

COVID-19 後に成人多系統炎症性症候群および特徴的な眼症状を呈した 1 例

柴田 裕介^{1,a}, 丸山 尊¹, 岩本 桃子¹, 井出 博敏¹,
大江 将史¹, 島 惇¹, 上田 剛士¹

A case of multisystem inflammatory syndrome in adults and characteristic ocular symptoms after COVID-19

Yusuke Shibata¹, Takeru Maruyama¹, Momoko Iwamoto¹, Hiroto Ide¹,
Masashi Ooe¹, Atsushi Shima¹, Takeshi Ueda¹

要旨 成人多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in adult: MIS-A) は, COVID-19 罹患後に発症する稀な症候群であるが, 日本人の MIS-A 症例はほとんど報告されていない。ここでは COVID-19 から回復した 3 週間後に, 多臓器不全 (心血管や消化器) と顕著な炎症マーカーの上昇を呈した 54 歳日本人女性の MIS-A 症例を報告する。経過中にぶどう膜炎を示唆する羞明, 流涙を認めたことが特徴的であった。免疫グロブリン静注投与とステロイド投与により症状は改善した。入院 19 日目には退院し, その後再発はなかった。COVID-19 罹患後の多臓器不全や眼症状を呈した患者を治療する際に, この症候群を認識することは重要である。

(日救急医学会誌. 2022; 33: 192-6)

キーワード: 多臓器不全, ぶどう膜炎, ステロイド

Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) is a rare but serious condition which occurs after weeks of getting sick from COVID-19. Here, we report a 54-year-old MIS-A female patient who presented with multiple organ failure (cardiovascular and gastrointestinal involvement) and markedly elevated inflammatory markers three weeks after recovering from COVID-19. The patient was characterized by photophobia and epiphora, suggestive of uveitis. Symptoms improved upon intravenous immunoglobulin and steroids. The patient was discharged on the nineteenth day of hospitalization without any recurrences. Clinicians should be highly suspicious of MIS-A in recent COVID-19 patients presenting with multiple organ failure and ocular symptoms.

(JJAAM. 2022; 33: 192-6)

Keywords: multiple organ failure, uveitis, steroid

Received on February 20, 2022 (JJAAM-2021-0131)

はじめに

小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in child: MIS-C) は, 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) への曝露に関連して新たに報告された疾患であり, 川崎病や toxic shock syndrome (以下 TSS) に似た症状を呈する。2020 年 10 月に米国疾病予防管理センターが発表したケースシリーズでは, 初めて成人の多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in adult: MIS-A) が報告された。しかし日本人の MIS-A 症例はほとん

ど報告されていない。今回, MIS-A と診断し, 経過中に特徴的な眼症状を呈した例を報告する。

なお, 本論文は洛和会丸太町病院倫理委員会に承認 (管理番号: 01-000079 号) を得たうえで作成した。また個人情報保護法に基づいて匿名化がなされており, 患者より論文の出版に対する同意を得ている。

症 例

患 者: 54 歳の女性

主 訴: 発熱, 下痢

既往歴: 特記すべき事項なし

¹ 洛和会丸太町病院救急・総合診療科

Department of Emergency and General Medicine, Rakuwakai Marutamachi Hospital

^a 〒604-8401 京都府京都市中京区七本松通丸太町上ル

原稿受理日: 2022 年 2 月 20 日 (JJAAM-2021-0131)



Fig. 1. Conjunctivitis on the second day of hospitalization.

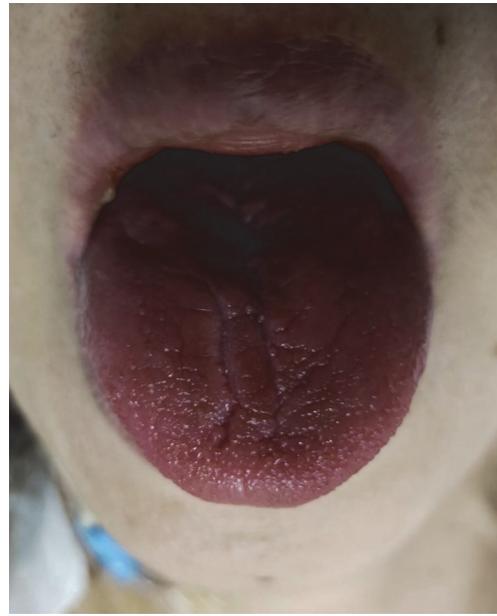


Fig. 2. Strawberry tongue on the 6th day of hospitalization.

嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒

職業：百貨店の販売員

現病歴：入院 3 週前に発熱，咽頭痛が出現し，SARS-CoV-2 reverse transcription polymerase chain reaction（以下 RT-PCR）法は陽性となり COVID-19 と診断された。入院は必要とせず解熱剤使用のみで症状軽快した。入院 4 日前より発熱，下痢，嘔吐が出現し救急外来を受診した。海外渡航歴や山林への曝露はなかった。

入院時現症：意識清明。体温 38.3°C，血圧 95/53mmHg，脈拍 108/分，呼吸数 28/分，SpO₂ 99%（室内気）。結膜充血，頸部リンパ節腫脹を認めた。皮疹，上腕・大腿の筋肉把握痛は認めず。

入院時検査所見：血液検査 WBC 10,600/μL，リンパ球数 201/μL，Hb 14.1g/dL，Plt 14.6×10⁴/μL，TP 6.9g/dL，Alb 3.1g/dL，T.Bil 0.9mg/dL，AST 19U/L，ALT 23U/L，LDH 204U/L，CK 27U/L，血糖 134mg/dL，HbA1c 6.3%，Na 134mEq/L，K 2.6mEq/L，Cl 91mEq/L，BUN 36.6mg/dL，Cr 1.98mg/dL，CRP 29.1mg/dL，PT 69%，APTT 37.0sec，D ダイマー 4.1μg/mL。血液細菌培養，便細菌培養はいずれも陰性だった。心電図で異常所見を認めず。SARS-CoV-2 特異的 nicking

enzyme amplification reaction（NEAR）法は陽性であった。胸部単純 X 線写真で肺野に浸潤影を認めず，胸部 CT 画像でも有意な異常陰影を認めなかった。

入院後経過：入院 2 日目にショックになり，結膜充血の増悪を認めた（Fig. 1）。エコー検査では左室収縮能は保たれており，右室拡大は認めず，少量の心嚢液貯留がみられた。集中治療室に移動し輸液，ノルアドレナリン，ヒドロコルチゾン 200mg/日を投与した。TSS，リケッチア感染症，グラム陰性桿菌による菌血症を疑い抗菌薬は静注療法として，バンコマイシン 1g×2 回/日，クリンダマイシン 600mg×3 回/日，ミノマイシン 100mg×2 回/日，メロベネム 1g×2 回/日を選択した。入院 3 日目に解熱してノルアドレナリン投与下で血圧は安定した。腎機能障害は改善し播種性血管内凝固症候群の進行は認めなかった。入院 4 日目にヒドロコルチゾンを中止したところ入院 5 日目に発熱，結膜充血が再度出現し，莓舌を新たに認めた（Fig. 2）。この時点で米国心臓協会の川崎病症状 5 項目中 3 項目を満たした。またぶどう膜炎を示唆する羞明，流涙を認めた。入院 5 日目の検査では，トロポニン I（95.6pg/mL）の軽度上昇を認めた。経胸壁心エコーで左室駆出率は 53%と軽度低

