

新型コロナウイルス感染症中に急性虫垂炎を発症した小児例

かわ の さ き こ
川 野 早紀子¹⁾²⁾
ひら で とも ひろ
平 出 智 裕²⁾

おか むら り か こ
岡 村 理香子²⁾³⁾
はねだ やす ひろ
羽根田 泰 宏²⁾

こ いけ だい すけ
小 池 大 輔²⁾³⁾
かな い り え
金 井 理 恵²⁾

キーワード：新型コロナウイルス，急性虫垂炎，消化器症状，腸内細菌叢，腸管バリア

要 旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はオミクロン株の流行以降，小児へも感染が広まった。COVID-19の症状のひとつとして，嘔吐や下痢といった消化器症状が挙げられるが，今回，COVID-19と急性虫垂炎を合併した症例を経験した。症例は7歳の男児で，COVID-19発症3日目に一旦解熱が得られたものの，発症4日目に消化器症状（嘔吐と腹痛）が出現した。炎症反応が正常値であったため，COVID-19に伴う胃腸炎症状と判断した。しかし，入院後に再発熱し腹痛も持続，炎症反応も上昇したため，画像検査で急性虫垂炎と診断し，虫垂切除術および抗菌薬投与により軽快した。SARS-CoV-2は腸管にも感染することから，COVID-19でも消化器症状は生じ得るが，本症例のように，解熱後の再発熱や強い腹痛が持続する場合は，急性虫垂炎も念頭に精査を行う必要があると思われる。また，SARS-CoV-2が腸管へ感染した際，腸内細菌叢の変化や腸管バリアの破綻を引き起こすことから，急性虫垂炎発症リスクを上昇させる可能性が示唆された。

【序 言】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2019年12月に中国武漢市で発見され，2020年1月に国内で最初の感染者が報告された¹⁾。2021年12月頃よりオミクロン株が急増し，同時に小児の感

染も増加傾向となった¹⁾。COVID-19の症状として，咳嗽・鼻汁などの気道症状に加え，腹痛や嘔吐，下痢といった消化器症状も報告されている²⁾。

小児の急性虫垂炎は，10~14歳で最も発生率が高くなり，人口1万人に対する虫垂切除数の平均は男性13.2人，女性8.5人とされている³⁾。小児における虫垂炎の穿孔率は15.9~34.8%と言われており，特に幼児期においては，急性虫垂炎としての発生頻度は低いが，穿孔率は高いとされる³⁾。虫垂炎を疑う症状として，右下腹部痛や圧痛，嘔吐は感度が高く，痛みの移動，下痢，反跳痛は特

Sakiko KAWANO et al.

1) 浜田医療センター小児科

2) 島根県立中央病院小児科

3) 島根大学医学部小児科

連絡先：〒697-8511 島根県浜田市浅井町777番地12

浜田医療センター小児科

異度が高い³⁾。急性虫垂炎診断のための検査としてのCRP値は、発症からの時間経過や臨床症状とも併せて評価する必要があるが、そのカットオフ値は3.0~6.0mg/dLとの報告もある⁴⁾。画像診断としては、放射線被曝の問題を踏まえ、超音波検査を第一選択とすることが推奨されている³⁾。小児急性虫垂炎の治療としては、一般的に穿孔防止のために早期手術が必要とされてきたが、単純性（カタル性、蜂窩織炎性）虫垂炎では、進行度を評価した上で抗菌薬による保存的治療が選択される場合もある³⁾。

今回、COVID-19罹患中に急性虫垂炎を発症した1例を報告する。

【症 例】

症例：7歳の男児

主訴：腹痛，嘔吐，経口摂取不良

既往歴：アデノウイルス感染症（1歳），急性胃腸炎（4歳）

SARS-CoV-2 ワクチン接種歴：なし

現病歴：2022年のCOVID-19流行中（オミクロ

ン株が流行していた時期），来院4日前に発熱・咳嗽が出現し，近医でSARS-CoV-2 PCR検査で陽性となったため，COVID-19と診断された。来院前日には解熱したが，来院当日朝から嘔吐と腹痛が出現し，経口摂取不良および活気低下もみられたため，当院救急外来を受診した。

現症：体温36.5℃，脈拍81回/分，呼吸数30回/分，SpO₂ 100%（室内気）。腹部は平坦・軟で，腹部全体に自発痛を認めたが，McBurney点を含めて圧痛はなかった。

検査所見：白血球数の上昇はなく（5,400/ μ L），CRPも正常（0.12 mg/dL）であった。血液培養は陰性で，便培養では大腸菌が検出された。腹部単純X線写真では上行結腸にガスが目立っていたが，側臥位で明らかなニボーは認めなかった。

入院後経過（図1）：SARS-CoV-2 PCR検査で陽性が判明しており，すでに解熱していたこと，炎症反応は上昇していなかったことから，消化器症状はCOVID-19による症状と判断し，経口摂取不良であったため，入院での経過観察とした。入院後は補液を行ったが，腹痛が持続し，心窩部

