

当院で新型コロナウイルス感染症 透析患者の血液浄化を実施した 1 例

廣橋 沙保里¹⁾ 山田 洋平¹⁾
河原林 治朗¹⁾ 高橋 典之²⁾

要 旨

症例は施設入居中の 80 歳代男性、近医で慢性維持透析を行っていた。入居している施設において新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の集団感染が発生し、当該患者も核酸検出検査の PCR (polymerase chain reaction) 法で陽性となったため、血液透析の施行が可能な感染病棟を持つ当院に入院した。入院時は無症状であったが、血液検査所見にてリンパ球減少あり、ポリメチルメタクリレート (polymethyl methacrylate : PMMA) 膜を使用して血液透析を実施した。2 回目の血液透析時より、抗凝固剤にナファモスタットメシル酸塩 (nafamostat mesilate : NM) を使用し、ファビピラビルやデガドロンの内服治療を行っていたが、第 10 病日より SpO₂ が低下、尿量も減少し尿毒素の貯留が見られたため、透析溶質除去効率の向上を図った。しかしその後も酸素化は悪化、播種性血管内凝固症候群となり、持続緩徐式血液ろ過透析の長時間透析治療に切り替えたが、第 31 病日に永眠された。

キーワード

coronavirus disease 2019、血液浄化、polymethyl methacrylate 膜、nafamostat mesilate

緒 言

2019 年 12 月中華人民共和国河北省武漢市にて報告され、2020 年 3 月に世界保健機関 WHO よりパンデミックと宣言された新型コロナウイルス (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、コロナウイルス科ベータコロナウイルス属の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による急性呼吸器症候群と定義され、2021 年 2 月現在においてもいまだ終息せず、感染は拡大している。また、COVID-19 は基礎疾患のある患者では特に重症化しやすいとされ、その中でも慢性維持透析患者については重症化リスク、死亡率共に高値を示している¹⁾。

今回、COVID-19 に罹患した慢性維持透析患者の血液浄化を経験したので報告する。

症 例

患者：80 歳代、男性。

主訴：核酸検出検査の PCR (polymerase chain reaction) 法で陽性反応、慢性維持透析。

既往歴：虫垂炎、前立腺がん、アルツハイマー型認知症、左前腕シャント造設、慢性腎不全 (透析導入 2020 年 3 月)。

現病歴：特別養護老人ホーム入所中で、透析は近医外来通院にて実施していた。入所施設において COVID-19 クラスタが発生し、透析時に PCR 検査施行し陽性であったため、血液透析が可能な感染病棟を持つ当院へ入院となった。

入院時現症：身長 155 cm、dry weight (DW) 50.3 kg、5-7 回/day 程度の排尿があった。

体温 36.3°C、room air にて SpO₂ 98%、心拍数は洞律で 60 bpm、心室性期外収縮 (散発) あり、血圧 154/101 mmHg、咳嗽症状や味覚や嗅覚障害などの症状なし、心雑音や両肺副雑音は無かった。

前医血液浄化条件：前希釈のオンライン血液ろ過透析で週 3 回、治療時間 3 時間で実施していた。

入院時検査所見：胸部 X 線写真 (図 1) では、心胸比が 60.2% と心拡大はあるが、明らかな肺炎像は見られなかった。胸部 CT 画像 (図 2) でも、右上葉-下葉間に一部胸膜肥厚の陰影と、右肺下葉の背部側に喫煙によると思われる呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患像以外に明らかな肺炎像は認められなかった。

1) 市立室蘭総合病院 臨床検査科

2) 同 呼吸器外科



図1 入院時 胸部X線写真

血液検査所見：COVID-19に罹患する前（表1）と比較し、入院時（表2）では、リンパ球と血小板数が減少し、LDH、D-Dダイマー、FDPの軽度上昇があり、K値は2.8 mEq/Lと低値であった。

入院後経過：第2病日、血液透析（HD）へ変更しポリメチルメタクリレート（polymethyl methacrylate：PMMA）膜の膜面積1.3m²を使用した。HD施行中、心室性期外収縮が見られており、低K血症の悪化を防止するため、HD回数を週2回と減数した。そのほかの透析条件は前医と同様とした。

