁置換術後のルーティン検査の一部として 2 ヶ月前に施行された心エコーと新たに関連しており、その検査では両心室機能は正常であった。左室内腔の大きさは正常であった。左室壁の対称性肥厚があり(12mm; 通常は 11mm 以下)、以前の心エコーと変わらない所見であった。明らかな心嚢液は見られず、バイオプロテーゼの大動脈弁はよく生着しており、通常に機能しているようであった。

その患者は静脈内にプロポフォール、フェンタニル、ミダゾラム、シサトラクリウムを投与され、同様に経験的に静脈内にバンコマイシン、セフェピム、ドキシサイクリンを投与された。アピキサバンによる治療は中止され、静脈内のヘパリン投与が開始された。ヒドロキシクロロキンが経腸的に投与された。

追加での管理上の決定がなされた。

鑑別診断

Dr. Dhruv S. Kazi: 冠動脈病変、弁膜症、不整脈性の心疾患の既往のあるこの 73 歳男性は Covid-19 大流行中に低酸素性呼吸不全と両側肺野の異常陰影を生じた。彼はまた高血圧、ST 異常、両心室機能不全も生じていた。

両側肺野の異常陰影を伴う低酸素性呼吸不全

この患者の呼吸器所見における鑑別には、心原性肺水腫、多巣性肺炎、急性呼吸窮迫症候

群(ARDS)が含まれる。人工弁の機能不全や心内膜炎は肺水腫を起こしうるが、人工弁の狭窄あるいは大動脈弁逆流症を示唆する検査所見はなかった。さらには、心エコー上の限られたビューでは人工弁機能は正常であると示唆されていた。弁機能異常の存在やN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドの値の上昇があるにも関わらず、進言し肺水腫はこの患者の鑑別としては考えにくく、それは中心静脈圧は低く、鬱血所見を示す身体所見も欠如しているからである。

急性呼吸窮迫症候群

この患者は臨床的に有意な心疾患の既往があるが、多巣性肺炎とARDSは彼の低酸素性呼吸不全の原因と考えられる。ARDSは臨床的傷害から1週間以内の突然発症(あるいは進行)、胸部画像での両側肺野の異常陰影、心不全あるいは容量過多では十分に説明できない呼吸不全、中等度から重症の酸素化不良があれば診断される; この患者は4つ全ての基準を満たしている。ARDSは感染、誤嚥、外傷、輸血後関連肺障害、違法薬物の使用、または急性膵炎を含めた様々な要因から引き起こされうる。この患者は呼吸不全に先行して1週間以内に咳嗽、発熱を訴えており、ウイルス性あるいは細菌性の肺炎を可能性が考えられた。その地域で実質的にインフルエンザの活性がまだある時に発症したのだが、オセルタミビル内服中に症状は急速に進行した。マサチューセッツ州でCovid-19感染が増加し始めた時の発症であり、また無症状であるが感染している患者との接触の可能性があるため、この症例ではCovid-19は主な鑑別に挙がる。この患者の年齢、男性、そして冠動脈病変、糖尿病、高血圧の既往の全てがSARS-Cov-2感染症の重症化のリスクを増大させる。

心機能異常

この患者では心筋障害を示唆するトロポニンTの上昇を認めており、SARS-Cov-2感染症患者ではよく見られる所見である。中国武漢の416人のCovid-19患者に対する単一施設での後ろ向きコホート研究では、99パーセント以上(基準値上限)のトロポニンT上昇により定義される心筋障害は患者の19.7%にみられた。この患者のI誘導とaVL誘導でのST上昇は側壁のST上昇型心筋梗塞(STEMI)を思わせる。しかし、心電図上のPR間隔の微かなズレの存在、両心室の収縮不全、炎症反応の高値は筋膜炎を示しているかもしれない。左室が拡張していないという事実からは心筋プロセスはおおよそ急性であることが示唆される。

この患者の心電図所見のその他の原因としては虚血(心外膜内血管の動脈硬化プラークの破綻、あるいは低酸素や敗血症による需要と供給のミスマッチによる)、高炎症によるサイトカインを介した心筋障害、あるいはストレスによる心筋障害(それによって精神的あるいは身体的ストレスが一時的な心室の収縮不全をきたす)である。ストレスによる心筋障害と診断する前に心筋障害のその他の原因を除外することが重要である。注目すべきは、この患者の正常な中心静脈の酸素飽和度と低い中心静脈圧は、低血圧は心原性のものというよ

りむしろ、鎮静剤と麻痺薬の使用によるものと、感染による血液分布異常性ショックによるものであることが示されていることである。この患者の評価の次のステップを決めるためには、冠動脈の血管造影の必要性について緊急の決定が保証されており、おおよそ SARS-CoV-2 感染であろう患者へ行程を施行するのに関連する、可能性のある感染症のリスクに対する注意する。

