

## Case17-2020

### COVID-19 感染および急性腎障害のある 68 歳男性

#### 症例提示

Dr.Meridale V.Bagget: 68 歳男性がコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)の大流行中に発熱、息切れ、そして急性腎障害で当院に入院となり、その疾患は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV-2)により引き起こされたものであった。

この患者は入院 4 日前まで健康であったが、発熱が生じた際、体温は 39.9℃まで上昇し悪寒戦慄を伴った。彼は食欲が無く普段よりも食事摂取が少なかった。入院 3 日前、空腹時血糖が 100mg/dL(5.6mmol/L, 基準値 70-99mg/dL[3.9-5.5mmol/L])を下回っていたため、糖尿病に対する長時間作用型のインスリンの使用を中止した。入院前日、乾性咳嗽が出現した。入院当日の朝、息切れを自覚した。彼はかかりつけ医に連絡し、その医師は精査目的に当院の救急科を受診することを勧めた。

救急科にて、彼は持続する息切れを訴え、胸痛や起坐呼吸、下腿浮腫はなかった。ここ最近旅行はしていなかった。彼はリムジンの運転手として働いているが、SARS-CoV-2 感染者とは一切接触していなかった。

この患者には糖尿病、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、肥満、睡眠時無呼吸症候群の既往があった。7 年前に左前下行枝に薬剤溶出ステントを留置されていた。内服薬はアスピリン、クロピドグレル、チュラグルチド、エンパグリフロジン、エゼチミブ、グリピジド、インスリングルルジン、リシノプリル、メトホルミン、メトプロロール、ロスバスタチン、テストステロンであった。薬剤アレルギーはない。飲酒、喫煙、違法薬物の使用もない。彼ボストン郊外にガールフレンドと共に住んでいた。家族歴は父に冠動脈疾患、母に肺気腫があった。

検査では、体温 37.6℃、血圧 157/74mmHg、心拍数 124/min、呼吸数 40/min、SpO<sub>2</sub>:94%(ambient air)であった。BMI(体重 kg 数を身長 m の 2 乗で割ったもの)は 37.1 だった。その患者には中等度の呼吸促迫があり、肺底部にびまん性の coarse crackles を聴取した。粘膜は乾燥していた。その他の身体所見は正常であった。血中クレアチニン値 1.3mg/dL(115μmol/L, 基準値 0.6-1.5mg/dL[53-133μmol/L])は 1 年前のもの(0.8mg/dL[71μmol/L])より高値であった。その他の血液検査の結果は表 1 に示してある。

Dr.Jo-Anne O. Shepard: 救急科で撮影した胸部 X 線画像では両側の多発する浸潤影を認めており、肺炎を示唆する所見であった(図 1A)。

Dr. Baggett: 血液検体が培養のため採取され、鼻咽頭ぬぐいが SARS-CoV-2 の検査のため行われた。2L の乳酸リンゲル液がセフトリアキソン、アジスロマイシンと共に投与された。その患者は入院となった。

入院の 3 時間後、SpO<sub>2</sub> が 87%(ambient ari)まで低下し、ネーザルカヌラで 2L/min で酸素投与し 92%まで改善した。5 時間後、息切れが増悪し酸素化が低下し、酸素流量は 6L/min に調整された。その患者は集中治療室(ICU)に運ばれた。静脈内にバンコマイシンおよびフロセミドが投与された。SARS-CoV-2RNA の核酸検査は陽性であった。ヒドロキシクロロキンによる治療が開始され、またレムデシビルのプラセボ対照臨床試験も始められた(ClinicalTrials.gov number, NCT04280705)。

