

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に伴う 難治性大量下痢症の1例

清水 健太郎^{1,a}, 平田 陽彦², 徳平 夏子³, 上田 安希子⁴,
元岡 大祐⁵, 中村 昇太⁵, 小倉 裕司¹

A case of refractory massive diarrhea in a patient with COVID-19

Kentaro Shimizu¹, Haruhiko Hirata², Natsuko Tokuhira³, Akiko Ueda⁴,
Daisuke Motooka⁵, Shota Nakamura⁵, Hiroshi Ogura¹

要旨 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は下痢などの消化器症状を引き起こすことが知られている。本報告では、難治性大量下痢症例とその腸内細菌叢の推移を報告する。症例は60代の男性。呼吸苦で救急搬送された。新型コロナウイルス感染症と診断され、呼吸不全に対して、人工呼吸管理、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)、抗ウイルス薬、抗菌薬を開始した。第12病日より下痢を認め、第21病日には6,384mL/日の水様下痢に至り、循環動態を維持するために大量の輸液および昇圧薬を要する状態となった。吸着薬、ペクチン含有濃厚流動食品、シンバイオティクスを使用することで下痢量は翌日より減少に転じ、第30病日以降は1,000mL/日以下となった。下痢便のメタゲノム解析では、ほとんどがFirmicutes門のEnterococcus属、Staphylococcus属で占められていた。健常人の最優勢菌の一つであるBacteroides属は1%以下と腸内細菌叢は劇的に変化していた。その後、下痢は1日数回になったが症状は残存したまま第104病日に転棟となった。重症COVID-19に伴い肺炎治療のみならず消化器合併症に対する腸管内治療を要する症例を経験した。本例のような大量下痢症には吸着薬などの腸管内治療が効果的であった。

(日救急医学会誌. 2022; 33: 23-8)

キーワード：コロナウイルス、腸内細菌叢、ICU、吸着薬、呼吸不全

The new coronavirus disease (COVID-19) causes gastrointestinal symptoms as well as respiratory symptoms. We report a case of massive refractory diarrhea from the perspective of gut microbiota. A 60-year-old man was transferred with dyspnea. He was diagnosed as having COVID-19 and was intubated on mechanical ventilation with extracorporeal membrane oxygenation. He was administered anti-viral drug therapy and antibiotics. He suffered from diarrhea from day 12 and produced a maximum of about 6,384mL/day of watery diarrhea on day 21. He required massive transfusion and catecholamines for circulatory support. Adsorbents, pectin-containing oligomeric formulas and synbiotics were administered, which decreased the amounts of diarrhea. After day 30, the amount of diarrhea decreased to less than 1,000mL/day. Fecal metagenomic analysis showed the proportions of *Enterococcus* and *Staphylococcus* in the phylum Firmicutes were the most dominate at the genus level. The proportion of Bacteroidetes was less than 1%, and the gut microbiota had dramatically changed. Thereafter, his diarrhea decreased to occasional instances, and he was transferred to another ward on day 104. Therapy for intestinal complications might be important in treating COVID-19. Intestinal therapy such as adsorbents might be effective in patients with massive diarrhea.

(JJAAM. 2022; 33: 23-8)

Keywords: COVID-19, microbiota, ICU, absorbent, respiratory failure

Received on October 20, 2021 (JJAAM-2021-0083)

¹ 大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Hospital

² 大阪大学医学部附属病院呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Hospital

³ 大阪大学医学部附属病院集中治療部

Intensive Care Unit, Osaka University Hospital

⁴ 大阪大学医学部附属病院臨床検査部

Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital

⁵ 大阪大学微生物病研究所遺伝情報実験センター感染症メタゲノム研究分野

Department of Infection Metagenomics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

^a 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

原稿受理日：2021年10月20日 (JJAAM-2021-0083)

はじめに

2019年12月, 中華人民共和国の湖北省武漢市で新型コロナウイルス感染症の肺炎患者の集団発生が報告されて以来, 厚生労働省の2021年10月19日時点のデータでは, 国内の新型コロナウイルス感染症の感染者数は171万5,017人, 死亡者数は18,121人である¹⁾。

新型コロナウイルス感染症は新型コロナウイルス (severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) による感染症で COVID-19 (coronavirus disease 2019) と呼称される。新型コロナウイルス感染症の主な臨床症状は, 発熱, 咳, 無嗅覚症, 味覚消失, 上気道症状, 息切れ, 疲労感, 筋肉痛, 頭痛, 混乱などがあるが消化器症状も3~17%に達する²⁾。