第3病日、38.5℃の発熱がありファビピラビル400mgの投与を開始したが、薬剤性と思われる血小板低下があり、第7病日に休薬した。

第6病日、初回透析時の抜針後に、穿刺部が止血不良

であったため、抗凝固剤をヘパリンより半減期が短い、ナファモスタットメシル酸塩（nafamostat mesilate：NM）に変更し、低K血症（K 2.6 mEq/L）に対してはL-アスパラギン酸カリウム300mgの内服を開始した。同時にデカドロン4mgの内服も開始した。

第10病日、SpO₂の低下と肺野全体のすりガラス陰影を認め（図3）、酸素投与を開始した。

第13病日、BUNやCreの上昇がみられたため、透析時間を4時間へと延長し、透析効率を上げた。また、白血球数の急増やリンパ球の減少、CRPの上昇が見られ、免疫機能低下と炎症状態の亢進を示した（表3）。この頃より排尿回数は2-4回/dayと減少し始めた。

第18病日、CT所見ではほぼ全肺野のすりガラス陰影と、両肺背部の浸潤影を認めたことから（図4）、プレドニゾロン50mg（PSL）の投与を開始した。

第20病日、BUNやCreの尿毒素の貯留あり（表4）。透析回数を週2回から週3回へと増数、及び穿刺針を16Gへ変更しQ_Bを200mL/minから230mL/minへ増量した。FDPの上昇、PT-INR延長、血小板減少などから播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation：DIC）を疑った。また、尿道留置カテーテルを挿入し、計測した尿量は200mL/dayと乏尿であった。

第24病日、呼吸苦が出現したため、本人と家族の希望にて、鎮静を開始した。持続緩徐式血液ろ過透析（CHDF）に変更し、透析時間を6時間に延長、濾過流量0.3L/hrを追加し、濾過器はAN-69ST膜を当院採用サイズ1.0m²で使用した。また、回路内凝固防止のため、NMを濾過器の前に50mg/hr、後に30mg/hrの2wayで持続投与とした。

第30病日より下顎呼吸出現し、SpO₂60%へ低下などの理由により、透析治療は継続できず、第31病日に永眠

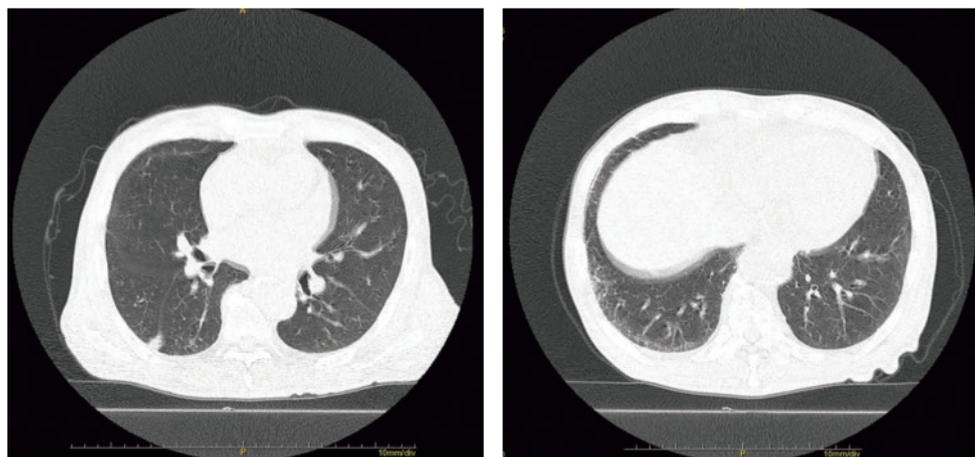


図2 入院時 胸部CT画像

表1 COVID-19罹患前 血液検査所見 (前医)

TP	6.6	g/dL	WBC	4.99	10 ³ /μL
Alb	3.5	g/dL	Neut	55.1	%
AST	20	U/L	Lym	33.3	%
ALT	13	U/L	Mo	6.2	%
LDH	NT	U/L	Eo	5	%
ALP	NT	U/L	Baso	0.4	%
CPK	151	U/L	RBC	3.65	10 ⁶ /μL
BUN	34.6	mg/dL	Hb	12.4	g/dL
Cre	5.21	mg/dL	Ht	37.6	%
Na	139	mEq/L	Plt	112	10 ³ /μL
K	2.7	mEq/L	PT	NT	sec
Cl	106	mEq/L	PT	NT	%
Ca	8.5	mEq/L	PT-INR	NT	
CRP	0.05≤	mg/dL	APTT	NT	sec
			Fib	NT	mg/dL
			D-D ダイマー	NT	μg/mL
			FDP	NT	μg/mL