ICU 搬送の 16 時間後、頻呼吸と酸素化の増悪のため、挿管および人工呼吸器の管理を受けた。以降 24 時間の間、血圧低下が生じ、78/45mmHg まで低下、静脈内エピネフリンによる治療が開始された。入院 3 日目、クレアチニン値が 1.8mg/dL(159 $\mu$ mol/L)まで上昇し、レムデシビルの臨床試験への参加は中止となった。その後 5 日間、彼の尿量はループ利尿薬投与により 100mL/時を保ったが、血中の尿素窒素とクレアチニンの値は上昇を続け-それぞれ 111mg/dL(39.6mmol/L; 基準値 8-25mg/dL[2.9-8.9mmol/L]) と 6.9mg/dL(610 $\mu$ mol/L)-、代謝性と呼吸性の混合性アシドーシスが生じた。意思決定の管理が行われた。

#### 病態生理の議論

Dr. Meghan E. Sise: 糖尿病、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、肥満、睡眠時無呼吸症候群のある 68 歳男性が Covid-19 大流行中に発熱、息切れ、急性腎障害を生じた。Covid-19 の約 6%は呼吸不全、ショック、あるいは多臓器不全に分類される重篤疾患を生じる。中国のデータでは Covid-19 の入院患者の急性腎障害の発症率は 5-23%であり、典型的には感染 2 週目に現れる; アメリカでは発症率はもっと高いかもしれない。

急性腎障害-腎前性高窒素血症から急性尿細管壊死に至るまで-は Covid-19 患者に生じるかもしれない、それは飲水量の低下、敗血症、サイトカインストームによるものである。しかし中国の武漢の報告では、試験紙法で蛋白尿や血尿が高率に見られることを示しており、この患者にも見られた所見であった。アンギオテンシン変換酵素 2(ACE2)は、SARS-CoV-2 の受容体であると推定されているが、人体の腎臓に発現しているために、腎臓がウイルスの直接的な標的になるのかもしれない。いくつかの研究では、ウイルスの RNA が尿中から回収されてい

る。Covid-19 患者の腎臓組織の病理学的分析は検視に限られた。

中国の武漢の Covid-19 で亡くなった 6 人の患者の検視の所見について言及した報告では、光学顕微鏡下で重症な急性尿細管壊死が 6 人の患者全員で観察され、また 5 人でリンパ球浸潤が観察された。尿細管上皮のヌクレオカプシド抗原の免疫染色は 6 人の腎臓組織で陽性となり、またそれぞれ患者で膜攻撃複合体(終末補体複合体)が尿細管上皮に沈着していた。Covid-19 で亡くなった 26 人の患者の検視所見に言及したのも、重症の急性尿細管壊死が報告されていた; 加えて、尿細管周囲の毛細管腔、糸球体の毛細血管ループの赤血球による閉塞がいくつかの症例で見られた。

これらの検視症例は最も重症な患者について言及しているが、これらの所見は直接的なウイルス性の細胞毒性、免疫学的傷害、そしておそらく微小血栓や血栓による微小血管障害までもが Covid-19 患者の急性腎障害の病因に寄与しているかもしれないということを示唆しており、血行動態や炎症効果の下およびそれを越えた障害へとつながる。

#### 管理の議論

Dr. Eugene P. Rhee: Covid-19 の患者における急性腎障害の出現には特別な管理の考え方を必要とする。これらは臓器の血流を保つために平均血圧を保つことや、eGFR 低下のため必要とされる薬剤の量を調整することや、ボリウムの状態を評価することが含まれる。

#### ボリウムの状態の評価と管理

ボリウムの状態を考えることは重要であるが、一方で Covid-19 患者の適切な管理のアプローチは不明である。他の文献における急性呼吸窮迫症候群についての知見から推定するに、循環改善の保守的なアプローチや循環血漿量過多の状態を避けることが正しいように思われる。静脈内の薬剤は可能であれば濃縮されるべきで、乏尿性の急性腎障害のある患者では利尿薬による尿排泄の増量が必要かもしれない。全身的な炎症の結果として臨床的に重大な低アルブミン血症-利尿薬抵抗性の重要な原因-が生じるのであれば、ループ利尿薬の量は増量するか、持続注入と同じくらい投与する必要があるかもしれない。

