

ECMO 管理を要した重症 COVID-19 市中肺炎に対して腹臥位療法 やステロイドの全身投与により軽快した 2 例

神山 治郎^{1,a}, 八坂 剛一¹, 坂本 早紀¹, 早川 桂¹,
江川 裕子¹, 田口 茂正¹, 清田 和也¹

Two cases of severe coronavirus disease 2019 community-acquired pneumonia successfully treated with extracorporeal membrane oxygenation and prone positioning and systemic corticosteroid therapy

Jiro Kamiyama¹, Koichi Yasaka¹, Saki Sakamoto¹, Katsura Hayakawa¹,
Yuko Egawa¹, Shigemasa Taguchi¹, Kazuya Kiyota¹

要旨 1 例目は 58 歳の男性。他院で診断された感染源不明の COVID-19 市中肺炎として発熱 8 日目に当院に来院した。高熱とともに第 2 病日に呼吸状態が急激に悪化し、気管挿管、体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) 導入となった。入院日からファビピラビル投与も改善に乏しく、第 5 病日より腹臥位療法とメチルプレドニゾロン 60mg/day の投与を開始した。第 9 病日に ECMO 離脱、第 11 病日に抜管、第 27 病日に独歩退院となった。2 例目は 44 歳の男性。発熱 13 日目に呼吸苦を主訴に当院に救急搬送され気管挿管、同日 COVID-19 肺炎の診断となった。入院後も高熱が持続し呼吸状態も増悪、第 4 病日に ECMO 導入、入院日からのファビピラビル投与も改善に乏しく、第 4 病日よりメチルプレドニゾロン 60mg/day の投与、第 5 病日より腹臥位療法を開始した。第 12 病日に ECMO 離脱、第 15 病日に抜管、第 30 病日に独歩退院となった。COVID-19 肺炎の重症化には過剰な炎症が関与しており、適切な人工呼吸や ECMO 管理に加え、ステロイドの全身投与が有効な症例が存在する。

(日救急医学会誌. 2020; 31: 327-32)

キーワード: ウイルス性肺炎, 肺保護戦略, サイトカインストーム

The first case was that of a 58-year-old man diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia after 7 days of fever. Favipiravir was administered on admission; however, the patient's respiratory status worsened with high fever. On day 2 of admission, after tracheal intubation, maintaining oxygenation was difficult after initiating mechanical ventilation, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was initiated. On day 5, prone positioning and corticosteroid therapy were started. The patient was weaned from ECMO on day 9 and from ventilator support on day 11. On day 27, he was discharged ambulatory. The second case was that of a 44-year-old man who complained of dyspnea after 12 days of fever. After tracheal intubation, he was diagnosed with COVID-19 pneumonia. Favipiravir was administered on admission; nevertheless, the patient's respiratory status worsened gradually with high fever. On day 4 of admission, ECMO and corticosteroid therapy were initiated. On day 5, prone positioning was started. The patient was weaned from ECMO on day 12 and from ventilator support on day 15. On day 30, he was discharged ambulatory. The aggravation of COVID-19 pneumonia may be associated with excessive inflammation; therefore, some patients were effectively treated with corticosteroid therapy.

(JJAAM. 2020; 31: 327-32)

Keywords: viral pneumonia, lung protective strategies, cytokine storm

Received on June 13, 2020 (JJAAM-2020-0040)

はじめに

中国武漢市より拡大した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) は、本邦でも流行し、感染源不明の市中感染が主となりつつある。

肺炎を合併した場合、若年者でも急激に重症化することがあり、人工呼吸のみでは呼吸状態を保てずに体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) の適応となりうる。また現時点で確立している治療薬はなく、とくに重症例に対し

¹ さいたま赤十字病院高度救命救急センター

Department of Advanced Emergency and Critical Care Medicine, Saitama Red Cross Hospital

^a 〒330-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心 1-5

原稿受理日: 2020 年 6 月 13 日 (JJAAM-2020-0040)