表2 入院時 血液検査所見

TP	6.8	g/dL	WBC	5.06	10 ³ /μL
Alb	3.8	g/dL	Neut	68	%
AST	23	U/L	Lym	19.3	%
ALT	13	U/L	Mo	8.3	%
LDH	296	U/L	Eo	3.9	%
ALP	254	U/L	Baso	0.03	%
CPK	233	U/L	RBC	3.9	10 ⁶ /μL
BUN	30.9	mg/dL	Hb	13.6	g/dL
Cre	4.75	mg/dL	Ht	41.9	%
Na	140	mEq/L	Plt	91	10 ³ /μL
K	2.8	mEq/L	PT	12.8	sec
Cl	106	mEq/L	PT	102	%
Ca	8.7	mEq/L	PT-INR	0.99	
CRP	0.03	mg/dL	APTT	32.9	sec
			Fib	228	mg/dL
			D-D ダイマー	1.6	μg/mL
			FDP	5	μg/mL



図3 第10病日 胸部X線写真

表3 第13病日 血液検査所見

TP	6.6	g/dL	WBC	13.7	10 ³ /μL
Alb	2.8	g/dL	Neut	94	%
AST	36	U/L	Lym	3.2	%
ALT	48	U/L	Mo	3.1	%
LDH	439	U/L	Eo	0.2	%
ALP	315	U/L	Baso	0	%
CPK	33	U/L	RBC	3.72	10 ⁶ /μL
BUN	102.7	mg/dL	Hb	12.8	g/dL
Cre	6.27	mg/dL	Ht	39.9	%
Na	143	mEq/L	Plt	139	10 ³ /μL
K	2.7	mEq/L	PT	NT	sec
Cl	108	mEq/L	PT	NT	%
Ca	9.5	mEq/L	PT-INR	NT	
CRP	4.97	mg/dL	APTT	NT	sec
			Fib	NT	mg/dL
			D-D ダイマー	NT	μg/mL
			FDP	NT	μg/mL

された (図5)。

考 察

COVID-19の原因病原体であるSARS-CoV-2は、主に上気道と下気道で増殖し、呼吸器感染を起こすとされ、その病原性は中東呼吸器症候群 (MERS) や重症急性呼吸器症候群 (SARS) より低いとされている。しかし、慢

性腎臓病、糖尿病、高血圧等を有する症例では重症化する傾向が見られており^{1,2)}、日本の透析患者の致死率は全体で約11%、80歳以上になると致死率は45.6% (転帰不明者を除く) と高値となる³⁾ (2021年1月末時点)。

