

●症 例

重症COVID-19後の間質性肺疾患が疑われステロイドパルス療法が奏効した1例

山本 千恵^a 奥村 能城^{b,c} 安原 大生^d
 二村 俊^a 原 祐^e

要旨：重症COVID-19後の間質性肺疾患が疑われステロイドパルス療法を施行した1例を経験した。症例は76歳男性。発熱を契機にCOVID-19と診断され、重症化し人工呼吸管理を要した。各種治療により軽快し抜管、人工呼吸器を離脱したが、その後再び呼吸状態が悪化した。画像上、器質化肺炎および非特異性間質性肺炎様の所見を認め、ステロイドパルス療法を施行したところ、呼吸状態、画像所見ともに著明な改善を認めた。COVID-19後の間質性肺疾患に対し副腎皮質ステロイド投与が有効である可能性が示唆された。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、間質性肺疾患、ステロイドパルス療法

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Interstitial lung disease (ILD), Steroid pulse therapy

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) 罹患後、肺野の異常陰影や呼吸機能低下が遷延する場合がある¹⁾。今回我々は重症COVID-19後に呼吸不全が再増悪し、画像上、器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP) および非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) 様の所見を認め、ステロイドパルス療法を施行し良好な経過を得た例を経験したため報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：高血圧症，前立腺癌（ホルモン療法中）。

生活歴：飲酒歴；機会飲酒，喫煙歴；なし。

現病歴：2020年4月に発熱を契機にCOVID-19と診断され、当院に入院した。

入院時身体所見：身長163cm，体重68.5kg，BMI 25.8kg/m²，意識清明，体温38.3℃，血圧130/60mmHg，SpO₂

98% (room air)，呼吸回数20回/分。

入院時検査所見：第1病日の血液検査をTable 1に、胸部CTをFig. 1Aに示す。右肺下葉に限局性のすりガラス影 (ground glass opacity : GGO) を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：第1病日よりシクレソニド (ciclesonide)，ファビピラビル (favipiravir) による加療を開始した。しかし状態の改善なく、第10病日に経鼻酸素カニューラ6.0L/分投与下でもSpO₂ 90%を維持できなくなり、気管挿管、人工呼吸管理を開始した。第9病日の胸部CTでは肺野に広範なGGOとcrazy-paving appearance、牽引性気管支拡張を認めた (Fig. 1B)。気管挿管後は肺保護換気、腹臥位管理、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 80mg/日静注7日間、シベレスタット (sivelestat) の投与を追加した。順調に改善していたが第17病日、mPSL投与終了翌日に39.5℃の発熱、翌第18病日にCRP、フェリチン等の再上昇を認め、同日同量でmPSLを再開した。各種所見より二次性細菌性肺炎や肺真菌症、デバイス感染などが否定的であり、COVID-19によるサイトカインストームの再燃と考え、第21病日にトシリズマブ (tocilizumab) 400mgを点滴静注した。呼吸状態は改善し第22病日に抜管、人工呼吸器を離脱した。抜管当日にmPSLはいったん終了した。第19病日の胸部CTでは肺野末梢に網状影が散在、左肺下葉の一部に充実影を認めた (Fig. 1C)。第23病日には経鼻酸素カニューラ1.0L/分に減量できた。第29病日の胸部CTでは胸膜直下を中心に広範囲の非区域性、気管支透亮像を伴う充実影が出現していた (Fig. 1D)。

その後呼吸状態が再び悪化し、第35病日にリザーバー式酸素供給カニューラ3.0L/分投与下 (経鼻酸素カニュー

連絡先：山本 千恵

〒620-8505 京都府福知山市厚中町231

^a 市立福知山市民病院呼吸器内科

^b 同 救急救命センター

^c 同 小児科

^d 同 総合内科

^e 同 消化器内科

(E-mail: yamamoto.chie1111@gmail.com)

(Received 1 Mar 2021/Accepted 16 Jul 2021)

Table 1 Blood test findings on 1st day

WBC	6,660/ μ L	TP	6.6 g/dL	D-dimer	1.1 μ g/mL
Neutro	80.2%	Alb	3.9 g/dL	Ferritin	319 ng/dL
Lymph	9.5%	AST	19 U/L	HbA1c	5.9%
Mono	9.8%	ALT	20 U/L		
Eosino	0.3%	LDH	216 U/L		
Baso	0.2%	ALP	217 U/L		
RBC	370×10^4 / μ L	γ -GTP	44 U/L		
Hb	12.5 g/dL	BUN	17 mg/dL		
Ht	37.1%	Cre	0.91 mg/dL		
Plt	15.7×10^4 / μ L	Na	139 mmol/L		
		K	4.2 mmol/L		
		Cl	101 mmol/L		
		CRP	2.75 mg/dL		

