

●症 例

移植片対宿主病の肺病変と鑑別を要し、抗体検査で診断しえたCOVID-19の1例

森尾 瞭介^a 高園 貴弘^{a,b} 芦澤 信之^{a,c}
山本 和子^a 泉川 公一^{b,c} 迎 寛^a

要旨：症例は64歳男性。急性骨髄性白血病に対して同種造血幹細胞移植を実施し、寛解後、消化管、皮膚移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）の治療を受けていた。呼吸困難を自覚し胸部CTで両肺中下葉にすりガラス影を認めた。SARS-CoV-2抗原検査、鼻咽頭ぬぐい液のPCR検査はともに陰性であり、GVHDによる器質性肺炎を考えたが、SARS-CoV-2 N抗体検査が陽性と判明し、COVID-19と臨床診断した。間質性肺炎の一部ではCOVID-19は画像上鑑別が困難なこともあり、発症から一定期間経過したCOVID-19症例において、SARS-CoV-2 N抗体検査は有用となる。

キーワード：同種造血幹細胞移植、移植片対宿主病、新型コロナウイルス感染症、新型コロナウイルス、SARS-CoV-2 N抗体検査
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Graft versus host disease (GVHD), Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), SARS-CoV-2 N antibody test

緒 言

COVID-19は2019年12月に中華人民共和国の湖北省武漢市で初めて報告されたSARS-CoV-2による感染症である。2022年5月16日までに、わが国では陽性者数は8,373,056人、死亡者数は30,061人と報告されており¹⁾、感染拡大防止のため早期診断・早期隔離が必要な疾患である。2022年1月現在、診断には核酸検出検査ないし抗原検査によるSARS-CoV-2の同定が必要とされ、抗体検査をはじめとする血清診断は単独で診断に用いることは推奨されていない。画像所見としては、病初期は多発するすりガラス影を呈し、以降は浸潤影を呈する²⁾とされ、器質性肺炎や慢性好酸球性肺炎との鑑別を要する。今回、移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）による器質性肺炎との鑑別を要し、抗原検査・核酸検出検査が陰性であったが、抗体検査で陽性となり、COVID-19

と臨床診断しえた症例を経験した。抗体検査の診断的な有用性とあわせて報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：51歳 左膿胸、SARS-CoV-2ワクチン接種歴なし。

嗜好歴：喫煙歴20本/日（18～50歳）、飲酒歴なし。

職業：事務職。

現病歴：2019年2月に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）に対して同種造血幹細胞移植を実施し、寛解後、消化管、皮膚の慢性GVHDのためタクロリムス（tacrolimus）、プレドニゾン（prednisolone）での治療を開始し奏効。その後は漸減し、タクロリムス0.4mg、プレドニゾン8mgを内服中であった。X-18日より呼吸困難を自覚し、2021年1月X日に血液内科定期受診時に呼吸困難の訴えがあり、当科を紹介受診された。

入院時現症：身長155.0cm、体重48.5kg、意識レベルJapan Coma Scale（JCS）0、体温36.9℃、脈拍121回/分・整、血圧112/72mmHg、SpO₂ 94%（nasal cannula O₂ 2L/分投与下）、眼瞼結膜の蒼白なく、眼球結膜の黄染を認めない。聴診では、両下肺野に軽度のfine cracklesを聴取した。心音に異常は認めない。腹部は平坦・軟

連絡先：高園 貴弘

〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

^a長崎大学病院呼吸器内科

^b長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野

^c長崎大学病院感染制御教育センター

(E-mail: takahiro-takazono@nagasaki-u.ac.jp)

