

Presentation of Case 24-2020

44歳の女性が胸痛と息切れを主訴に来院した。来院の8日前、患者の夫に倦怠感、咳嗽、発熱の症状が出てから3日後に、患者は悪寒、咽頭痛、咳嗽、筋痛を自覚し始めた。症状が進行したため2日後にかかりつけ医に連絡を取った。急性重度の呼吸器症状を起こすCovid-19のパンデミック下にあったため、コロナウイルス感染症の遷延を抑えるための地域公衆戦略の一環として、遠隔診療が手配された。患者は咳嗽時に伴う肋骨の痛みがあり、体温は35.3℃であると報告した。Covid-19の感染が疑われたためウイルスの感染拡大を防ぐための隔離措置が取られ、安静、水分摂取の励行、必要に応じてアセトアミノフェンとデキストロメトルファンの使用が勧められた。3日後下痢と腰痛の症状があったが、咳嗽の頻度は減っていた。遠隔診療によるフォロー中にかかりつけ医は患者に対して腰痛には必要に応じてアセトアミノフェンを服用し、症状が悪化する場合には直接診察を受けるように助言した。

3日後、咳に伴う肋骨の痛みとは異なる胸痛みが出現した。胸痛は安静時にも存在し、新たに呼吸困難感を伴うようになった。患者は救急医療サービスを呼び出した。初診時は、心拍数116bpm、収縮期血圧110mmHg、呼吸数は20rpm、室内気で酸素飽和度は99%であった。患者は救急車で当院の救急部に搬送された。

到着時、患者は脱力感、軽い頭痛、発熱、悪寒を訴えた。胸部不快感は圧迫感のようなもので、主に前胸部にあり、強さは軽度であったが、深呼吸や咳をすると悪化すると報告した。また、嘔気と数回の血便を伴わない下痢の症状を訴えた。彼女は6カ月前にインフルエンザワクチンを接種していた。

この患者の特筆すべき病歴は、腸上皮化生を伴う逆流性食道炎、慢性腹部膨満感および便秘、軽度の閉塞性睡眠時無呼吸、甲状腺機能亢進症、子宮嚢腫、うつ病であった。内服にはトラゾドンとアセトアミノフェンの頓服があり、既知の薬物アレルギーはなかった。

患者は中米で生まれ、約20年前に米国に移住していた。患者は夫と10代の子供たちと一緒にニューイングランドに住んでいた。患者は管理人として働いていたが、ほこり、アレルゲン、または溶剤への暴露は知られていなかった。患者には喫煙歴、飲酒歴、違法薬物の使用歴はなかった。患者の母親は高血圧と心筋梗塞に罹患しており、父親は泌尿器系の癌で死亡し、複数の父方の親戚に癌の既往歴があった。

診察時の体温は 36.4℃、心拍数は 103bpm、血圧は 79/51mmHg、呼吸数は 30rpm、室内気で酸素飽和度は 99%であった。BMI は 23.7 であった。顔色は蒼白で、わずかに発汗していた。会話はできたが、活気不良であった。肺音は聴診で清音で、心音は頻脈で、第 1、第 2 心音 (S1、S2) は正常で、ギャロップ (S3、S4) はなかった。触診では軽度のびまん性の腹部圧痛があった。また、下腿に冷感を認めた。その他の検査は正常であった。乳酸リンゲル液を静脈内投与した。

心臓超音波では左室機能が著しく低下していることが明らかになった。左室壁の厚さは正常であった。左室は軽度に拡張していた。わずかに心嚢液貯留を認めた。

血液検査では、hCG は陰性であった。血中マグネシウム、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、遊離サイロキシンは正常であり、PT 時間、APTT 時間も正常であった。検査のために鼻咽頭ぬぐい液を採取し、培養のために血液を採取した。バンコマイシンとセフェピムの静脈内投与を開始した。

