

旭川赤十字病院における新型コロナウイルス感染症に関する報告

須藤 悠太¹⁾ 本田 宏幸¹⁾ 佐藤 亮¹⁾ 臺 鮎香¹⁾

Key Word: COVID-19, サイトカインストーム, 腹臥位, クラスター

要約

新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease 2019以下COVID-19と略す)は2019年12月に中国河北省武漢で患者が確認され、瞬く間に世界中へと感染を拡大した。翌年1月には日本国内でも初の感染者が確認され、2月末には北海道でいち早く緊急事態宣言が発令された。当院では2020年3月に陽性患者が入院となり、その後も多くの患者の治療にあたった。COVID-19重症例では経過や画像所見は特異であり、凝固系に大きな異常を来すことも分かっている。また2020年11月に旭川市内の2つの病院で大規模なクラスターが発生し、連日メディアで報道され、一時的に旭川は「医療崩壊」になったと言っても過言ではない状況となった。最前線でCOVID-19の治療を行い、クラスターが起こった病院からの患者を引き受けることで貴重な経験を行うことが出来た。それと同時に多くの問題点も感じた。それらを踏まえ、当院で経験したCOVID-19の重症例2例の報告と、旭川市内で起きた2病院のクラスターに関して報告する。

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) broke out in Wuhan, Hebei Province, China in December 2019 and has since spread extensively worldwide. The first case of infection was confirmed in Japan in January 2020, and Hokkaido immediately declared a state of emergency at the end of February 2020. In March 2020, our hospital began admitting patients who tested positive for COVID-19, and since then, several patients have also undergone treatment. Severe cases of COVID-19 have a specific clinical course and pathognomonic imaging findings. The disease has been proven to cause major abnormalities in the coagulation system. In

November 2020, the city of Asahikawa had COVID-19 outbreaks at two major hospitals and were reported in the media every day. Thus, the city temporarily experienced a collapse of the medical care system. Allowing frontline workers to treat patients and accepting patients from other hospitals hit by cluster infections, the staff has acquired invaluable experience. Simultaneously, we have also identified numerous issues. Based on the above, we report our hospital's experience with two severe cases of COVID-19 as well as with clusters of infections occurring at two hospitals in Asahikawa City.

1. 症例 1

症例: 年齢性別非公表

主訴: 呼吸困難

既往歴: 2型糖尿病, C型肝炎, 高血圧

家族歴: 特記事項なし

生活歴: 喫煙歴不明

海外渡航歴: なし

現病歴: 糖尿病とC型肝炎で北見市内の内科に通院中。2020年2月X日に発熱と倦怠感が出現し、X+5日に呼吸苦が出現したため、前医救急外来に搬送となった。低酸素血症があり、胸部単純CTで両肺に非区域性に多発するすりガラス影を認めた。喀痰でのPolymerase chain reaction (PCR)検査でCOVID-19陽性となり、即日入院となった。入院後から呼吸状態が急激に悪化したことから、X+7日に挿管されICU入室となった。リトナビル/ロピナビルの投与が行われたが、酸素化の改善はなく、肝機能障害や腎機能障害も合併し、体外式膜型人工肺(ECMO)での管理も必要となってくる可能性があったため、3月Y日に当院へ搬送となり、即日呼吸器内科に入院となった。

旭川赤十字病院 呼吸器内科

Report on new coronavirus infection at Asahikawa Red Cross Hospital

Yuta SUDO¹⁾, Hiroyuki HONDA¹⁾, Ryo SATO¹⁾, Ayuka DAI¹⁾

Department of Respiratory medicine, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital

入院時現症:身長165cm,体重62kg,BMI22.8,体温37.9度,血圧102/60mmHg,経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)91%人工呼吸器管理 FiO₂ 0.40,両肺で捻髪音を聴取,眼球結膜の黄染あり。