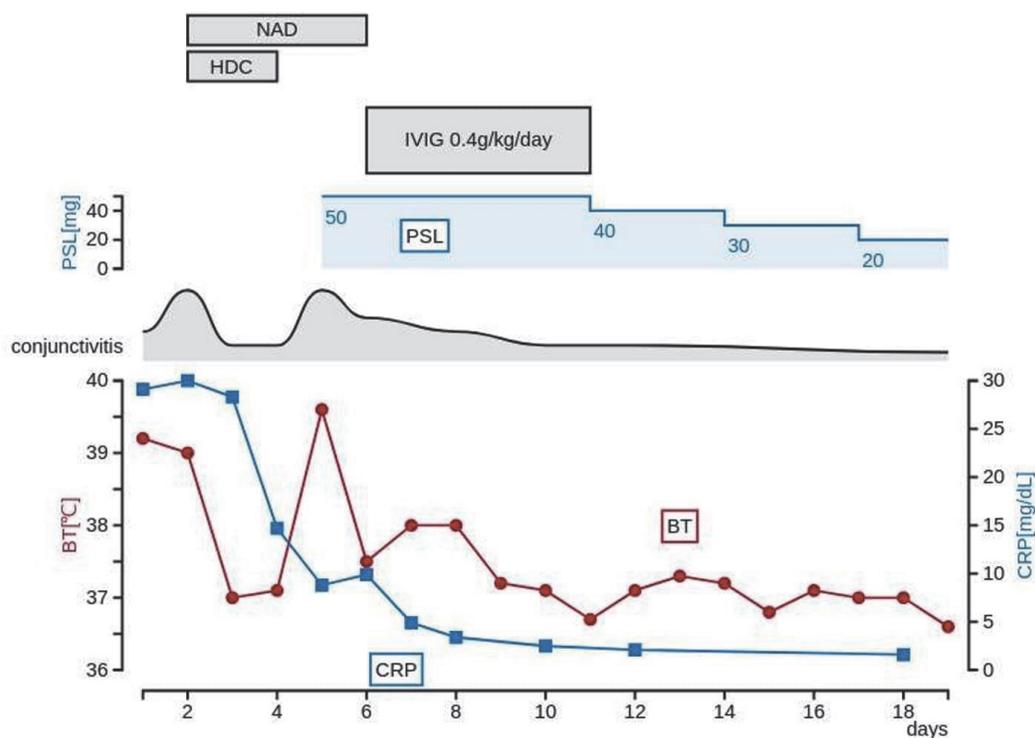


Fig. 3. Clinical course after admission.

NAD: noradrenaline, HDC: hydrocortisone, IVIG: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone, BT: body temperature, CRP: C-reactive protein

下しており、少量の心嚢液貯留を認め、冠動脈瘤は認めなかった。3週間前の SARS-CoV-2 感染歴と、その後に発症した発熱、下痢、川崎病様所見、心機能障害より MIS-A と診断した。またステロイド中止後の病態増悪が MIS-A を想起するきっかけとなった。MIS-A と診断し入院 5 日目にプレドニゾロン 1mg/kg/日 (50mg/日) 点滴を開始。入院 6 日目から免疫グロブリン 0.4g/kg/日点滴を 5 日間投与した。また抗凝固療法としてエドキサバン 30mg/日内服を開始した。その後は速やかに解熱を認めた (Fig. 3)。血行動態は改善し入院 7 日目にノルアドレナリンから離脱して、集中治療室から一般病棟に移動した。入院 11 日目よりプレドニゾロン減量を開始し、3 日ごとに 10mg ずつ減量したが再燃はみられなかった (合計 18 日間の経口投与)。入院 18 日目の経胸壁心エコーで左室駆出率は 72%と正常だった。入院 19 日目に退院した。退院後は外来フォローを行い発症後 4 か月の診察で後遺症は認められなかった。

考 察

MIS-A は、COVID-19 罹患後に発症する稀な症候群である。臨床像は特徴的で、COVID-19 罹患後に一旦症状軽快するが、数週間後に肺以外の多臓器不全 (ショック、消化器症状、皮膚粘膜症状、血小板減少など) や川崎病様症状を呈することが多い。MIS-A の病態は明らかではないが、SARS-CoV-2 感染を契機に異常な免疫反応が起こり全身の炎症が惹起されることが原因と考えられている。

本症例では入院 2 日目にショック状態に陥り、その時点では TSS や敗血症を疑い抗菌薬を開始した。対症療法としてノルアドレナリンとハイドロコルチゾンも開始したが、ハイドロコルチゾン中止後に再発熱と川崎病様症状増悪を認めた。ステロイドに反応性を示したことが MIS-A を想起する手がかりとなった。鑑別診断として急性二相性 COVID-19 は考えられたが、呼吸器症状や肺病変は認めなかった。連鎖球菌やブドウ球菌感染による TSS も考えられた

が、本症例では軟部組織感染の既往はなく、発疹はみられなかった。またぶどう膜炎を示唆する羞明、流涙を認め TSS で呈する眼症状とは異なった。リケッチア感染症も考えたが、マダニに刺された経験や山林への曝露歴はなかった。Systemic capillary leak syndrome も考えたが、全身性浮腫や血液濃縮は認めなかった。