SARS-CoV-2は総T細胞、ヘルパーT細胞、キラーT細胞、ナチュラルキラー細胞を有意に減少させ、特にキラーT細胞を著しく減少させるとの報告がある⁴⁾。

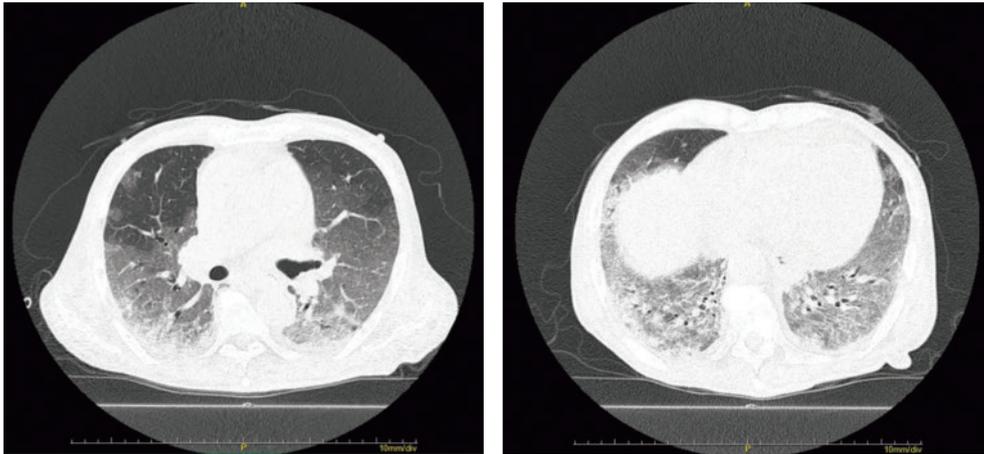


図4 第18病日 胸部CT画像

表4 第20病日 血液検査所見

TP	5.6	g/dL	WBC	27.4	10 ³ /μL
Alb	2.1	g/dL	Neut	96.9	%
AST	16	U/L	Lym	1.8	%
ALT	20	U/L	Mo	1.2	%
LDH	644	U/L	Eo	0.1	%
ALP	461	U/L	Baso	0	%
CPK	53	U/L	RBC	3.52	10 ⁶ /μL
BUN	152.8	mg/dL	Hb	12.1	g/dL
Cre	7.36	mg/dL	Ht	37	%
Na	138	mEq/L	Plt	39	10 ³ /μL
K	3.6	mEq/L	PT	16.2	sec
Cl	103	mEq/L	PT	72	%
Ca	8.5	mEq/L	PT-INR	1.25	
CRP	9.76	mg/dL	APTT	31.9	sec
			Fib	384	mg/dL
			D-D ダイマー	60.5	μg/mL
			FDP	147.9	μg/mL

COVID-19において、T細胞数はTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインと負の相関を示すとも言われており⁵⁾、重症化するとサイトカインストームの誘発が懸念される。また、PMMA膜は透析原理の拡散・限外ろ過に加え、タンパク質吸着特性を有しており、通常の慢性維持透析で使用されるダイアライザーよりも炎症性サイトカインの除去に優れているとされている⁶⁾。本症例では、入院前後のリンパ球数に減少が見られ、免疫機能に影響していることから、初回透析時よりPMMA膜を使用した方が、尿量が減少傾向となった際に、BUN等の尿中排泄物が除去しきれず、入院時には30.9mg/dLであったBUN値が、第20病日には152.8mg/dLと高値と

なった。PMMA膜のBUNやCre除去率は、ダイアライザーの膜面積に比例して上昇するが、当院で採用しているPMMA膜のサイズは1.3m²のみであったため、治療時間の延長等で透析効率の向上を図ったが、尿毒素を十分除去しきれなかった。その後は鎮静下での透析療法となり、モードをCHDFに切り替え、AN-69ST膜を使用し、長時間透析治療で、尿毒素の除去をはかった。今後に備えダイアライザーのラインナップの拡大を検討する必要があると考えられた。

抗凝固剤のNMはセリンプロテアーゼ阻害薬であり、SARS-CoV-2のS2蛋白を切断するヒト細胞表面のセリンプロテアーゼであるtransmembrane protease serine2の阻害が可能である⁷⁾。これによりSARS-CoV-2が細胞膜と融合することを阻止し、コロナウイルス感染阻害の可能性が報告されている。本症例では2回目の透析時に加え、入院第6病日に抗凝固剤にNMを使用していたが、この時には38℃の発熱があり、すでに体内でウイルスが増殖していると推測できる状態であった。SARS-CoV-2に対するNMの適正使用量は未だ確定されていないが、DIC治療と同濃度と仮定すると、DWから計算するに、3mg/hr~10mg/hr(72mg/day~240mg/day)程度で投与する必要がある。本症例では持続でのNM投与は行っておらず、透析時のみでの使用となっていたが、30mg/hr~80mg/hr(90mg/day~480mg/day)で投与していた。しかし、半減期の短いNMで透析時のみの間断的投与であったこと、症状出現後での投与であったことなどから、NMによるウイルス阻害効果は充分ではなかったと思われる。また、ヘパリンの半減期が約1時間であることに対し、NMは約8分と短く、透析針を抜針した際の止血時間が短縮できる。初回透析時は止血時間に1時間以上かかったが、2回目以降は10分程度に短縮できていたため、止血時間の点からはNM使用の

