症例報告

繰り返す血栓性シャント閉塞を呈した
中等症 COVID-19 の 1 症例奥田 英伸¹ 池田 昌生¹ 西本 優大² 西本 和彦²
万木 孝富¹ 甘利 佳史¹ 中嶋 章貴¹¹ 守口敬仁会病院腎・透析科 ² 西本クリニック

キーワード：VAIVT, COVID-19, シャント, 人工透析

〈要旨〉

48 歳男性。慢性腎不全で維持透析中。2021 年 4 月に突然の疼痛を伴うシャント閉塞をきたしたため緊急 VAIVT を施行。吻合部から肘部までの広範囲の血栓に対して血栓溶解を施行。造影で明らかな狭窄を認めず、残存血栓もない状態で終了した。同日の血液透析中に血栓性閉塞を再発した。翌々日に VAIVT を施行し、残存血栓や狭窄がないことを確認し、その後抗凝固剤ヘパリンを増量して透析を行うも回路内凝固をきたしたため入院となり同日中に閉塞した。入院時に明らかな呼吸器症状はなかったが肺炎像を認め、SARS-CoV-2 を検出したため中等症 COVID-19 と診断した。異常な血栓形成を伴う COVID-19 症例では呼吸器症状が伴わない症例が散見される。明らかな狭窄のない血栓性シャント閉塞をきたした症例においては COVID-19 も鑑別疾患の一つとなりうると思われた。

A case of moderate COVID-19 infection with repeated thrombotic occlusion of a vascular access point

Hidenobu Okuda¹, Masaki Ikeda¹, Masahiro Nishimoto², Kazuhiko Nishimoto², Takatomi Yurugi¹, Yoshifumi Amari¹, Fumitaka Nakajima¹¹Moriguchi Keijinkai Hospital, Division of Nephrology and Hemodialysis; ²Nishimoto Clinic

Keywords: vascular access interventional therapy (VAIVT), COVID-19, arteriovenous fistula, hemodialysis

〈Abstract〉

COVID-19 infections can be associated with thrombosis and coagulopathy. A 48-year-old male who was undergoing maintenance hemodialysis presented with sudden thrombotic occlusion of his vascular access point; i.e., his arteriovenous fistula (AVF) was filled with a large thrombus. Vascular access interventional therapy (VAIVT) successfully removed all of the thrombus and restored blood flow. Angiography showed no marked stenosis that could be related to the thrombosis. However, the AVF became occluded during the next hemodialysis session, despite the use of sufficient unfractionated heparin. The day after next, VAIVT was performed successfully again, followed by hemodialysis. Although unfractionated heparin was used at a much higher dose than usual, abnormal blood clots were observed in the blood chamber of the dialyzer, which made it impossible to continue. The AVF was completely occluded. A low level of blood oxygen saturation (SpO₂) was recognized during the second round of VAIVT without any marked respiratory symptoms. The patient was diagnosed with a COVID-19 infection with moderate respiratory failure. This case suggests that a COVID-19 infection should be considered as a differential diagnosis for thrombotic AVF occlusion without any stenosis, even in the absence of respiratory symptoms.

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は 2019 年に認められたコロナウイルスの一種である Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2) によって発症する気道感染症であるが, 重症化により呼吸不全に至る頻度が高く, 血栓塞栓症を合併する頻度が高いことも報告されている。今回われわれは繰り返すシャント閉塞を合併した COVID-19 の症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 48 歳, 男性。