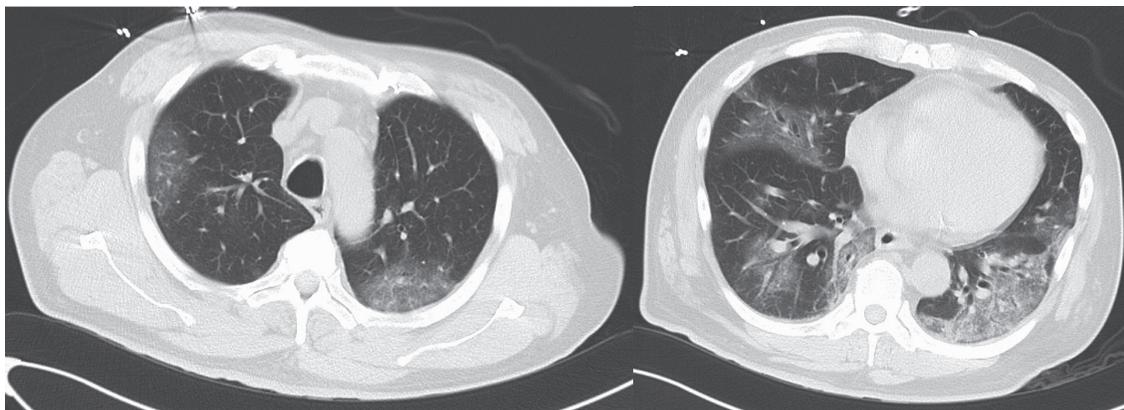


Fig. 1. Chest computed tomography on admission of the first patient. Shadows with ground-glass opacity were observed in the bilateral whole lung lobes.

ては肺炎の病勢が収まるまで肺保護療法に努めて対症療法で凌ぐしかない。今回我々は、市中発症の重症 COVID-19 肺炎の 2 例に対して、ECMO 施行下での腹臥位療法やステロイドの全身投与による同様の治療法で救命したので報告する。

なお、本論文は症例報告のため倫理委員会の承諾を得る必要はない。また個人情報保護法に基づいて匿名化がなされており、患者より論文の出版に対する同意を得ている。

症 例

症例 1：58 歳の男性

主 訴：発熱，呼吸苦

既往歴：糖尿病，高血圧，脳梗塞

内服薬：シロスタゾール，トラゼンタ，アムロジピン，ロスバスタチン

職 業：埼玉県で会社経営，1 人暮らし

現病歴：入院 7 日前より発熱と咳嗽が出現し近医を受診した。症状は改善せず，入院 4 日前に 2 次病院を紹介受診し，SARS-CoV-2 PCR 検査を受けたが陰性であった。呼吸苦も出現し入院 2 日前に再度受診，PCR 再検査を受け，翌日に陽性が判明し，当院に紹介となった。

来院時現症：身長 162cm，体重 72kg，意識レベル GCS 15 点 (E4V5M6)，血圧 150/95mmHg，脈拍 128/分，呼吸数 28/分，経皮的動脈血酸素飽和度 89% (室

内気)，体温 40.5°C。

来院時検査所見：動脈血液ガス分析 (室内気) pH 7.56，PaCO₂ 25.4Torr，PaO₂ 48.7Torr，HCO₃⁻ 22.4 mmol/L，lactate 1.7mmol/L。血液生化学検査 WBC 3,620/μL，リンパ球数 590/μL，Hb 14.5g/dL，Plt 13.9×10⁴/μL，血糖 232mg/dL，HbA1c 8.2%，Na 128mmol/L，K 3.1mmol/L，Cl 91mmol/L，T-Bil 0.9 mg/dL，BUN 11.5mg/dL，Cr 1.16mg/dL，AST 148U/L，ALT 80U/L，LDH 519U/L，CK 3,588U/L，CRP 12.9mg/dL，フェリチン 1,100ng/mL，PT 89%，APTT 47.8sec，FDP 6μg/mL。胸部単純 CT (Fig. 1) で両側全肺葉の胸膜直下にすりガラス影を認めた。

来院後経過 (Fig. 2)：呼吸器内科で入院，ファビピラビル (初日 3,600mg/day，以降 1,600mg/day，計 14 日間投与)，メロペネム，アジスロマイシンの投与を開始した。入院後も 39°C 台の発熱が持続，第 2 病日に呼吸状態が悪化し当科にコンサルト，気管挿管施行した。ICU 入室後，FiO₂ 1.0，PEEP 15cmH₂O，above PEEP 15cmH₂O，呼吸数 25/分，吸気：呼気が 2：1 の逆比換気で PaO₂ 62.4Torr と酸素化不安定であり，夜間に緊急で ECMO 導入 (右大腿静脈脱血 エドワーズ社クイックドロウ® 22Fr，右内頸部静脈送血 テルモ社キャピオックス® 21Fr，回路はメラ PCPS 回路 SOLAS®) となった。ICU 入室後は深鎮静下 (ミダゾラム+プロポフォール+フェンタニル) で人工呼吸管理を行った。胸部レントゲンで浸潤影が増悪し，