冠動脈血管造影

Dr. Duane S. Pinto: 冠動脈血管造影は血行再建が示されるかどうかを決めるために使用されうるが、Covid-19 である、または疑われている臨床的に症状のある患者についてさらに考えることがある。1つ目は、ST 上昇を起こしうる筋膜炎やストレスによる心筋障害のような疾患を臨床医は強い割合で疑い続けることが重要であること。2つ目は、STEMI が疑われた時でも、医師は Covid-19 のような競合する臨床的疾患をもつ患者への侵襲的操作のリスクに対する緊急的な血行再建の利益を天秤にかけなければならないということ。

STEMI を疑われた Covid-19 患者においては、再灌流の方針は個々の患者にあったものであるべきである。香港での Covid-19 アウトブレイクの間、症状発症から来院までの平均時間は STEMI 患者の間ではおおよそ 30 分から 320 分が増えており、それは患者が病院を避け、結果サルベージされうる心筋が減るということを暗示している所見である。手技や出血のリスクを避けるという医療的なマネージメントは重症 SARS-Cov-2 感染患者、特に状態が安定して梗塞が小さいならば特に受け入れられるかもしれない。

実質的な心筋の量がサルベージされ、資源が素早く動員されるのであれば、線溶よりもはじめに経皮的冠動脈インターベンションを行うことが好ましい。資源が枯渇しカテーテル室が使用できないために遅延が長引くことが予想されるのであれば、線溶治療が必要かもしれない。

筋膜炎の有病率が一般人よりも SARS-Cov-2 患者でおそらく高いことを知ることは重要である。STEMI の模倣の有病率の増加を考えると、線溶による頭蓋内出血のリスクについて考えることは不要で、おおよそ 1%ほどの低いリスクである。ルーティンでの線溶がまた資源の使用、スタッフの曝露、入院期間を減らすとは考えにくく、しばしば乏しい ICU の資源を必要とする。院内感染を防ぐ戦略と合わせた冠動脈血管造影は曖昧な症例におけるオプションとして好ましく、また投与した線溶系が失敗した状況下でも保証されうるかもしれない。

心電図は筋膜炎と冠動脈の閉塞を鑑別する壁運動の異常を特定するのに使用されうる。この患者では、心エコー上で両心室の全体的な収縮不全が示され、それは心外膜の冠動脈の急速な閉塞の疑いが筋膜炎の可能性とは関連性が低く、緊急の冠動脈造影を延期するのが望ましい。

心筋炎・心膜炎

SARS-CoV-2 感染症の患者における心筋炎・心膜炎の可能性のある症例がいくつか報告されている。これらの患者の中には心電図上で限局性の ST 上昇を認めたものもあるが、その後の冠動脈造影では閉塞性冠疾患を認めなかったものもある。以前は健康だった 53 歳の女性は、1 週間の呼吸困難と自覚的発熱の既往があったが、びまん性の ST 上昇、重度の左室機能障害、少量の心嚢液貯留を認め、心臓 MRI で急性心膜炎と診断された。別の患者では、SARS-CoV-2 感染に起因する心嚢液貯留から心タンポナーデを発症した。心筋障害を発症した患者では、通常、中等度から重度の肺病変も認められるが、孤立した心臓病変を呈した症例も報告されている。ほとんどの症例報告では、初期感染を免れた場合、その後数週間で心筋機能の回復がみられるが、肺機能回復後の急性・重篤な心機能低下が報告されている。SARS-CoV-2 感染に伴う心膜炎が心電図上でどのような所見を示すかについては、現在も明らかになっていないが、他の原因による心膜炎や心臓の過敏性は、STEMI を模倣した ST セグメント上昇など、心電図上で様々な変化を示すことが知られている。臨床所見、検査所見、画像所見の組み合わせから、この患者の診断は SARS-CoV-2 感染による筋膜炎である可能性が高い。

Dr. Dhruv S. Kazi の診断

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に感染し、急性呼吸窮迫症候群と心筋炎・心膜炎が疑われる。

診断検査

大学病院に来院してから 4 時間後の心電図再検査 (図 2B) では、心室性異所性拍動を伴う正常な洞調律を示した。I、aVL 誘導では ST の上昇が持続し、広い逆 T 波がみられた。QTc 間隔は 462msec であった。

翌日、最初の病院での評価時に採取した鼻咽頭ぬぐい液検査で SARS-CoV-2 RNA が陽性となった。再度測定した C 反応性タンパク質レベルは、アッセイで検出可能な上限値 (1 リットル当たり 300mg) よりも高かった。IL-6 値は 1ml あたり 412pg (基準範囲、5.0 未満) であった。心臓 MRI は延期された。