利尿薬は Covid-19 患者の重要な成分であるかもしれないが、過度な利尿薬は腎障害を悪化させる可能性があり、またこの感染症のいくつかの特徴がこのリスクを増大させるかもしれない。1 つ目は、飲水量の低下、発熱による不感蒸泄、または下痢によって臨床的に重大なボリウム低下をきたしているかもしれないということ。2 つ目は、急速な呼吸の代償不全を懸念するため、初期治療

の時点では小さな循環の改善しか得られないということ。3つ目は、高い PEEP をかけることを含めた方針によって静脈還流量がさらに減るということ。4つ目は、人工呼吸器の依存期間の延長により、持続的な利尿薬投与が急性腎障害を増悪させる可能性が高まるということ。最後に、Covid-19 患者の中では、X線上の重大な肺水腫がない抹消の肺野陰影が胸部画像として見られるかもしれない; この説明では肺機能における利尿薬の利益的な効果は低い可能性がある。

この患者の急性腎障害における最初の管理は、IN と OUT の記録に基づいて、おおよそゼロバランスに維持するために間欠的に静脈内にフロセミドを投与することを含んでいた。しかし、彼の中心静脈圧は 4-8mmHg の範囲であり、発熱の状況下で正味マイナスバランスであったのかもしれない。

### 腎代替療法

この患者には進行する高窒素血症、代謝性と呼吸性の混合性アシドーシス、そして胸部レントゲン上で間質と肺泡領域の増加するびまん性の浸潤影があったため(図 1B)、腎代替療法を開始する目的で入院 9 日目に内頸静脈に透析カテーテルが留置された。血管作動薬のサポートを受けていたことを考え、持続的静脈血液濾過透析による持続的腎代替療法(CRRT)が開始された(図 2)。しかし、持続療法は CRRT フィルター内の再発する凝固によって制限され、それは Covid-19 患者で広く認知されている問題である。この患者で CRRT を施行しようとする試みは、透析カテーテルを通した適切な血流を維持することができないことによって困難であり、それはカテーテル内の血栓化とポリリューム低下の状況下でのカテーテル周囲の血管破綻の両方によるものであった。控えめなポリリュームの補充を受け、新たな透析カテーテルが右内頸静脈に留置された後でさえも、フィルター血栓とカテーテル機能不全が残存したことで、治療時間は短縮し、いくつかのフィルターを破棄する必要があり、機能不全に陥った CRRT 回路内の体外血液の喪失により貧血が悪化する結果となった。CRRT 中の血栓化を減らすために用いられた方針-未分画ヘパリンのフィルター前投与やクエン酸ベースの透析液の使用を含む-もまたフィルター血栓化を防ぐことができなかった(図 2)。

治療の頻回の中断により、高容量 CRRT(すなわち、透析液の高頻度なターンオーバー)は CRRT 回路が開放されていればいつでも施行されるべきである。高容量 CRRT が通常量 CRRT に勝る利益をもたらすとは分かっていないとしても、Covid-19 患者に対するフィルター血栓によるクリアランス時間の予想される不足を補う合理的な方法になるかもしれない。患者が腹臥位(いくつかの透析カ

テーテルの機能を損ないうる)になっている時や、1つのCRRTが1人以上の患者に使うことが必要とされる時に、クリアランス時間の不足を補うこともできる。透析液の供給が限られているならば、高容量CRRTは実用的な方法ではない。

3日間の治療中断期間の後、CRRTは中止された。その時まで、その患者は血管作動薬を漸減され、酸素化は改善し、一時的に尿量は増加した。しかし、鎮静剤は使用していないものの精神状態は悪く、血中の尿素窒素値は依然として108mg/dL(38.6mmol/L)まで上昇していた。

