

地域病院における汎血球減少をきたした COVID-19 後症候 1 群の例

大植崇央¹⁾、山根史子²⁾、太田龍一²⁾

要 旨：背景：新型コロナウイルス感染後症候群(post COVID-19 syndrome、COVID-19 後症候群)としての骨髄抑制は報告が少なく、臨床的示唆が高いと考え報告する。

症例：患者は既往歴・併存疾患のない 67 歳の男性。COVID-19 中等症で酸素需要があったためレムデシベル点滴とデキサメタゾン内服を 5 日間行っていた。発熱再燃があり、血液検査で白血球と血小板減少、CRP 上昇を認め、当院紹介受診となった。両側下肢に点状出血を認め、口腔内出血も認めた。入院後の血液検査で赤血球数の低下を認めた。その後、赤血球数の改善傾向を認め、出血所見も消失したため軽快退院となった。

結論：今回、COVID-19 改善後に汎血球減少を認めた症例を経験した。COVID-19 後症候群で汎血球減少の報告は少なく、今後 post COVID-19 症候群に対する症例蓄積を行い、対処方法を検討していく必要がある。

キーワード：新型コロナウイルス感染後症状、骨髄抑制、COVID-19

(雲南市立病院医学雑誌 2022 ; 18(1) : 印刷中)

はじめに

新型コロナウイルス(SARS-CoV2)感染症(COVID-19)は急性感染による症状のみでなく、一度軽快後にも一部症状が遷延し、感染後の炎症の遷延による多彩な症状をとることがあり注意が必要である。COVID-19 は 2019 年 12 月中国を中心とした感染症として世界中に蔓延しパンデミックを引き起こしている。多様な株が発見されており、感染拡大の一途をたどっている。COVID-19 は多様な症状を呈することが指摘されている。嗅覚障害や味覚障害が特徴的とされているが、それ以外の症状が一般的な感冒やインフルエンザと変わらないとされており、その鑑別が難しいとされている。診断としては、上気道粘膜からの検体採取による抗原検査ならびに新型コロナウイルスの RNA に対する PCR 検査が行われる。感染症状発症より 4 週間の症状は急性 COVID-19、COVID-19 罹患中もしくは軽

快後からはじまる 4 週間以上持続する全身性の症状でその他の疾患では説明できない精神的・身体的な症状を新型コロナウイルス感染症後症候群(post COVID-19 syndrome、COVID-19 後症候群)という。post COVID-19 症候群の治癒期間は急性 COVID-19 の期間・重症度、危険因子、症状の範囲に依存する。

COVID-19 の多くで感染軽快後に症状が出現されると報告されている。症状を認めない患者はわずか 10% 程度で、最も多く報告された症状は倦怠感(72.8%)、その他脳卒中、腎不全、心筋炎、肺線維症などの重症疾患は数%で認められる¹⁾。COVID-19 軽快後に起こる症状の多様性から、COVID-19 後症候群の診断は難しくなっており、現在症例収集と研究が進んでいる。COVID-19 後症候群は、IFN- γ や IL-6 などのサイトカインのような炎症性成分が、微小血管障害や内皮障害を起こし慢性疲労症候群に見られるような「Glymphatic System」の神経学的な調節機能を低下させることで引き起こされると考えられている²⁾³⁾。

1) 府中病院初期臨床研修室 2) 雲南市立病院内科

著者連絡先：大植崇央 府中病院 初期臨床研修室[〒594-0076 大阪府和泉市肥後町 1-10-17]

E-mail: tkhr.tkhr.oue@gmail.com

責任著者連絡先：太田龍一 雲南市立病院地域内科[〒699-1221 雲南市大東町飯田 96-1]

E-Mail : ryuichiohta0120@gmail.com

電話 : 0854-47-7500/ FAX : 0854-47-7501

(受付日 : 2018 年 10 月 9 日、受理日 : 2019 年 3 月 1 日、印刷日 : 2023 年●月●日)

今回、60歳男性のCOVID-19軽快後の発熱並びに汎血球減少の患者を経験した。COVID-19後症候群として多くの症状が報告されている中、COVID-19の高炎症による骨髄抑制は報告が少なく、さらに、COVID-19に対して使用した薬剤による副反応並びにCOVID-19再発との鑑別が必要であり、臨床的示唆が高いと考え報告する。