(Received 31 Jan 2022/Accepted 6 Jun 2022)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis	
WBC	13,000 / μ L	TP	7.7 g/dL	pH	7.343
Neut	83 %	Alb	3.6 g/dL	PaCO ₂	34.4 Torr
Lymph	8 %	AST	27 U/L	PaO ₂	78.4 Torr
Eos	7 %	ALT	36 U/L	HCO ₃ ⁻	18.2 mmol/L
Mono	2 %	LDH	183 U/L	BE	-6.2 mmol/L
Baso	0 %	γ -GTP	119 U/L	Lactate	1.6 mmol/L
RBC	4.76 $\times 10^6$ / μ L	BUN	55 mg/dL		
Hb	12.2 g/dL	Cre	1.64 mg/dL	Coagulation	
Plt	23.9 $\times 10^4$ / μ L	Na	135 mmol/L	D-dimer	3.3 μ g/mL
		K	5.3 mmol/L		
		Cl	101 mmol/L		
Serology		Ca	9.4 mg/dL		
CRP	3.74 mg/dL	KL-6	404 U/mL		
C7-HRP	negative	SP-D	190 ng/mL		
β -D-glucan	<4.0 pg/mL	SP-A	70.3 ng/mL		
sIL-2R	1,018 U/mL				
	COI				
SARS-CoV-2 N antibody*	23.1 (reference range <1.0)				
Anti-ARS antibody	<5.0				
MPO-ANCA	<1.0 U/mL				
PR3-ANCA	<1.0 U/mL				

*: Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2 RUO (Roche Diagnostics).

で圧痛なく、肝を触知しない。両下腿に浮腫を認めない。

入院時血液検査所見 (Table 1) : 好中球優位の白血球増多を認め、軽度の炎症反応高値を認めた。腎機能障害の出現があり、SP-D、SP-Aの高値を認めた。その他、血液検査では以前までと大きな変化はみられず、日和見感染症を疑う所見はみられなかった。

入院時画像所見 : 胸部単純X線写真では両側下肺野に網状影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは両肺の中葉から下葉の気管支血管束周囲や胸膜直下に多発性、斑状のすりガラス影、浸潤影の出現を認めた。その他有意所見はなかった (Fig. 2)。

入院後経過 : 低酸素血症があり、画像所見での中葉から下葉の非区域性のすりガラス浸潤影の出現に加え、各種自己抗体が陰性であったこと、薬剤性肺障害を呈しうる被疑薬の新規開始がなかったこと、慢性GVHDに対する免疫抑制剤の投与量の漸減後であったことなどから、入院当初はGVHDによる器質化肺炎を考えた。COVID-19の流行もあり、鼻咽頭ぬぐい液よりSARS-CoV-2抗原検査、核酸検出検査、血清からSARS-CoV-2 N抗体検査を行ったところ、SARS-CoV-2 N抗体検査は陽性となったものの、抗原検査、核酸検出検査は陰性となった。症状出現から18日経過しており、画像所見からも線維化を伴っていたことから、临床上、発症から一定期間が経過した中等症ⅡのCOVID-19と診断した。X日よりデキサメタゾン (dexamethasone) 6mgを10日間投与し、胸部



Fig. 1 Chest radiograph on admission showed peripheral and bilateral patchy ground-glass opacities.

単純X線写真では肺炎像は改善傾向であった。その数日後、同居家族が濃厚接触者として実施されたSARS-CoV-2 RNA検査で陽性と判明し、患者本人からもX+4日に、SARS-CoV-2 RNAが1,038 copies/5 μ L検出され、臨床診断は矛盾しないと考えた。低酸素血症は残存し、X+13日に在宅酸素療法を導入し自宅退院した。退院後、低酸素血症は改善傾向となり、X+63日にはCOVID-19による陰影の大半は改善し (Fig. 3)、在宅酸素療法を終了した。

