

特別寄稿

COVID-19

第一種感染症指定医療機関からの報告

山口県立総合医療センターへき地医療支援部／感染対策室

中嶋 裕

山口県医師会報 令和2年11月号の「特集『COVID-19』」に「新型コロナウイルス感染症について、山口県の感染症指定医療機関としての現状及び入院・治療に関する課題など」と題して寄稿しました。その後、当院において昨年11月末までに診療したCOVID-19症例について報告を纏めました。この情報を県内医師になるべく早く知ってもらいたいという気持ちと（知らないことによる疑心暗鬼を少なくしたい）、「オール山口

として、自分のこととして感じていただきたいとの思いです。感染症メンバーと思いを共有し、県医師会報が一番早く、多くの県内医療者の目に触れやすいと考えて、今回、県医師会報の誌面にて報告させていただきます。

クラスター対策においても情報共有ができなくて物事が進まない経験もあり、出せる情報は出したいという思いがあります。

皆様のご参考になれば幸いです。

山口県立総合医療センターにおける COVID-19 肺炎に対する診療報告

陣内聡太郎、中嶋 裕、池田 安宏、
本田 真広、長谷川真成、福迫 俊弘

Abstract

山口県では新型コロナウイルス感染症（以下、「COVID-19」）は2021年2月2日、1,250例の感染者と23例の死亡者が確認されている。山口県立総合医療センター（以下、「当院」）にて2020年3月25日～2020年11月30日間にCOVID-19肺炎で入院した96名の患者について解析を行い、1症例を提示する。

Introduction

COVID-19は2021年2月2日現在、国内での感染者は394,173例、死亡者は5,951例にも及んでいる。山口県内でも2020年3月を皮切りに1,250例の感染者と23例の死亡者が確認されている。当院では2020年3月初からCOVID-19患者の受入を行っている。山口県内の感染症指定医療機関などにおけるCOVID-19診療の患者

動向や治療経過の報告はない。感染拡大に備え COVID-19 を対応する重点医療機関、協力医療機関は拡充されている。この研究は、当院における COVID-19 の診療経験を共有することであり、それによって山口県内の COVID-19 診療に貢献していきたい。

Method

- (1) 研究デザイン；本研究は横断研究である。
- (2) 研究対象とセッティング；山口県立総合医療センター、研究期間は2020年3月25日（受け入れ開始日）～2020年11月30日である。入院患者全数を対象とするが、本人の希望などにより診療記録へのアクセス制限があるものは除外した。
- (3) 倫理的配慮；山口県立総合医療センター倫理委員会の承認を得ている（令和2年11月12日承認）。症例提示は、死亡に至った症例と重症例（ECMO）の2事例を予定したが、家族、また本人に直接説明をした上で、症例提示同意が得られた後者のみの症例提示とした。
- (4) 統計手法；血液検査値、年齢、BMIを連続変数、GGO（ground-glass opacity）、性別、重症度

はカテゴリー変数と設定した。なお GGO、重症度は診療記録を参考に複数の医師で再確認して判定した。連続変数は Mann-Whitney U 検定を用い、カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定を用いた。いずれも両側検定、P 値 0.05 未満を有意差と設定した。

Conclusion

- 適格基準と対象者の選択の過程；対象期間における入院患者は97名、除外規定を満たす1名を除き96名を解析対象とした。また、当初、入院時検査が一定していなかったことや年齢的配慮により検査が実施されていないものについては、データ欠損項目のみ除外した。新型コロナウイルス感染症診療の手引き第3版（厚生労働省2020年9月4日）に沿って重症度分類を行った。
- 研究結果（観察結果）；無症状～軽症77例（80.4%）、中等症Ⅰ6例（6.2%）、中等症Ⅱ11例（11.4%）、重症2例（2%）であった。うち、無症状～軽症10例（12.5%）、中等症Ⅰ3例（50%）、中等症Ⅱ2例（18%）が臨床経過の増悪を認めた。症状別の年齢（平均±標準偏差）は、無症状～軽症 平均 41.8 ± 19.8 歳、中等症以上