症 例

患者は既往歴・併存疾患のない67歳の男性。日常生活動作(activities of daily living、ADL)は自立しており。喫煙歴は20歳から40歳までの20年間1日20本、BMI 24.0であった。感冒様症状(発熱、湿性咳嗽、咽頭痛、喀痰)と嗅覚・味覚の低下があり、SARS-CoV2のPCR検査で陽性となり、翌日当院入院となった。

治療は発熱に対し解熱剤の頓服のみであったが、入院第3病日(発症4日目)の胸部単純X線像で右中葉、



Figure 3 : 下肢点状出血



Figure 4 : 口腔内出血

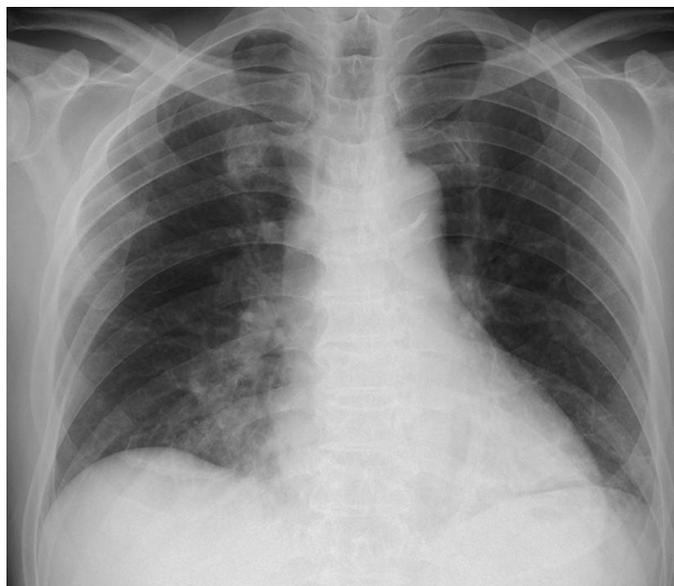


Figure 1 : 初回入院時(発症翌日)の胸部単純 X 線像



Figure 2 : 再入院時(発症 24 日後)の胸部単純 X 線像

下葉、左下葉に浸潤影が出現したため(Figure 1)、カシリビマブ(遺伝子組換え) / イムデビマブ(遺伝子組換え)の投与を行った。翌日(入院第4病日、発症5日目)に SpO₂ の低下(91%)があり酸素投与を開始した。COVID-19 中等症で酸素需要があるためレムデシビル点滴とデキサメタゾン内服を5日間行った。その後、酸素需要・呼吸困難が改善され発熱も認なくなったため、15日間で軽快退院となった。

退院3日後(発症19日目)に発熱再燃があり、他院を受診し、SARS-CoV2のPCR検査を計2回行い陰性を確認された。退院9日後(発症24日後)両側下肺に coarse crackles を聴取し、胸部単純 X 線像で両側下肺野、右中肺野に濃度上昇を認め(Figure 2)、血液検査で白血球(1800/ μ L)、血小板(1.1 万/ μ L)減少、CRP 上昇を認めたため(Table 1)、当院紹介受診となった。両側下肢に点状出血を認め、口腔内出血も認めた(Figure 3、4)。血液検査では血小板・白血球低下、胸部 CT 検査で胸膜直下優位に不整な浸潤影、網状影、すりガラス影を認めた(Figure 5)。COVID-19 罹患後の高炎症状態による骨髄抑制の診断で入院で経過観察を行う方針となった。入院第3病日には赤血球の低下を認めたが、白血球は4200/ μ L、血小板も13.2 万/ μ L と回復を認めた。第5病日の血液検査では赤血球も改善傾向を認めたため軽快退院となった。

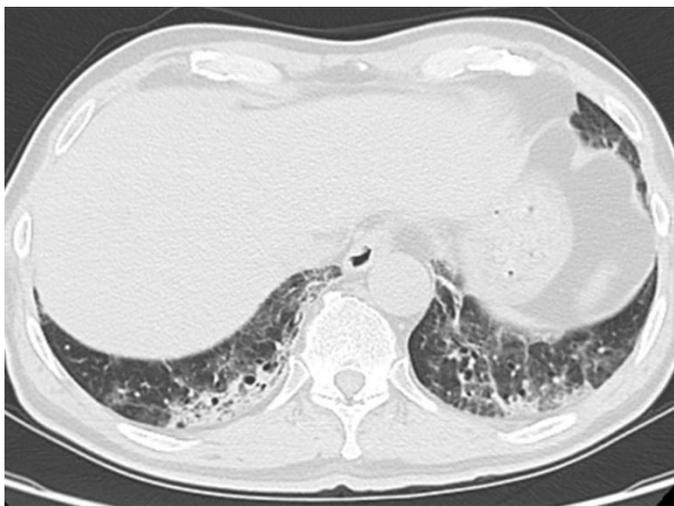


Figure 5 : 再入院時(発症 24 後)の胸部単純 CT 像

考 察

今回、中等症の COVID-19 軽快後に再度発熱並びに汎血球減少を認めた症例を経験した。当症例を通して、COVID-19 が急性感染症後におこす高炎症状態による骨髄抑制の可能性並びに、それに対する加療の必要性について考察する。