心電図では心拍数 96bpm の洞調律、I・aVL で 1mm 未満の ST 上昇と、QRS の低電位を認めた。胸部 Xp は正常であった。

輸液と抗菌薬の静脈内投与を開始してから 1 時間後も低血圧があり、ノルエピネフリンの静脈内投与が開始された。短時間で反応不良となり血圧低下が悪化し、ドブタミンの静脈内投与が行われた。ベッドサイドで心臓超音波検査を繰り返したところ重度の左室機能障害、少量の心嚢液貯留、下大静脈の拡張が認め、左室壁の厚は正常であった。

胸部造影 CT 撮影では肺塞栓症は認められなかった。心臓と大血管の画像では、右心系と肺動脈は良好な造影効果を示したが、左心系と大動脈は肺循環時間の延長により造影効果に乏しく、心機能障害を示唆する所見であった (図 1D)。放射線学的に有意な冠動脈石灰化は認められなかった。肺の画像は、胸水の他に、喉頭、右中葉、および両下葉 (図 1E) にいくつかの散在性の主に末梢性のすりガラス影を呈した。肺所見は非特異的であるが、炎症または感染症を示唆するものであり、この臨床的状況では SARS-CoV-2 によるものである可能性が高い。腹部圧痛と低血圧を呈していたため、腹部および骨盤の CT 検査を実施したが、画像には少量の腹水と胸水周囲の浮腫が認められ、中心静脈圧の上昇を示唆する所見であった。

初診から3時間後、患者はICUに入室した。体温は36.4℃、心拍数は121bpm、血圧は99/79mmHgであった。患者は活気なく、嘔気を訴えていた。体温は36.4℃、心拍数121/分、ノルエピネフリンおよびドブタミン投与下で血圧は99/79mmHg、呼吸数は24rpm、室内気の酸素飽和度は98%であった。四肢冷感を認めた。

心不全、救命救急、心臓外科の専門医にコンサルトした。その後4時間の間に橈骨動脈と、右内頸静脈を介して肺動脈にカテーテルが留置された。室内気での動脈血ガスの測定値は、pHが7.45、二酸化炭素分圧が20mmHg、酸素分圧が103mmHgであった。中心静脈圧は21mmHg、肺動脈圧は37/19mmHg、肺動脈楔入圧は25mmHg、熱希釈心拍出量は2.2L/分であった。ドブタミンを増量した。鼻咽頭ぬぐい液の検査では、インフルエンザA・Bウイルスおよび呼吸器同期ウイルスDNAは陰性であったが、SARS-CoV-2 RNAは陽性であった。

その後3時間の間、患者は活気不良の状態、軽い頭痛、嘔気と非血性嘔吐が1回あった。体温は37.9℃まで上昇し、心拍数は140bpm、呼吸数は31rpmであった。血圧の反応は緩慢で、ノルエピネフリンとドブタミンによる治療にもかかわらず、収縮期血圧が70mmHg以下になるエピソードが断続的にあった。気管挿管され、心肺代謝需要を軽減するために機械的人工呼吸が開始された。バソプレシンとミルリノンを経脈内投与した。心拍数は140bpm以上、収縮期血圧は70mmHg以下のままで、熱希釈心拍出量は1.7L/分であった。乏尿となった。追加の検査を行った(表1)。緊急管理の決定がなされた。

Differential Diagnosis

SARS-CoV-2感染症のこの患者は、臨床的に重要な肺症状がないにもかかわらず、重度の、おそらく可逆的な心血管系機能障害を有していた。いくつかの発表された症例報告によると、この症例は珍しいものではあるが、特異なものではないことが示唆されている。

Covid-19患者における心筋機能障害の基礎は明らかにされていないが、ストレス性心筋症、大血管または微小血管の需給ミスマッチ、サイトカインストーム、心膜炎を伴ったり伴わなかったりする心筋炎など、いくつかの病理生物学的機序が示唆されている。これらのメカニズムのそれぞれがCovid-19に関連した心筋機能障害のいくつかの症例に見られると思われるが、すべての症例を説明する単一の原因にはならないだろう。この患者の心筋機能障害の潜在的な原因として、これらのメカニズムのそれぞれを、これらの症候群に対する我々のパンデミック以前の理解と、現在のSARS-CoV-2、他のコロナウイルス、心臓に関する理解の進展を照らし合わせて検討したい。

