

症 例

市中病院で経験した、
人工呼吸器装着が必要であった重症 COVID-19 肺炎の感染対策、治療について

¹⁾相模原中央病院 脳神経外科 ²⁾同 外科 ³⁾東海大学医学部付属東京病院 呼吸器内科

高田 浩次 ¹⁾ 高塚 純 ²⁾ 小柳地 洋 ²⁾ 吉田 公彦 ²⁾
上田 一夫 ²⁾ 戸倉 夏木 ²⁾ 中野 太郎 ²⁾ 海老原明典 ³⁾

序 文

当院は、新型コロナ肺炎（以後 COVID-19）によって命を奪われた日本で最初の患者さんが、発病当初に入院（当初は COVID-19 としての疑念はなく、病状悪化とともに呼吸器科専門病院に転院）していた病院として実名で報道された。

当時は市中で新型コロナ肺炎が発症し始めた頃であり、疾患そのものの病態（潜伏期間、伝染力、伝播様式、ウイルス排出期間など）が分からず、かつ治療方法さえも不明であったことから人々から恐れられ、様々な憶測に基づく風評被害にさらされた。多くの報道で当院の空撮写真とともに「相模原中央病院」の名前を賑わせたことは記憶に新しいと思う。報道発表の直後には、職員が新型コロナ肺炎を発し、その後当該病棟の入院患者 3 人に院内発症し、感染伝播の事態に至った。

その後は、当院職員であることだけで世間からは接触を拒まれたり、さらには他病院からは非常勤医師の派遣も断られた。病院機能としては、当該病棟の新規受け入れ中止のみならず、発症者のいない他の二病棟も閉鎖、さらに外来の全面停止など、通常の感染対策では考えられない状況にまで追い込まれた。まさに病院としての機能を喪失する事態になり、医療経済的にもその損失は莫大なものがある。

当院は 160 床の地域に密着した一般病院であり、外科系（外科、整形外科、脳神経外科）が主体の二病棟と、高齢者の受け入れに積極的に取りくむ地域包括ケア病棟の一病棟を有した病院である。この病院の規模では常勤の感染症専門医、呼吸器科専門医はいない。こうした中で COVID-19 の発生を招く事態となった。発症された患者 3 人のうち、2 症例は気管内挿管し人

工呼吸器管理となる重症化をきたし、本来であれば ICU での全身管理が必要となった。残る 1 人は CT 画像的には軽微な肺炎像が確認されたが、ごく軽症で呼吸状態の悪化もなく自然軽快した症例である。重症化した 2 症例は、発症当初の 2 月下旬の時点では、感染症専門病院へ再三の患者転院を依頼したのにもかかわらず、どの大規模専門病院ですら「現時点での対応が困難」、との理由で転院できない状況であった。

呼吸状態が不良となった重症型の新型コロナ肺炎における致死率は高いとされるが、こうして当院では非常勤呼吸器内科医師のアドバイス以外は、非専門医で治療することを余儀なくされたのである。各種の抗ウイルス薬のまさにカクテル療法に加え、ステロイド、急性肺障害に準じて使用したエラスポールを使用し、手探りの中で治療を行った。さいわい、発症から 3 週間を経過した現時点で既に人工呼吸器から離脱し、現時点では重症肺炎を救命することができたと考えている。当院の経験を集積することで、今後の治療のヒントとなる知見が得られることを期待して、ここに 2 症例を報告させていただく。

症 例

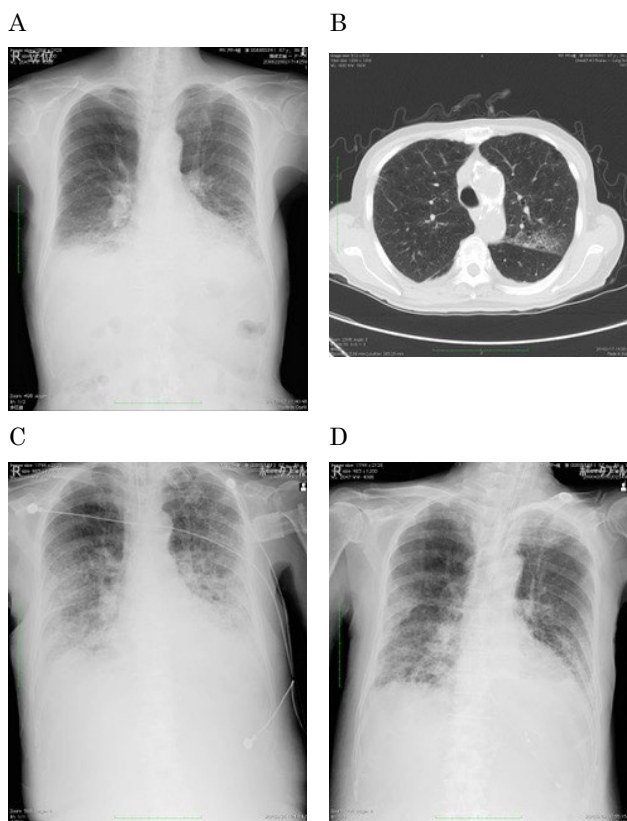
Case 1 : 87 歳男性。肝硬変で外来経過観察中。食道静脈瘤破裂による消化管出血で 2 月 6 日午後に入院。緊急内視鏡による止血操作の後、今回の外科病棟に入院となった。当院での第一症例である患者は退院が午前であったが本症例は午後入院であり、各種検査室など患者移動の導線を考慮しても接点はない。