血液検査(表1):総ビリルビン13.3mg/dL,CRP25.62mg/dL,Dダイマー 123.34 μg/mlと高値を示した。

リンパ球比率7.9%と低下を認める。

入院時胸部X線写真(図1):両肺びまん性にすりガラス影を認め,下肺野では一部濃度上昇域あり。両肋骨横隔膜角は鋭。

入院時胸腹部単純CT(図2a):両肺上中葉は外套領域優位にすりガラス影を非区域性に認める。小葉間隔壁の肥厚像あり。下葉にも同様の所見を認めるが,背側はconsolidationとなっており,一部air bronchogramあり。リンパ節の病的腫大なし。胸水なし。

頭部単純CT:左前頭葉に低吸収域を認め,脳梗塞の所見あり。

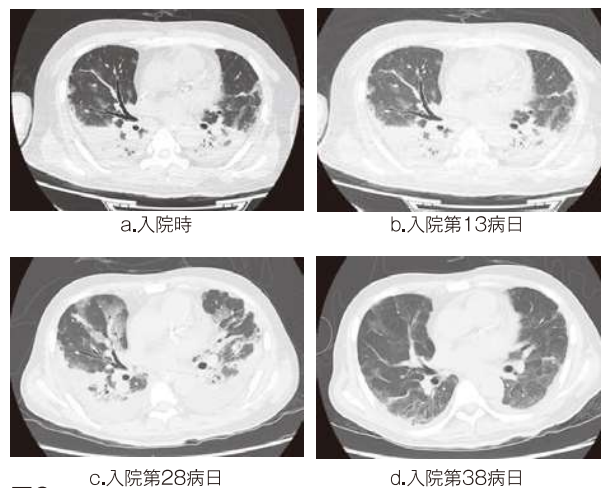


図2.

a~c.腹側にはすりガラス影が,背側ではconsolidationが目立つ。退院前のdでは病変の大部分は消退し,一部繊維化している個所のみが残存している。

表1. 入院時血液所見

血算		生化学	
WBC	11,420 /μl	TP	6.1 g/dl
Neu	85.3 %	Alb	1.3 g/dl
Lym	7.9 %	T-Bil	13.3 mg/dl
Mon	4.1 %	AST	48 IU/l
Eos	0.5 %	ALT	19 IU/l
Bas	0.3 %	ALP	558 IU/l
		LDH	507 IU/l
RBC	3.42 × 10 ⁶ /μl	CK	78 IU/l
Hb	10.8 g/dl	BUN	43.9 mg/dl
MCV	97.5 fL	Cre	3.06 mg/dl
MCH	31.5 pg	Na	131 mEq/l
Hct	33.3 %	K	4.2 mEq/l
Plt	96 × 10 ³ /μl	Cl	95 mEq/l
		Ca	7.9 mg/dl
		HbA1c	7.5 %
		CRP	25.62 mg/dl
		β-Dグルカン	4.6 pg/mL
		KL-6	479 U/ml
		PR3-ANCA	0.1 IU/ml
		MPO-ANCA	0 IU/ml
凝固			
PT-INR	1.4		
APTT	34.3 sec		
Dダイマー	123.3 μg/ml		
Fib	507 mg/dL		