ストレス性心筋症

ストレス性心筋症は、胸部不快感、心電図上のST異常、トロポニン値の上昇、心エコー上の非冠動脈性分布における心筋機能障害を特徴とする症候群である。基礎となる機序は完全には解明されていないが、頭蓋内出血や電気けいれん療法に伴う心筋症と本症候群の表現型が重複していること、特にT波陰転化とQT延長が頻繁にみられることから、神経心原性機序が示唆されている。しかし、この患者は比較的若く、軽度のCovid-19症状以外に明確なストレス因子を有しておらず、心尖部のバルーン状拡張（4分の3の症例に見られるたこつぼパターン）を有していなかった。これらのことから、この症例ではストレス性心筋症と診断される可能性は低いと考えられる。

微小血管または大血管の需要供給ミスマッチ

トロポニン値の上昇はCovid-19を有する入院患者によく見られ、不整脈、低酸素性呼吸不全、死亡のリスクの増加と関連している。ストレスや感染症は、心筋梗塞を引き起こす心外冠動脈のプラーク破綻を引き起こす可能性がある。しかし、この患者では心血管系の危険因子や冠動脈石灰化が知られておらず、局所的な心筋機能障害ではなく全体的な心筋機能障害を有しており、はるかに大きなトロポニン値の上昇を伴った。

Covid-19患者では、Dダイマーの上昇は重症化と関連しており、多くの場合、多系統の機能障害を伴う。この関連性から、血栓性炎症からの微小血管血栓症がこれらの患者に蔓延しているのではないかという仮説が導かれている。

この患者では、血小板減少が中程度で、消耗性凝固障害の根拠が最小限であることから、DICは考えにくいと思われる。いくつかの症例で見られるAPTT時間の延長は、ループスアンチコアグラントの影響であることが示唆されている。肺、腎臓、肝臓における微小血栓はいくつかのシリーズで報告されているが、心臓における微小血栓は、重度の心筋機能障害を有する患者に関する報告や、心血管系が原因で死亡した患者と心血管系以外の原因で死亡した患者を含む

Covid-19患者の死後検査の報告では記載されていない。この患者と同程度の心筋機能障害を引き起こすのに十分な範囲の微小血栓は、おそらくこの症例で見られたものよりもはるかに高く、より持続的な心筋トロポニンTの上昇を引き起こすだろう。しかし、複数の組織で報告されている血管内皮炎は、ウイルスの直接侵入やサイトカインが血管内皮に作用して、血管内皮の透過性を変化させ、心筋浮腫を引き起こす可能性がある。

サイトカインストーム

炎症性サイトカインの急激な上昇は CAR-T 療法(遺伝子導入 T 細胞療法)導入の患者に見られ、重篤な Covid-19 感染患者における多系統機能障害の原因の一部を担っていると推測されており、CRP、IL-6、フェリチンが高値を示している。CAR-T 療法によるサイトカインストームは心筋機能障害と不整脈に関連がある。Covid-19 の患者では、心筋機能障害に続き軽度～中等度の急性呼吸窮迫症候群に進行する場合にはたいていフェリチンと IL-6 の上昇を伴う。IL-6 や他のサイトカインへのアンタゴニストの試みは現在も進行中です。この症例では、CRP や IL-6 の数値はわずかに上昇しているだけで、肺病変も心筋障害発現時点では顕著なものではなかった。これらの所見によって、最初に全身炎症の除外に至った。心臓における炎症性伝達物質がこの患者における初期の診断上重要な肺病変のない状況下での心筋障害を説明できるかどうかは未だ不明である。

心膜炎のある、またはない状態の心筋炎

多くの論文で心筋障害が心膜病変のあるまたはない心筋炎に影響していることを示唆している Covid-19 の論文が出始めている。理論的には心筋細胞上にある ACE2 レセプターが Covid-19 によってリンパ性心筋炎を起こすメカニズムの要因になり得る。