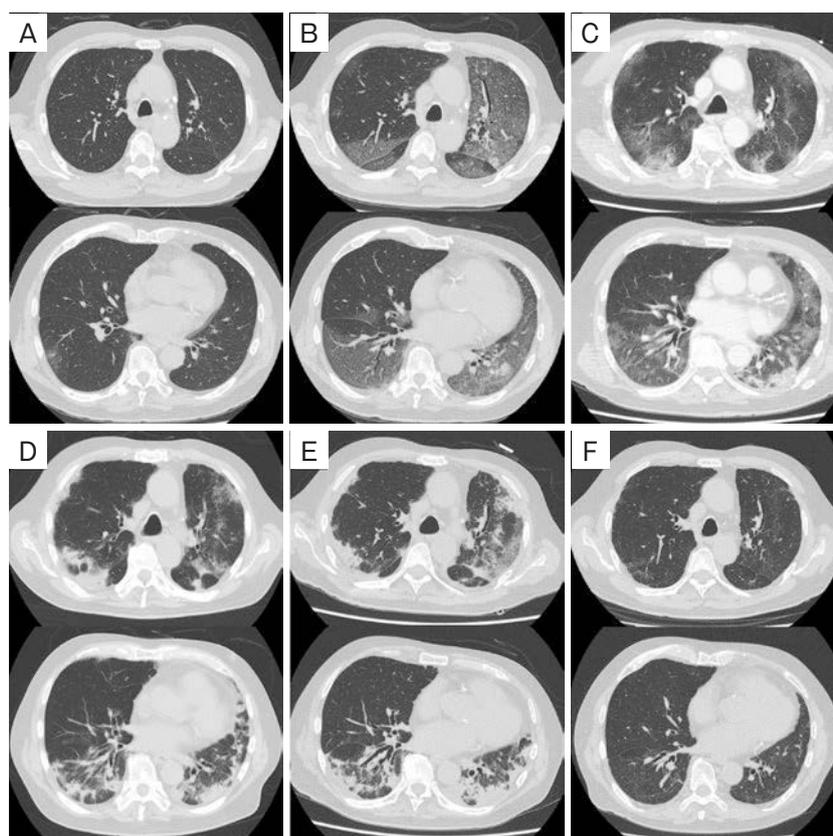


Fig. 1 Chest CT findings. (A) Chest CT on 1st day. Local ground glass opacity (GGO) was found in the right lower lobe. (B) Chest CT on 9th day. Extensive GGO and a crazy-paving appearance were found in bilateral lung fields. (C) Chest CT on 19th day. The existing GGO had changed to a crazy-paving pattern, and consolidation appeared on the dorsal side of the left lower lobe. (D) Chest CT on 29th day. GGO had disappeared and wide non-segmental consolidations with air bronchogram appeared, mainly in the subpleural region of the lower lobe. (E) Chest CT on 36th day. In addition to the expansion of the existing consolidations, deterioration of traction bronchiectasis, and the decrease in volume of the lower lobes, new GGO and crazy-paving pattern were found in the left upper lobe. (F) Chest CT on 325th day. Only some subpleural curvilinear band-like shadows were observed, predominantly in the lower lobes, and the decrease in lung volume had significantly improved.