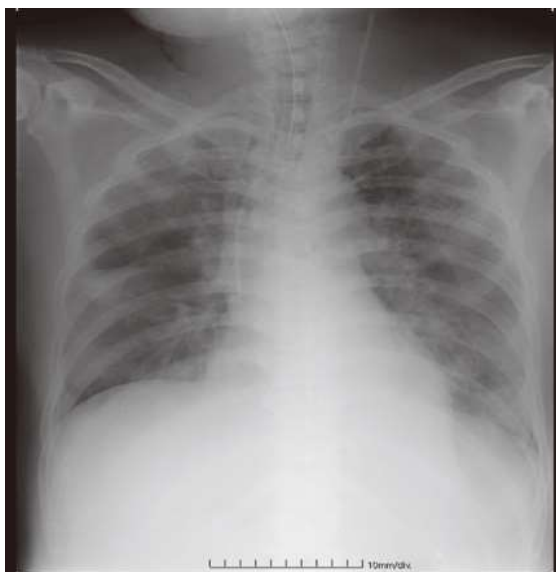


図1.入院時胸部X線写真

入院後経過:前医で人工呼吸器管理となっており,当院へ搬送後すぐにICUへ入室した。頭部単純CTで脳梗塞と脳出血の所見があり,凝固系も高度に異常を示していたことから,ECMOの使用はリスクが高いと判断し,導入を見送った。COVID-19に対して治療法は確立されておらず,当院での治療経験もないことから,治療は手探りな感もあった。入院第1病日から抗菌薬LVFXとTAZ/PIPCを併用し,ステロイドパルス療法も開始した。効果があるかは不明であったが,入院初期から腹臥位による体位変換も積極的に行っていた。リトナビル/ロピナビルによる薬剤性肝機能障害の出現があり,肝庇護薬を使用した。入院第13病日に虚血によると思われる肺炎を合併したことから,消化器内科にコンサルトし,オクトレオチドの投与が開始された。入院第7病日に撮像した胸部単純CTでは外套領域のすりガラス影は一部が残存しているものの,大部分が消退し索状影となり癒痕化していた。ステロイドの効果により酸素化は安定しFiO₂ 0.30-0.40で経過し,入院第25病日に抜管となった。抜管2日後に38度台の発熱が出現し,頻呼吸と酸素化が悪化した。胸部単純CTでは両肺に新たなすりガラス影が出現しており,COVID-19による器質化肺炎が疑われ,再挿管となった。ステロイドパルス療法の再開で酸素化は改善し,入院第31病日に抜管となった。脳梗塞の合併症があったものの,リハビリにより歩行が可能なレベルまでADLは改善した。経過良好であり,入院第40病日にリハビリ目的に前医に転院となった。

II. 症 例 2

症例:年齢性別非公表

主訴:発熱

既往歴:気管支喘息

家族歴:特記事項なし

生活歴:喫煙歴20本/日 20-40歳まで

海外渡航歴:なし

現病歴:2020年8月X日に悪寒と咽頭痛が出現した。発

熱もあったことから当院救急外来を受診し、COVID-19のLoop-mediated isothermal amplification(LAMP)法を行ったところ、陽性の結果となり、即日呼吸器内科に入院となった。

入院時現症:身長155cm, 体重66kg, BMI27.5, 体温37.4度, 血圧128/72mmHg, SpO2 90%(室内気), 呼吸音清, その他一般身体所見・神経学的所見に異常なし。

血液検査(表2):CRP 0.319 mg/dLと軽度上昇。リンパ球比率6.5%と低下を認める。Dダイマー 0.41と正常範囲であった。

入院時胸部X線写真(図3):明らかな異常所見なし。

入院時胸腹部単純CT(図4a):両肺に軽度の気腫性変化あり。右肺下葉S7～S10にわずかにすりガラス影を認める。腹部臓器に明らかな異常所見なし。

入院後経過:入院後の経過を図5に示す。入院時のSpO2 90%(室内気)と低値であったが、Dダイマーの上昇は認めず、胸部単純CTでは右下葉の一部にごく軽度のすりガラス影を指摘できるものの、活動性の高い肺炎像ではなく、抗ウイルス薬の投与は行わなかった。入院後からデキサメタゾン6mgの内服治療を開始した。酸素化が徐々に悪化したことから、入院第3病日に胸部単純CTを撮像した。入院時に活動性のある肺炎像は認めていなかったが、新たに両

肺の広範囲にすりガラス影が出現し、一部は繊維化・収縮していた。デキサメタゾンの投与のみでは病状のコントロールは難しいと判断し、ステロイドパルス療法とヘパリンの投与、さらにファビピラビルやIL-6抗体であるトシリズマブの投与も行った。しかし、酸素化の改善はなく、リザーバーマスク10L投与下でもSpO2 90%の呼吸状態と