表1 重症度別の検体検査結果の比較

	無症状-軽症	中等症Ⅰ/Ⅱ+重症	P 値
CRP(mg/dl)	0.17	4.08	<0.01
LDH(U/L)	201	277	<0.01
フェリチン(ng/ml)	141.1	738.9	<0.01
リンパ球(/ μ l)	1516	1020	<0.01
KL-6(U/ml)	186	312	<0.01
BMI(kg/m ²)	21.5	24.7	0.01

表2 CT所見（GGO）の有無と臨床像の増悪との関連

	増悪なし	増悪あり
GGO なし	43	1
GGO あり	34	14

Fisher 検定の P 値：< 0.01

平均 62.5 ± 11.1 、 P 値 < 0.01 であった。“重症度別の検体検査の比較”と“CT 所見 (GGO) の有無と臨床増悪との関連”をそれぞれ表 1 (平均値) および表 2 (症例数) に示す。

上記 96 症例のうち、研究グループで検討しピックアップした示唆的な症例 1 例の詳細を報告する。すなわち、経過中に増悪を認めたが、救命し得た 1 例である。

【症例】70 代 男性 【主訴】なし

【現病歴】2020 年 X 月、濃厚接触者として PCR 実施され、X 月 Y 日に PCR 検査陽性が判明。X 月 Y + 1 日に当院入院となった。

【既往歴】糖尿病、高血圧

【生活歴】飲酒：機会飲酒、喫煙：なし、アレルギー：なし

【内服歴】リナグリプチン錠 5 mg 1 錠 1 日 1 回朝食後、グリベンクラミド錠 1.25mg 1 錠 1 日 1 回 朝食後、テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩 AP 錠 1 錠 1 日 1 回 朝食後、ニフェジピンカプセル 5mg 1 CP 1 日 1 回 朝食後、ビソプロロール fumarate 錠 5mg 1 錠 1 日 1 回 朝食後、ピルシカイニド塩酸塩カプセル 50mg 1CP 1 日 1 回 朝食後、ニコランジル錠 5mg 3 錠 1 日 3 回 毎食後

【入院時現症】(身長・体重は個人特定に繋がる可能性があるため割愛) BMI 28.6、血圧 138/78 mmHg、心拍数 68 / 分、呼吸回数 19/ 分、体温 38.2 度

検体検査：RBC $508 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb 16.4 g/dL、Ht 46.6 %、MCV 91.7 fL、MCH 32.3 pg、MCHC

35.2 %、Plt $10.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、WBC $50 \times 10^2 / \mu\text{L}$ (好中球 68.5%、好酸球 0%、好塩基球 0.2%、リンパ球 22.8%、単球 8.5%)、T-Bil 0.9 mg/dL、TP 7.3 d/dL、Alb 4.0 g/dL、AST 66 U/L、ALT 68 U/L、LDH 289 U/L、ALP 208 U/L、 γ -GTP 71 U/L、BUN 19 mg/dL、Cre 1.02 mg/dL、UA 6.8 mg/dL、Na 137 mmol/L、K 4.0 mmol/L、Cl 104 mmol/L、CK 202 U/L、eGFR 55 ml/min/1.73m²、Glu 133 mg/dL、CRP 4.08 mg/dL、フェリチン 829.4 ng/ml、KL-6 287 U/ml、PT 11.1 sec、PT-INR 0.94、APTT 29.8sec、D-dimer 1.3 $\mu\text{g/ml}$
心電図：HR 76/ 分、洞調律、軸偏位なし、完全右脚ブロック

胸部 X 線所見：両下肺野にすりガラス影

胸部 CT 所見：右肺中下葉、左肺野に末梢を中心とした非区域性のすりガラス影あり、全肺野領域の 20% 程度に GGO あり (図 1)

【入院後経過：図 2、図 3】血液検査上、D-dimer、LD、フェリチンなど重症化マーカーの上昇を認め、背景疾患として高血圧症、2 型糖尿病、肥満、心疾患 (完全右脚ブロック) 等を有されており、重症化リスクは高いと考えた。SpO₂ は室内気で 91% に低下しており、重症度は中等症 II に相当と判断した。ファビピラビル (初日 3,600mg/day、以降 1,600mg/day、計 9 日間投与)、デキサメタゾン 6mg/day を開始した。抗凝固薬としてエドキサバン 60 mg を併用し、シクレソニド吸入を開始した。入院 4 日目の時点で呼吸状態や自覚症状については大きな

