

臨床懇話会

## 第 501 回東京医科大学臨床懇話会

### 当院における COVID-19 重症患者の管理

#### The management of critically ill patients with Corona Virus Disease 2019 at Tokyo medical university Ibaraki medical center

日 時：令和 3 年 10 月 25 日（月）17:00～  
会 場：ZOOM 開催  
担 当：東京医科大学茨城医療センター集中治療部  
関連診療科：東京医科大学茨城医療センター呼吸器内科  
東京医科大学茨城医療センター循環器内科  
東京医科大学茨城医療センター卒後臨床研修センター  
司 会：柳田 国夫（集中治療部 准教授）  
発 言 者：武田 明子（集中治療部）  
青柴 和徹（呼吸器内科）  
落合 徹也（循環器内科）  
沼尻 大地（卒後臨床研修センター）

柳田（司会）：ただいまから 501 回東京医科大学臨床懇話会を開始したいと思います。

今日の臨床懇話会は、当 ICU で初めて経験した COVID-19 重症患者の管理を紹介します。第 6 波に向けて COVID-19 重症患者に対する治療・管理方法について、皆さんの知識の整理を目的に行いたいと思いますので、よろしくお願いします。

まず、集中治療部の概要をお話しします。

1991 年 4 月に当院の中央診療部門として開設しました。Semi closed タイプの ICU です。指示は原則 ICU の医師からとなっています。個室 3 床とオープンフロア 5 床の合計 8 床です。特定集中治療室管理料 3 を取っています。スタッフは、今日現在、所属医師が 6 名います。ICU 専従で、麻酔専門医が 3 名、感染症科希望の医師が 1 名、透析専門医が 1 名、その他救急科の専攻医が 1 名です。看護師は 32 名で、急性・重症患者看護専門看護師 1 名を含みます。

コロナ患者の受入れ体制と実績です。感染症重点

医療機関として、現在も 18 床の病床を有しております。この 18 床の中には、重症 3 床を含みます。この重症 3 床は、ICU の個室 3 床です。陰圧装置を完備しております。

令和 3 年 10 月 24 日現在、合計 160 名のコロナ患者を受け入れてきました。原則、呼吸器内科の先生たちが皆、主科になっております。コロナが原因で死亡された患者さんは 13 名います。ICU に入室した患者さんは 34 名で、挿管して人工呼吸管理を行った方が 30 例、気管切開を行った方が 17 例、ECMO（体外式膜型人工肺）を回した方が 6 例となっております。

まず、症例を提示する前に中等症から重症の管理について皆さんの知識の整理を行っていただきたいと思います。軽症から中等症に関しては、マスクミ等がよく話をしていますので、この辺のことはご理解あるかと思いますが、中等症から重症に関しては意外と知らないことが多いかもしれません。

症例提示をした後に重症度別マネジメント、COVID-19とステロイド薬について青柴先生のほうからコメントをいただきます。抗凝固剤の投与開始時期等は落合先生からお話をいただきます。COVID-19と真菌感染症に関しては、現在、ICUの臨床研修医である沼尻先生から発表をお願いします。そして、時間が許せば血液浄化療法、人工呼吸管理、ECMOにも少し言及したいと思っております。

まずは、中等症から重症についての知識の整理を進めていきたいと思っております。COVID-19の典型的な経過を示します。

無症状のまま治癒まで行くのが約80%とされています。1週間から10日して呼吸困難感、咳・痰等の症状を有してくる、肺炎症状が増悪して入院しなければいけないような患者さんが約20%いらっしゃいます。そして、10日以降、5%程度の患者さんが人工呼吸管理などを有することになります。ICUに入室した方のうち約2~3%が致死的になると言われておりました。

重症度は何で分類するかといいますと、酸素化と呼吸器症状で分類されています。今日お話しする中等症から重症というのは、SpO<sub>2</sub>が93%以下で、酸素投与が必要な患者さんと、その中で人工呼吸管理が必要あるいはICUに入室してECMO管理が必要な患者さんということになります。

重症化のリスク因子は65歳以上の高齢者、悪性腫瘍、COPD、慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満（BMI 30以上）、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期などです。評価中の要注意な基礎疾患としては、ステロイドや生物学的製剤の使用、HIV感染症などが挙げられています。

COVID-19重症肺炎は、比較的軽症のL型と、重症のH型に分類されます。いずれも高めのPEEPを要しますが、呼吸療法や鎮静の対応が異なります。比較的軽症のL型から重症のH型へ移行しますが、いつ移行したのか、この辺のところを判断するのが非常に難しいと思われまます。この適切な対応には、集中治療の専門知識と監視体制が不可欠であると言われております。

L型とH型を少し説明します。まず、L型です。4つのL（Low）が特徴です。肺内の含気は正常で、コンプライアンスも正常、肺循環障害のために低酸素血症を呈せず、そして肺水腫が生じていない、リ

クルートメントできる無気肺はない、こういうような状況がL型初期像です。進行しますと、4つのH（High）が特徴になります。肺水腫で含気が減少し、コンプライアンスも減少します。固い肺になるということです。シャント血流の増加による低酸素血症を呈します。肺水腫のために重症のARDS並みの肺重量になります。非常に重いということです。含気のない肺組織はリクルートが可能です。H型の場合は、固くて重い肺ということになります。

COVID肺炎の重症化に関してL型からH型に移行していくわけですが、肺炎そのものの病態・炎症の進行に伴って、肺血管透過性が亢進することに加えて、自発呼吸関連肺傷害の関与が示唆されています。自発呼吸によって肺そのものが傷害を受けるという考え方です。初期に低酸素性応答によって過換気となることで、肺傷害がさらに進行します。1回換気量が増大したり、呼吸回数が増回したりすることです。

L型、H型において、人工呼吸のやり方等が変わってきます。L型の場合はそれほど1回換気量を制限する必要はありませんが、換気量が多過ぎると肺傷害が起こるため、換気量を抑えるために鎮静薬や筋弛緩薬の使用を検討することになります。H型になると、1回換気量の制限は必須になります。固くて重い肺ですから、たくさんの換気量は入らなくなります。一般に治療抵抗性であり、場合によってはECMOが必要になります。このL型、H型両方に腹臥位療法が非常に有効であると言われております。