米国疾病予防管理センターの報告書における MIS-A の症例定義では、以下の 5 つの基準が挙げられている²⁾。(1) 21 歳以上で入院を要する重症な状態であること、(2) 入院中または過去 12 週間に SARS-CoV-2 感染の検査結果が陽性であること、(3) 1 つ以上の肺外臓器に重度の機能障害があること(低血圧またはショック、心機能障害、動脈または静脈血栓塞栓症、急性肝障害など)、(4) 重度の炎症を示す臨床検査結果があること(CRP, フェリチン, D ダイマー, IL-6 などの上昇)、(5) 重度の呼吸器疾患がないこと、である。我々の患者の場合、これらすべてを満たしていた。SARS-CoV-2 に感染してから MIS-A が発症するまでの期間は 20~36 日(中央値 28 日)とされている¹⁾が、本症例では 19 日であった。しかし入院時に SARS-CoV-2 の感染や曝露に関するデータが得られない場合もあるため、SARS-CoV-2 に感染した病歴を把握できない成人においても原因不明のショックや多臓器不全、川崎病様症状を認めた際には MIS-A を疑う必要がある¹⁾。また我々の知る限り、これまで日本人の MIS-A 症例はほとんど報告されていない^{3,4)}。

MIS-A は川崎病と同様の症状を引き起こすことが報告されている⁵⁾が、MIS-A 患者のうち川崎病の基準を満たすのは 11%と報告されている¹⁾。本症例は発熱、結膜充血、苺舌、頸部リンパ節腫脹を認めたが、米国心臓病学会の川崎病の基準⁶⁾を満たしていなかった。ぶどう膜炎は川崎病の診断基準に含まれていないが、古くは川崎病の小児に急性前部ぶどう膜炎が 70%にみられたと報告されている⁷⁾。MIS-A の所見としてぶどう膜炎は一般的ではないが、我々の症例では羞明、流涙というぶどう膜炎の症状を認

めており、同じように MIS-A にぶどう膜炎がみられた報告がある^{5,8)}。

MIS-A の標準的な治療法はまだ確立されていない。米国リウマチ学会は MIS-C における治療を段階的に行うことを推奨しており、免疫グロブリン静注やグルココルチコイドを第一選択の薬剤としている⁹⁾。予後として MIS-A は重症患者が多く、51%が血管作動薬を必要とするショックを呈し、25%が人工呼吸管理を要し、7%が死亡した¹⁾。

結 語

今回我々は、COVID-19 から回復した 3 週間後に、多臓器不全と顕著な炎症マーカーの上昇を呈した MIS-A の症例を報告した。MIS-A は稀な疾患であるが、MIS-A の疾患概念は広く認識されるべきである。COVID-19 罹患後 12 週間以内に炎症性疾患と重度の肺外多臓器障害を認めた際には、MIS-A の診断を検討する必要がある。またぶどう膜炎を示唆する所見は MIS-A の診断に役立つと考えられる。

申告すべき利益相反はない。

謝 辞

症例に関してご助言を頂いた、日本大学医学部小児科 鮎澤衛先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al: Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e2126456.
- 2) Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al: Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 1450–6.
- 3) Yamada Y, Fujinami K, Eguchi T, et al: Multisystem inflammatory syndrome in adults after mild SARS-CoV-2 infection, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27: 1740–2.
- 4) Miyamoto K, Koizumi Y, Tamura S, et al: Multisystem inflammatory syndrome in adults after acute coronavirus disease 2019 in a Japanese woman: a case report. *J Infect*

- Chemother. 2022; 28: 99-102.
- 5) Shaigany S, Gnirke M, Guttman A, et al: An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020; 10246: e8-10.
 - 6) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al: Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e927-99.
 - 7) Germain BF, Moroney JD, Guggino GS, et al: Anterior uveitis in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1980; 97: 780-1.
 - 8) Karthika IK, Gulla KM, John J, et al: COVID-19 related multi-inflammatory syndrome presenting with uveitis – A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69: 1319-21.
 - 9) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al: American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: e13-29.