主訴: シャント閉塞。

既往歴: 25 歳時に 2 型糖尿病を指摘。

生活歴: 飲酒: ビール 5 L/日を 25 年, 喫煙: 20~30 本/日を 20 年。

現病歴: 2018 年 4 月に糖尿病性腎症による末期腎不全のため血液透析導入となった。左前腕橈側遠位端自己血管内シャントを作製した。術後 1 か月で吻合部の狭窄に対して経皮的血管形成術 (vascular access interventional therapy: VAIVT) を施行したが, その後は狭窄を認めず近医外来で維持透析を行っていた。2021 年 1 月より糖尿病性足壊死に対して保存的治療を行うも改善せず, 3 月に右踵部切断術を施行した。術後創部治癒遅延を認めたが外来処置継続の予定で 2021 年 4 月 X-11 日退院となる。退院前日に 39.0℃ の発熱を認めたが, 退院日には解熱し SARS-CoV-2 核酸増幅法 (ID NOW 新型コロナウイルス 2019TM, Abbott 社製) で陰性を確認し, 本人の強い希望もあり退院となった。4 月 X-1 日の夜間に突然左前腕部の疼痛を感じた。翌日 4 月 X 日維持透析の際にシャント閉塞を指摘され, 当院へ紹介受診となった。来院時の身体所見は体温 36.6℃, 酸素飽和度 91~94% (明らかな末梢循環不全なし) で左前腕部の腫脹とシャントの血栓性硬化を認めた。また血管エコーでは手首の吻合部から肘部にかけて広範囲に大量の血栓形成をきたしており血流は確認できなかった。

VAIVT: 左手首の橈骨動脈より中枢側に向かって 5 Fr シースを挿入し造影を行った。吻合部から静脈側への血流は完全途絶していた (図 1a)。吻合部から静脈側に 0.014 ガイドワイヤーを通過させ, ヘパリン 2,000 単位を静注した。次に血栓破碎目的に Boston Scientific

社製 5.0 mm×40 mm StaringTM PTA バルーンカテーテルで末梢側から中枢側に向かって 8 気圧で拡張を行った。シャント造影を行うとシャント内に大量の血栓を認めた (図 1b)。ウロキナーゼ 60,000 単位をバルーンカテーテル先端部より血栓内に広範囲に散布した。その後再度バルーンカテーテルの拡張を繰り返すことにより血栓を破碎した。残存血栓に対して再度ウロキナーゼ 60,000 単位を投与しバルーンカテーテルの拡張を繰り返したところ, シャント血流の再開とともに thrill 触知可能となった。その後の造影で明らかな血栓の残存は認めず, シース抜きし終了とした (図 1c)。手技時間は 85 分であった。

術後近医でヘパリン使用下の維持透析を施行したが, 開始 1 時間 30 分で静脈圧の上昇を認め, さらに脱血困難となり中止した。エコーでシャント内に血栓形成を認めた。その翌々日の 4 月 X+2 日に再度受診し, 前回と同様に吻合部から肘部にかけて広範囲に血栓形成が充満し血流が途絶していたため再度 VAIVT を施行した。ヘパリン 2,000 単位投与下, 前回同様の手技でウロキナーゼ 60,000 単位を 2 回使用し, 5.0 mm×40 mm StaringTM バルーンカテーテルで血栓破碎を行った。また吻合部の残存血栓に難渋したため, 5 Fr シースを橈側皮静脈より末梢側に挿入し血栓を破碎した。残存血栓がないことを確認し終了とした。手技時間は 95 分であった。術後のシャントの経過観察および維持透析の施行のため入院となった。

入院時現症: 身長 167 cm, 体重 60.1 kg, 血圧 143/77 mmHg, HR 113, 体温 36.6℃, 酸素飽和度 88~89%, 呼吸困難感なし。眼瞼結膜は貧血なし。眼球結膜に黄染なし。胸部では左下肺野を中心に湿性ラ音を聴取した。腹部は圧痛や反跳痛なし。下腿は異常なし。

入院時検査所見 (表 1): 白血球 11,500 / μ L, CRP 4.6 mg/dL の炎症反応あり。動脈血液ガス分析で PO_2 46.2 mmHg と高度の低酸素血症あり。また新型コロナウイルス感染症の重症化リスク因子¹⁾ はすべて上昇し, とくに D-dimer 33.6 μ g/mL (正常値 0~1.0 μ g/mL) と異常高値を認めた。

画像検査所見: 胸部 X 線で左下肺野の透過性低下を認め, CT でも同部位を中心に浸潤影を認めるとともに右肺野全体に散在性のすりガラス陰影を多数認めた (図 2a)。

入院経過: VAIVT 終了後, 入院時現症および検査で肺炎を伴う低酸素血症を認めたため, 隔離の上, 酸素投与下に血液透析を開始した。抗凝固剤としてヘパリン初期投与 3,000 単位および持続投与 1,000 単位/時間と通常の使用量よりさらに増量したが, 開始 3 時間

図 1 1 回目の経皮的血管形成術

- a: 矢印は途絶した静脈で矢頭は橈骨動脈を示す.
 b: 肘部の静脈にかけて多量の血栓を認めた.
 c: 橈骨動脈の造影が消失し、吻合部から静脈への血流を確認した.