汎血球減少はさまざまなウイルス感染によって引き起こされるとされており、多くのウイルス感染の

急性期に起こるとされている。その代表的なものとして Epstein-Barr virus (EBV) がある。EBV では HLH を引き起こすことによって汎血球減少を起こすとされている。血球貪食症候群(血球貪食性リンパ組織球症、hemophagocytic lymphohistiocytosis、以下、HLH)の 1/4 は家族性であり日本人に多く、生後 18 か月までの乳児に多く見られるが、小児や成人にもみられることがある。トリガーは大きく分けて 2 つに分類され免疫活性化を引き起こすものと免疫不全を引き起こすものに分けられる。免疫活性化群は感染症や血管炎など、免疫不全群は遺伝性疾患や悪性腫瘍、リウマチ性疾患がある。EBV は免疫活性化群に分類される。活性化されたマクロファージやリンパ球の正常なダウンレギュレーションの欠如による異常な免疫活性化により過度の炎症と組織破壊を起こす症候群である⁴⁾。持続的なマクロファージなどの活性化は過剰なサイトカイン産生を惹起し多臓器不全を引き起こすこともある。さらにウイルス感染症による骨髄抑制の機序として、IL-1、TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカインの産生による高炎症状態が骨髄細胞の分化過程を抑制するというものがある。一般的なウイルス感染症の急性期にしばしば起こることがあり、多くの症例が軽症で終わることが多い。

一方、COVID-19 では感染後に再度、サイトカインストームによる全身性炎症が広がり、COVID-19 後症

Table 1 : 血液検査結果経過

		8/20	9/10	9/13	9/15	9/22
白血球	/ μ	3900	3300	4200	6900	7600
赤血球	/ μ	4.47	4.32	3.82	3.97	3.99
Hb	g/dL	13.8	13.0	11.6	12.1	12.2
Ht	%	40.1	38.8	33.9	35.4	36.2
MCV	fL	89.8	89.7	88.7	89.3	90.7
血小板	/ μ	13.8	3.8	13.2	23.3	33.7
Neu/ Ly	%	71.5/ 18.3	62.4/ 16.0	46.8/ 26.8	56.8/ 24.3	68.0/ 20.7
網赤血球/ 産生指数	%/				2.3/ 1.22	
AST/ ALT	IU/L	32/ 23	12/ 30	20/ 46	43/ 65	30/ 42
LDH	U/L	303	153		204	167
TP/ Alb	g/dL	6.5/ 3.7	6.1/ 2.4	5.6/ 2.3	6.2/ 2.5	6.6/ 3.0
BUN	Mg/dL	13.8	22.5	11.0	11.0	13.3
Cre	Mg/dL	0.83	1.19	0.92	0.78	0.76
Na/ K/ Cl	mEq/L	138/ 4.2/ 99	133/ 3.3/ 97	139/ 3.5/ 102	140/ 4.0/ 105	142/ 4.3/ 104
CRP	Mg/dL	6.24	13.71	4.49	1.63	0.18
フェリチン	Ng/dL			1292.4		
KL-6	U/mL		224			
SP-D	ng/mL		24.7/ 73.9			

候群がおこることが指摘されている。その機序としてIL-6優位のサイトカインストームがメインとされている。新型コロナウイルスは呼吸器粘膜を介して広がり、他の細胞に感染し、体内でサイトカインストームを誘発し、一連の免疫反応を発生させ、末梢の白血球やリンパ球などの免疫細胞に変化をもたらす可能性がある。今回の症例では、その免疫系の異常によるHLH並びに骨髄抑制によって汎血球減少に至った可能性が考えられた⁵⁾。

HLHは急速に進行する緊急性の高い症候群である。本症例では、軽症症状で経過観察のみで軽快したが、通常、治療はエトポシドとデキサメタゾンである。また、支持療法として輸血や感染予防を行うことも重要とされている。本症例では感染の拡大の可能性を考え、骨髄検査を施行しておらず、HLHに関する考察は十分にできない。今後の症例蓄積によって、COVID-19による骨髄抑制に関する機序の解明が必要である。

