

症 例

重症化経過において遷延する低ナトリウム血症・比較的徐脈を認めた 市中発症新型コロナウイルス（COVID-19）肺炎の 2 例

奥村 隼也 中西 亨 長谷川万里子
吉田 健也 内山 壮太 赤 寄 大志
山田 昌矢 影浦 典代 高橋 和夫

Key words: 新型コロナウイルス感染症、比較的徐脈、低ナトリウム血症、
SARS-CoV-2、COVID-19、coronavirus、
relative bradycardia、low serum sodium

要 旨

新型コロナウイルス（COVID-19）感染症において、市中発症症例の増加が予想される。市中発症 COVID-19 肺炎 2 症例における重症化の経過で低ナトリウム血症が遷延し、発熱に比して心拍数が上昇しない比較的徐脈を認めた。上記所見は COVID-19 感染症における重症化を反映した所見の可能性がある。

序 文

2019 年 12 月中国武漢にて発症報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は世界中で拡大している。本邦においても感染源不明の市中発症 COVID-19 症例が増加している。呼吸状態悪化を来す症例の臨床経過について共有されることが望まれる。

当院は、COVID-19 の増加を受け、病棟の再編を行い、一般診療と交差しない独立病棟において、陰圧換気環境下に COVID-19 診療を行う体制とした。症例報告にあたっては、患者本人または家人より同意を得た。

症 例

症例 1：73 歳、男性。

主訴：熱発、咳嗽。

臨床経過：2020 年 2 月末日に熱発、乾性咳嗽が出現した。第 4 病日より体温 39 度台に悪化した。第 7 病日に近医受診、インフルエンザ迅速検査陰性であり、COVID-19 感染症疑われ前医紹介入院となった。胸部単純 X 線撮影像において異常陰影を指摘されないが、胸部単純 CT 評価において両側性スリガラス陰影の散在を認めた。白血球上昇を伴わない炎症反応上昇（白血球 4,500/ μ L、リンパ球 715/ μ L、CRP11.2mg/dL）を認めた。SARS-COV-2 RT-PCR 陽性と判明し第 8 病日に当院搬送入院となった。

海外渡航歴：なし。

既往歴：気管支喘息、糖尿病、高血圧症、慢性 B 型肝炎、慢性腎臓病。

内服：ランソプラゾール 15 mg/日、プラバスタチン 10mg/日、ニフェジピン 40mg/日、グリメピリド 3mg/日、シダグリプチン 50mg/日、フェブキシソスタット 20mg/日、センノシド 24mg/日、アゼラスチン 2mg/日。

喫煙歴：70 歳まで 20 本/日。以後、禁煙。

身長 170cm、体重 65 kg、body mass index（BMI）22.5 kg/m²。

前医入院時（第 7 病日）検査所見：Table 1.

転院時（第 8 病日）現症：意識清明、体温 36.7℃。血圧 140/72mmHg、心拍数 66 回/min、呼吸回数 23 回/min、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）91%（経鼻酸素 2L/min）。心雑音なし、軽度 wheezing を聴取。腹部平坦、軟。表在リンパ節腫大なし、浮腫なし。

診断後経過（Fig. 1）：当院入院においては、一般患者の動線と別の経路を使用し、病床への直接入院とした。インフェクションコントロールチームの介入を受け、患者に接する医療関係者は、標準予防策に加えて、接触飛沫感染対策をとった上で、エアロゾル対策として N95 マスクを使用した。

Table 1 Laboratory Data (7 days after the appearance of symptoms)

Hematology		Blood biochemistry		Coagulation		Others	
WBC	4,500 / μ L	AST	31 IU/L	PT-INR	1.00	BNP	40.8 pg/mL
Neutrophil	77.7 %	ALT	36 IU/L	APTT	34.4 sec	KL-6	252 U/mL
Lymphocyte	15.9 %	LDH	213 IU/L			β -D glucan	5.0 pg/mL
Monocyte	6.0 %	CK	92 IU/L			HbA1c (NGSP)	8.8 %
Eosinophil	0.2 %	TP	7.0 g/dL			Pneumococcus urinary	
Basophil	0.2 %	Alb	3.7 d/dL			antigen	(-)
Hb	15.4 g/dL	BUN	26.7 mg/dL			Legionella urinary	
Ht	43.5 %	Cre	1.60 mg/dL			antigen	(-)
Plt	12.0 $\times 10^4/\mu$ L	Na	132 mEq/L			Influenza A, B	(-)
		K	4.1 mEq/L				
		Cl	96 mEq/L				
		CRP	11.24 mg/dL				