この患者では、胸膜性胸痛、心嚢液、ECG におけるわずかな ST 上昇を伴う低 QRS 電位、トロポニンの急激な上昇があり、所見としては急なもので、診断上劇症型の心筋心膜炎を示唆している。増加する心室の厚さはまた心筋浮腫と心筋炎と関連していた。2 回心エコー検査を行っており、症状が出始めた後早期では厚さは正常であったが、2 回目の検査では心室が厚くなったことが示された。肺は重篤な Covid-19 における全身炎症の重要な臓器であり、比較的炎症マーカーが低くもあったことからサイトカインストームを除外していたが、まだ急性呼吸窮迫症候群が進行していなかったとすれば診断上症状の初期段階でバイオマーカープロファイルが計測できなかった可能性がある。

しかしながら、今まで報告されているケースではリンパ性心筋炎に関連する組織学的証拠がないため、急性呼吸窮迫症候群といった特定の用語となるものも存在していない。このケースでの多くの臨床的症状は、炎症細胞の浸透や心筋細胞への直接的なウイルスの侵入のない状態での単なる心筋浮腫や潜在的な内皮透過性で説明できた。リンパ性心筋炎の評価では心内膜生検に MRI が広くとって変わっている。しかしながら T2 シグナルや後期相のガドリニウムエンハンスは浮腫と内皮障害の様な非心筋からくる原因とを区別することができない心筋浮腫という結果となっている。感染コントロールや重症疾患への懸念のため、MRI は施行されなかった。

臨床的診断

孤立性の急性心筋炎と難治性心原性ショックを伴うコロナウイルス 2 感染による重症急性呼吸症候群

ディスカッション

もし急性心原性ショックが非可逆的であった場合、高い致死性と関連しており末端臓器障害の進行による死へとつながります。このケースでは、集中治療医や心臓血管外科医、循環器専門医に素早くコンサルトできる多角性のあるチームによるショックへのアプローチをするために決まった診療で進めています。機械による、また薬による全範囲での治療選択が可能にすることを考慮しているこのアプローチにより心原性ショックの患者の状態は改善していく。

体外式膜型人工肺(ECMO)

機械によるサポートの適切な選択は多くのファクターに依存しており、ファクターとして患者のサイズ、心拍出量、左室容量、患者に呼吸サポートが必要かどうか、大動脈閉鎖不全症の程度、技術的要素を含む。この患者では心室機能不全があり、経皮デバイスが十分な心拍出量を供給できないこととデバイスが大きすぎて拡張してない時の左室に収納できないことを懸念されていた。それゆえに ECMO の使用となった。

Covid-19 パンデミック時の考え方は、ICU のベッドや ECMO、人員を含む限られた資源の使用である。この患者は若くベースに機能障害や合併症もなかったため、もし心筋機能が向上しない場合は永続的な心室機能のアシストや移植の適応があった。そして、短期間での ECMO のサポートを受けた。ベッドサイドで、緊急で ECMO をするための大腿のブラッドアクセスを作り 4.1L の流量で開始した。

ポータブルの胸部放射線検査にて、気管内チューブ、肺動脈カテーテル、ECMO における静脈ドレナージカニューラを確認した。ECMO 開始してから心拍数は 80~90 回と減少し平均血圧は約 70mmHg であった。尿量は正常であった。臨床検査は表 1 であった。

ECMO 施行後の経胸壁心エコーでは severe な心室障害が見られた。左室中隔と後壁の厚さは約 11mm であった。大動脈弁は開いていなかった。

全身の循環はうまくサポートされていたが、エコー所見や例えば拍動性がないといった収縮期と拡張期の差がないことから分かる様に、強心薬を使っても左室が駆出しないことを懸念した。左室駆出の消失の原因はポンプ不全や ECMO による大動脈への送血による後負荷の増大であり、そして肺浮腫という結果になっている。Covid-19 関連の心筋症が新しくわかってから、心筋の回復の経過は予測できていなかったが長い期間機械的な循環サポートは必要であると推測された。

左室の仕事量を減らし心機能を評価する戦略

左室の仕事量を減らし、必要なら右室のサポート、酸素供給も設定できる経皮的にできるストラテジーを作り出した。手術的介入やオペ室搬送への必要性を最小限にし、医療者や他の患者への感染のリスクを減らすためにベッドサイドでの処置できる様なストラテジーを探していた。左心補助装置(LVAD)のカニューレは右膝窩動脈から留置され右心補助装置(RVAD)のカニューレは内頸静脈に留置された。その後 ECMO は抜去された。治療している間、大量の泡沫状気管分泌