管理についての議論

Covid-19 を有する重症患者の心室機能障害を伴う筋膜炎が疑われる場合の管理は、主に支持療法である。しかし、SARS-CoV-2 を標的とした治療法と炎症を標的とした治療法の 2 つのグループに分類できる有望な治療法がいくつかある (実証はされていないが)。ヌクレオチドアナログとして作用し、ウイルスの複製を阻害する広範な抗ウイルス剤であるレムデシビルは、最近の非対照試験および第 3 相臨床試験の予備的な結果に基づいて、臨床的有用性が示唆されており、現在、他の第 3 相臨床試験でもその評価が行われている。

ヒドロキシクロロキンは、試験管内条件下で SARS-CoV-2 の細胞への侵入を阻害すると考えられており、アジスロマイシンとの併用による臨床効果が示唆されている。当施設では、最初はこの経験的併用療法を頻繁に行い、その後、QTc 延長を認めない Covid-19 患者に対して、ヒドロキシクロロキン単独療法に切り替えた。観察結果から、ヒドロキシクロロキンのルーチンでの使用を停止している。プロテアーゼ阻害剤のロピナビル-リトナビル併用療法も基礎研究では有効性を示しているが、無作為化試験では Covid-19 の入院患者において有意な効果は認められなかった。抗ウイルス療法としては、組換えヒトアンジオテンシン変換酵素 II、回復期血清、および免疫グロブリンの静脈内投与などがある。

炎症やサイトカイン放出を標的とした治療法としては、抗 IL-6 療法がある。中国のガイドラインで推奨されているヒト化マウス IL-6 受容体拮抗薬のトシリズマブ、ヒト IL-6 受容体拮抗薬のサリルズマブが臨床試験で検討されている。グルココルチコイドは Covid-19 の重症患者に使用されてきたが、ARDS を有する患者では肺疾患が悪化する可能性があり、また SARS-CoV や中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) RNA のクリアランスの遅延と関連しているため、ルーチンでの使用は推奨されていない。同様に、アンジオテンシン受容体拮抗薬の役割は不明のままであるが、ロサルタンの 2 つの試験やその他の試験で積極的に調査されている。

フォローアップ

当時の当院での臨床実践に沿って、ヒドロキシクロロキシンと免疫グロブリンの静脈内投与による経験的治療を開始した。アジスロマイシンは QTc 間隔の延長が懸念されたため投与しなかった。スタチン療法は、患者の以前の有害薬物反応のために延期された。水分制限を伴う支持療法を受け、ヒドロキシクロロキンによる治療を継続しているため、電解質を注意深く管理されていた。

患者がヒドロキシクロロキン治療を受けている間、QTc 間隔をモニターするために連続心電図が得られた。発作性心房細動が 3 日目に認められ、I と aVL 誘導で 1mm の ST 上昇がみられた。QTc 間隔は約 475msec であった (図 2C)。アミオダロンを静脈内投与した。トロポニン T 値は 5.97 ng/ml であった。

この患者が入院してから最初の 3 日間に得られた心電図では、QT 間隔の連続的な延長を認めた。この状況での QT 延長を伴う広汎性および逆 T 波は、背景にある筋膜炎や QT 延長を引き起こす薬剤の使用が原因である可能性がある。重症患者で考慮すべき QT 延長の他の原因としては、虚血や電解質異常が挙げられるが、ナトリウム、カリウム、マグネシウムの値は正常であった。

ヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシンはいずれも QT 間隔を延長させ、torsades de pointes (TdP) のリスクを高める可能性があるため、これらの薬剤を投与されている患者は、QT 間隔が 500msec 以上の場合は 6~8 時間ごとに、それ以外の場合は 1 日 1 回、QT 間隔のモニタリングを行うことが重要である。QTc 間隔の評価には 12 誘導心電図検査が標準的

あるが、医療従事者が SARS-CoV-2 にさらされるのを防ぐために、検査回数を最小限にとどめるようにしている。我々は通常、QT 延長の原因となることが知られている薬剤を開始する前に基準とする心電図を取得し、標準的な遠隔測定に頼って患者をモニターしている。Covid-19 が疑われる、または確認された患者の入院が急増し、遠隔モニタリングのための施設の処理能力を上回る場合、継続的にリアルタイムの遠隔モニタリングが可能な外来モニタリング装置を使用する計画を立てている。

発作性心房細動

以前に心房粗動に対してアブレーションを受けたことのあるこの患者では、発作性心房細動の発生の原因は、重篤な疾患によるストレス、低酸素血症、感染症であったと考えられる。他の筋膜炎では、心房頻脈性不整脈、心室頻脈性不整脈、および伝導異常のリスクが高まる。このような不整脈は Covid-19 患者で報告されているが、Covid-19 に関連する不整脈の性質、発生率、予後を調べるためには臨床試験が緊急に必要である。