本報告では, 新型コロナウイルス感染症による重症難治性下痢症に対して集学的治療を行って収束した1例を腸内細菌叢の変化とともに報告する。

本研究は倫理委員会の承諾を受けている。また個人情報保護法に基づいて匿名化がなされており, 患者またはその家族より論文の出版に関する同意を得ている。

症 例

患者は60代の男性。入院の1週間前から発熱と咳嗽があったが, 呼吸苦が増悪したため自宅から救急要請された。来院時, 心拍数120/分, 血圧128/91mmHg, 呼吸数28/分, 体温38.8度であった。リザーバーマスクで酸素10L投与下の動脈血液ガス分析は, pH 7.506, PaCO₂ 34.9mmHg, PaO₂ 72.4mmHg, HCO₃⁻ 27.4mmol/L, BE 4.8mmol/Lであった。CTで両肺にスリガラス影を認めた。鼻腔拭いおよび吸引痰での SARS-CoV-2 の polymerase chain reaction (PCR) 検査は陽性であった。白血球数 10,930 μ /m³, C-reactive protein 19.8mg/dL であった。挿管して人工呼吸管理を開始し, 抗ウイルス薬としてロピナビル・リトナビル 4錠分2, 抗菌薬として, メロペネム (meropenem MEPM, 3g/日), アジスロマイシン

(azithromycin AZM, 500mg/日) を開始した。来院日の P/F (PaO₂/FiO₂) 比は182であったが, 第3病日には, P/F 比は96と低下し呼吸状態が悪化したため extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を導入した。吸引痰の培養は陰性であったため第4病日よりスルバクタム・アンピシリン (ampicillin/sulbactam AMPC/SBT, 9g/日) へ de-escalation したが, 呼吸状態の悪化に伴い重症感染症を考慮して第6病日から MEPM を再開し, レボフロキサシン (levofloxacin LVFX, 500mg/日), バンコマイシン (vancomycin VCM, 1g/日) を開始した。入院時の IL-6 濃度は 2,080pg/mL と高値であり, 第7病日より IL-6 受容体抗体 (tocilizumab TCZ, 8mg/kg) を投与した。呼吸状態は改善しないため第11病日よりメチルプレドニゾロン 60mg が3日間投与された。

第12病日より下痢を発症した。第14病日には, 吸引痰の培養結果は陰性であり, 下痢が継続するため MEPM から AMPC/SBT へ de-escalation した。第18病日にはクロストリジウム・ディフィシル抗原および毒素は陰性であったが下痢が3,944mL/日と増加したため VCM の経腸投与, 続いてメトロニダゾール (MNZ, 1,500mg/日) を追加した。第20病日には, 血中サイトメガロ抗原 (C7HRP) 陰性であったが, 下痢が5,010mL/日とさらに増加したためサイトメガロ腸炎も疑い, ガンシクロビル (Ganciclovir GCV) 投与を開始した。第21病日には 6,384mL/日の水様下痢に至り, 循環動態を維持するために大量の輸液および昇圧薬を要する状態であった。収斂・吸着薬としてタンニン酸アルブミン (タンナルビン[®]) 1.5g分3, 天然ケイ酸アルミニウム (アドソルビン[®]) 10g分3 を開始した。また, 水様下痢のゲル化を目的にペクチン含有濃厚流動食品 (ハイネイーゲル[®]) を胃管より 20mL/hr の間欠投与 (半日) を開始し, 腸内細菌叢の安定のためにシンバイオティクスとして *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, ガラクトオリゴ糖 (スーパーシンバイオティクス[®]) を開始した。便培養は *Candida* のみでありアムホテリシン B の内服も開始した。翌日より下痢量が減少に転じ,