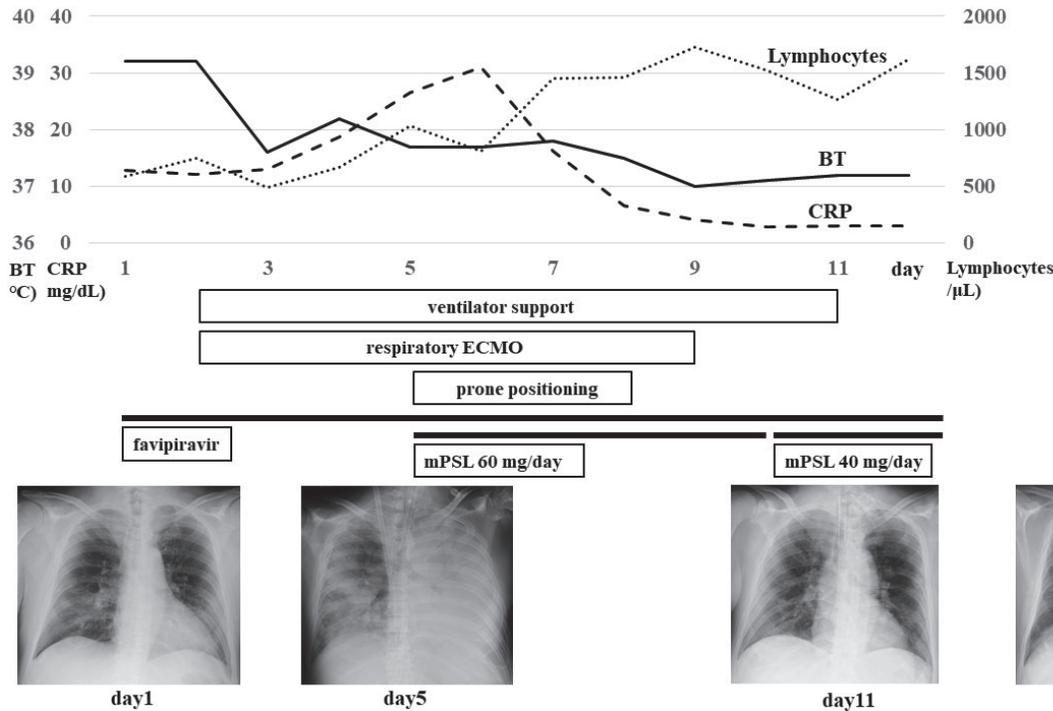


Fig. 2. Clinical course and chest X-ray during the acute phase in the first patient.
CRP: C-reactive protein, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, mPSL: methylprednisolone

第 5 病日より日中 8 時間の腹臥位療法を開始（4 日間施行），また ECMO による体温調整下（熱交換器の設定は 37.5°C）でもシバリングが頻回に生じ，過剰な炎症の制御が必要と考え，同日メチルプレドニゾン 60mg/day 持続静注を開始した。その後 CRP の低下と尿量の増加があり，第 8 病日よりフロセミドによる除水を開始した。ECMO の合併症なく経過し，第 9 病日，クランプテスト後に ECMO 離脱，第 11 病日に抜管，第 12 病日に呼吸器内科に転科した。第 15，18 病日に PCR 検査で陰性を確認した。ステロイドはプレドニゾン内服に変更，3 日ごとに 10mg ずつ漸減し，第 19 病日に終了した。経過中に無石性胆嚢炎を併発したが，絶食と抗菌薬投与で改善し，第 27 病日に独歩退院となった。

症例 2：44 歳の男性

主 訴：発熱，呼吸苦

既往歴：なし

内服薬：なし

職 業：都内勤務の会社員，1 人暮らし

現病歴：入院 12 日前より発熱があり，入院 8 日前に近医受診し解熱薬を処方された。症状改善せず，入院 6 日前に再度近医受診しアジスロマイシンを処方された。その後も発熱は持続し，呼吸苦も出現し当院救急搬送となった。

来院時現症：身長 175cm，体重 89kg，意識レベル GCS 15 点（E4V5M6），血圧 116/64mmHg，脈拍 108/分，呼吸数 24/分，経皮的動脈血酸素飽和度 86%（リザーバーマスク O₂ 12L/分），体温 38.5°C