それでは、本日の内容の2番目、症例提示に移りたいと思っております。

当院におけるCOVID-19重症患者第1号の管理ということで、集中治療部の武田明子医師から報告があります。

武田（集中治療部）：それでは、症例を報告させていただきます。

症例は68歳の男性、身長170cm、体重84kg（BMI 29）と軽度の肥満があります。

既往歴に糖尿病、高血圧、高脂血症があり、それぞれ加療がされています。機会飲酒、17年前に禁煙済みです。

現病歴です。受診3日前より咽頭痛を認め、翌日には38°Cの発熱を認めたために受診されました。職場でCOVID-19患者との接触歴があり、胸部CTで肺炎像があったためにCOVID-19肺炎を疑い、

PCR検査後に入院となっています。入院時は、呼吸困難感はなく、血圧は154/88 mmHg、脈拍は99回/分、SpO<sub>2</sub>は92%と低下していました。呼吸回数は20回/分で、体温は39.9°Cでした。

入院時のレントゲン及びCTでは、両側下葉中心のすりガラス陰影を認めていました。検査所見では、AST、ALT、γGTP、LDH、CKなどの上昇を認めています。

入院時にPCR検体を採取し、検査結果が判明するまで陰圧室に入院管理となりました。SpO<sub>2</sub>の低下もあり、第1病日より酸素投与を開始されています。第2病日の夕方にPCR陽性と判明したため、本人同意の下、第3病日よりファビピラビルの投与とシクレソニドの吸入を開始しました。呼吸状態は第3病日より悪化を認め、酸素の投与量を増加させ対応していましたが、第4病日にSpO<sub>2</sub>90%以下、呼吸回数30回/分以上の頻呼吸となったため、人工呼吸管理が必要な状態だと主治医の先生方より判断され、病棟で気管挿管を施行し、ICU入室となりました。

ICU入室時の検査所見では、入院時と同様に肝機能障害とCKの上昇を認めています。

ICU入室時の胸部レントゲン写真です。両側肺野の浸潤影が前日に比べて強くなっているのが分かります（図1）。

ICU入室時のバイタルは、血圧72/40 mmHg、脈拍65回/分、SpO<sub>2</sub>92%、体温39.1°C、呼吸数19回/分でした。血液ガス分析では、P/F比は105.6であり、胸部レントゲン写真の所見と併せ考慮し、ARDSと判断しました。

ICU入室時のSOFAスコアは7点、APACHE IIは31点、SAPS IIスコアは73点であり、いずれも予測死亡率は高いものとなっていました。

第3病日(ICU入室前日夜)  
酸素9L/分 呼吸苦あり



第4病日(ICU入室時)  
FIO<sub>2</sub> 1.0 鎮静下

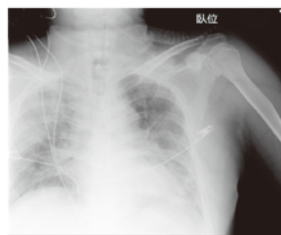


図1 ICU入室時と前日の胸部X-P  
両側肺野の浸潤影が前日に比べて増強

ICU入室後の経過です（図2）。人工呼吸管理に関しては、ARDSに準じPEEP 10 cmH<sub>2</sub>O以上、1回換気量4~8 ml/kg、最高気道内圧30 cmH<sub>2</sub>O以下で管理を行いました。薬剤に関しては、次のような管理を行っております。抗インフルエンザウイルス剤であるファビピラビルは投与の継続をしました。肝機能障害の進行により第16病日で中止となっています。吸入ステロイドのシクレソニドは、エアロゾルの観点より、ICU入室時より中止としました。メチルプレドニゾン1,000 mg/日のパルス療法を第4病日~第6病日の3日間行いました。その後、第7病日より水溶性プレドニン80 mg/日へ減量しています。その他は、ガンマグロブリン製剤やシベスタット、当時よりCOVID-19の病態に微小血栓の関与が指摘されており、第4病日よりナファモスタットの投与を開始しております。

ICU入室後、CRPは低下を認めましたが、第11病日より再び上昇傾向となりました。高サイトカイン血症が背景にあると考え、サイトカインストームに対してPMX-DHP（ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法）を行い、その後、CHDF（持続血液濾過透析）を開始しております。

ステロイドパルス終了後、酸素化はP/F比で215.7まで改善しましたが、ステロイドを維持量へ減量した後は再び悪化傾向となりました。PEEPを増加することで対応していきましたが、咳嗽反射が強く、胸部レントゲンで縦隔気腫や皮下気腫が出現し、拡大傾向を認めました。このため、人工呼吸器管理のみの治療は困難と判断し、第12病日、ICU入室9日目にVV-ECMO（体外式膜型人工肺）の導入を決定しました。

右内頸静脈より送血管、右大腿静脈より脱血管を挿入、管理目標をヘモグロビン12 g/dl、乳酸値4 mmol/L以下、DO<sub>2</sub>800 ml/分、尿量2 ml/kg/時間以上として、回転数やフローの調整、輸血などを行っています。第23病日、ECMO開始12日頃よりプラズマリークが認められ、人工肺の交換予定となりました。第26病日よりECMOのウィーニングを開始し、離脱を試みたところ、そのまま酸素化の悪化を認めず、離脱となっております。

ECMO離脱後は人工呼吸器設定をASV mode、PEEPは8 cmH<sub>2</sub>Oとしたところ、1回換気量は700 ml前後、呼吸回数も18~20回と安定して、P/F比は徐々に改善を認めましたが、PaCO<sub>2</sub>は60~