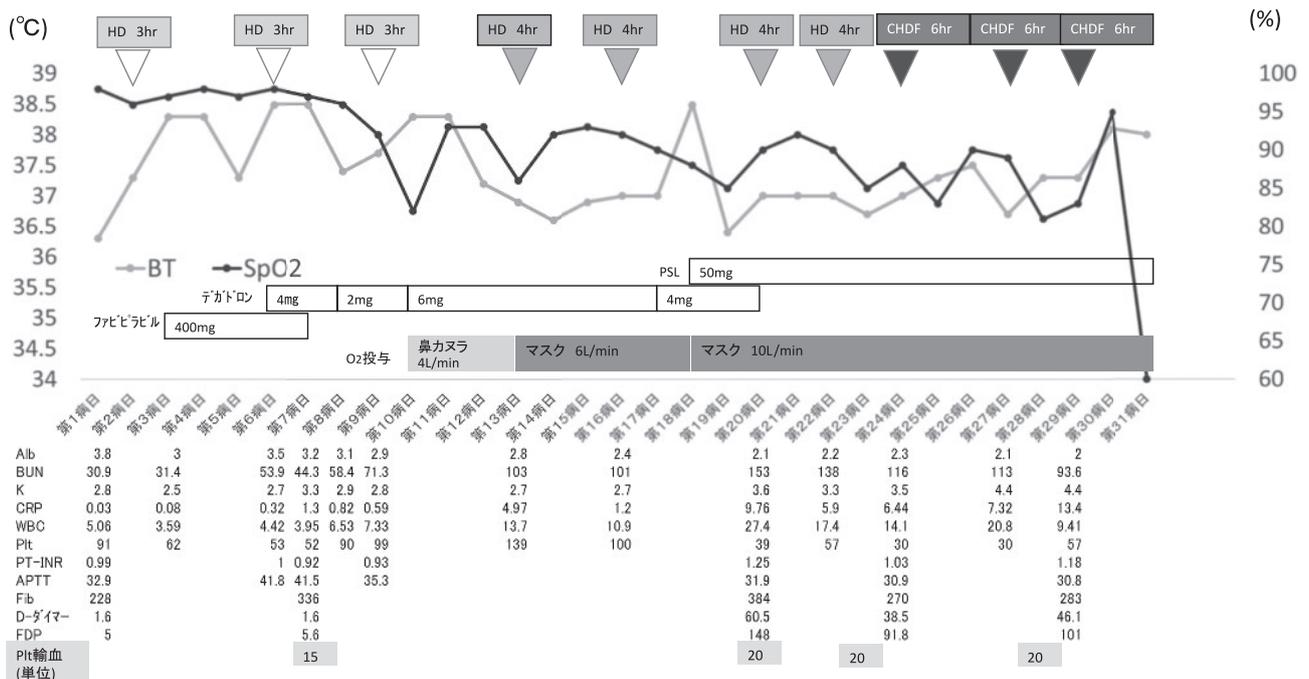


図5 臨床経過

意義はあった。

COVID-19が重症化すると、線溶亢進型のDICを呈するとされている⁸⁾。本症例ではプラスミン-α2プラスミンインヒビター複合体などの測定検査は未実施であるため、線溶状態の評価は困難であり、線溶亢進型と確定はできないが、第20病日の急性期DICスコアは7点であった(DIC診断基準:4点以上)。トロンビン・アンチトロンビンIII複合体など分子マーカーの測定は未実施であったが、肝不全を呈していなかったことから、感染症型DICスコアにおいても診断基準を満たしていた。

尚、当院ではパンデミック宣言時には、感染病棟内の透析施行のための水道設備が整っていなかったが、西胆振管内COVID-19感染第一波収束後、感染病棟内の患者が退床した際に、7部屋中6部屋の水道管工事を施工し、各部屋で逆浸透法精製水製造装置を稼働可能としていた。本症例でも、入院翌日には血液透析を実施できた。

結 語

COVID-19に感染し、無症状から重症化した慢性維持透析患者の1例を経験した。COVID-19についての臨床経過や予後などの報告があがってきているものの、慢性維持透析患者に対しての治療法や予後などに関する情報は依然不足しているといえる。今後の基礎データやさらなる症例の蓄積により、より適切な透析療法が確立されることを期待する。

文 献

- 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症診療の手引き。第4.1版。重症化のリスク因子。p.12, 2020。
- 日本環境感染学会：医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド。第3版。p.3, 2020。
- 日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会・新型コロナウイルス感染対策合同委員会：透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数(2021年1月29日)
URL: https://jsn.or.jp/medic/data/COVID-19number-of-infected_20210129.pdf
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, Le A, Li J, Wan L: T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. J Infection Dis 222: 198-202, 2020.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li L, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y: Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol 11: 827, 2020.
- 森山和広, 加藤由布, 長谷川大祐, 栗本恭好, 川治崇泰, 下村泰代, 西田 修: Cytokine-adsorbing hemofiltersによるサイトカイン吸着特性の検討。日急性血浄化会誌 10: 5-9, 2019。

-
- 7) 日本感染症学会：COVID-19 に対する薬物治療の考
え方. 第4版. p.8, (2020年5月28日)
- 8) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z: Abnormal coagulation

parameters are associated with poor prognosis in
patients with novel coronavirus pneumonia. J
Thromb Haemost 18: 844-847, 2020.