入院15日目、通常の血液透析が開始された。透析機の準備のため未分画ヘパリンが使用され、3.5時間の治療の間に何回か透析フィルターの中にヘパリンが注入された。その患者はその後ナトリウム値と重炭酸イオンが正常化し、血中の尿素窒素値は実質的に減少した。血液学のおよび炎症的な異常値は軽減し始めた(表1)。CRRTと比較して、血液透析の成功がその方法(すなわち、ヘパリン注入によるより短期間の治療)に関連したのか、あるいは患者の根本的な状態の改善に関連したのかは不明である。

### **腎疾患のあるコロナ患者の治療法**

シセ博士：この患者では、CRRTと血液透析は、支持療法であり、基礎疾患の根本的治療ではありません。現在、Covid-19の患者に有効であることが証明された治療法はありません。2020年5月1日の時点で、食品医薬品局は、重篤な疾患で入院している成人および小児において、Covid-19の疑いがある人または検査室で確認されている人に対して、治療のためのレムデシビルの使用が緊急的に許可されました。レムデシビルおよび他の調査的アプローチのいくつかの臨床試験はまだ進行中です。ただし、急性または慢性腎疾患の多くの患者は、臨床試験への参加の適格基準を満たしていません。

### **レンデシビル**

SARS-CoV-2はそのゲノムの複製にRNA依存性RNAポリメラーゼを使用するため、この酵素を標的とする薬剤が効果的である可能性があります。エボラウイルス病を治療するために最初に開発され、SARSおよび中東呼吸器症候群(MERS)の治療のために研究されてきたレンデシビルは、インビトロでSARS-CoV-2を阻害することができます。レンデシビルは現在、複数の第3相臨床試験で研究されています。無作為化二重盲検プラセボ対照試験と、治療期間を変えてレムデシビル治療効果を評価した、非盲検試験のトップラインデ

ータを確認した後、緊急使用が承認されました。しかしながら、それぞれの臨床試験の結果はまだ完全には公開されていません。

残念ながら、レムデシビルは腎臓から排除され、また、使用されたスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン担体の蓄積が懸念されるため、重度の急性腎障害を伴う多くの患者はこれらの試験に適格でないか、参加を中止する必要があります。したがって、急性または慢性腎疾患の併存症ある Covid-19 患者における、レムデシビルを用いた適正な治療に関する臨床成績の結果が今早急に必要とされています。

### **ファビピラビル**

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害するもう 1 つの広域スペクトルの抗ウイルス剤であるファビピラビルは、日本でのインフルエンザの治療に承認されており、現在、米国内外の複数の臨床試験で研究されています。Covid-19 の患者から得られるデータは限られており、有効性に関する結果はまちまちです。ファビピラビルは経口投与が可能で、優れたバイオアベイラビリティが得られ、尿中に排泄されます。軽度から中等度の腎不全患者では、ファビピラビルの活性代謝物の最大濃度は、正常な腎機能を持つ患者で観察されるレベルの約 2 倍です。ただし、軽度から中程度の腎不全では有害事象は悪化しないため、用量調整は推奨されません。ファビピラビルは、重度の腎不全 (GFR < 20) の患者では研究されておらず、これらの患者は現在のファビピラビルの臨床試験から除外されています。

### **ヒドロキシクロロキンとクロロキン**

Covid-19 の可能な治療法として、いくつか他の疾患で一般的に使用される薬物が提案されています。そのような薬物療法にはヒドロキシクロロキンとクロロキンが含まれ、どちらも *in vitro* で SARS-CoV-2 を阻害します。ただし、これらの薬物の Covid-19 の治療効果に関する臨床データは限定的であり、また結果が一致しないことがあります。ヒドロキシクロロキンは、用量調整なしで急性腎障害の患者に使用できません。ただし、腎臓排泄がクリアランスの 15 ~ 25% を占めるため、血中の薬物濃度は上昇する可能性があります。急性腎障害の患者にこれらの薬物を投与する場合、QT 延長に注意する必要があります。急性腎障害のある患者の電解質異常は心不整脈のリスクを高める可能性があるからです。