80 mmHg と高 CO<sub>2</sub> 血症が持続しました。PaCO<sub>2</sub> は 33 病日より徐々に低下傾向となり、第 33 病日、第 34 病日の PCR 検査で 2 回連続の陰性を確認した後、第 37 病日に気管切開を行いました。腎機能障害の遷延のため、CHDF の離脱には時間を要し、第 44 病日に終了となっています。第 37 病日に撮影した胸部 CT では、肺野の線維化が入院時と比較し増強、拡大していました。第 40 病日よりリハビリは開始となりました。短時間の座位などは可能となりましたが、呼吸筋疲労が強く、人工呼吸器からの離脱は ICU 在室中にはできませんでした。第 52 病日、第 53 病日の PCR 検査で、2 回連続の陰性を確認した後、第 54 病日、人工呼吸器装着のまま一般病棟転床となっております。

ICU 退室後の経過は、転床後もリハビリを継続し、第 81 病日に人工呼吸器離脱、第 108 病日に気管切開を閉鎖し、第 150 病日に独歩で自宅退院となっております。

柳田：以上が臨床経過でした。

実際には、ECMO を回し始めたのが少し遅れました。本当は、人工呼吸管理を開始して 7 日目、8 日目でどうしようか迷いました。最終的に、縦隔気腫、気胸が生じ圧をかけることができなくなってきたために、ECMO を回さざるを得なかったという事例でした。この患者さんは完全に回復されて、今は普通に働いていらっしゃいます。

これから第 6 波が来ると考えられているわけですが、どの程度の重症化率で起こってくるのか分からないような状況にあります。現在中等症から重症者の治療について、青柴教授からご教授いただきました

と思います。コロナ患者さんに対するステロイドの全身投与に関しては議論が分かれています。すべきでないとする報告や、ステロイド投与群が非投与群より死亡率が低かったなどという報告もあります。ステロイドの全身投与がサイトカインストームなどの炎症に伴う肺傷害を抑制する効果が期待できるのですが、ウイルス排泄の遅延や二次性の感染症、長期投与による合併症などの問題も指摘されています。ステロイドによるウイルスに対する免疫抑制に対しては、抗ウイルス薬を併用し、改善を認めた報告もあります。本症例では、シクレソニド、ファビピラビルを使用していました。ステロイドのパルス療法の是非についてもコメントいただけたらと思います。では、青柴先生、お願いします。

青柴（呼吸器内科）：それでは、ご説明させていただきます。

これは、COVID-19 の患者さんに対する重症度別のマネジメントをまとめたスライド（図 3）です。

一番上段には患者さんの重症度が書いてあります。肺炎がなければ軽症、肺炎があれば中等症になりますが、酸素が不要な肺炎患者さんは中等症 I、酸素が必要な患者さんは中等症 II になります。さらに人工呼吸器が必要になると重症に分類されます。

それぞれの重症度に応じて、使用が推奨される薬剤が記されています。抗ウイルス薬としてはレムデシビルが代表的な薬剤ですが、中等症 I からの使用が推奨されています。中和抗体薬は軽症～中等症 I に使用されます。また免疫抑制薬としては、ステロ

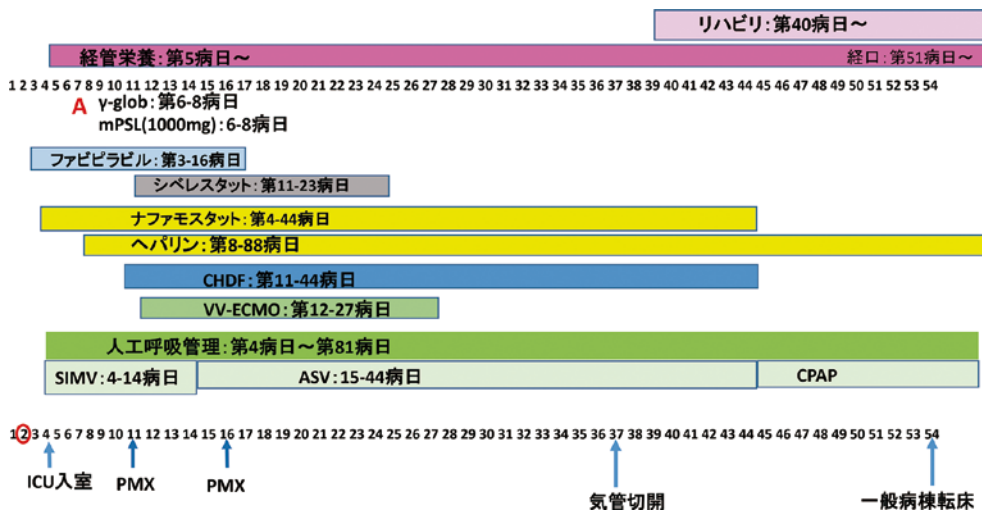


図 2 本症例の ICU 入室後経過

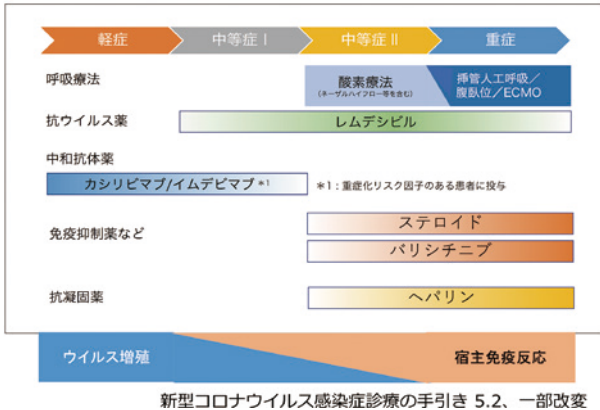


図3 重症度別マネジメントのまとめ

イドやバリシチニブが使われます。さらに抗凝固薬としてはヘパリンが使用されます。これらの薬剤のなかで現在の治療薬の中心はステロイドですが、柳田先生からご指摘いただいたように、ステロイドの有効性及び適応については様々な議論があります。

そこで、COVID-19に対するステロイドの有効性及び適応についてまとめてみようと思います。まずステロイドはCOVID-19に本当に効くのか、という疑問について答えてみたいと思います。