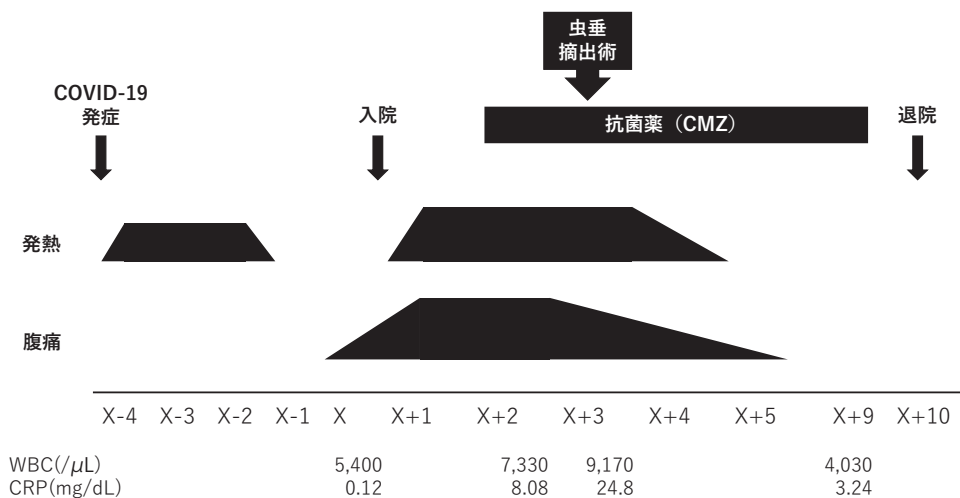


図1 経過
CMZ, Cefmetazole

付近に自発痛を訴えるようになった。入院翌日朝から39℃台の発熱と水様便を認め、その後発熱が持続、痛みもやや右下腹部に移動した。入院翌日の血液検査で、白血球は正常範囲内(7,330/ μ L)であったが、CRPは上昇(8.1 mg/dL)していた。この時点では、まだCOVID-19感染隔離期間であり、また休日時間外でもあったため画像検査が困難な状況であった。翌日の腹部造影CT検査を予定し、虫垂炎の可能性を考慮してCefmetazole (145 mg/kg/day)を開始した。入院3日目も発熱と腹痛が持続し、腹部造影CT検査(図2)で、糞石を伴って腫大した虫垂を認め、穿孔も疑われたため、急性虫垂炎と診断し、同日緊急で腹腔鏡下虫垂切除術を行った。術直前の血液検査では、白血球およびCRPはそれぞれ、11,000/ μ L、24.8 mg/dLまで上昇していた。術後の経過は良好で抗菌薬は計7日間投与し、入院11日目(術後8日目)に退院となった。なお、摘出した虫垂の病理所見では、尖部と根部に糞石の嵌頓を認め、尖部から体部にかけて壊疽性変化を



図2 腹部造影CT(冠状断面像)

矢印は糞石を示す。腸管は全体的に腫脹していた。腹水を認め、骨盤内腸管周囲の脂肪織濃度の上昇を認めた。

伴う急性炎症像を認めた。

【考 察】

SARS-CoV-2は2020年3月に世界保健機関よりパンデミック状態と発表されて以降、日本国内でも流行を繰り返した。小児においては、流行開始当初感染者数も少なく、成人と比較しても軽症であるとされていたが、オミクロン株が主流となって以降、小児の感染者数は増加し、国内第6波では、0~19歳が最も多い年齢層となった¹⁾。小児COVID-19の臨床症状は、成人同様、発熱に加えて、咳嗽・鼻汁といった呼吸器症状が多くを占めるが、オミクロン株の流行以降、悪心、嘔吐、下痢といった消化器症状を訴える割合が増加した²⁾。本症例においても、来院時すでに、COVID-19患者であることは判明しており、明らかな腹膜刺激症状も認めなかったことから、嘔吐・腹痛といった消化器症状は、COVID-19の症状である可能性を考えた。

Malhotraらの報告では、10人のCOVID-19に合併した急性虫垂炎の症例が報告されており、その患者らは主に嘔気・嘔吐と腹痛を訴えている⁵⁾。また、穿孔率は50%と言われており、これは非COVID-19(36.1%)に合併した場合よりも高い確率であった⁵⁾。また、Corralesらによる34人のCOVID-19と急性虫垂炎の合併例の報告では、34人全員に嘔吐と下痢が認められている⁶⁾。これら2つの報告では、COVID-19と急性虫垂炎の合併例では有意な白血球数の上昇を認めた⁵⁻⁶⁾。本症例においても初診時より嘔吐・腹痛といった消化器症状を認めていたが、初診時の血液検査では炎症反応は正常であった。加えて、圧痛部位の訴えがはっきりしなかった点や、COVID-19患者であり、超音波検査機器の使用が困難であった状況も、早