当院入院時（第 8 病日）より、シクレソニド 400 μ g/日（CIC）の吸入と、アジスロマイシン 500mg/日（AZM）、メチルプレドニゾロン 80mg/日（mPSL）の経静脈投与を開始した。第 8 病日より経鼻カニューラからマスク投与へ酸素流量の増加を要した。当院倫理委員会の認可及び、本人の同意を得た上で、ロピナビル・リトナビル 400mg/100mg（LPV/r）1 日 2 回投与を開始した。LPV/r 開始後は、相互作用の観点から併用薬であるカルシウム拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、スタチンの内服を中止した。第 9 病日には食事摂取はできており、補液も継続していたが低ナトリウム血症が出現した。心拍、血圧など循環動態は保れていたが、呼吸困難感および酸素化は増悪し、High flow nasal cannula（HFNC）による酸素投与を経て、第 10 病日に気管内挿管下の人工呼吸管理（mechanical ventilation: MV）を要した。PaO₂/FiO₂ ratio（P/F ratio）は 70 まで低下を認めた。第 11 病日に Extra-corporeal membrane oxygenation（ECMO）など集学的治療のため、高次医療機関搬送となった。経過中、熱発時や挿管前後においても頻脈は認めなかった。

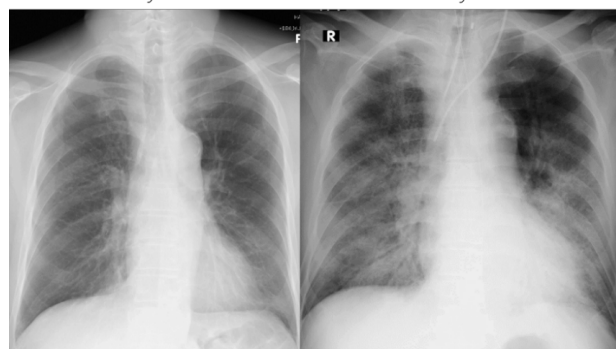
【画像経過】

胸部 X 線写真：第 7 病日において両側肺野胸膜側に淡い網状陰影を認めた。第 11 病日、気管内挿管後、両肺野びまん性網状影を認めた。

胸部単純 CT：第 7 病日、両肺野にスリガラス陰影の散在を認めた。第 11 病日、両肺野網状影はコンソリデーションを伴いびまん性に悪化を認めた。

Day 7

Day 11



Day 7

Day 11

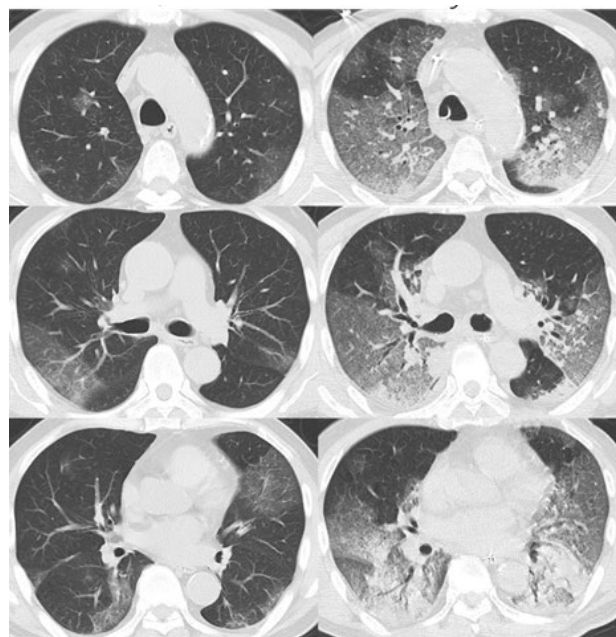
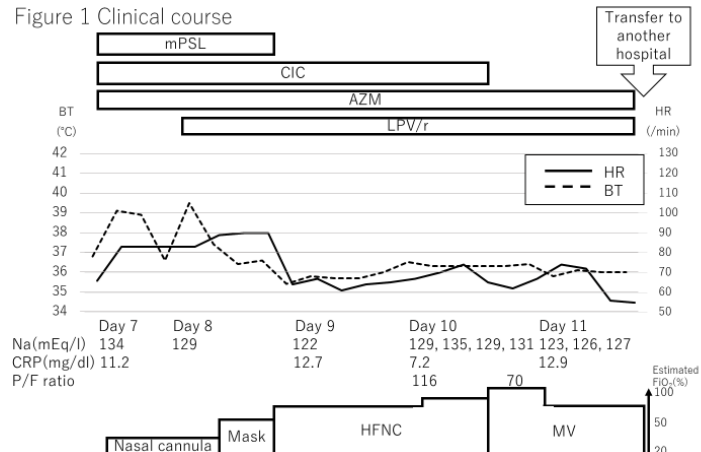