来院時検査所見：動脈血液ガス分析（リザーバーマスク O₂ 12L/分）pH 7.57，PaCO₂ 33.0Torr，PaO₂ 50.1Torr，HCO₃⁻ 29.3mmol/L，lactate 2.1mmol/L。血液生化学検査 WBC 9,280/μL，リンパ球数 1,299/μL，Hb 14.8g/dL，Plt 41.1×10⁴/μL，血糖 165mg/dL，Na 131mmol/L，K 3.8mmol/L，Cl 91mmol/L，T-Bil 1.5mg/dL，BUN 25.2mg/dL，Cr 0.97mg/dL，AST 67U/L，ALT 57U/L，LDH 803U/L，CK 455U/L，CRP 13.0mg/dL，フェリチン 1,445ng/mL，PT 74%，APTT

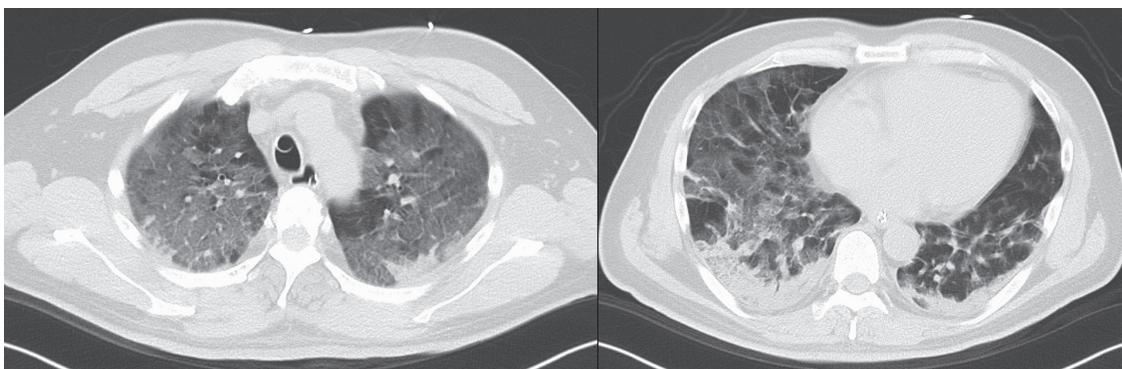


Fig. 3. Chest computed tomography on admission of the second patient. Shadows with ground-glass opacity were observed in the bilateral whole lung lobes.