表 1 入院時検査所見

血液生化学		血液一般		動脈血液ガス (室内気)	
TP	6.1 g/dL	WBC	11,500 / μ L	pH	7.43
Alb	2.5 g/dL	RBC	377 万/ μ L	PO ₂	46.2 mmHg
AST	8 U/L	Hb	10.9 g/dL	pCO ₂	36.2 mmHg
ALT	9 U/L	PLT	19.9 万/ μ L	BE	-0.2 mmol/L
LDH	284 U/L	リンパ球	4%	HCO ₃ ⁻	23.6 mmol/L
γ -GTP	18 U/L				
ALP	92 U/L	凝固系			
UN	60.3 mg/dL	PT-INR	1.06	その他	
Cr	7.75 mg/dL	APTT	34.4秒	PCT	0.35 ng/mL
UA	9.1 mg/dL	Fib	353 μ g/dL	KL-6	522 U/mL
Na	137 mEq/L	D-dimer	33.6 μ g/mL	SP-D	537.3 ng/mL
K	4.1 mEq/L	AT-III	66%	HbA1c	5.9%
Cl	103 mEq/L	血中 FDP	76 μ g/mL	フェリチン	341.6 ng/mL
Ca	7.4 mg/dL	プロテイン C 活性	73%	トロポニン T	0.13 ng/mL
IP	4.2 mg/dL	プロテイン S 活性	126%		
CRP	4.6 mg/dL	TAT	16.7 μ g/L		

太字は重症化リスク因子を示す.

で静脈圧上昇および透析回路の静脈チャンバー内に著明な凝血塊を認め透析続行不能となったため終了とした. その後核酸増幅法で SARS-CoV-2 陽性が判明したため COVID-19 による肺炎と診断した.

入院時の動脈血液ガス分析 (表 1) および酸素飽和度の結果より「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」に従って, 中等症 II と診断し酸素投与

を継続した¹⁾. また胸部 CT 所見より細菌性肺炎の併発の可能性も考え, ラスクフロキサシンとデキサメタゾンによる治療を開始した. 入院当日の夜間に再度シャントの血栓性閉塞をきたしたため, 以後緊急時バスキュラーアクセス留置用カテーテルで維持透析を行った. X+4 日目に呼吸状態の悪化のリスクが高いため転院となった. 転院後はファビピラビルとデキサ

図 2 a: 第 X+2 日目 (入院時), b: 第 X+27 日目

メタゾンによる治療を施行し、呼吸状態の増悪は認めなかった。その後胸部 CT 所見は改善し、酸素投与不要となった (図 2b) ため、第 X+27 日目に再度当院に転院、第 X+34 日目に右前腕橈側遠位端自己血管内シャント造設術を施行した。術後経過は良好でこれまでシャント不全などは認めていない。

II. 考 察

COVID-19 は、2019 年に確認されて以来、非常に高い重症化率および死亡率を持つ呼吸器感染症として認定された。その原因ウイルスは SARS-CoV-2 であり、現在パンデミックとして世界規模で流行している。また呼吸症状だけでなくさまざまな合併症を引き起こすことが報告されている²⁾。