Figure 1 Clinical course



症例 2：56 歳、男性。

主訴：熱発、倦怠感、咳嗽。

臨床経過：職場に COVID-19 陽性者の濃厚接触者がいた。2020 年 3 月某日に熱発、倦怠感、乾性咳嗽が出現した。以後も熱発は継続し、第 5 病日より体温 39 度台に悪化し近医受診し、肺炎を疑われ経過観察となった。第 6 病日に当院外来を受診し、緊急入院となった。入院時検査において SARS-COV-2 RT-PCR 陽性と判明した。

海外渡航歴：なし。既往歴：特記事項なし。

内服：特記事項なし。喫煙歴：喫煙歴なし。

身長 171cm、体重 66.6 kg、body mass index (BMI) 22.8 kg/m²。

入院時（第 6 病日）現症：意識清明、体温 38.5℃。血圧 113/75mmHg、心拍数 105 回/min、呼吸回数 16 回/min、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 94%（大気下）。心雑音なし、呼吸雑音なし。腹部平坦、軟。浮腫なし。

入院時（第 6 病日）検査所見：Table 2

診断後経過（Fig. 2）：入院時（第 6 病日）、呼吸状態は保たれていたが、高熱および倦怠感を認めた。当院倫理委員会の認可及び、本人の同意を得た上で、

LPV/r とミノマイシン（MINO）の投与を開始した。

第 9 病日にも高熱は継続し、全身倦怠感は増悪傾向を認めたため、免疫グロブリン製剤（IVIG）、メロペネム（MEPM）、バンコマイシン（VCM）、ST 合剤の追加投与を行った。第 10 病日には酸素化悪化傾向となり、経鼻カニューラからマスクによる酸素投与への切り替えを要した。第 11 病日には HFNC による高流量酸素投与を要した。第 12 病日には、熱発がなくなり、食欲が増加するなど全身状態の改善傾向が認められた。第 14 病日には、レントゲン所見と採血検査、酸素化、P/F ratio の改善傾向を認め、第 16 病日に HFNC から離脱し、現在も治療中である。経過中、補液併用し食事摂取は可能であったが、低ナトリウム血症は遷延している。

画像経過

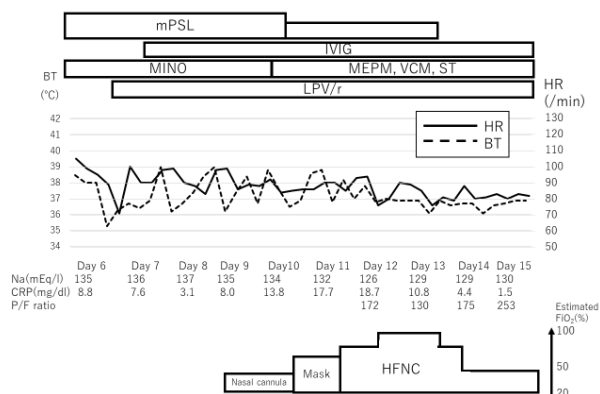
胸部 X 線写真：両側肺野末梢側に淡い網状陰影を認めた。第 12 病日を過ぎると、経時的に右肺透過性改善傾向を認めた。左肺びまん性すりガラス陰影も改善傾向を認めた。

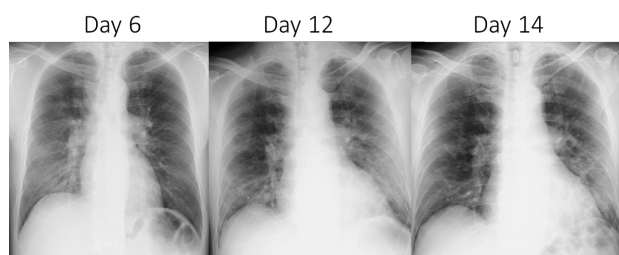
胸部単純 CT（第 6 病日）：両肺野にスリガラス陰影の散在を認めた。

Table 2 Laboratory Data (6 days after the appearance of symptoms)