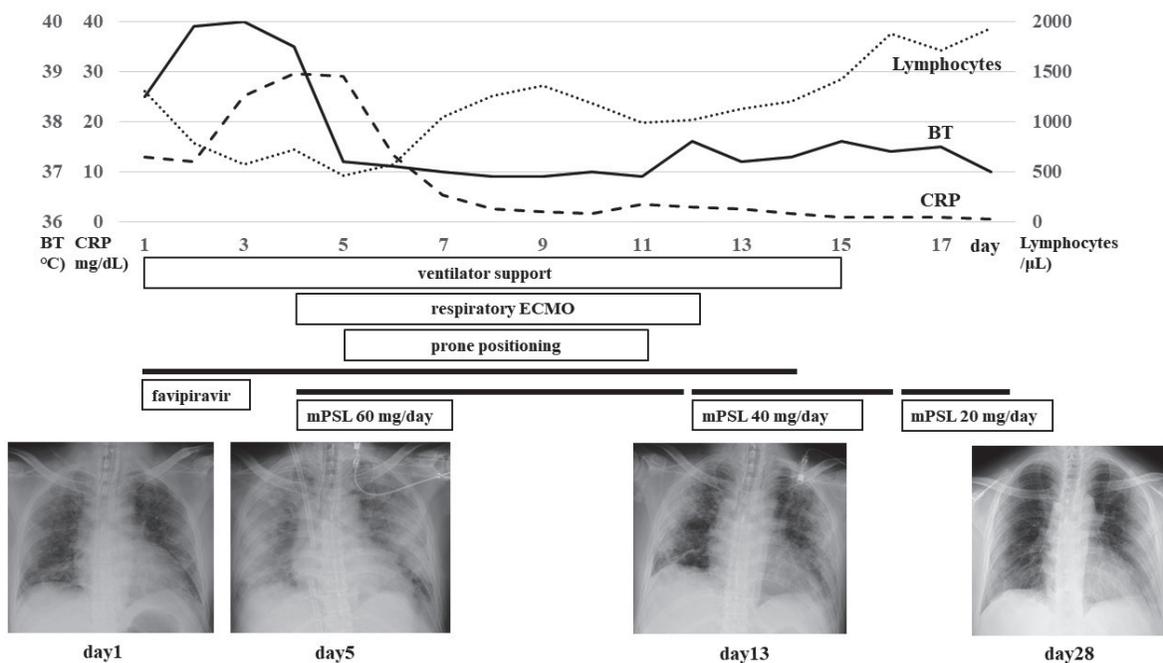


Fig. 4. Clinical course and chest X-ray during the acute phase in the second patient. CRP: C-reactive protein, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, mPSL: methylprednisolone

31.6sec, FDP 4 μ g/mL。胸部単純 CT (**Fig. 3**) で両側全肺葉の広い範囲にすりガラス影を認めた。

来院後経過 (**Fig. 4**) : 救急外来の陰圧室で気管挿管施行した。ファビピラビルの経胃投与 (初日 3,600mg/day, 以降 1,600mg/day, 計 14 日間投与) とタゾバクタム/ピペラシリン投与を開始した。同日夕方に SARS-CoV-2 PCR 検査陽性が判明した。ICU 入室後は深鎮静下 (ミダゾラム+プロポフォール+フェンタニル) で人工呼吸管理を行った。入院後も 40°C 前後の発熱が持続, 第 4 病日に調節呼吸下

(pressure control ventilation) の FiO₂ 1.0, PEEP 15cmH₂O, above PEEP 12cmH₂O, 呼吸数 16/分で PaO₂ 56.7Torr と酸素化を保てず, ECMO 導入 (右大腿静脈脱血 エドワーズ社クイックドロウ® 25Fr, 右内頸静脈送血 テルモ社キャピオックス® 21Fr, 回路はテルモ社キャピオックス EBS エマセブ®) となった。過剰な炎症を伴った呼吸不全に対して, 同日よりメチルプレドニゾロン 60mg/day 投与を開始, 第 5 病日より日中 8 時間の腹臥位療法を開始 (7 日間施行) した。その後 CRP の低下と尿量の増加があり, 第

10 病日よりフロセミドによる除水を開始した。合併症なく経過し、第 12 病日、クランプテスト後に ECMO 離脱、第 15 病日に抜管、第 18 病日に呼吸器内科に転科した。第 19, 20 病日に PCR 検査で陰性を確認した。ステロイドはプレドニゾロン内服に変更、3 日ごとに 5mg ずつ漸減し、第 26 病日に終了、第 30 病日に独歩退院となった。

考 察

COVID-19 の典型的な経過は、8 割の患者は発症しても軽症のまま治癒し、2 割の症例では肺炎を合併、2~3%の症例は重症化する¹⁾。時間経過では、発熱などの感冒症状出現から 7~10 日ほどで肺炎が生じて酸素投与を要し、重症化する症例では炎症反応の上昇とともに急激な低酸素血症が生じ、この時期に人工呼吸、それでも保てなければ ECMO 導入となる。今回報告した 2 例を含む、当施設で人工呼吸管理となった COVID-19 市中肺炎の 4 例も、発熱後 8~12 日で人工呼吸を開始した。今回の 2 例では、入院日よりファビピラビルを投与したが呼吸状態の改善に乏しく、人工呼吸管理から ECMO 導入となった。COVID-19 に対する治療薬が確立していない現状における重症症例に対する当施設の治療戦略は、低酸素血症に伴う吸気努力の回避（深鎮静下での人工呼吸管理）、肺保護戦略（場合によって ECMO 導入）、深鎮静による合併症を防ぐための腹臥位療法、過剰な炎症の制御、炎症制御下での除水である。

当施設では、人工呼吸管理となった COVID-19 肺炎の患者に対して、炎症が落ち着くまでの急性期は深鎮静下での調節呼吸による管理を行っている。吸気努力の強い自発呼吸を残した場合、吸気時の経肺圧増大からの barotrauma による肺傷害²⁾や胸腔内の陰圧による肺水腫の増悪³⁾を来し、呼吸状態がさらに悪化する可能性がある。深鎮静下でも吸気努力を認める際は、筋弛緩薬の投与も考慮する。深鎮静による人工呼吸管理の合併症として無気肺があり、当施設では排痰ドレナージ目的に積極的に腹臥位療法を行っている。また腹臥位療法は、急性呼吸窮迫