## 抗炎症薬

重度の COVID-19 を持つ患者は、非常に高い炎症反応、サイトカイン放出症候群に似た臨床的特徴、およびインターロイキン 6 濃度の上昇をしばしば伴います。したがって、インターロイキン-6 の生成経路を標的とする抗炎症療法が開発中です。これらの薬剤はモノクローナル抗体であるため、急性腎障害の患者には用量調整は必要ありません。インターロイキン 6 受容体に対するヒト化モノクローナル抗体であるトシリズマブは、CART 療法後のサイトカイン放出症候群に起因する急性腎障害の患者に使用されています。

## 抗凝固療法

COVID-19 の患者では、静脈血栓塞栓性イベントと DIC の発生率が増加しており、どちらも予後不良に関連しています。重度の COVID-19 の一部の患者、特に D ダイマーが正常範囲の上限の 6 倍を超える患者に対して全身性抗凝固療法が検討されています。現在、当センターでは、一般的に全身性抗凝固療法は、明白な血栓塞栓性イベントまたは心房細動などの抗凝固療法の適応症のある患者に行われます。ただし、この患者に見られるように、CRRT フィルター内やカテーテル内で頻回に凝固してしまうため、CRRT を受けている患者に対しては、全身抗凝固療法を行うことが増えています。抗ウイルス、抗炎症、または抗凝固治療戦略が COVID-19 患者の急性腎障害の発生率または重症度を低下させることができるかどうかは不明です。

ジェイコブ・S・スティーブンス博士：

サンディ、カトリーナといったハリケーンなどの自然災害への対応から教訓を得ることができますが、米国の医療システムは、現在 Covid-19 パンデミック中に直面しているほどの腎代替療法に対する需要の急増をこれまでに経験したことはありませんでした。需要と供給の差が激しいニューヨーク市全体で、私たちは治療計画を綿密に評価しなければなりませんでした。作業機械、カテーテル、治療液の入念な在庫管理、すべての医師、ICU 看護師、血液透析看護師および技術者の考慮を含む、腎代替療法プログラムのあらゆる側面を調査することを余儀なくされました。供給増大計画は病院の指導者によって開発されたため、私たちはさまざまな腎代替療法が適切に作動させることができる場所があるかを探し回りました。たとえば、適切な水圧を供給できるかどうか、透析廃水を適切に処理できるかどうかなどです。また、ニューヨーク市全体の患者のニーズにリアルタイムで対応できるようにという目的で、CRRT マシンを共

有するためのプロトコルを確立するためにヘルスケアシステム内の他の病院と緊密に連携しています。

既存の CRRT マシンを新しい場所で効率的に使用せねばならないことに加えて、私たちの対応は保全対策に細心の注意を払う必要がありました。私たちの施設では、毎日のネット会議により、CRRT から血液透析または移行療法への移行を成功させる可能性が最も高い、重症患者の内最もリスクの少ない患者を特定することができました。それによって CRRT が血流量と治療液の回転率を上げて間欠的に実施されるような概念が提唱されました。前述したように、CRRT マシンをこのような処方で使用すると、複数の患者が単一のマシンから治療を受けることができます（たとえば、各患者は、臨床的に可能な限り 1 日置きに「オン」治療と「オフ」治療を行う）。並行して、臨床サービスモデルを特定の地理的位置に合わせて調整し、患者間の機械の動きの調整を容易にしました。