SARS-CoV-2 の感染経路としては主に気道粘膜を介した飛沫感染または接触感染が想定されており、その体内への侵入には細胞外膜上の ACE2 (angiotensin changing enzyme2) がウイルス表面のスパイク蛋白を活性化することにより細胞に取り込まれる。これらの酵素は気道上皮細胞をはじめ、リンパ球や血管内皮細胞にも発現しており、COVID-19 患者においてウイルスが ACE2 と結合することにより ACE2 のダウンレギュレーションと RAAS 系の活性化がおこる可能性が報告されている³⁾。ACE 阻害剤や AT1 受容体阻害剤は RAAS 系に作用する降圧薬として汎用されている薬剤であり、内服患者においては ACE2 発現が亢進することが示されている。ACE 阻害剤や AT1 受容体阻害剤の内服がウイルス感染を促進するかや症状の増悪に関係するかの調査は現在進行中であるが、少なくとも入院中の COVID-19 患者においてこれらの薬剤を控えたほうが良いという臨床データは示されていない⁴⁾。本症例でもテルミサルタン 80 mg の定期内服をしており、重症化リスク因子をすべて満たし、糖尿病

を原疾患とした透析患者で重症化のリスクは非常に高いと思われたが、幸い中等症より進行することにはなかった。透析患者における AT1 受容体阻害剤の内服の影響について今後の新たな知見を待ちたい。

本症例の発症日および感染経路については明確ではないが、4 月 X-12 日の退院前日に一度発熱を認めたが、核酸増幅法では陰性であり足壊疽の術後の創部治癒が遅延していることが影響した可能性が高いと考えている。当院採用中の ID NOW 新型コロナウイルス 2019™ では、感度 94.7% および特異度 98.6% と報告されており⁵⁾、本症例が偽陰性であった可能性は低いと思われる。発症間もない時期でウイルスの増幅が十分でなかった可能性は否定できないが、現在入院患者への面会制限を行っており、同時期に院内クラスター発生などもないことより、退院直後に感染した可能性が高いと考えている。

本症例では 4 月 X 日にシャント閉塞をきたすまで、外来維持透析中もとくに自覚症状はなかった。COVID-19 以外の鑑別疾患として急性心不全、透析管理状況の増悪については入院時の検査所見より否定的であり、膠原病の新規発症について精査は施行していないが、COVID-19 感染症改善後のシャント再建とその経過で異常を認めていないことより可能性は低いと考えられる。1 回目の VAIVT 時には軽度 SpO₂ の低下を認めたが、喫煙歴があり無症状のため留意しなかった。しかし当院入院時には酸素飽和度および動脈血 PaO₂ の明らかな低下を認めており、胸部 CT でも広範囲の肺炎像を示したにもかかわらず呼吸困難感などの症状はほとんどなかった。肺炎の改善後の酸素飽和度は 96~98% であったことより、当院入院時に症状がなかったのは興味深い。実際、冠動脈などの血栓症を合併している COVID-19 患者で、軽度または全く呼吸器症状を呈さない患者が散見されている^{6,7)}。なぜ血栓症を合併していると呼吸器症状が出にくくなるかについ

ては不明であるが, 少なくとも明らかな誘因のない異常な血栓症を認める患者の鑑別疾患の一つとして COVID-19 を念頭に置くことは重要である。

COVID-19 は血栓症を誘発し, 微小血栓による多発臓器障害が重症患者における高い致死率に寄与している。現在, 肺塞栓や深部静脈血栓症を含めた静脈血栓塞栓症は重症患者においては 25~30% で発症しているという報告があるが, 他に脳卒中, 下肢虚血, 虚血性心疾患などの合併も報告されている^{7~10)} ことより, 動脈系, 静脈系問わず血栓塞栓症が発生していると考えられる。実際 COVID-19 発症後にシャント閉塞をきたした本邦の症例報告もある¹¹⁾。