症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）での不均一な虚脱と過膨張の繰り返しによる肺傷害（atelectrauma）を軽減し⁴⁾、生命予後を改善しうる⁵⁾。当施設では、通常的人工呼吸管理での腹臥位療法は 4 名ほどのスタッフで体位交換を行っているが、今回の 2 例では、6 名のスタッフに臨床工学技士 1 名を加えて行った。人工呼吸器回路は開放しないようにつなぎ目をテープで強固に固定した。また、通常は夜通しで 12 時間以上の腹臥位療法を行うが、今回の症例では ICU の陰圧個室管理でトラブルが生じた際に急な対応が困難なため、スタッフで協議して日中 8 時間の腹臥位療法を行った。結果的にトラブルを生じず、その後の胸部 CT で無気肺の形成は軽度で早期の呼吸状態の改善に至り、腹臥位療法は有効だったと考えられる。経管栄養は持続投与とし、腹臥位療法中も 20°ほどの頭を上げた傾斜をつけて管理している。

COVID-19 患者の 2~3%は、症状発現から 7~10 日ほど経過後に重症化して、集中治療管理が必要となる。これにはウイルスによる肺炎だけではなく、過剰な炎症（サイトカインストーム）の関与が示唆されている⁶⁾。今回の 2 例は、入院後も 40°C 近い発熱や炎症マーカーの上昇が持続し、それとともに呼吸状態も増悪した。ECMO 導入後もシバリングなどが著明であり、炎症の制御が必要と考え、ステロイドの全身投与（メチルプレドニゾロンを理想体重当たり約 1mg/kg/day）を開始した。WHO（世界保健機関）や IDSA（米国感染症学会）は、気管支喘息や COPD 急性増悪、ショック患者以外への投与を推奨しておらず^{7,8)}、その理由として二次感染のリスクや、SARS 2003 やインフルエンザ肺炎に対するステロイド投与でのウイルスクリアランスの遷延が挙げられている⁹⁾。一方で、重症 COVID-19 患者を対象にした中国の後ろ向きコホート研究では、ステロイド投与群では非投与群と比較して予後を改善した¹⁰⁾。COVID-19 患者では、SARS 2003 と異なり、体内のウイルス量のピークが症状発現時にあり¹¹⁾、重症化の時期にはウイルス量が低下している可能性があ

る。今回の2例もステロイドの投与後から炎症マーカーが改善し、利尿薬による除水で dry side の管理が可能となり、早期に ECMO と人工呼吸を離脱できた。当施設で経験した別の COVID-19 市中肺炎の人工呼吸症例2例も同様の経過をたどり、早期に人工呼吸を離脱している。我々は、過剰な炎症を伴った重症 COVID-19 肺炎の中には、ステロイドの投与が奏効する症例が存在すると考えている。

深鎮静下での人工呼吸管理やステロイドの全身投与は ICU-AW (ICU-acquired weakness) のリスクとなる¹²⁾。今回の2例は、比較的若年であり早期の独歩退院が可能であったが、高齢者や ADL が低下している患者には、ステロイドの投与により ICU-AW やせん妄のリスクが高まるため、投与に関して慎重な検討が必要となる。COVID-19 患者における過剰な炎症に対して、抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブの有効性が報告されている¹³⁾。今後は、副作用や費用対効果を考慮に入れたうえで、重症の COVID-19 肺炎に対するステロイドを含めた免疫調節薬の適応や投与開始時期、投与量などの検討に関する RCT が期待される。

結 語

重症 COVID-19 市中肺炎に対して、深鎮静下での人工呼吸・ECMO 管理、腹臥位療法、ステロイドの全身投与で救命した2例を経験した。重症症例に対して確立した治療薬がない現状では、状況に応じた治療法を検討していく必要がある。

利益相反はない。

文 献

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-20.
- 2) Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2126-36.
- 3) Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, et al: Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 985-92.
- 4) Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, et al: Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 440-8.
- 5) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2159-68.
- 6) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033-4.
- 7) WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available online at: [https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed May 9, 2020.
- 8) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. Available online at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> Accessed May 9, 2020.
- 9) Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-5.
- 10) Wu C, Chen X, Cai Y, et al: Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; e200994.
- 11) He X, Lau EHY, Wu P, et al: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 672-5.
- 12) Kress JP, Hall JB: ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1626-35.
- 13) Fu B, Xu X, Wei H: Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18: 164.

1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al: Clinical characteristics of