ラ5.5L/分相当)でSpO₂ 90%程度となった。第36病日の胸部CTでは、気管支血管束周囲や末梢胸膜直下を中

心とした既存の充実影の拡大、両肺下葉の容積減少に加え、左肺上葉に新規のGGO, crazy-paving patternの出

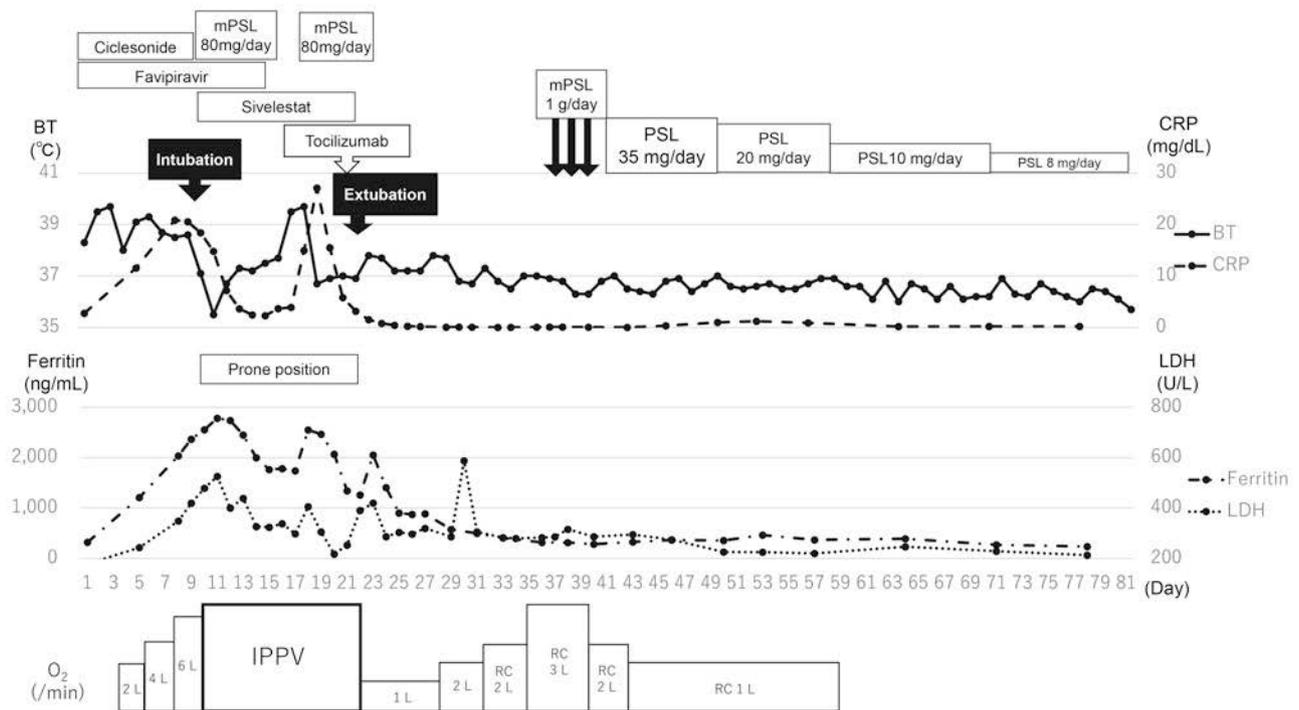


Fig. 2 The patient's clinical course. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, IPPV: invasive positive pressure ventilation, RC: reservoir cannula.

Table 2 Blood, urinary antigen and sputum test findings on 36th day

WBC	2,960/ μ L	TP	5.1 g/dL	D-dimer	2.1 μ g/mL
Neutro	66.5 %	Alb	2.9 g/dL	Ferritin	314 ng/dL
Lymph	20.9 %	AST	23 U/L	KL-6	519 U/mL
Mono	6.8 %	ALT	35 U/L	SP-A	112 ng/mL
Eosino	5.1 %	LDH	285 U/L	SP-D	279 ng/mL
Baso	0.7 %	ALP	203 U/L	Procalcitonin	<0.01 ng/mL
RBC	310 $\times 10^4$ / μ L	γ -GTP	90 U/L	β -D-glucan	6.6 pg/mL
Hb	10.3 g/dL	BUN	7 mg/dL	C7-HRP	(-)/50,000 WBC
Ht	31.6 %	Cre	0.59 mg/dL	Urinary antigen test	
Plt	19.4 $\times 10^4$ / μ L	Na	141 mmol/L	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
		K	3.3 mmol/L	<i>Legionella pneumophila</i>	(-)
		Cl	103 mmol/L	Sputum test	not particular
		CRP	0.08 mg/dL		

現、両側肺野末梢を中心に数珠状の牽引性気管支拡張を認めた (Fig. 1E)。同日の血液検査所見等を Table 2 に示す。第37病日 mPSL 1.0g/日静注によるステロイドパルス療法を開始したところ呼吸状態は改善し、3日間のステロイドパルス療法後、経口プレドニゾン (prednisolone : PSL) 35mg/日以後療法を行い、1週間おきに約半量に減量し、経口PSL 10mg/日以降は2週間おきに20%の減量とした。第59病日に酸素投与を終了し、第82病日に独歩で自宅退院となった。