COVID-19の流行が始まった当初には、呼吸器内科や感染症科の専門医の多くはステロイドの有効性については懐疑的だったと思います。ウイルス感染症に対してステロイドを使えば、ウイルス感染そのものが悪化してしまうのではないかと懸念したわけです。事実、COVID-19の患者さんにステロイドを使いますと、ウイルスのクリアランス、すなわちウイルスが体内から消失するまでの期間が約3日間延びてしまうということが報告されています。また、歴史的に見ても、これまで人類が経験したウイルス肺炎、例えばインフルエンザ肺炎、SARS、MERSなどに対しては、いずれもステロイドの有効性を示すデータは得られませんでした。しかしながら、現在では、適切な症例を選べばCOVID-19にステロイドは有効と考えられています。

COVID-19に対するステロイドの有効性を示した大規模な臨床試験がRECOVERY試験です(図4)。

これは6,425人という多くのCOVID-19の患者さんが参加したイギリスのランダム化比較試験(RCT)ですが、その結果がThe New England Journal of Medicineに掲載されました。このスライドは28日後の死亡率を示したものです。COVID-19の患者さんを2群に分け、1群はステロイド、具体的にはデ

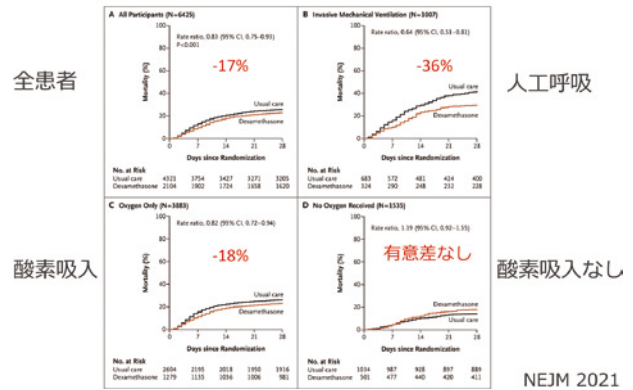


図4 RECOVERY試験 (n=6,425)

キサメサゾン(デキサメサゾン)を1日6mg、10日間まで使うグループ、もう1群はプラセボを使用するグループとしました。デキサメサゾン量で6mgということ、プレドニゾロンでは40mgぐらいに換算される中等量のステロイド量になります。その結果、デキサメサゾンの使用群では、プラセボ群に比べて28日後の死亡率が17%減少したことが明らかになりました。患者さんの重症度別にステロイドの治療効果をみますと、酸素を吸入していた患者さん、つまり中等症IIの患者さんにおいては、デキサメサゾン使用群ではプラセボ群に比べて死亡率が18%減少していました。さらに、ICUに入室した、つまり人工呼吸器が必要であった重症の患者さんに限りますと、死亡率の減少効果は36%でした。ところが、右下の図のように、酸素を必要としなかった軽症や中等症Iまでの患者さんにデキサメサゾンを使っても死亡率の改善効果は認められません。有意差はありませんが、むしろデキサメサゾン群のほうがプラセボ群に比べて死亡率が上がっているようにも見えます。このRECOVERY試験からは、酸素吸入や人工呼吸器を必要とする中等症IIから重症の患者さんにはステロイドが有効であったが、肺炎を起こしていない軽症例や酸素吸入を要しない中等症Iの患者さんにはステロイドの有効性が認められないことが結論されました。

その後、RECOVERY試験を含む複数のRCTをまとめたメタ解析の成績が報告されています。先ほどのRECOVERY試験では酸素吸入の必要がないCOVID-19の患者さんにステロイドを使っても有効性が認められないという結果でしたが、その後のメタ解析の成績では酸素吸入の必要がない患者さんにステロイドを使うとむしろ悪化するということが指

摘されています。

このスライド（図5）は酸素吸入の必要がない COVID-19 の患者さんに対するステロイド効果を検討したメタ解析の成績です。上の2つの図において、左側の棒グラフはステロイド使用群、右側の棒グラフはステロイド未使用群を示します。棒グラフの赤で塗りつぶしたところは、重症化率と死亡率を示しています。酸素吸入を必要としない COVID-19 の患者さんにステロイドを使った場合の重症化率は10%であったのに対し、ステロイドを使わなかった場合の重症化率は1.8%にとどまりました。つまり酸素吸入の必要がない COVID-19 の患者さんにステロイドを使うと重症化率が6倍上昇したことになります。同様に死亡率も35%増えました。つまり酸素吸入の必要がない COVID-19 の患者さんにステロイドを使った場合には、重症化のリスクが上がり、死亡率も上昇するということがわかります。さらに酸素吸入の必要がない患者さんにステロイドを使用した場合には、発熱期間が約1日延長し、体内からウイルスがクリアランスされる期間も約3日延びていました。また入院期間も5日間延長しています。したがって酸素吸入の必要がない COVID-19 の患者さんには、ステロイドは使うべきではないということが結論です。

このようなデータから、現時点でのガイドラインでは、酸素投与を必要としない患者さんにはステロイドを投与しないことが強く推奨されています。一方、酸素投与や人工呼吸器、集中管理を必要とする患者さんにはステロイドの使用が強く推奨されています。

ただし、ここまでのデータはデキサメサゾン 6 mg という比較的少ない量のステロイドを使用し

た成績です。大量のステロイド、つまりステロイドパルス療法の成績につきましては後ほどお話しします。

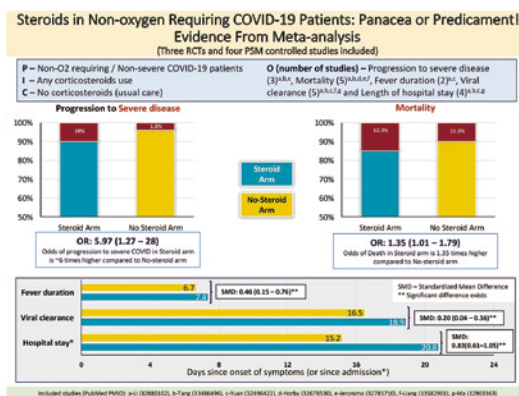
次に、COVID-19 に対するステロイドはいつから始めればいいのかという疑問についてお答えしたいと思います。上述のごとく、軽症へのステロイド使用は適切でないことが示唆されているので、余程の重症例でない限り早期からステロイドの使用もまた控えた方が良く考えられます。