COVID-19 における血栓症のメカニズムとして, 分子レベルにおいては, ① ACE2 を介した renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系の異常と, ②炎症性サイトカインによる過剰免疫反応の 2 つが想定されている。前者の RAA 系の異常では酸化ストレスが亢進し, 血管内皮細胞の障害, von Willebrand Factor の亢進が引き起こされる。また後者はいわゆる「サイトカインストーム」による補体の活性化や neutrophil extracellular traps (NETs) の過剰放出が惹起され, いずれにしても異常な血栓形成亢進状態になると考えられる³⁾。臨床的にも COVID-19 患者において炎症性サイトカインである IL-6 や IL-8 の上昇および D-dimer や fibrinogen degradation products (FDP) の上昇が特徴的である¹²⁾。D-dimer 値が正常上限値の 6 倍を超えるとより致死率が高くなり, 重症の 70% では播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の特徴を有しているとの報告もある¹³⁾。ただし敗血症による DIC とは異なり, 血小板はほとんど消費されずに, 正常か比較的軽度の低下にとどまる。本症例でも血小板は発症前後で変化はないが, D-dimer や FDP が著増していることより前述の COVID-19 患者の血栓症の臨床像と合致する。また遡って経過を見ると 1 回目の VAIVT 時の酸素飽和度は 91~94% であったが, 2 回目では 88~89% と明らかに低下しており, COVID-19 による血栓塞栓症と肺炎は進行していたものと思われる。透析患者は COVID-19 が重症化しやすく, 致死率も高い患者群である¹⁴⁾ 一方, シャントは維持透析継続のために必須であるため, COVID-19 による血栓症はシャントの保全という観点でも脅威となる。また前述のように血栓症を合併している COVID-19 患者においては, 呼吸器症状を全く呈さないまたは軽度のみの可能性も十分にあるため, 明らかな狭窄を認めない血栓によるシャント閉塞をきたした症例においては COVID-19 が背景にある可能性があることも

念頭に置く必要がある。

COVID-19 患者に対して, DVT や PE, さらには微小血栓の予防としてヘパリンや低分子ヘパリンの投与が推奨されている。さらにこれらの薬剤は血栓形成に対する効果だけでなく, 肺の微小血管内皮細胞のダメージを軽減する効果や IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインの減少効果なども報告されている¹⁵⁾。今回血液透析時には抗凝固剤としてヘパリンを使用しており, とくに 2 回目のシャント閉塞後の血液透析ではヘパリン持続投与量を増量して対応していたが透析中に回路内血液凝固をきたした。ただ 1 回目よりも 2 回目のほうが, 血液透析の継続時間は延長できていることより, さらなるヘパリン投与の増量および血液透析後も持続投与などで最終的なシャント閉塞は回避できたかもしれない。ヘパリンの過量投与による出血のリスクを考えると, COVID-19 患者における抗凝固療法としてのヘパリンや低分子ヘパリンの増量の上限, その他の抗凝固剤の使用などは今後検討する必要がある。

結 語

繰り返すシャント閉塞を契機として診断された維持透析中の COVID-19 症例を経験した。血栓性閉塞をきたす狭窄がないシャント閉塞患者では COVID-19 も鑑別の一つとして念頭に置くべきである。

利益相反の有無: 申告すべき事項はありません。

文献

- 1) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き. 2021.
- 2) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; 324: 782-93.
- 3) Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med 2021; 31: 143-60.
- 4) Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—The BRACE CORONA Trial. Am Heart J 2020; 226: 49-59.
- 5) Basu A, Zinger T, Inglima K, et al. Performance of Abbott ID Now COVID-19 Rapid Nucleic Acid Amplification Test Using Nasopharyngeal Swabs Trans-

- ported in Viral Transport Media and Dry Nasal Swabs in a New York City Academic Institution. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e01136-20.
- 6) Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; 141: 1930-6.
 - 7) Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60.
 - 8) Eid MM, Zubaidi AA. Cerebral venous thrombosis in a young patient with COVID-19. *Vis J Emerg Med* 2021; 23: 101050.
 - 9) Singh B, Kaur P, Patel P, et al. COVID-19 and arterial thrombosis: Report of 2 cases. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 1603-7.
 - 10) Zivkovic I, Milacic P, Mihajlovic V, et al. Surgical treatment of ascending aorta floating thrombus in a patient with recent SARS-CoV-2 infection. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 467-71.
 - 11) 田辺まどか, 寺井あゆみ, 森本靖久, 他. COVID-19 を発症した透析患者においてシェント閉塞を起こした一例. *透析会誌* 2021; 54: S509.
 - 12) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
 - 13) Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv* 2020; 4: 2850.
 - 14) Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int* 2020; 98: 27-34.
 - 15) Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J Inflamm (Lond)* 2020; 17: 5.