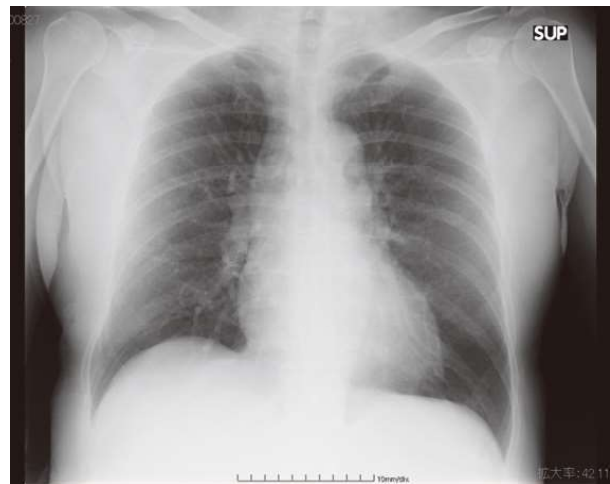


図3.入院時胸部X線写真

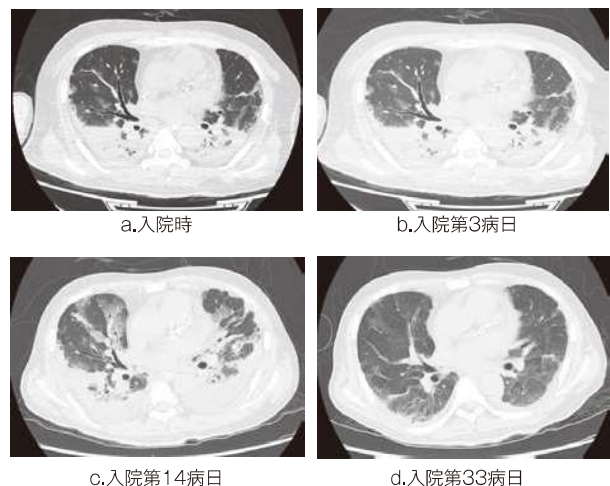


図4. 入院時は右S7にわずかにすりガラス影を認めるのみであるが、bではすりガラス影は拡大し、繊維化も生じている。cではステロイドの効果で線維化していた部位は改善し、含気が回復してきている。退院前のdでは一部に線維化が残存しているが、大部分のすりガラス影は消退している。

表2. 入院時血液所見

血算		生化学	
WBC	6,360 / μ l	TP	7.3 g/dl
Neu	82.7 %	Alb	4.2 g/dl
Lym	6.5 %	T-Bil	0.7 mg/dl
Mon	6.3 %	AST	39 IU/l
Eos	1.8 %	ALT	50 IU/l
Bas	1 %	ALP	258 IU/l
		LDH	241 IU/l
RBC	4.77 $\times 10^9$ / μ l	CK	101 IU/l
Hb	14.5 g/dl	BUN	10.9 mg/dl
MCV	90.4 fL	Cre	0.63 mg/dl
MCH	30.3 pg	Na	136 mEq/l
Hct	43.1 %	K	3.8 mEq/l
Plt	230 $\times 10^3$ / μ l	Cl	104 mEq/l
		Ca	9.8 mg/dl
		HbA1c	5.9 %
		CRP	0.319 mg/dl
		β -Dグルカン	4.6 pg/mL
		KL-6	271 U/ml
		PR3-ANCA	0 IU/ml
		MPO-ANCA	0 IU/ml
凝固			
PT-INR	1.0		
APTT	31.4 sec		
Dダイマー	0.41 μ g/ml		
Fib	492 mg/dL		