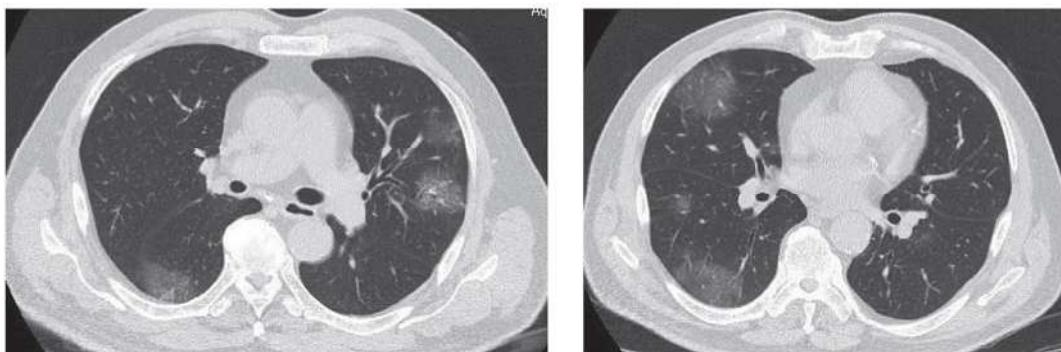


図 1 入院時胸部 CT

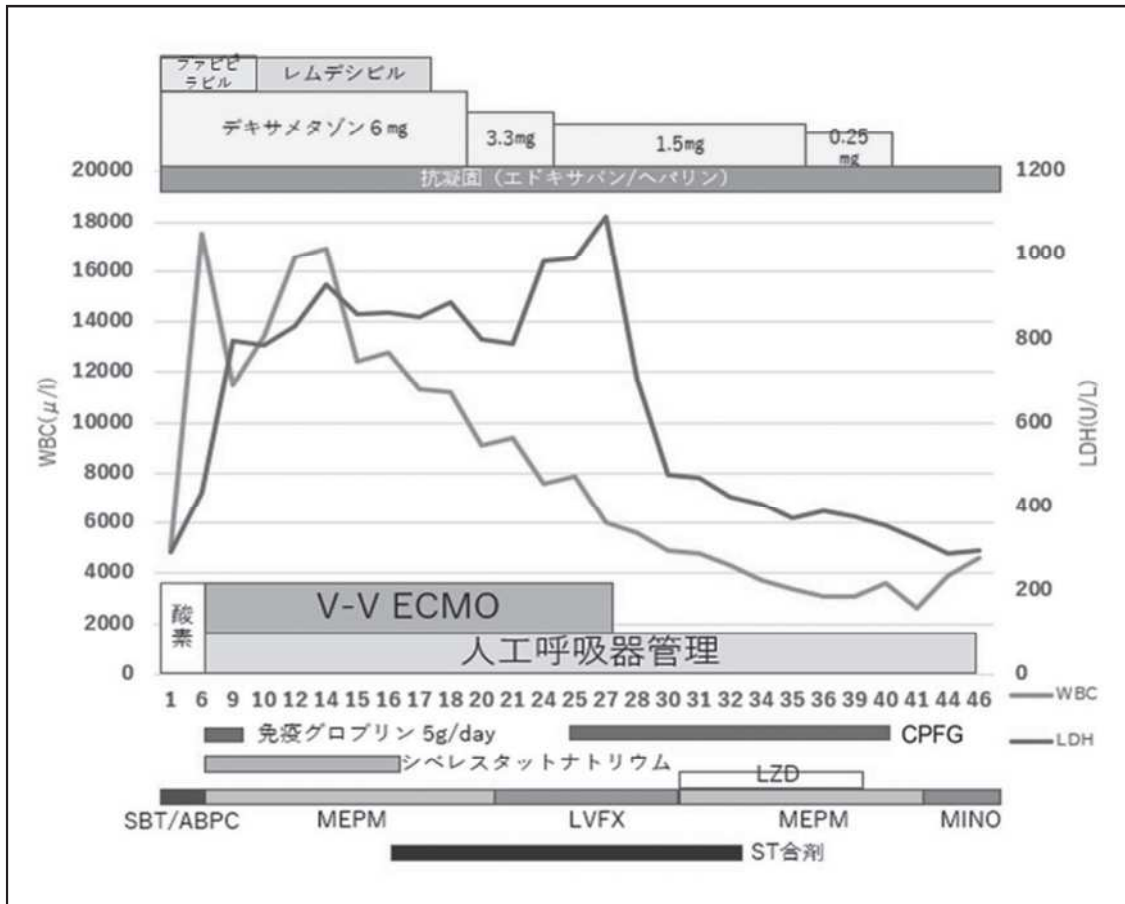


図2 入院後経過表

変化を認めないものの、胸部 Xp 所見でスリガラス影が両下肺野に拡大した。入院6日目朝より急激に SpO₂ が低下、頻呼吸も出現した。人工呼吸管理を開始したが、FiO₂ 1.0、PEEP10 の設定でも SpO₂ 90% が維持できなかったため、同日 VV-ECMO 開始とした。Type L 型であり、リクルートメントできる肺泡虚脱はなく、腹臥位は実施しなかった。挿管・ECMO 稼働開始後は深鎮静下(ミダゾラム / プロポフォール + フェンタニル)で、肺保護換気設定 (VC-SIMV : RR 8 /min、TV 400ml、PEEP 8、FiO₂ 0.4) の上、人工呼吸管理を継続した。抗凝固はエドキサバン内服からヘパリンに変更した。ECMO weaning は血液検査・画像検査をフォローしつつ、適宜実施した (Blood flow を 1.5 ~ 2.0L/min まで下げ、SpO₂ をモニタリング)。人工呼吸・ECMO 開始後から免疫グロブリン (ベニロン - I 5g 3日間)、シベレスタットナトリウム (10日間) の投与も開始

し、ファビピラビル終了後、レムデシビル (初回 200 mg /day、以降 100 mg /day 計 10日間投与) も行った。ECMO 開始後3週間はトラブルの発生なく経過した。入院21日目に人工肺に血栓形成がみられ、回路交換を実施した。人工呼吸管理が長期化する可能性が高くなると判断し、LAMP 検査陰性も確認できたため (入院24日目)、入院25日目に気管切開を施行した。また、β-D グルカン値が 20.3 と高値を認めたため (アスペルギルス抗原は陰性)、カスポファンギンの併用も開始した。入院27日目、ECMO Blood Flow 2.0L/min・酸素流量 off、人工呼吸器設定 VC-SIMV : RR 14 /min、TV 450ml、PEEP8、FiO₂ 0.8 下で pO₂ 158 mmHg と酸素化が維持できることを確認した。数時間の経過観察後も酸素化低下、努力呼吸の出現も認めないことから ECMO を離脱した。入院27日目頃より、気切部からの出血が持続したため、入院29日目にへパ