入院後の 2 月 16 日に微熱、翌 17 日に 38.6 度の高熱で発症。保健所からの指導による COVID-19 の一斉検査で PCR 陽性が判明した。同日の胸部 XP、CT (Fig.1 -A、B) では、両側下肺野に誤嚥によると思

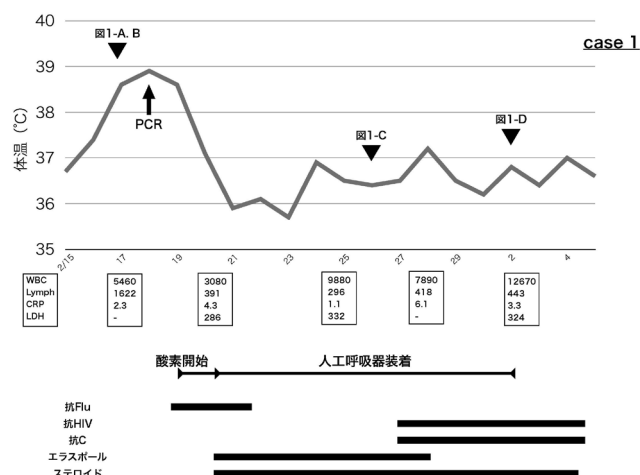
われる浸潤影と、CT では左上葉の胸膜直下に淡い間質影が認められ、ウイルス性肺炎を疑い、当初はイナビル吸入、引き続きラピアクタ®点滴で対応した。その後 3 日間で完全解熱し、経過を追ったが解熱直後の同月 19 日から SpO₂ の低下を認め、翌 2 月 20 日には急激な酸素化不良のため、挿管呼吸器管理となった。同時に今後の ARDS あるいは急性肺障害への移行を懸念し、エラスポール®、ソルメドロール®の点滴を開始した。

その後の呼吸器における FiO₂ 条件は 45% で維持可能であり、悪化する傾向は認めなかった。当初、食道静脈瘤破裂後であり、経鼻胃管挿入を躊躇し、各種抗ウイルス薬の投薬は行わなかった。しかし、2 月 26 日の経過観察 XP (Fig.1-C) で若干の間質影の増強を認めたため、経鼻胃管を挿入し、抗 HIV 薬 (プレジコビックス 配合錠®)、抗 C 型肝炎治療薬 (レベトール®) を開始した。その後、呼吸状態、XP (Fig.1-D) ともに改善し、人工呼吸器を離脱できた。