ウイルスが侵入して免疫反応が誘導されると発熱などの症状が出現します。しかし多くの患者さんは正常な免疫反応により1週間から10日ぐらいの経過でウイルスは体内から消失し治癒に至りますが、20%ぐらいの患者さん肺炎を発症し、5%ぐらいの患者さんが重症化してしまいます。重症化の原因は過剰な免疫反応、いわゆるサイトカインストームによるものと考えられています。この正常な免疫反応から過剰な免疫反応に移行するクリティカルな時期が、発症から7日～8日ぐらいと言われています。したがってステロイドは過剰な免疫反応を抑制することにより有効性を発揮するわけですが、より早期に使用すると正常な免疫反応も抑制されてしまうことが懸念されます。

千葉大学の研究グループの後ろ向きの観察研究では、抗ウイルス薬を使う前にステロイドを始めてしまうと、COVID-19 が悪化してしまうということが示されています。ステロイドを先行したグループでは抗ウイルス薬を先行したグループに比べてICU入室率、挿管率、ECMO使用率のいずれもが悪化しています。つまりステロイドは早期には、おそらく発症から7日間ぐらいまでは、使わないほうがいいのだろーと思われま。またその時期に病状が悪化してステロイドが必要になったとしても抗ウイルス薬の併用が必要です。

デキサメサゾン 6 mg、10日間というのが現在のステロイドの標準使用法ですが、実臨床においては大量のステロイドを使用するパルス療法も行われています。標準量のステロイドでは、患者さんの病態改善には不足しているのではないかと考えられ、標準量を使用しても病状が悪化する場合には、ステロイドパルス療法が行われます。

COVID-19 に対するステロイドパルス療法の有効性については十分なエビデンスはありませんが、データを二つ紹介したいと思います。



Sahu AK et al. QJM 2021

図5 酸素吸入の必要がない COVID-19 へのステロイド

まず COVID-19 にステロイドパルス療法が有効かどうかを検討したイランの研究を紹介します。

通常ステロイドパルス療法では、メチルプレドニゾロンを1日1g、3日間点滴しますが、この研究ではメチルプレドニゾロンの使用量は250mgと少なめで、患者数も68人と少数です。しかしメチルプレドニゾロン使用群ではステロイド非使用群に比べて生存率が改善していました。

ステロイドパルス療法とデキサメサゾンの標準量治療との間に効果の差があるかを知りたいところですが、ランダム化比較試験の成績はまだ公表されておりません。コロンビアの一施設で行われた観察研究の成績では2020年9月に院内の治療方針が代わり、それまでデキサメサゾン標準量を使用していたのが、メチルプレドニゾロンに変更されました。メチルプレドニゾロン量としては250~500mgと少なめですが、メチルプレドニゾロンに治療方針を変更した時期の方が改善までの期間が短縮していました。しかし残念ながら RCT ではありませんので、十分に質の高いエビデンスとは言えません。

したがって COVID-19 に対するステロイドパルス療法の適応について、現在のガイドラインの記載では、「酸素投与、入院加療を必要とする中等症患者並びに人工呼吸管理で集中加療を必要とする重症患者のステロイドパルス療法については、現時点では推奨を提示しない」となっています。

しかし実際の臨床では、ステロイドの投与量が不足しているのではないかと考えられ、デキサメサゾンの標準量を使用しても病態が悪化する場合にはパルス療法が行われています。

では、最後にステロイドの使用期間について少しコメントをしたいと思います。現在では10日間というのが一つの使用期間の目安となっていますが、今回の症例のように、長期間使用せざるを得ない場合もあります。長期使用になる理由の一つは、病態が安定せず、ステロイドをなかなか中止できないケースがあることです。またステロイドパルス療法が行われた場合には、後療法が必要になりますので短期にステロイドを中止することは困難です。さらに肺傷害後の線維化を抑制する目的で積極的にステロイドを長期間使用することもあります。ただし COVID-19 による肺の線維化がステロイドで抑制できるかどうかについては分かっていません。

ステロイドの使用期間については適切な答えは得

られていません。ステロイドの長期使用はなるべく避けたいところですが、実際にはそういかないことも多く難しい決断を迫られます。COVID-19 におけるステロイドの長期使用の問題としては、特に真菌感染症や血栓症が重要ですがこれについては後ほどお話があります。

私のお話をまとめさせていただきます。

まず、COVID-19 に対してステロイドは効くかという質問にはイエスと答えたいと思います。ただし酸素を必要としない患者にはステロイドが無効あるいは有害な可能性があるということに留意しなければなりません。

いつからステロイドを使えばいいかという質問には、発症から1週間ぐらいいればステロイドの使用は避けた方がいいと思います。ただし実際には抗ウイルス薬と併用した上で早期から使用せざるを得ないこともあります。

ステロイドパルス療法については十分なエビデンスがなく明確な答えができませんが、パルス療法を行わざるを得ない患者さんが多いことも事実です。ステロイドをいつまで使えばいいかについても明確な答えがないのが現状です。

柳田：青柴先生、ありがとうございました。

ステロイドは非常にいい薬だと思うのですが、投与の仕方は非常に難しいということで、呼吸器内科の先生によくお話を伺いながら我々集中治療部の医師も一緒に治療をしているというのが現状です。

次に、今、青柴先生のほうからお話がありましたけれども、凝固系のお話を少ししたいと思います。

この症例も4日目からナファモスタットの投与を開始しています。この事例は去年の4月ぐらいのものですので、この頃、ナファモスタットが予後を改善するのではないかという話も出ていたことも事実です。第12病日に FDP の上昇を認めたためにヘパリンナトリウムの投与も開始しています。投与期間中、FDP 値と血小板の推移を書いています。血小板が一時的に下がったり、FDP が2~3回ピークを迎えたり、いろいろなことが起こったということです。