期診断を難しくした一因と推察された。

Mizutani らによると、COVID-19患者において、腸内細菌叢が著しく変動することが報告されている⁷⁾。具体的には、COVID-19の発症直後から腸内細菌叢は徐々に変化し、その変化のピークは発症8～14日目とされ、特に嫌気性菌である酪酸産生細菌のフェカリバクテリウムが減少することが示されている⁷⁾。この結果腸内の嫌気性環境の維持が困難となり、好気的環境でも増殖できる大腸菌属と赤痢菌属が増加するが⁷⁾、この大腸菌は急性虫垂炎の原因菌の一つと言われていることから³⁾、COVID-19が急性虫垂炎の発症に関与した可能性が考えられる。本症例でも便培養で大腸菌が検出されたことから、SARS-CoV-2による腸内細菌叢の乱れが虫垂炎の発症に寄与した可能性が示唆された。

COVID-19患者の50%で、糞便中に検出可能なレベルのSARS-CoV-2 RNAが検出される⁸⁾。SARS-CoV-2の感染経路について、SARS-CoV-2の受容体であるアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) に結合したSARS-CoV-2のスパイクタンパク質は宿主とウイルス膜が融合する際、タンパク質分解酵素によって活性化される必要がある。このタンパク質分解酵素の1つである膜貫通型セリンプロテアーゼ2 (TMPRSS2) がSARS-CoV-2の侵入に必須である⁹⁾。回腸と結腸の吸収上皮細胞ではACE2が高発現しているだけでなくTMPRSS2も発現している¹⁰⁻¹¹⁾。経口的に侵入したSARS-CoV-2が胃酸によって感染力を失う可能性については議論が残るが、同じコロナウイルスである中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) が摂食状態の模擬胃液 (pH 5) では感染力に影響がなかったことが示されており¹²⁾、SARS-CoV-2においても同様の可能性は

示唆される。このことから、腸管においてSARS-CoV-2の感染が成立すると考えられている。

また、腸管へのSARS-CoV-2感染が消化器症状を引き起こすメカニズムについても、いくつか報告がある。SARS-CoV-2は肺細胞の細胞傷害性ウイルスであると言われているが、腸感染モデルにおいては、腸絨毛の損傷やタイトジャンクションの発現低下を伴う形態変化を認め、ウイルスによって腸バリアが破壊されることが示されている¹³⁾。これは感染モデルでの結果であり、実際に感染したヒトの腸細胞における変化については明らかにはされていないが、腸管バリアの破壊が引き起こされるのであれば、常在菌または病原性細菌の固有層への移行、更には全身循環への移行が可能となる¹⁴⁾。また、SARS-CoV-2の腸管への感染によってサイトカインの放出が生じ、腸管炎症が引き起こされるとの報告もある¹⁵⁾。本症例も穿孔した虫垂炎であったこと、また前述した通りCOVID-19と急性虫垂炎の合併例では穿孔例が多いことから、穿孔した理由としてSARS-CoV-2が直接腸管に感染することによる、腸管バリアの破綻との関連が示唆された。

【結 語】

COVID-19に急性虫垂炎を合併した症例を経験した。COVID-19によっても消化器症状は引き起こされるが、本症例のように、解熱後の再発熱や強い腹痛が持続する場合は、急性虫垂炎も念頭に精査を行う必要があると思われた。また、SARS-CoV-2の腸管への感染成立は腸内細菌叢の変化と腸管バリアの破綻を引き起こし、急性虫垂炎発症リスクを上昇させる可能性が示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

謝辞

この論文を作成するにあたり、ご指導頂きました島根大学医学部小児科 竹谷健先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 国立感染症研究所Hp, “新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)2022年11月現在”,
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2547-idsc/iasr-topic/11695-514t.html>
- 2) 日本小児科学会Hp, “データベースを用いた国内発症小児COVID-19症例の臨床経過に関する検討”,
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=385
- 3) 草川 功 他: エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン2017, 第II部 小児急性虫垂炎診療ガイドライン, 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会編, 2017年
- 4) Yu CW, et al., Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis: *Br J Surg*, 100: 322-329, 2013
- 5) Malhotra A, et al., Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2?: *Pediatr Infect Dis J*, 40: e49-e55, 2021
- 6) Yock-Corrales A, et al., Acute Abdomen and Appendicitis in 1010 Pediatric Patients With COVID-19 or MIS-C: A Multinational Experience from Latin America: *Pediatr Infect Dis J*, 40: e364-e369, 2021
- 7) Mizutani T, et al., Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization: *Microbiol Spectr*, 10: e0168921, 2022
- 8) Young BE, et al., Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 323:1488-1494, 2020
- 9) Beumer J, et al., A CRISPR/Cas9 genetically engineered organoid biobank reveals essential host factors for coronaviruses: *Nat Commun*, 12: 5498, 2021
- 10) Ziegler CGK, et al., SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues: *Cell*, 181: 1016-1035. e19, 2020
- 11) Hao Zhang et al., Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process: *Gut*, 69:1010-8, 2020
- 12) Zhou J, et al., Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus: *Sci Adv*, 3: eaao4966, 2017
- 13) Guo Y, et al., SARS-CoV-2 induced intestinal responses with a biomimetic human gut-on-chip: *Sci Bull (Beijing)*, 66: 783-793, 2021
- 14) Vanuytsel T, et al., The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation: *Front Nutr*, 8: 717925, 2021
- 15) Qun Qian et al., Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine: *Clin Infect Dis*, 73: 361-366, 2021