Fig.1

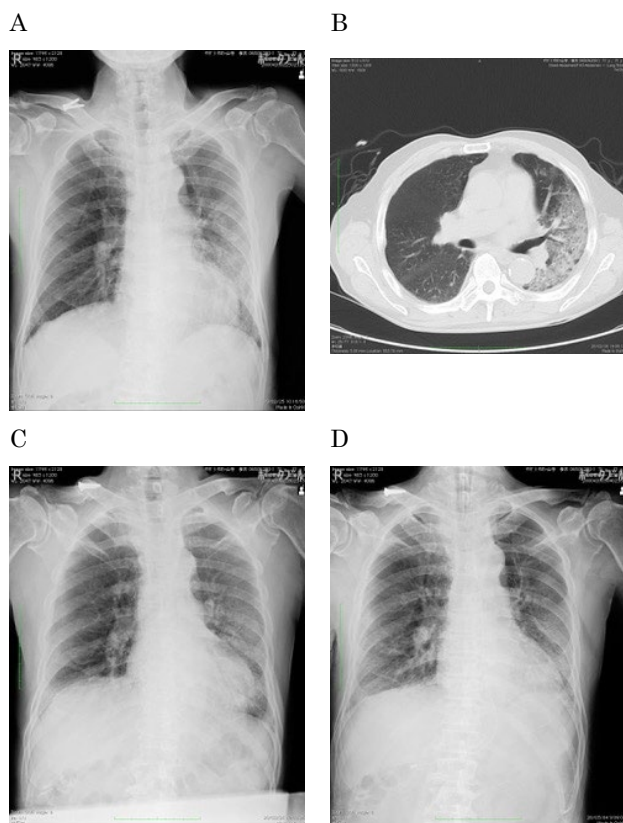


<case1 経過表>

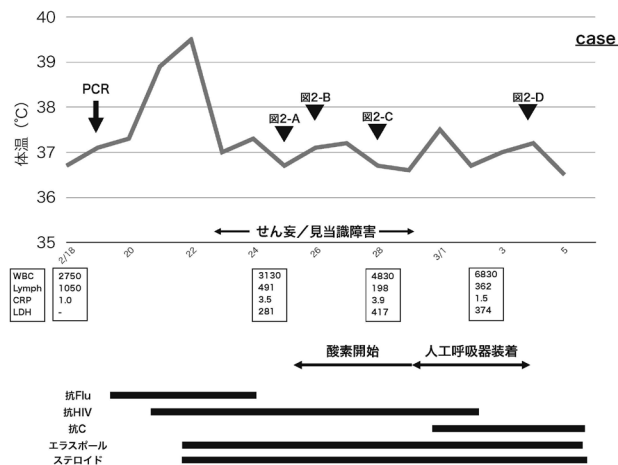


Case 2 : 71 歳男性。2 月 10 日、早期胃がんの手術目的で入院し、同月 12 日手術を受けている。術後は (case1) と同室患者であった。入院患者の一斉 PCR 検査で陽性となり、呼吸器症状なく経過したが、2 月 21 日に熱発した。解熱と同時に、せん妄、見当識障害が顕著となり、当初は COVID-19 による病床隔離に伴う拘禁症状と考え、向精神病薬を必要とした。2 月 25 日から SpO₂ の低下を認め、胸部画像 (Fig.2-A)、(Fig. 2-B) で左肺野に広範囲の間質影が確認した。急激に呼吸状態の悪化を認め、得られた画像が (Fig.2-C) である。同月 29 日に挿管呼吸器管理となった。(case2) は PCR で陽性確認直後からタミフル®、ラピアクタ®を計 5 日間使用し、同時に抗 HIV 薬 プレジコビックス配合錠®、加えて抗 C 型肝炎治療薬レベトール®を併用した。また、ソルメドロール®およびエラスポール®は熱発と同時に使用した。本症例は速やかに呼吸状態は改善し (Fig.2-D)、4 日間で人工呼吸器の離脱に成功した。

Fig.2



<case2 経過表>



考 察

当院での感染経路として伝播経路を検討すると、初回に短期入院した患者を介しての接触感染を強く疑った。COVID-19 を想定していない市中一般病院では、全く無防備な状況での発症であり、通常の標準予防策だけでは残念ながら感染対策として不十分な結果であった。当院では、当然のことながら感染症対応病床はなく陰圧室も保持していないが、直ちに感染者全員を個室隔離、個室がない場合は 4 人床を完全個

室化し、部屋への入室時にはガウンテクニックをはじめとする个人防护具を利用した感染対策を施行した。また、環境衛生の観点から、職員全員が次亜塩素酸ナトリウムを使用した環境消毒を施行した。COVID-19 の感染者病室の表面サンプルの検討では、環境面の消毒後、ウイルス遺伝子の検出は認めず、接触感染のリスクは軽減できると報告されている¹⁾。当院でも院内感染発覚後の一斉清掃／消毒が、その後の感染伝播を断ち切る一因であったと考えられた。さいわい、厳密な標準予防策、接触／飛沫感染対策、環境衛生により、引き続き 3 週間を超えての発症は皆無であり、感染制御ができていたと思われる。これは従来から指摘されている感染対策における職員全員の「情報の共有」と「感染対策の意識づけ」が重要であることを改めて知る結果となった。ダイヤモンドプリンセス号における基礎再生産数 (R_0 ; 1 人の患者が何人に感染を広げるか) からみた感染対策効果の報告では、発症当初は計算上 14.8 人であったのが、2 週間を経過して 1.78 までコントロールできている²⁾。このように感染対策への積極的取り組みが明らかに有効であることを示している。

COVID-19 の病状経過として、特に発症から呼吸器症状が出現するまでは 2～4 日のタイムラグがあり、また呼吸器症状(酸素使用)が発症してから 1 日から 4 日の短期間で人工呼吸器を装着するに至っている。発病から人工呼吸器装着までの日数は (case1) は 3 日、(case2) は 8 日であり、いずれも「呼吸器症状が出現してから人工呼吸器装着までは、悪化すると進行が早い」、と従来の報告通りであり、病状を見極めるには発病後最初の 10 日間程度の観察期間が重要であることが示唆された。