凝固系障害、そして抗凝固剤の投与に関して、落合先生のほうからコメントをいただきたいと思えます。

落合（循環器内科）：重症 COVID-19 の患者に対して抗凝固療法の使用並びに開始時期に関して議論

されておりますが、文献を交えて発表させていただきます。

ご指摘がありましたように、COVID-19では凝固系の亢進が認められており、深部静脈血栓症や肺塞栓症のような肺葉中枢性の問題ではなく、広範な末梢性の塞栓として出現することが考えられております。このような塞栓症に対し、抗凝固薬をどのように、どの時期に使用するかが様々な文献によって議論されております。

2つ文献を紹介させていただきます。

初めに、アメリカにて施行されました2020年3月1日から5月30日までに入院されたCOVID-19の患者さん3,625人に対し、入院最初の48時間以内に割り付けられた抗凝固薬によって死亡率を見ていった研究です。この研究では、抗凝固薬はEnoxaparinとApixaban、DOAC（直接経口抗凝固薬）が使用されました。結果だけになってしま大変申し訳ありませんが、Apixaban及びEnoxaparinの予防的投与は、抗凝固薬を使用していない群と比較して、全て有意に死亡率を低下させております。

2つ目の文献です。同様に、2020年3月1日から4月30日にニューヨークの5つの病院に入院したCOVID-19陽性の18歳以上の4,389人の患者さんに対して抗凝固薬の使用の有無に関しての死亡率の関係に関する論文です。いずれも治療的または予防的に抗凝固薬を使用した群のほうが有意に死亡率を低下させているという結果になっております。ちなみに予防的投与分と治療的投与分に関しては、有意に差は出ておりませんでした。

この2つの研究が示しているように、COVID-19の患者様に対して、出血等で施行できない場合を除いては、予防的または治療的意味合いにおいて抗凝固薬を早期に導入されるべきと考えます。

抗凝固薬の選択に関しては、DOACまたはヘパリン等の選択になると思うのですが、先ほど示したのは両方ともアメリカの研究になりますが、日本においては保険の適用からDOACを全て導入するのはなかなか難しいため、ヘパリンが使われているのが現状です。

以上のように、COVID-19に対しての長期の抗凝固薬の使用に関しては、長期臥床に伴う深部静脈血栓症に対してという意味合いももちろんありますが、最初のスライドにも示されておりますとおり、末梢塞栓に対しての使用によっての肺保護の意味合

いが強いのではないかと考えられているという現状であります。

柳田：ありがとうございました。

抗凝固薬の使用開始に関しては、中等症レベルからという話もあるのですが、実際はもっと早くから開始したほうがいいのかというような印象もあります

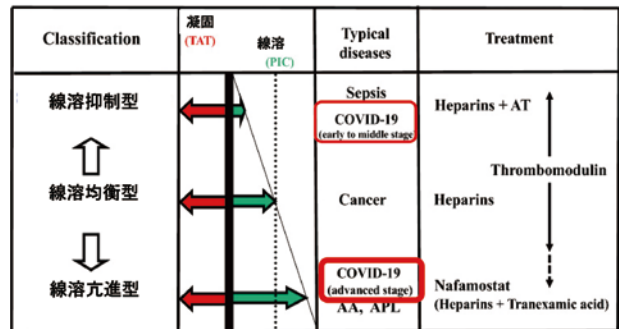
COVID-19の凝固系の特徴が昨今言われておりますので、少し触れておきます。

血小板の低下はあまり多くなく、PT-INRやAPTTはほぼ正常な例が多い。AT活性の低下も少なく、PAI-1が上昇する例も少ないようです。TATとFDP、D-ダイマー、PICが上昇する例が多くて、凝固とともに線溶の亢進が見られるというようなことが言われております。

COVID-19の重症度別凝固線溶パターンです（図6）。通常、Sepsisは線溶抑制型のDICを起こします。APL等の骨髄性白血病等は、線溶亢進型のDICになると言われています。COVID-19の場合、軽症の場合はSepsisと同じように線溶抑制型を示しているが、重症になるにつれて線溶亢進型になっていくと言われております。線溶抑制型から線溶亢進型に変わることによって非常に出血しやすくなっていくわけで、重症化したECMO症例で、出血性合併症で救命できない症例も散見されます。

次に、先ほど青柴先生のお話にもありましたように、ステロイドを結構使うものですから、真菌感染症が問題になってきます。実際に、コロナの患者は長期間に人工呼吸器管理が及ぶことが多く、二次感染が問題になります。真菌感染症に関して、沼尻先生のほうから報告をいただきます。

沼尻（卒後臨床研修センター）：COVID-19と真菌感染症について発表させていただきます。



Hidesaku Asakura. Int J Hematol. 2020 Nov 7 : 1-5

図6 COVID-19の重症度別凝固線溶パターン



COVID-19に合併する真菌感染症として、ムコールやカンジダはインドで問題になっているのが有名です。今回は欧米で注目されていて報告の多い肺アスペルギルス症について発表させていただきます。

皆様ご存じのように、通常の侵襲性肺アスペルギルス症（IPA）は、好中球減少を伴う血液疾患患者や高用量ステロイド投与患者に発症することが多く見られます。

侵襲性の肺アスペルギルス症は、基礎疾患に応じた診断基準が幾つかあります。IAPA（Influenza associated pulmonary aspergillosis）には診断基準がありますが、CAPA（COVID-19 associated pulmonary aspergillosis）、COVID-19に関連する肺アスペルギルス症では、確立した診断基準というものがありません。CAPAの診断に関して、ドイツのケラーらが報告をしているのですけれども、もしかしたら今後、このCriteriaに統一されるかもしれません。

2021年4月に報告された、全世界で発症したCOVID-19患者を対象にした報告を紹介します。先ほども紹介したケラーらから発表された診断基準を使用して、それでも分類できなかったものは従来の診断基準に従って診断を行い、最終的に186例がCAPA、COVID-19に関連した肺アスペルギルス症と診断されました。

結果として、CAPAと診断された186人のうち182人がICUに入室しており、175人が人工呼吸器管理となりました。このことから、やはり重症者がCAPAを合併する傾向にあることが分かります。