COVID-19は、まだ新規感染症であり、わからないことが多い。COVID-19症候群の病態についても解明されていない部分が多い。本症例は、COVID-19後症候群として骨髄抑制による血球減少を起こしたが、一過性に治療を必要とせず軽快した。COVID-19から回復した患者のうち、症状なく感染以前の状態に戻ることができるのは10.9%と少なく、肺や心臓、脳、腎臓、血管系など多くの臓器や器官系に長期的な損傷が残ることが報告されている。COVID-19後症候群の症状には、息切れや胸部圧迫感、疲労などや脳卒中、腎不全、心筋炎、肺線維症などの他、重篤な症状は数%との報告がある¹⁾。COVID-19後症候群はCOVID-19の重症度に相関するとされる説がある。本症例のCOVID-19は中等症であり、早期に治療開始されていたことでサイトカインストームは緩徐で済み、骨髄抑制症状も軽度で済んだ可能性がある。

汎血球減少は、COVID-19に対する治療薬の副作用でも引き起こされ、鑑別にあがる。本症例でも、レムデシベルの使用があり、一過性の汎血球減少をおこす可能性があった。一方で、当薬剤が長期的に汎血球減少を起こすという指摘はなく、今後の症例蓄積が必要である。

ウイルス性の重症汎血球減少症は、治療開始が遅れると生命を脅かす可能性のある症候群である。COVID-19後症候群で汎血球減少が引き起こされた場合、速やかに治療を開始できることで患者の生命を

守ることにつながる。今後のCOVID-19後症候群への治療は、まずは予防として、COVID-19の重症化を防ぐためのワクチン接種や診断後の早期治療介入を行うことが必要である。また、COVID-19後症候群に対しては、サイトカインストームを抑えるために免疫抑制剤やステロイドの投与を行うことが好ましいと考える。

結 論

今回、COVID-19軽快後のCOVID-19後症候群の症候の一つと考えられる汎血球減少の症例を経験した。COVID-19後症候群は多彩な症状を呈し、症状の重症度は、COVID-19の重症度と関連している可能性も指摘されている。COVID-19への予防的関わり、ならびに、早期診断と早期治療を強化するとともに、COVID-19後症候群に対する症例蓄積を行い、今後の対処方法を検討していく必要がある。

謝 辞

当研究を行うにあたり、多大な協力を頂きました患者様、並びに雲南市立病院職員の方々に感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13746.
- 2) Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci.* 2020;419:117179.
- 3) Miglis MG, Goodman BP, Chémali KR et al. Re: 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:494.
- 4) Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S82-89.
- 5) Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.

A case of post COVID-19 syndrome with pancytopenia.

Takahiro Oue¹, Ryuichi Ohta², Fumiko Yamane²

Abstract : Background: Myelosuppression as a post COVID-19 syndrome has rarely been reported; we report it because of its high clinical relevance.

Case: The patient is a 67-year-old man with no history or comorbidities. He had been on REM decibel infusion and oral dexamethasone for 5 days due to moderate COVID-19 infection and oxygen demand. There was a fever flare-up, and blood tests showed leukopenia, thrombocytopenia, and elevated CRP. Petechial heamorrhage in the bilateral lower limbs and intraoral bleeding were observed. After admission, blood analysis showed a decrease in red blood cells. The patient was discharged from the hospital with a slight improvement in his blood counts and the bleeding findings had disappeared.

Conclusion: In this study, we report a case of pancytopenia after improvement from COVID-19 infection. There have been few reports of pancytopenia in post COVID-19 syndrome; it is necessary to accumulate more cases of post COVID-19 syndrome and to study how to deal with it in the future.

Key words: Post COVID-19 syndrome; bone marrow suppression; COVID-19

1) Fuchu hospital, 2) Department of internal medicine, Community Care, Unnan City Hospital

First author:

Takahiro Oue, Fuchu hospital [1-10-17 Higo-cho Izumi, Osaka 594-0076 594-0076, Japan]

E-Mail : hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

Corresponding author:

Ryuichi Ota, Department of internal medicine, Unnan City Hospital [96-1 Daito-cho Iida, Unnan, Shimane 699-1221, JAPAN]

E-Mail : ryuichiohta0120@gmail.com

Telephone: 0854-47-7500 / Fax: 0854-47-7501