第325病日の胸部CT所見を示す (Fig. 1F)。両肺下葉

優位にごく一部に subpleural curvilinear band 様の陰影を認めるのみとなった。線維化マーカーの推移を Fig. 3 に示す。ステロイドパルス療法後3種類とも低下したが、ステロイド投与終了後より SP-D のみ高値で推移している。自覚症状が乏しく画像所見も悪化傾向を認めないため、現在まで経過観察中である。

考 察

COVID-19 において回復後にもさまざまな症状や病態が遷延する場合があります。long COVID 等と称される²⁾。う

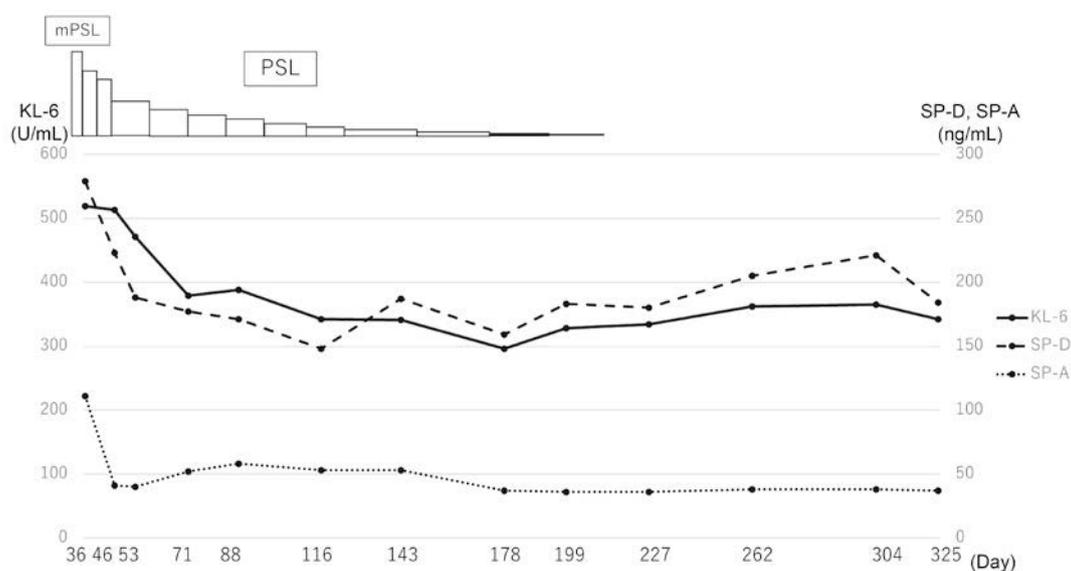


Fig. 3 Transition of KL-6, SP-D, SP-A.

ち肺野に間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) 様の陰影が残存する例があり, Hanらの報告によると重症例では発症6ヶ月が経過しても約1/3の症例で線維化所見が残存し, 26%の例でDL_{CO}の低下を認め, とくに50歳以上, 急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) 合併, 最初のCTスコアが高値である例でこの傾向が強いとされる¹⁾. 現時点でlong COVID, COVID-19後のILDにいずれも明確な定義はないが, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP) のガイドラインではCOVID-19発症後4週が経過しても症状の改善が乏しい, または増悪傾向にある場合は何らかの介入を行うよう提唱されている²⁾. またCOVID-19後のILDにもさまざまな種類があり, OP様の画像所見, 組織像を呈することが最も多い³⁾が, 死亡例を含む重症例ではびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) や特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis) に一致した画像所見, 組織像を呈することがある⁴⁾⁵⁾. 治療方針についても一定の見解はないが, OP様の所見は自然軽快することも多く⁶⁾, 遷延した場合も副腎皮質ステロイドが有効であるとの報告がある³⁾. 本症例は人工呼吸管理を要した重症例であった. 2020年4月時点でデキサメタゾン (dexamethasone) およびレムデシビル (remdesivir) とともに国内未承認であったが, 当時すでにpreprintながらmPSL 1~2mg/kg/日, 5~7日間程度の少量短期のステロイド投与の有効性は報告されていた⁷⁾. このため人工呼吸管理開始後に上記に準じたステロイド投与を行ったが, 終了直後に炎症所見の再燃を認めた. 長期のステロ