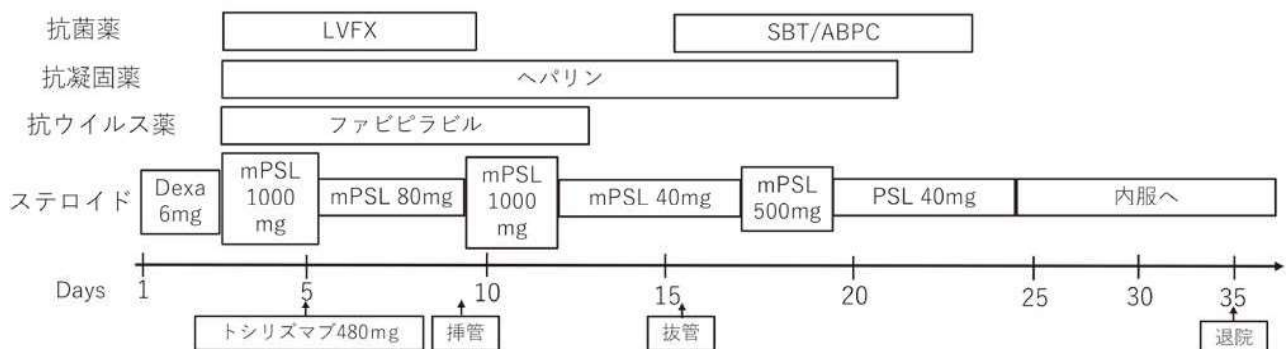


図5. 症例2 入院後経過

り、入院第9病日に人工呼吸器管理となった。仰臥位ではFiO₂ 0.60と高濃度の酸素投与が必要であったが、腹臥位にすることで酸素化は著しく改善し、FiO₂ 0.30でSpO₂ 98%程度を維持することが出来た。人工呼吸器管理中は約半日ずつ仰臥位と腹臥位の体位変換を行った。腹臥位にすることにより、その後の酸素化の経過も良好となり、入院第14病日の胸部単純CTでは両肺のすりガラス影は一部が繊維化しているものの、消退している個所も認められた。入院第16病日に抜管となった。その後、一時的に酸素化の悪化はあったが、器質性肺炎の増悪と考えられ、ステロイドの増量で対応可能であった。器質性肺炎の増悪の恐れもあり、ステロイドは慎重に漸減した。リハビリも順調に進み、退院可能と判断し、入院第35病日に自宅退院となった。

III. 考 察

COVID-19が確認された初期には治療法は確立されておらず、ステロイド使用はcontroversialであった。しかし、重症のCOVID-19患者は何らかの要因により免疫系の暴走、いわゆる「サイトカインストーム」が生じていると推測されたことから¹⁾、当科ではその免疫系の暴走を抑えることが重要であると判断し、当院で初めてのCOVID-19患者となった症例1の患者に対して、転院後すぐにステロイドパルス療法を行った。最近ではステロイドの使用がCOVID-19重症患者の死亡率を低下させる効果があることが示されているが²⁾、2020年3月の時点でステロイドを使用した根拠として、ウイルス自体により肺が傷害されているのではなく、自己免疫的な要因により肺が傷害されていると胸部単純CTの肺炎像から予測できたためである。また、短期間のステロイド投与では血糖値の上昇などの副作用はあるものの、ステロイド投与自体のデメリットが少ないと判断したことにもよる。2020年12月の段階ではCOVID-19の主な病態は解明されつつあり、サイトカインストームと静脈血栓症のコントロールが重要視されている³⁾。また多くの施設で行われている腹臥位への体位変換が酸素化の改善に貢献していることは間違いないと言える。酸素化が改善する要因として、COVID-19で生じる肺炎は背側に病変が強く出現する傾向があり、腹臥位にすることで傷害の少ない腹側の肺に流れる血流が多くなり、換気血流比が改善する。また、傷害された肺への血流が減少し、傷ついた背側肺を休ませることが出来ることから、背側肺での炎症が回復していき、酸素化が改善すると推察される⁴⁾。重症患者の治療を数例行った段階で、麻酔科医師とカンファレンスを開き、COVID-19の治療法についてのフィードバックを行った。重症例では「ステロイド」・「ヘパリン」・「腹臥位への体位変換」を治療の基本方針とした。抗ウイルス薬の投与はエビデンスレベルも低く、副作用も多いことから必ずしも必須とはなかった^{5,6)}。