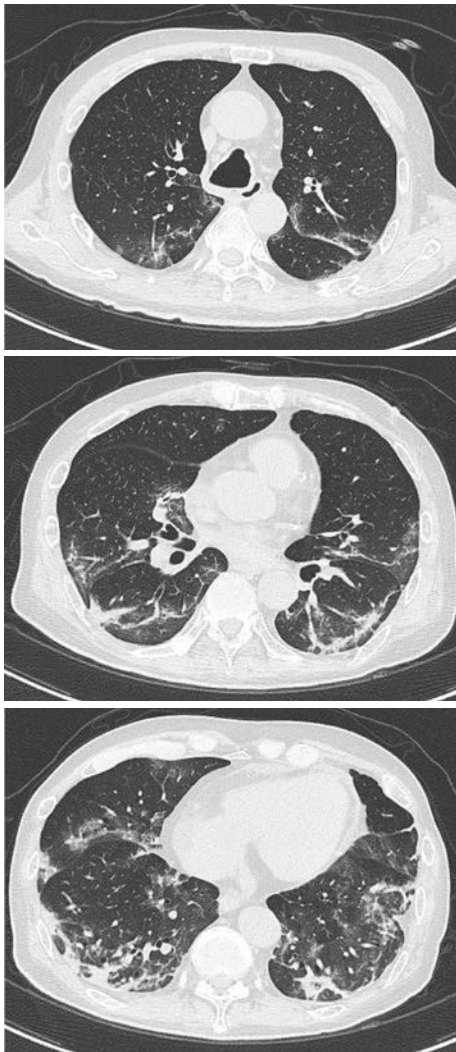


Fig. 2 Chest CT obtained on admission showed bilateral nonsegmental patchy consolidation and ground-glass opacities and fibrosis in a subpleural distribution. Vascular enlargement was also observed in the right lower lobe.

考 察

消化管の慢性GVHDの既往がある症例において、両肺に斑状のすりガラス影、浸潤影を認め、GVHDによる器質化肺炎と鑑別を要したが、SARS-CoV-2 N抗体検査によってCOVID-19と診断しえた1例を報告した。本症例においては、COVID-19において典型的である、気管支血管束周囲、胸膜下に多発性のすりガラス影、浸潤影²⁾を認め、病変は肺葉を超えて広がり、特に下葉に強い陰影を呈していた³⁾が、SARS-CoV-2抗原検査およびPCR検査で陰性となったため、当初COVID-19は否定的と考えていた。さらに、AMLに対して同種造血幹細胞移植を実施し、消化管の慢性GVHDを発症した既往があったた



Fig. 3 Most abnormal findings on chest X-ray had improved 63 days after admission.

め、慢性GVHDの肺病変との鑑別を要した。慢性GVHDにおける器質化肺炎は、気管支血管束周囲のすりガラス影、浸潤影を呈する報告が多く、ウイルス性肺炎との鑑別が困難とされる⁴⁾。さらに、血液疾患を有する患者や、ステロイド、免疫抑制剤内服中のCOVID-19症例は予後不良であり⁵⁾⁶⁾、現在のCOVID-19流行下においては、生体幹細胞移植実施後の慢性GVHDに伴う器質化肺炎はCOVID-19との鑑別が重要であり、早期の適切な診断と治療開始が望ましい。COVID-19については、2022年1月時点では病原体診断の検査として核酸検出検査、抗原検査の2種類が確定診断として認められており、核酸検出検査としてはウイルスのコピー数の比較や推移が推定できるリアルタイムPCR、簡便な機器で実施が可能で、検査時間が1時間程度と短いLAMP法などの等温核酸増幅法がある。抗原検査は30分程度で結果が判明するが、無症状者において感度が低下する可能性が示唆されており、発症から9日目以内の有症状者において確定診断に使用することができる⁷⁾。対して、わが国においては、2022年1月現在、SARS-CoV-2 N抗体検査単独では確定診断の検査としては指定されていない。発症から1週時点では感度は51%程度と低いが、2週以降では94%と高く、5週時点でも感度は95%と高い水準を保っていたというデータがあり⁸⁾、発症から2週間以上経過している症例の診断に有用である。鼻咽頭ぬぐい液のPCR検査は発症直後が最も感度が高いが、経時的に感度は低下し、発症してから2~3週時点で感度は抗体検査が上回るため、発症後2週以上経過していると思われる症例においては抗体検査がより有用であると考え⁹⁾。また、SARS-CoV-2 N抗体検査については、本症例ではElecSys[®] Anti-SARS-CoV-2 RUO (Roche Diagnostics) を使用したが、抗体検