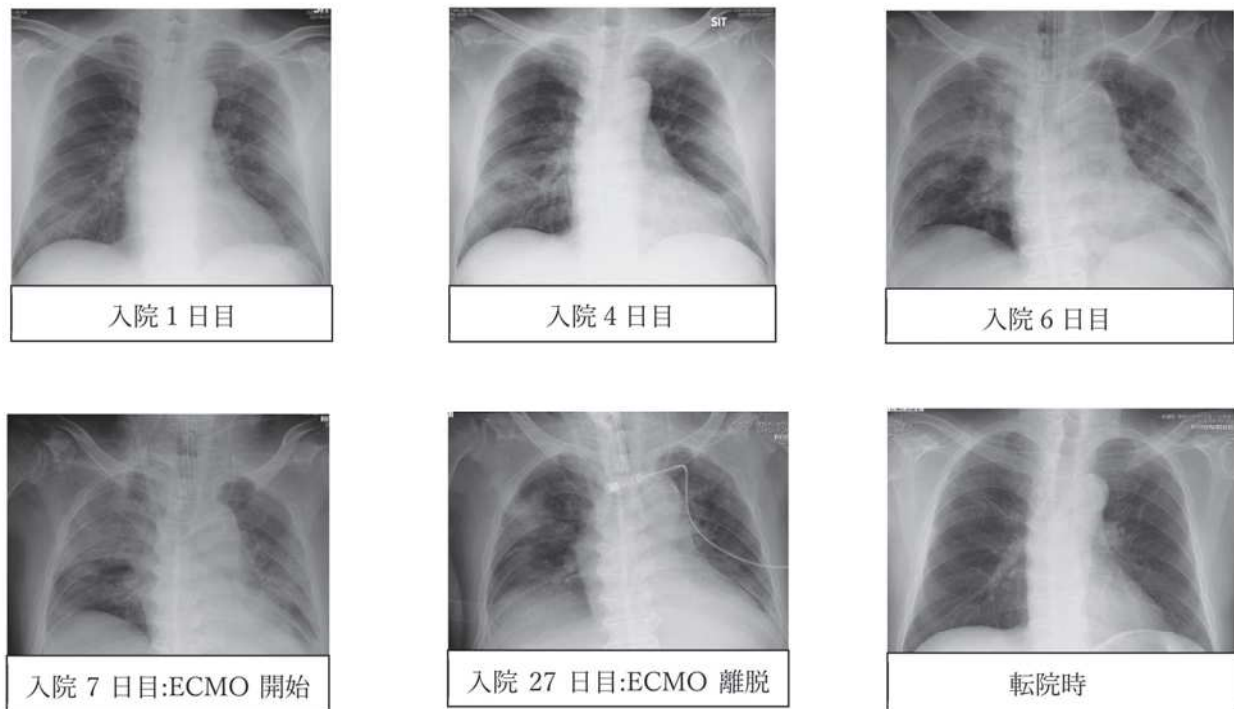


図3 胸部X線画像の推移

リン投与を終了したが、両上肢の血栓性静脈炎を生じたために入院33日目にエドキサバン30mgに減量し内服再開とした。デキサメタゾン入院20日目から漸減し始め(6mg 20日間→3.3mg 8日間→1mg 4日間→0.5mg 4日間→0.25mg 4日間)、入院39日目に中止した。呼吸状態・胸部Xp所見は徐々に改善した。入院40日目に人工呼吸器離脱しトラキハイフローに変更した。入院46日目にはトラキハイフローも離脱となった。入院50日目に感染症センターからICUへ転棟し、入院59日目に一般病棟へ転棟となった。リハビリテーション継続するも、廃用進行あり今後長期のリハビリテーションを要する可能性が考えられたため、入院114日目にリハビリテーション病院へ転院となった。

Discussion

96症例のうち無症状～軽症例と中等症I/II～重症の群で分け、重症化リスクについて検討した。重症化リスク因子は65歳以上の高齢者、慢性閉塞性肺疾患/慢性腎臓病/糖尿病/高血圧/心血管疾患/肥満(BMI30以上)の有無が挙げら

れており、重症化マーカーはLDH、D-dimer、CRP、Feritin値、リンパ球の低下、KL-6の上昇、クレアチニンの上昇、トロポニンの上昇などが知られている。当院でも同様の傾向を認めた。また重症化リスクとしてGGOの有無について検討した。来院時のCT検査にてGGOを認める場合には増悪リスクはもちろん念頭に置く必要がある。一方で入院時GGOを認めない群は増悪の経過をたどる可能性は非常に低いことが示唆された。先行研究では新型コロナウイルス診断においてスクリーニング的なCT検査は推奨されていないが、COVID-19診療ではGGOの有無を早期に判別し重症化リスクの層別化した上で、リスクの低い陽性者を宿泊施設・自宅療養患者で療養を行うことは有用である。