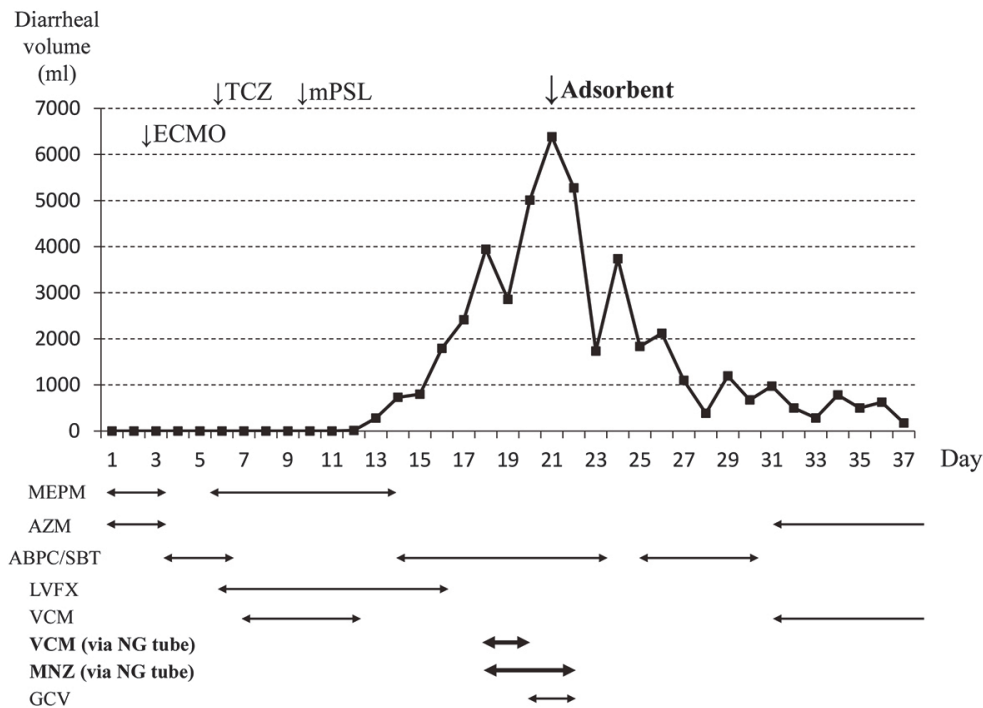


Fig. 1. Serial changes in the patient's fecal volume.

The volume of feces rose to 6,384mL/day on hospital day 21.
 TCZ: tocilizumab, MEPM: meropenem, AZM: azithromycin, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam, LVFX: levofloxacin, VCM: vancomycin, NG: nasogastric, MNZ: metronidazole, GCV: ganciclovir.

開始 2 日後の第 23 病日には 1,735mL/日まで減少した。タンニン酸アルブミン、天然ケイ酸アルミニウムをいったん中止すると第 24 病日には下痢量は 3,738mL/日と増加したが、免疫グロブリン製剤を追加し、タンニン酸アルブミン、天然ケイ酸アルミニウムを再開すると下痢量は減少し、第 30 病日以降は、1,000mL/日以下となった (Fig. 1)。

定期的に便グラム染色³⁾、便培養を行ったが、便グラム染色では単純化パターンか消失パターンであり腸内細菌叢の多様性が消失していた (Fig. 2)。便培養では、おもに coagulase-negative *Staphylococcus*, *Candida*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* の間を変化するのみで嫌気性菌などの常在腸内細菌叢の増加を認めなかった。下痢は 1 日数回になったが残存したまま第 104 病日に一般病棟へ転棟となった。

便のメタゲノム解析⁴⁾では、健康人では Bacteroidetes 門が主であるが、COVID-19 症例では入院時から Firmicutes 門が主であった (Fig. 3)。下痢を発症してからはほとんどが Firmicutes 門であった。Firmicutes

門を属レベルで見ると、*Enterococcus*, *Staphylococcus* および投与した *Lactobacillus* で占められていた。健康人で最優勢菌の一つである Bacteroidetes 門の *Bacteroides* 属は第 1 病日で 1% 台でそれ以降はすべて 1% 以下であった。

考 察

重症 COVID-19 患者で最大 6L/日に及ぶ難治性水様下痢を経験した。大量下痢は循環動態にも影響を及ぼすほど危機的であり早急の下痢量をコントロールする必要があった。下痢の原因としては、抗菌薬関連下痢症が考えられるが、通常の敗血症の下痢量をはるかに超過しており SARS-CoV-2 と腸管粘膜との関連を考慮する必要があると考えた。

COVID-19 はサイトカインストームから多臓器不全を引き起こすと考えられる⁵⁾が、消化管にも影響を及ぼすことが報告されている⁶⁾。SARS-CoV-2 の受容体の angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 は、肺だけでなく小腸にも発現しアミノ酸吸収などを制御