査キットによっては感度に大きく差があったとされる報告¹⁰⁾があり、使用する抗体キットも重要と考えられる。SARS-CoV-2抗体には、自然感染で上昇するヌクレオカプシド (N) 蛋白抗体と自然感染およびワクチン接種で上昇するスパイク (S) 蛋白抗体があるため、ワクチン接種歴のある患者では、どちらの抗体価が上昇しているかを確認し、ワクチン接種者と自然感染者を区別する必要がある。本症例においても、発症から18日経過した時点で受診しており、抗原検査・PCR検査で陰性となったが、SARS-CoV-2 N抗体検査のみ陽性となり、同居家族が後日PCR検査によりCOVID-19の診断となったことから、COVID-19の診断として矛盾しないと考えた。そのため、COVID-19流行期においては、呼吸器症状や肺炎像を呈する場合、COVID-19の鑑別が必要となるが、本症例のように発症後時間が経過した症例において、抗体検査は有用と考えられた。

消化管の慢性GVHDの既往があり、GVHDによる器質化肺炎と鑑別を要したが、SARS-CoV-2 N抗体検査によってCOVID-19と診断しえた1例を報告した。本症例のように発症から2週間以上経過した症例においては抗原検査・核酸検出検査よりも抗体検査のほうが感度は高く、有用となる場合がある。さらに、withコロナの時代において、器質化肺炎をはじめとした間質性肺炎の画像所見を呈する症例では、COVID-19患者との接触歴が明らかでなくとも、COVID-19を鑑別し、適切な治療を選択するために、SARS-CoV-2 N抗体検査の有用性は高い。

謝辞：本症例の診療にご協力いただいた長崎大学病院血液内科 佐藤信也医師に深謝いたします。

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) 厚生労働省. 国内の発生状況など.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunaino-hasseijoukyou.html> (accessed on May 16, 2022)
- 2) Shi H, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425-34.
- 3) Salehi S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215: 87-93.
- 4) Dodd JD, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after bone marrow transplantation: high-resolution computed tomography findings in 4 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 540-3.
- 5) Brenner EJ, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology* 2020; 159: 481-91.
- 6) Michelena X, et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 564-70.
- 7) 厚生労働省 病原体検査の指針検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針 第4.1版. 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000841541.pdf> (accessed on July 12, 2022)
- 8) Hanson KE, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): serologic testing. *Clin Infect Dis* 2020; cial1343.
- 9) Sethuraman N, et al. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323: 2249-51.
- 10) Ashizawa N, et al. Evaluation of four commercial severe acute respiratory coronavirus 2 antibody tests. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1033-8.

Abstract**A case of coronavirus disease 2019 needs to be differentiated from pulmonary complications of graft versus host disease**

Ryosuke Morio^a, Takahiro Takazono^{a,b}, Nobuyuki Ashizawa^{a,c},
Kazuko Yamamoto^a, Koichi Izumikawa^{b,c} and Hiroshi Mukae^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital

^bDepartment of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

^cInfection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

A 64-year-old man who had undergone an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to acute myeloid leukemia presented with dyspnea lasting for 18 days. Chest computed tomography showed bilateral patchy consolidations and ground-glass opacities. At first, we suspected pulmonary complications of graft versus host disease (GVHD), as he had been diagnosed with chronic gastrointestinal and dermal GVHD. SARS-CoV-2 antigen and polymerase chain reaction tests showed negative results. However, serologic antibody testing of SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) protein proved positive, and we clinically diagnosed coronavirus disease 2019 (COVID-19). In cases with COVID-19 symptoms which last for over 2 weeks, SARS-CoV-2 N antibody tests can be useful. In this COVID-19 era, we should consider COVID-19 as one of the differential diagnoses when a patient shows interstitial shadows, even if the SARS-CoV-2 PCR test is negative.