今回の観察研究において、15例が経過中に増悪を認め(重症度の増悪)、内2例が死亡に至った(軽症→死亡/中等症I→死亡)。しかしながら、経過中に増悪した症例であっても多くはその後良好な転帰をたどっており、入院時から比較的重症な症例についても死亡率は決して高くなく、自宅退院ないしリハビリ転院へとつなぐことができ

いる。重症化リスク因子としては前述のとおりで、当院でも同様の傾向を示した。ただ、重症化リスクのない方でも重症化する例が見られた。入院直後の検査値だけに囚われず、自覚症状の変化、呼吸回数や努力呼吸の所見、SpO₂値など複合的な所見を得つつ総合的に評価を継続し、変化が生じた際に迅速に対応することが非常に重要であると考えた。

当院ではCOVID-19肺炎に対する薬物治療として、診療当時に得られる最新の論文情報を参考にしながら無症状～軽症例に対しては経過観察、補中益気湯内服を検討、中等症以上に対しては酸素吸入、シクレソニド吸入、デキサメタゾン、ファビピラビル、抗凝固（ヘパリン/エドキサバン）、レムデシビル投与を検討することとした。症例に応じて適宜抗菌薬も併用した（細菌性肺炎合併が疑われる場合、多くはSBT/ABPCで開始）。重症例は人工呼吸管理（typeL/Hに応じた肺保護換気設定）、腹臥位療法、人工呼吸管理下（PEEP 10、FiO₂ 1.0）でも呼吸状態の改善が認められない場合にはVV-ECMOを導入している。薬物療法については各方面で報告がまとめられつつあるが、いずれも著効が期待できる薬の登場には至っておらず、確立されたものとして低酸素状態を認めた際のデキサメタゾン6 mg/dayの投与があるのみである。薬物療法についてはまだ議論の余地があるが、COVID肺炎においては自発呼吸関連肺障害（P-SILI）が言われており、早期の酸素投与、人工呼吸管理への橋渡しをいかにスムーズに行うかが良好な転帰に結び付くと思われる。

提示した症例は当初無症状ではあったものの、他覚的所見や背景疾患から重症化リスク高と判断し、早期からECMO含めた集学的治療を行ったことで救命し得たと考えた。死亡に至った2例について、1例は背景疾患に重度の慢性閉塞性肺疾患、コントロール不良のアルコール性肝硬変があり、重症化していく過程でECMOや人工呼吸管理を行ったとしても合併症リスクが非常に高く、集学的治療が行えないという背景があった。もう1例も認知症、多発転移がんが背景にあり、重症化が進行していく中で、集学的治療の適応に

苦慮する症例であった。

デキサメタゾンを除き、有効とされる薬物療法は未だ確立されておらず、現状での最善と考えられる治療方針としては、①低酸素、努力呼吸、呼吸困難感などのP-SILIに結び付くような症状・所見を見逃さないためにモニタリングを行い、症状・所見が出現した際にできるだけ早期に酸素投与や人工呼吸管理を開始すること、②低酸素を認める症例についてはデキサメタゾン投与を考慮すること、③感染予防策を徹底することではないかと考えられる。集学的治療介入が困難な症例（超高齢者、認知症、担癌患者、コントロール不良の慢性疾患患者）などは重症化リスクが高い上に治療介入が困難になる可能性があるため、感染予防を徹底することが非常に重要である。

無症状～軽症患者が多く、中等症以上の患者についてはサンプルサイズが少なかったこともあり、今後さらなる検討は必要であると考えられる。当院での診療を参考に山口県内のコロナ診療の一助になれば幸いである。

2021年を迎え、度重なるクラスター発生により県内でのCOVID-19感染者数や死亡者数が急増している。急性期対応はもちろん、回復期患者の受け入れ体制が確立されておらず、各病院の感染症病床がひっ迫していた。隔離解除基準の周知、感染対策指導、搬送プロトコル作成、診療応援体制構築など県を挙げての対応が求められてくると考えられる。

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店
看護学書

〒755-8506 宇部市南小串2丁目3-1(山口大学医学部横)
TEL 0836(34)3424 FAX 0836(34)3090

[ホームページアドレス] <http://www.mm-inoue.co.jp/mb>
新刊の試覧・山銀の自動振替をご利用下さい。