基礎疾患として、慢性心不全、腎不全、糖尿病、肥満、慢性肺疾患が多かったです。通常IPAでリスクとして言われている血液疾患や好中球減少は上位ではありませんでした。治療薬としては、抗真菌薬のミコナゾールが半数以上を占めています。

CAPA 186人のうち52.2%である97人が死亡し、そのうち89人が6週間以内に亡くなっています。これはインフルエンザウイルス関連の肺アスペルギルス症と同様の数値のようですが、通常の血液疾患に合併する肺アスペルギルス症の死亡率と比較すると、20%近く高くなっています。今回、CAPAが死因とされたのは計32人で、CAPAと診断された全症例の17.2%、また、その中で死亡した症例の33%に当たります。

ここで、当院で経験したCAPAの症例を報告させていただきます。今回のメインの症例とは別の症

例になります。

症例は62歳の男性で、既往に末期腎不全があり、週3回血液透析をされていました。重症のCOVID-19として当院で人工呼吸器管理、薬物療法、持続腎代替療法、腹臥位療法を行っていました。治療により経過は良好であり、発症13日目に気管切開術を行い、その後はリハビリを進めていたのですが、発症20日目に突然意識障害、酸素化の低下、血圧低下を認めました。その際採取した喀痰培養から *Aspergillus fumigatus* が検出され、また、気管支肺洗浄液では Grocott 染色で分枝状の菌糸を認めました。β-D グルカンは300以上と強陽性で、血清アスペルギルス抗原も陽性でした。

急変時に行った気管支鏡の所見（図7）では、左の写真のように、多発する潰瘍や結節が複数の気管支に認められ、また、右の写真のように、一部の気管支には白色の偽膜の形成を認めました。

胸部のCT画像（図8）では、両側の上葉主体に空洞性の病変が多発し、また、周囲のすりガラス影も認めました。

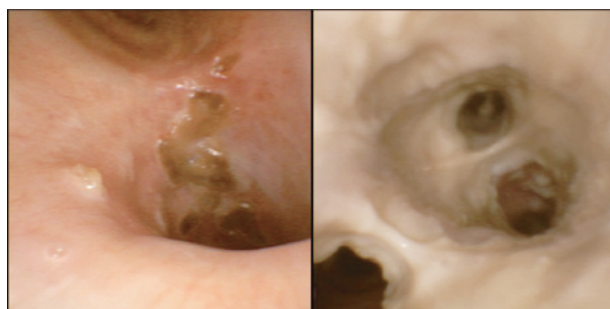


図7 気管支鏡所見  
多発する潰瘍や結節が複数の気管支で認められ、右の写真のように一部の気管支には白色の偽膜が形成されていた。

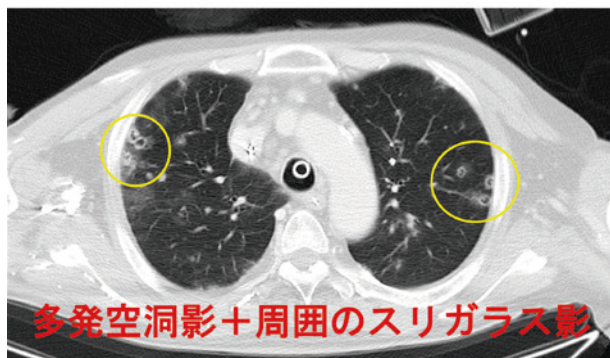


図8 胸部CT像  
両側上葉主体に空洞性病変が多発し、また周囲のスリガラス影を認めた。

CAPA を疑い、アムビゾームを開始したところ酸素化、血圧ともに上昇を認め、意識レベルも改善傾向となりました。しかし、発症 26 日目の明け方に肺胞出血を呈し、救命することはできませんでした。

基礎疾患や合併症、慢性心不全、腎不全、糖尿病、肥満、慢性肺疾患等がある患者に CAPA は起こりやすく、CAPA が起こると COVID-19 患者の予後が悪くなります。

柳田：COVID-19 と真菌感染症ということでお話をいただきました。

コロナの重症患者さんを治療するに当たって、我々がやっていることを少し述べていきたいと思えます。

まず、血液浄化療法です。CHDF は、循環動態の不安定な重症患者の腎補助療法やうっ血性心不全などの体液過剰に対する治療法として、肝不全に対する肝性昏睡物質の持続的除去に有効で、肝補助療法としても用いられています。膜を変えればいろいろなことができ、サイトカインの除去ということも可能と言われております。COVID-19 に関する血液浄化療法に関しては、多臓器不全が進行する前の初期段階において、急性血液浄化療法を考慮すべき症例もあると考えられると新型コロナウイルス感染症診療の手引きには書かれています。当院は、ECMO 症例はもちろん、人工呼吸管理を行う患者さんの場合、先ほどの肺障害の L 型から H 型になったときのことを思い出していただければと思うのですが、肺水腫状態になるわけですから、非常に水分管理が重要になります。肺を考えると、ある程度ドライサイドに管理をしなければいけないので、そのための水分管理ということで、この CHDF は非常に有用なツールということになります。当院は、人工呼吸管理を行っている COVID-19 患者さん全てにこの CHDF を行っております。

人工呼吸管理のポイントは、肺生理学的な観点から個々の病態に応じた呼吸管理を行うということだと思います。原則として、ARDS network の低容量換気戦略を用います。発表の中で何回かあったと思いますが、1 回換気量は 6~8 ml/kg として、吸気時間は 1 秒未満と短くして、呼吸回数を少し増やす。PaCO<sub>2</sub> の高値はある程度許容する。Permissive hypercapnea ということになっております。