イド投与の影響が不明であり, 当時有効性が報告されていた⁸⁾ トシリズマブを投与したところ発熱など炎症所見に著明な改善が認められ, 呼吸状態も改善した. しかし第30病日頃より, 上記の炎症所見は悪化を認めないものの呼吸状態および肺野陰影が再増悪した. 第36病日の胸部CTはおおむねOPに合致したが, 第9病日の胸部CTではDADの亜急性増殖早期に類似した所見を認め⁹⁾, 第36病日の所見にもOPの他GGOや網状影, 牽引性気管支拡張などNSIP様の所見を認めたことから, 本症例の画像所見はDAD (organizing DAD) からNSIP with OP overlap様に変化したと考えられ, 典型的なOPと比較しより強い肺傷害や線維化の合併が示唆された. 同様にCOVID-19においてorganizing DADを呈した例¹⁰⁾, 回復後にNSIP with OP overlap様のILDを呈した例¹¹⁾が報告されている. OPにNSIP様の所見を合併した場合, 典型的なOPと比較し予後は不良であり¹²⁾, ステロイドへの反応は典型的なNSIPと同等であるとされる¹³⁾. 本症例では呼吸不全が急激に増悪していたことも踏まえ, ステロイドパルス療法を施行し, 著効した. ステロイドへの反応からもOPとして矛盾しないと考えられる. 二次性細菌/真菌感染を含めた他疾患は喀痰検査や血液検査等で除外した. ただし呼吸状態不良のため気管支鏡検査などによる組織採取は施行できず, 診断に限界があった. 今後のさらなる検討が待たれる.

COVID-19後にILD様の所見が遷延しステロイドパルス療法を施行した1例を経験した. COVID-19後, ILD様の所見が遷延しOP様の所見を認める場合, NSIP様の所見を合併する例でも副腎皮質ステロイドによる治療が有効である可能性が示唆された. しかしその際は, 二次性

感染症など他疾患との鑑別が重要である。

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

引用文献

- 1) Han X, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177-86.
- 2) Shah W, et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: n136.
- 3) Myall KJ, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 799-806.
- 4) Konopka KE, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology* 2020; 77: 570-8.
- 5) Ahmad Alhiyari M, et al. Post COVID-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2021; 23: e01041.
- 6) Sonnweber T, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003481.
- 7) Wang Y, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020 [preprint]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
- 8) Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 10970-5.
- 9) 一門和哉. 特集 びまん性肺疾患の画像—多彩なプロファイル— Topics 3 急性呼吸促進症候群 (ARDS) —画像と予後—. *日呼吸会誌* 2013 ; 2 : 502-12.
- 10) Li Y, et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology* 2021; 78: 542-55.
- 11) Bieksiene K, et al. Post COVID-19 organizing pneumonia: the right time to interfere. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 283.
- 12) Todd NW, et al. Organizing pneumonia/non-specific interstitial pneumonia overlap is associated with unfavorable lung disease progression. *Respir Med* 2015; 109: 1460-8.
- 13) Huo Z, et al. Organizing pneumonia components in non-specific interstitial pneumonia (NSIP): a clinicopathological study of 33 NSIP cases. *Histopathology* 2016; 68: 347-55.

Abstract

A case of suspected interstitial lung disease following severe COVID-19, successfully treated with steroid pulse therapy

Chie Yamamoto^a, Yoshiki Okumura^{b,c}, Hiroki Yasuhara^d,
Shun Futamura^a and Tasuku Hara^e

^aDepartment of Respiratory Medicine, Fukuchiyama City Hospital

^bEmergency Medicine, Fukuchiyama City Hospital

^cPediatrics, Fukuchiyama City Hospital

^dGeneral Internal Medicine, Fukuchiyama City Hospital

^eGastroenterology, Fukuchiyama City Hospital

A 76-year-old man who had been diagnosed with COVID-19 based on his fever became severely ill and required mechanical ventilation management. After various treatments, the patient was extubated and the ventilator withdrawn, but his respiratory condition deteriorated again. His images showed organizing pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia-like findings, and when steroid pulse therapy was performed, both respiratory status and imaging findings showed marked improvement. We herein suggest that corticosteroid administration may be effective when respiratory failure persists after COVID-19 and organizing pneumonia-like findings are observed, even with nonspecific interstitial pneumonia-like findings. In that case, it is important to distinguish it from other diseases including secondary infections.