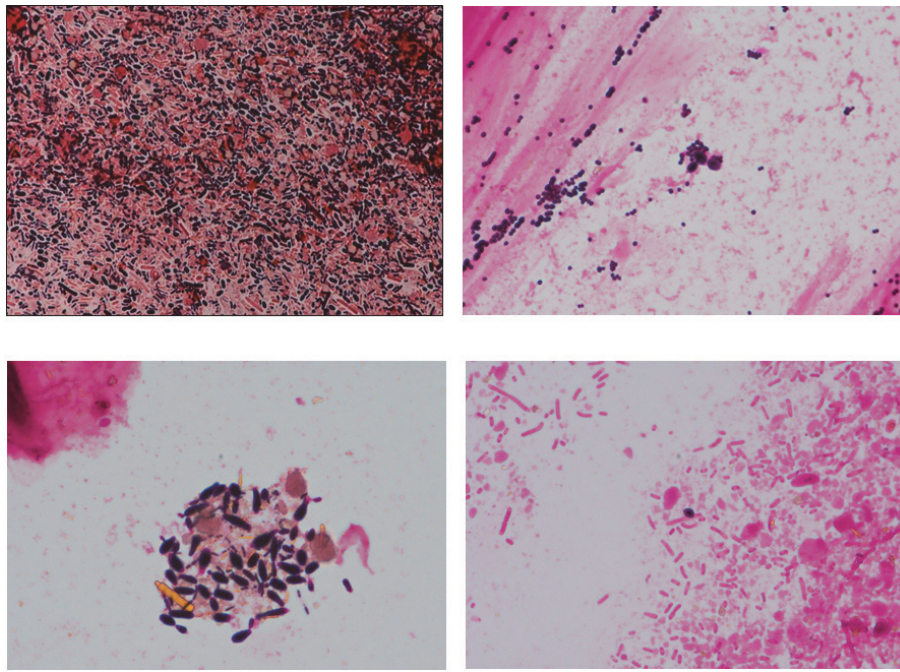


Fig. 2.

Fecal Gram stain shows that simplified bacteria cover the field instead of normal bacteria. (Upper left) Healthy control. (Upper right) *Enterococcus*. (Lower left) Fungi. (Lower right) *Klebsiella pneumoniae*.

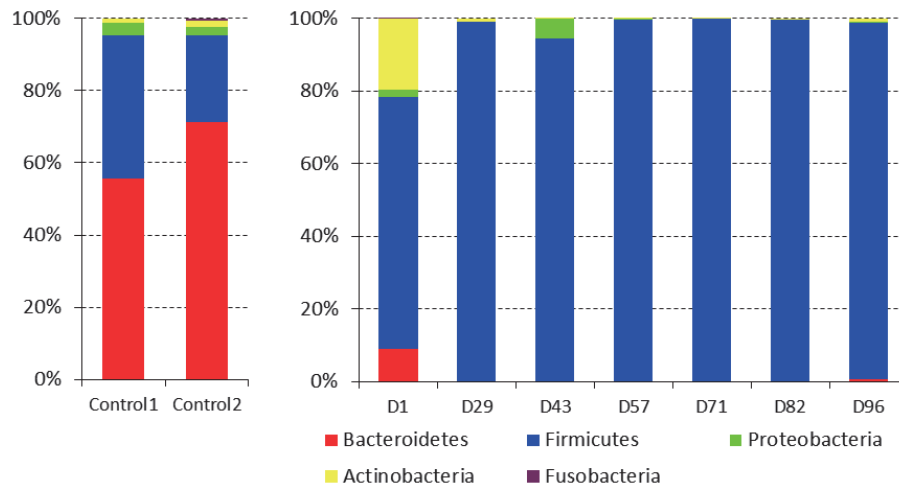


Fig. 3. Serial changes in the proportions of the phyla in the patient's fecal microbiota. Phylum Firmicutes continued to dominate in the feces during the patient's entire ICU stay.

している。ACE2 ノックアウトマウスは腸内細菌叢の変化とともに重篤な腸炎・下痢を引き起こすが、トリプトファン、ニコチンアミドの投与により腸炎は回復する⁷⁾。ACE 阻害薬の副作用で重篤な下痢があることも知られており、本症例では、抗菌薬による腸内細菌叢の崩壊や SARS-CoV-2 による腸管上皮

への障害が大量の水様下痢につながった可能性があると考えられた。

一般的に、腸管は、侵襲時の重要な標的臓器であり、感染や外傷による炎症反応によって引き起こされる腸管機能不全は、“the motor of critical illness”として全身への炎症反応の進展、多臓器不全の進行に