2020年12月の時点で、当院では10名以上の中等症・重症患者(高流量の酸素投与もしくは人工呼吸器管理を行った患者)の治療に当たったが、2名は死亡してしまっ

たものの、その他全員が無事に転院もしくは退院することができた。これは全国の大病院と比較しても勝るとも劣らない治療成績であると言える。

旭川市内では2020年11月上旬に吉田病院、11月下旬に旭川厚生病院と立て続けにクラスターが発生し、連日メディアで大きく報道され、一時は「医療崩壊」の状況であったといっても過言ではなかっただろう。

吉田病院での感染者数は200名以上にのぼり、さらに患者の多くは、介護が必要で合併症も多い患者であった。このことが問題を大きくしたと思われる。保健所で行われている医療対策連絡会議では吉田病院のような規模、そして患者層でクラスターが起きることは想定していなかった。寝たきりで介護度の高い患者を数名引き受けただけで、各基幹病院のキャパシティーはオーバーしてしまっただけで、また患者発生が1か月以上も続き、クラスターがなかなか鎮静化しないことが事態を大きくした。各基幹病院に転院し、COVID-19の治療が終了しても、吉田病院に戻れず、治療が完了した患者を引き受ける支援病院の確保もなかったため、各基幹病院のコロナ病床が埋まってしまい、治療適応のある新たなCOVID-19陽性患者の引き受けが滞ってしまう結果となった。

旭川厚生病院のクラスターは国内最大級の感染者を出し、重症となった患者は複数名当院へ搬送されている。旭川厚生病院は基幹病院の一つであり、COVID-19患者の引き受けが出来なくなったことが、地域医療に及ぼした影響は大きかったが、それ以上に同病院にかかりつけの癌患者などをその他の基幹病院で引き受け、治療を行うことになったことが、混乱に拍車をかけたと思われる。各基幹病院はCOVID-19の対応・治療だけでも相当な負荷がかかっていた状況であり、それに加えて厚生病院にかかりつけの患者の対応を行うことは精神的・体力的な負担が大きかった。当院では吉田病院と厚生病院の患者を可能な限り引き受け、適切な治療は行えたと考えている。各医師や看護師への負担は甚大であり、大変申し訳なく思っているが、皆でこの難局を乗り切るためにやるべきことは行えたと思っている。

当院のスタッフも複数名がCOVID-19陽性となったが、幸いにも2020年12月末の時点では当院ではクラスターが発生することはなかった。これは四役と感染管理室が中心となり、院内発生時の対応、環境整備、医療スタッフへの啓蒙が適切に行われた結果だと考えている。しかし、先に述べた2病院のクラスターが何故ここまで拡大したかに関しては不明な点が多く、なんらかの未知の要因が感染を広めたと考えられることから、当院でもクラスターが発生する可能性は決してゼロではなく、今後も引き続き注意が必要である。

旭川市内ではCOVID-19陽性患者の引き受けに関しては消極的な基幹病院もあり、メディアを賑わすような事態にもなってしまったが、世界的なパンデミックが起こった今回のような事態に対しては医療機関の連携や情報共有が極めて大切であると痛感した。

IV. 結 語

1.世界的なパンデミックを起こすような感染症が起こった場合、一つの医療機関で対応するのは限界があり、地域内の医療機関の連携や情報共有が極めて重要である。

申告すべきCOI状態はない

文 献

- 1) McElvaney Oj, et al:Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness, Am j Respir Crit Care Med,2020.doi :10.1164/rccm.202005.
- 2) Jonathan A C Sterne, et al:Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19,2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
- 3) Klok FA, et al:Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.Thromb Res 191:145-147,2020.
- 4) Gattinoni L, et al.COVID-19 pneumonia :different respiratory treatment for different phenotypes Intensive Care Med 2020.
- 5) Y.Wang, et al.Remdesivir in adults with severe COVID-19:a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial.Lancet , April 29,2020.
- 6) J Grein, et al.Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10,2020.