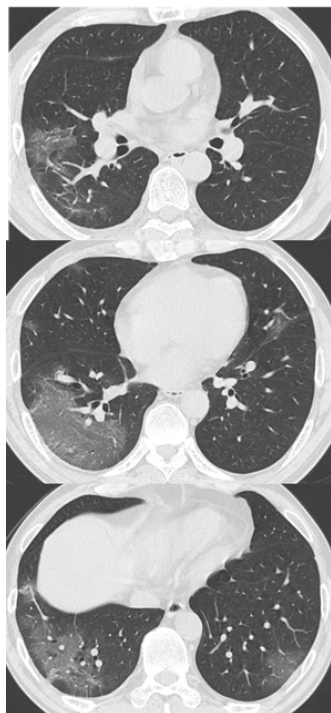
Hematology		Blood biochemistry		Coagulation		Others	
WBC	4,700 /μL	AST	48 IU/L	PT-INR	0.96	BNP	<5.8 pg/mL
Neutrophil	66.0 %	ALT	51 IU/L	APTT	33.6 sec	KL-6	213 U/mL
Lymphocyte	23.8 %	LDH	302 IU/L	D-dimer	1.2 μg/mL	Pneumococcus urinary antigen	(-)
Monocyte	10.2 %	CK	49 IU/L			Legionella urinary antigen	(-)
Eosinophil	0.0 %	TP	7.1 g/dL			Influenza A, B	(-)
Basophil	0.0 %	Alb	3.8 d/dL				
Hb	16.1 g/dL	BUN	12.9 mg/dL				
Ht	46.5 %	Cre	0.92 mg/dL				
Plt	14.9 × 10 ⁴ /μL	Na	135 mEq/L				
		K	4.5 mEq/L				
		Cl	96 mEq/L				
		CRP	8.8 mg/dL				

Figure 2 Clinical course





Day 6



考 察

提示した 2 症例は、入院後に急速な呼吸状態の悪化を認めた。症例 1 については基礎疾患に糖尿病があり、既報^{1,2)}の通り、悪化リスクとして作用した可能性がある。

治療については、全く同様の治療介入ではなく、CIC、LPV/r、IVIG などの COVID-19 に効果が期待される薬剤については一定の見解は得られないが、治療中に急性の増悪がもたらされており、抗インフルエンザ薬のような劇的な効果は得られなかった。

2 症例に共通した臨床経過として、増悪を来した時期と電解質異常、比較的徐脈が挙げられた。

急速な酸素化悪化を来した時期は、既報³⁾の通り、発症から 10 日目前後であった。COVID-19 肺炎症例の経過観察中には、発症からの時間経過に特に留意する必要があると考えられた。

電解質異常については、2 症例とも呼吸状態悪化を来し HFNC による高流量酸素を要したタイミングにおいて、低ナトリウム血症が出現した。食事摂取に加えて、補液を併用したにもかかわらず、以後も遷延した。重症感染症に合併したバソプレシン分泌異常 (SIADH) などが鑑別になったが、院内感染制御対策として、外注検査や蓄尿検査などの精査が施行困難であったために、詳細な評価はできておらず、原因の追究は今後の課題として残される。

比較的徐脈については、一般には、熱発時に頻脈にならないことを意味し、2 例とも、入院後 39 度を超える熱発がありながら 100/分以下の脈拍で推移した。細菌性肺炎をはじめとする呼吸器疾患の増悪時には、熱発時以外にも、低酸素の代償性に脈拍が上昇することが多いが、今回経験した重症 COVID-19 肺炎においては、呼吸状態悪化時や挿管前後においても頻脈は認められなかった。

呼吸器感染症における低ナトリウム血症や比較的徐脈は、レジオネラやクラミジア肺炎において報告⁴⁾されているが、COVID-19 との関連性は調べる限り明らかになっていない。

今回の症例経過からは、遷延する低ナトリウム血症や比較的徐脈は COVID-19 の重症化に伴う所見の可能性があると考えた。今後の症例集積において、重症化や治療反応性の予見などに応用できる可能性もあると考え、報告した。今後のさらなる症例集積を待ちたい。

謝辞：本症例の診療に際して、献身的に対応にあたっている当院病棟スタッフ、検査スタッフの皆様に深くお礼申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

文 献

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020.
- 2) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020.
- 3)Pan F, Ye T. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. 2020:200370.
- 4)Ostergaard L, Huniche B, Andersen PL. Relative bradycardia in infectious diseases. The Journal of infection. 1996;33(3):185-91.