COVID-19 の重症度について、中国 CDC からの 72,314 例の検討³⁾では、軽症例が全体の 81%であり、全体の死亡率は 2.3%と報告されている。ただし 80 歳以上の高齢者では 14.8%と上昇する。当院の 2 症例のように呼吸不全を呈した症例は 5%であり、この場合は実に致死率は 49.0%である¹⁾。令和 2 年 3 月 7 日時点での厚生労働省が発表している COVID-19 の国内の有症状者 355 名のうち人工呼吸器装着または ICU 入院患者は 28 名 7.9%と、ほぼ同等の結果であ

る。さらに Yong X.らは、呼吸不全を呈し ICU 管理を必要とした 52 症例の致死率の検討⁴⁾で、ICU 入室後 28 日まで実に 32 人 61.5%が死亡し、その中央値は 7 日と報告している。

67%が ARDS となり、死亡者と生存者の比較割合は ARDS 群では 81%が死亡 (vs. 生存者では 45%) している。また人工呼吸器管理に至った場合も 37 人中 30 人、81%が死亡したと報告された⁴⁾。この高い致死率を考えると、症例は少ないものの 2 症例ともに失わずに済んだことは幸いである。

当院での治療は、まさに手探り状態であったが、治療の基本は現状で手に入る抗ウイルス薬の 3 者 (ノイラミニダーゼ阻害薬である抗インフルエンザ薬、HIV プロテアーゼ阻害薬、抗 C 型肝炎治療薬の RNA ポリメラーゼ阻害薬) のカクテル療法を基本とした。また、当院での特徴は ARDS に進展する可能性を考慮し、画像で肺炎像が確認された時点で、ステロイド治療に加え、肺障害を想定し、早期からシベレスタット (好中球エラスターゼ選択的阻害薬: エラスポール®) を 14 日間使用したことである。シベレスタットは本邦で開発された薬剤で、急性肺損傷における酸素化の改善、人工呼吸器離脱率の改善の有効性が確認されている。作用機序として、好中球由来のエラスターゼが肺組織障害に加え、炎症性サイトカインの産生を亢進する。シベレスタットは、これを抑制する点で急性肺障害、ARDS に対して有効性があるとされている⁵⁾。これまでの COVID-19 肺炎の症例において、われわれが涉猟し得るかぎりにおいて、文献上シベレスタット使用例は認めず、致死性といえる人工呼吸器装着が必要な重症肺炎であったにも関わらず、当院の 2 症例は良好な結果が得られた点で、COVID-19 治療に関して有用性があるものと考えられた。シベレスタットは肺炎症例において今後の治療の一端を担えるかもしれない。また、病状観察上重要と思われたことは、case 2 において発症と同時に、不穏、見当識障害を顕著に認めたことである。明確な神経脱落症候や、髄膜刺激兆候は確認しなかったが、酸素化のためのマスクを拒絶する抵抗や、徘徊、見当識障害を示し、COVID-19 が脳炎を誘発している可能性は否定できない。これは、通常のコロナウイルスが関連する感冒症例の脳炎発

症の報告があることや⁶⁾、先の MERS-CoV による脳炎の報告⁷⁾でも散見する。その特徴として軽微な意識障害から、巣症状まで多種多様な神経症状を呈し、必ずしも髄液所見の異常は認めず、MRI 画像は白質脳症を基本とする多様な画像が特徴といわれている。SARS における剖検例では脳神経への直接障害を証明する所見も得られており、コロナウイルス群は、肺のみならず各種臓器障害として、腎、肝、心臓に加え神経組織にも及ぶ可能性が考えられた。インフルエンザ脳症と同様、意識障害などの中枢神経系の疾病併発の可能性も疑いながら対応していく必要があると考えられた。

今回の治療ならびに症例報告においては、ご家族ならびにご本人の了解を得ており、また、当院の緊急倫理委員会を経て各種薬剤の使用の手続きを経ている。

謝 辞

COVID-19 の院内発症に対して、病態もわからない不安要素が強い中で、感染伝播の危険を顧みずに積極的に感染対策、防御策を尽くしてくれた外科病棟看護師ならびにコメディカルの諸氏に、心から謝辞を申し上げます。

文 献

- 1) Ong SWX, Tan YK, Chia PY. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA. Published online March 4, 2020.
- 2) Rocklöv J, Sjödin H, Wilder SA. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. Journal of Travel Medicine. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>.

- 3)Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020.
- 4)Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Respir Med 2020. Published online February 21, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- 5)田坂定智: 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 治療薬シベレスタット (エラスポール®) . 日本内科学会雑誌 99(7):2010:1611.
- 6)Schattner A, Hagar S, Rubin I. Human coronavirus NL63 and acute encephalitis. Annals of Infect. Dis. and Epidemiology vol.3. 2018.
- 7)Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S. *et al.* Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). Infection 43. 495-501. 2015.