中心的な役割を果たすと考えられている⁸⁾。健常人の腸内細菌叢は、最優勢菌は *Bacteroidaceae* や *Bifidobacterium* などの偏性嫌気性菌であるが重症患者では減少しており⁹⁾、腸内細菌叢の崩壊は菌血症や予後と関連していることが報告されている¹⁰⁾。ICU 入院後の 1 週間は 50%前後を占める Bacteroidetes 門が本症例ではほとんど検出されず、Firmicutes 門の *Enterococcus* 属が多数を占めた⁴⁾ ことから、腸内細菌叢は崩壊しており腸管から全身の炎症反応に関連している可能性が考えられた。COVID-19 症例の腸内細菌叢は、*Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Reseburia*, *Lachnospiraceae* などの常在細菌叢の減少と *Clostridium hathewayi*, *Acinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii* などの日和見菌が増加している¹¹⁾。また、大腸組織や便から新型コロナウイルスが検出されており^{12,13)}、*Bacteroides* 属と便中ウイルス量が負の相関にあることが報告されている¹¹⁾。本症例では、推測の域を出ないが、SARS-CoV-2 の腸管内のウイルス量が増加した結果、腸管への炎症反応を引き起こし、*Bacteroides* 属の割合が極端に低くなるような腸内細菌叢の崩壊を招き難治性下痢に至った可能性も推察される。診断のための大腸内視鏡や便ウイルス量の検査は今後の課題である。

治療に関しては、身体からの水分喪失を防ぐため、吸着薬とペクチン含有濃厚流動食品を用いた。効果は顕著であり 1 日で下痢量は半分以下に減少した。それ以外の治療として、シンバイオティクスは腸内細菌叢を再構築し、下痢や人工呼吸器関連肺炎などの感染合併症を低下させる効果があるため用いた¹⁴⁾ が、長期的な腸内細菌叢の改善には至らなかった。治療不応性の難治性下痢の腸内細菌叢を再構築する手段として便移植が将来の選択肢の一つとして考えられている。多発外傷で 5L/日以上の下痢症例に対して便移植で下痢が数日で消失し腸内細菌叢が改善した例が報告されている¹⁵⁾。免疫グロブリン療法に関しては、本症例では IgG 濃度が低値であり難治性下痢に対する報告例もあることから使用した¹⁶⁾。それぞれの治療効果については不明な点もあるが、今

後の治療法が発展することが望まれる。

本報告で、新型コロナウイルス感染症が腸内細菌叢の崩壊や大量下痢の発症に寄与していた可能性がある。今後の COVID-19 診療に腸管内治療の視点をもつことは重要と考えられた。

結 語

重症 COVID-19 症例の難治性大量下痢症の 1 例を経験した。大量下痢は、吸着薬を中心とした排便管理が効果的であった。腸内細菌叢は、*Bacteroides* 属をはじめとした腸内細菌叢が減少し、代わりに *Enterococcus* 属や *Staphylococcus* 属が最優勢であった。重症 COVID-19 症例に対しては、肺炎治療のみならず腸管内治療の重要性が示唆される。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 19H03761 の助成を受けた。

文 献

- 1) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症について。 Available online at: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html. Accessed February 5, 2021.
- 2) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 4.1 版。 Available online at: <https://www.kyoto.med.or.jp/covid19/pdf/14-415.pdf>. Accessed February 5, 2021.
- 3) Shimizu K, Ogura H, Tomono K, et al: Patterns of Gram-stained fecal flora as a quick diagnostic marker in patients with severe SIRS. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1782-8.
- 4) Ojima M, Shimizu K, Motooka D, et al: Gut Dysbiosis Associated with Antibiotics and Disease Severity and Its Relation to Mortality in Critically Ill Patients. *Dig Dis Sci*. 2021: 1-13.
- 5) Fajgenbaum DC, June CH: Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2255-73.
- 6) D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al: Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 1663-72.
- 7) Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al: ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487: 477-81.

- 8) Clark JA, Coopersmith CM: Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock*. 2007; 28: 384-93.
- 9) Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al: Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*. 2006; 60: 126-33.
- 10) Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al: Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1171-7.
- 11) Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al: Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159: 944-55.e8.
- 12) Xiao F, Tang M, Zheng X, et al: Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831-3.e3.
- 13) Wu Y, Cheng X, Jiang G, et al: Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021; 7: 61.
- 14) 清水健太郎, 小倉裕司: 腸内細菌叢 健康と疾患を制御するエコシステム 第2章 常在細菌叢と生理・病理 精神・神経系の制御, 救急医療 救急・集中治療領域の腸内細菌叢と腸管内治療. *実験医*. 2019; 37: 308-14.
- 15) Wurm P, Spindelboeck W, Krause R, et al: Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion. *Crit Care Med*. 2017; 45: e600-6.
- 16) Kamei R, Yamaoka T, Ikinaga K, et al: Successful treatment of a refractory dysbiotic intestinal pseudo-obstruction in a patient with systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome by intravenous immunoglobulin administration possibly related to gut flora normalisation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 Suppl 106: 214-5.