肺傷害の原因となるため、人工呼吸開始から 48 時間は筋弛緩薬を併用した深い鎮静を積極的に行う

ように推奨されています。

鎮痛・鎮静管理においては、単独薬剤による高用量投与ではなく、鎮痛のための麻薬等、複数の鎮静薬を併用しようという話が出ております。

腹臥位療法は、重症 COVID 患者さんの多くで著効すると言われていて、当院でも同様にしています。P/F 比が 150 以下の場合は腹臥位療法を行います。体位変換の方法としては、パンケーキメソッドというものがあるのですが、患者を上、下のシートでくるみ転がす手法で約 16~17 時間の腹臥位を行って元に戻すという作業をしています。コロナの患者さんの場合、肥満の方が多いので、1 人の患者さんを腹臥位にするのに大体 6 名~7 名のスタッフが必要になります。

最後に、ECMO の話をします。体外式膜型人工肺で、肺機能を代行する装置です。

茨城県内のコロナ重症患者受入れは 9 施設あります。7 つの救命救急センターと 5 つの集中治療専門医研修施設、この 9 施設のうち 6 施設で 8 台の ECMO 管理が可能です。当院もその中の 1 施設です。

ECMO の導入基準はいろいろあるのですが、一応、PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O 以上で、なおかつ P/F 比が 100 以下、そして進行性に呼吸状態が悪化する場合と定めています。加えまして通常勤務帯であること。血管確保が困難でないこと、抗凝固不可でないこと。当初は 65 歳以下とっていたのですが、現在は上限 70 歳台ぐらいというような形で考えております。肺の可逆性の観点から、人工呼吸管理期間 7 日以内と考えています。ARDS の場合は、7 日以上になりますと肺の線維化が進んでくると言われております。そういうことで可逆的な肺の状態のうちに ECMO を導入するという意味で 7 日以内と考えております。ただ、限りある資源で ECMO を受容できる患者さんの数が限られていますので、パンデミックな状態になった場合は不応基準を厳格にしなければならぬと考えています。

日本の ECMO ネットのデータを少し出したと思います。

10 月 23 日現在、ECMO 離脱患者 711 例、死亡 355 例、ECMO 実施中が 76 例ということになります。ECMO の年齢分布ですが、70 代、80 代でも ECMO を回している施設があることがわかります。基本は 50 代、60 代ということでしょうか。肥満度の分布を見てみますと、BMI 25 以上が多く、30 以上、35

以上、40以上という肥満の方もいらっしゃいます。BMI 25というのは、身長170 cmですと大体72 kg、160 cmだと64 kgです。170 cm、88 kgだと、BMI 30以上になってしまいます。BMIを思うときは、こんな数値を思い浮かべるといいかもしれません。

週ごとのECMOと人工呼吸器の開始数は、2020年11月以降、人工呼吸が必要な患者さんの10人に1人がECMOを装着していることになります。男女比は、男性は女性の約4倍という数値が残っています。

月ごとのECMOの開始数と開始平均年齢は、2021年8月に入って平均年齢は50歳と低下してきます。ワクチン接種による重症化高齢者の減少と、デルタ株による影響などが考えられています。

第1波から第5波までの重症者の救命率の変化は、大体74%~80%の救命率になっています。ただ、第4波以降は若年者の重症化が目立っています。徐々に減少していた人工呼吸器からECMOへの移行ですが、第1波は22.9%、第2波で11.1%、第3波で8.6%というように、人工呼吸器からECMOへの移行率の推移は減少してきたのですが、第5波では16.7%と上昇に転じてしまいました。その原因については分かっていません。デルタ株による重症化の影響もあるのかもしれない。

現在までをまとめます。これまでの日本全体の新型コロナウイルスの感染症患者数の死亡率は、1.0%です。直近2か月の日本全土の死亡率は、0.29%とされています。ECMOネットによると、ECMOの稼働状況に鑑みまして、これまでECMOの救命率は67%、第5波の救命率は80%です。これまでの人工呼吸器の救命率は79%、第5波の直近2か月の人工呼吸の救命率は85%ということになっています。

当ICUでは、経皮的気管切開を選択しています。人工呼吸を行った30例中、17例、57%に気管切開を行っています。コロナの患者さんの状態がよくなってきて、最終的に問題となるのは喀痰の多さです。これをいかに排出させるかが一番の問題になるので経皮的気管切開を迷わず行っております。

まとめます。COVID-19の典型的な経過は一番初めにお話ししました。治療の考え方ですが(図3)、重症度が上がっていくに従って、初めの軽症の頃は

ウイルス増殖期ですが、宿主の免疫反応も始まってきます。重症になりますと、ウイルスの増殖よりも宿主の免疫反応が強くなってきます。ですから、ウイルスが増殖する時期は抗ウイルス薬を、宿主免疫反応が強くなってきた時期は過剰な免疫反応を抑制する抗炎症薬が中心になるというように考えられると思います。つまり、ウイルス増殖期には中和抗体、そして抗ウイルス薬を開始して、宿主免疫が徐々に強くなっていったところで免疫抑制剤のステロイドとか、バリシチニブを使うということです。

抗凝固薬のヘパリンに関しては、当院としては少し前から始めていると思います。

重症度別の凝固線溶パターンというものを考えなければいけません(図6)。軽症例では、線溶抑制型のパターンを示しますが、重症になるに従って線溶亢進型になってきます。ですから、この辺のことを考えて、抗凝固薬も変えていく必要があるのかもしれない。逆に、非常に出血しやすい状況になってきますので、合併症にも注意が必要になるということです。

重症肺炎もどの段階でL型からH形に変わっているのか、この辺の見極めが大切になってくると思います。

Take Home Messages です。

COVID-19重症患者の治療は、病期を考慮して進めます。呼吸不全はL型からH型に移行しているのか、ECMOの導入時期と適応と様々なタイミングを考慮しなければなりません。

ウイルス増殖期を過ぎ、宿主免疫反応が中心になっている病期と認識します。

凝固亢進型から線溶亢進型へ移行しているのか。出血のリスクを知るべきだと思います。

混合感染として真菌感染、特にアスペルギルスに注意が必要です。早期発見、場合によっては抗真菌薬の予防投与も必要と思っております。

今日は、重症コロナの管理に関してお話をしました。重症化する前にコロナにかからないのが大切です。気を緩めずにコロナ対策を継続していきましょう。

以上です。

(三輪 隆編集委員査読)