物が確認された。この所見は肺水腫により起こり、おそらく左室駆出がない状態で数時間 ECMO を回したことによるものである。それゆえに、ガス交換をサポートするために RVAD 循環に酸素供給を追加した。

軽食道エコーでは重症な心室機能不全が見られた。左室腔のサイズは LVAD により著しく縮小していたが、壁の厚さは両室とも前日の所見と比べても厚くなっており、心筋細胞の浮腫を示唆している。

ECMO 抜去後、ポータブルでの胸写では RVAD と LVAD は位置としては良好であった。また両肺の胸水は縮小しており、両肺とも空気の入る領域も増加していた。これは肺水腫の初見である。

フォローアップ

当時の Covid-19 の治療で抗ウイルスまたは抗炎症療法のランダム化された比較対象試験の正確なデータがない状態でこの患者に対して一般的な支持療法を行った。最初はウイルスによる劇症型心筋症の可能性も考慮していたため、心筋症と確定または疑わしい患者に対してのランダム化されていない研究の病歴や一時的なデータに基づいて入院3日目から5日間 IVIG を開始した。4日目以降から RVAD から酸素供給を止めた。患者の両心室の駆出は改善し、全身と肺の動脈の両方で脈動性が増加していった。ベッドサイドエコーでは、左室機能も改善が見られました。心室をアシストするデバイスの流量も徐々に下げていき、入院7日目、デバイスでサポートし始めて6日目に RVAD と LVAD の両方を抜去した。経食道エコーでも両心室の機能改善が認められた。

心室アシストデバイスを除去した後、強心剤も漸減して行った。患者の臨床経過では血管拡張が顕著で、熱希釈法では心拍質量が 11L と増加していた。臨床的には白血球増加や発熱はなく気管からの培養による数種類のシェードモナス属やセラチア属の指摘を除いて血管拡張を引き起こす様な他の感染は否定的だった。

この患者での経過では炎症マーカーの上昇が顕著で、急性期のマーカーは入院から 2 から 5 日でピークとなり(症状からは 10 日から 13 日)、CRP はやや遅れて入院4日目で 127.1mg/L でピークとなった。トロポニン T は臨床症状が始まって 24 時間以内にピークとなりその後緩やかに下がっていき、炎症マーカーが下がるまたは IVIG を投与するより前に下がっていった。患者の臨床的な状態は入院して 1 日から 5 日目では主に心原性ショックで(症状が出てから 9 日から 13 日目)入院して 7 日から 10 日目では血管拡張(症状から 15 日から 18 日目)に推移しており、血管拡張は十分に代償されており血管作動薬を使うほどではなかった。

医原的な要素がこの患者の疾患の経過を変えていたかもしれない。ECMO の使用が全身の炎症反応と関係していたかもしれない。IVIG の使用が直接炎症反応に作用していたかもしれない。加えて、ECMO による左室での不十分な酸素供給した時のうっ血肺も原因は不確かである。この患者で見られた臨床症状や経過は子供における多臓器炎症症候群の記述と似ている。

この患者はバンコマイシンとセフェピムを静注で7日間投与し入院11日目に抜管され、入院15日目に ICU 退室となった。

入院 16 日目に経胸壁エコーを再び行った。(症状から 24 日目)この患者の EF は 47%で心室中隔は 11mm、左室後壁は 9mm だった。

βブロッカーと ACE 阻害薬による治療が開始となった。利尿薬も使い始めた。患者自身は気分良好で息切れや咳、胸痛はなかった。理学療法中は体調不良や平衡障害を認めリハビリテーション施設へ転院となった。患者は 1 週間後帰宅となり、最低 3 ヶ月の激しい運動を控えるように指示された。退院から 2 週間後、オンラインでのフォローアップにて症状がないことが確認された。患者は退院から 3 ヶ月後に心エコー検査を再び行う予定となっている。

最終診断

重症の急性炎症のある心筋症と心原性ショックを伴った SARS-CoV-2 感染症