機械の共有は、治療を受けることができる患者の数を最大にすることができますが、治療液（透析法の透析液および対流法の補充液）およびその他の消耗品の根本的な不足には対処していません。この事例で強調されているように、Covid-19 の患者で頻繁に見られる凝固により、CRRT フィルターの消費が大幅に増加しています。治療液を院内で調合するためには救急医療薬剤師との協力は重要ですが、この戦略は、大規模な CRRT プログラムの需要量を考えると、必ずしも実現可能とは限りません。臨床医は、供給液が補充されるまでの一時的な措置として、治療液の処方を標準用量未満に減らすことにより、予想される不足に適応する必要があるかもしれません。補完的なアプローチとしては、設定された速度と期間を作動させるのではなく、患者一人あたり 1 日あたりに必要な治療液バッグの数に従って CRRT を作動させ、マシンを共有する際には、なるべく部分的に使用されたバッグを破棄しないことです。頻繁に変更される可能性があるこれらの代替処方、血行力学、代謝および体積制御、および抗菌療法などの投薬に影響を与えるため、他の介護者に説明する必要があります。

このパンデミックが起きたことで、私たちは施設全体でチーム医療が盛んになっています。たとえば、CRRT を実行するためのクロストレーニング心肺バイパスと体外膜酸素化灌流技師は、ICU 看護師が監督の役割を果たし、従来的人员配置モデルを超えて CRRT の稼働効率を急速に拡大しました。緊急でなけれ



ば手術室は閉鎖されましたが、それによって、24 時間体制で透析患者用の血管シャント術を行い、外科の同僚との自然なパートナーシップが促進されました。さらには、外科医と血管造影放射線科医は、腹膜透析を可能にするためにカテーテルを留置しており、これは腎置換療法の追加オプションであり、CRRT と血液透析プログラムの補助として、特定の症例で容量を増やすために使用しました。地域の状況にはさまざまな解決策が必要ですが、救命的な腎代替療法を受ける患者の数を最大化するには、多面的かつ協調的なアプローチが明らかに不可欠です。

リー博士：

入院 16 日目、患者が簡単な命令に従うことができるようになって抜管しました。入院 17 日目には ICU から転科となりました。しかしその 2 日後、彼は頻呼吸を引き起こし、呼吸数は毎分 26 回から 40 回に増加しました。超音波検査により、近位および右浅大腿静脈の非閉塞性深部静脈血栓症が明らかになりました。肺塞栓症を除外するための追加の画像検査は、胸部異常所見があることや、急性腎障害のため静脈内造影剤への曝露を制限する必要があることなどのため、延期されました。肺塞栓症の経験的治療としてヘパリンを投与しました。患者はよくなり、追加の血液透析治療を受けず、腎機能は徐々に改善しました。入院 31 日後、彼はリハビリ施設に転院しました。

## 結論

リー博士：腎臓専門医にとって、Covid-19 のパンデミックは、病態生理学、予後、治療について多くの疑問を投げかけています。しかしながら、Covid-19 と、腎代替療法が必要な重度の急性腎障害の患者を観察すると、透析の開始にさかのぼる古いテーマとの結びつきに心を打たれます。つまりそれは、どのように循環アクセスと抗凝固を維持させるかという挑戦に立ち向かっていた時代のことです。今回のようにリソースが限られている場合にケアをどのように割り当てるかという挑戦のようになります。

既存のリソースへの多大な負担を考えると、腎代替療法は再び制限される可能性があります。これは、技術的およびロジスティックな調整、ならびに公平性と正義に関する基本的な質問の検討を必要とする課題を提起します。たとえば、急性腎障害、末期腎疾患、およびそれらの危険因子は人種的および民族的マイノリティに過度に影響を与えるため、これらの診断をリソース割り当ての除外基準

として使用すると、既存の健康格差を拡大するリスクがあります。Covid-19で入院している患者の急性腎障害を管理する上では、腎臓専門医、腎臓専門看護師、および医療関係者達が直面してきた、そしてこれからも直面し続ける、身体的、感情的、さらには道徳的な課題はまだまだ残されています。

#### 最終診断

重度の急性呼吸器症候群コロナウイルス感染に関連した急性腎障害。