発作性心房細動の治療にアミオダロンを静脈内投与するという選択は、急性疾患の状況下でのこの薬剤の相対的な安全性を考えると妥当であった。アミオダロンに関連した肺毒性作用の発現は、低酸素血症性呼吸不全の患者であれば誰でも壊滅的な合併症となるが、治療による合併症としては極めてまれであり、治療開始から数週間の間には発現することはほとんどない。肺疾患の既往があっても、アミオダロンの使用による肺毒性作用の可能性が高まることはない。アミオダロンによる治療は QT 延長をもたらすが、アミオダロンの使用に起因する TdP 不整脈はまれである。

患者にヒドロキシクロロキンとアミオダロンの両方を投与している間、8 時間ごとに QTc 間隔をモニターした。Covid-19 の管理におけるヒドロキシクロロキンの使用を支持するエビデンスは非常に限られている。QTc 間隔が延長されたため、ヒドロキシクロロキンによる治療を中止してアミオダロンによる治療を行い、洞調律を維持するために治療継続した。

入院 7 日目の心電図 (図 2D) は正常な洞調律を示し、脈拍数は 82 回/分であった。側方誘導での ST 上昇は顕著ではなかったが、局所的な T 波の反転と aVL 誘導の R 波の低下が見られ、貫壁性壊死と一致する所見であった。トロポニン T 値は 1ml あたり 2.72ng まで低下した。胸部 X 線検査では両側の透過性が有意に低下していた。

患者は腎不全が進行し血液透析を受けたほか、代謝性脳症も合併していた。その後、高悪性度の発熱と白血球増加 (好中球優位) を呈し、二次的な細菌感染が懸念された。エスカレート加圧療法を受けていた。この患者は、人工呼吸器関連肺炎に対して広スペクトラムの抗生物質治療を受けていたが、さらなるプレッシャーサポートを行い、乳酸値が上昇していた。トロポニン T はさらに 0.71ng/ml まで低下した。経胸壁心エコーでは左室駆出率は 70% であり、軽度の対称性左室肥大を示した。家族との話し合いの結果、緩和療法の方

針となった。入院 18 日目に死亡。死後の検査は行われていない。

Covid-19 のパンデミックの間、医療提供者はしばしば不完全な情報に基づいて臨床上の判断を迫られてきた。ヒドロキシクロキンの経験的使用に関する診療パターンの変化は、今回のケースのように、新たなエビデンスに対応した臨床実践のアップデートの必要性を示している。

中国、イタリア、ニューヨーク、ワシントン州からの報告では、Covid-19 に関連した異なる種類の心臓症状が報告されている。これらには、心筋壊死、心室機能障害、心嚢液貯留、不整脈、心原性ショックのバイオマーカーに基づく証拠が含まれている。これらの状態は、SARS-CoV-2 感染の重度の呼吸機能障害を有する患者で発生するようである。心臓症状は、カテコラミン作動性筋緊張、血栓を伴う凝固異常、微小血管閉塞の可能性、低酸素血症および組織低酸素症、および炎症性サイトカインを介した SARS-CoV-2 の心臓への間接的な影響と関連している可能性がある。心筋に対するウイルスの直接的な細胞毒性効果も、もう一つの可能性として考えられる。

コロナウイルスによる心膜炎（心筋内の炎症性細胞浸潤で、心筋の壊死を伴うことがある）についての知識と証拠は明らかでない部分も多い。2003 年の SARS 発生時に死亡した 20 人の患者の剖検データから、7 人の患者の心臓からウイルス RNA が検出された。

MERS-CoV に感染して急性筋膜炎を発症した患者では、心臓 MRI で心筋浮腫と左心室の局所的な後期ガドリニウム増強を認めた。

ST 上昇、トロポニン T 値の上昇、低血圧を呈した Covid-19 患者の 2 症例では、心室壁の肥厚を認め、その後寛解と同時に一時的に心室壁肥厚が減少したが、これは心筋浮腫と炎症の改善を反映している。心拡張の正常化は、急性心疾患の反転を示唆するものであると報告されている。

心筋膜炎の評価と診断に使用される、心筋内膜生検と心筋炎評価のための心臓 MRI は、Covid-19 パンデミックの間、検査件数面での課題があった。

循環器内科医、集中治療医、病院医、救急医、その他の医療提供者は、心虚血、ストレス誘発性心筋症、敗血症誘発性心筋症などを含む急性心機能障害に対して広く鑑別診断を検討すべきである。また、治験治療の臨床試験に患者を登録する際には、心筋症に対するガイドラインに基づいた治療と支持的な集中治療介入を提供すべきである。

最終診断

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に感染し、急性呼吸窮迫症候群と心筋膜炎が疑われる。