

妊娠中期に重症化した新型コロナウイルス感染症に対して 集学的加療を行い母子ともに救命した 1 例

原田 巽矢^{1,a}, 荻野 聡之², 笹沢 俊吉², 浅野 史男³,
谷垣 伸治³, 海田 賢彦², 山口 芳裕²

A case of a pregnant woman with severe COVID-19 who was treated by multidisciplinary therapy

Tatsuya Harada¹, Satoyuki Ogino², Shunkichi Sasazawa², Fumio Asano³,
Shinji Tanigaki³, Yasuhiko Kaita², Yoshihiro Yamaguchi²

要旨 妊婦は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が重症化するリスクが高く、母子ともに生命の危機に瀕するため注意が必要である。今回妊娠中期に重症化した COVID-19 患者に対して胎児の在胎週数を鑑み、集学的加療を行い良好な転帰を得た症例を経験したので報告する。症例は 30 歳代の女性、COVID-19 発症 7 日目（妊娠 27 週 6 日）に重症化し翌日当院に転院搬送された。在胎週数を延ばすため腹臥位療法を導入、第 2 病日に人工呼吸器管理とし、腹臥位で PaO₂/FiO₂ (P/F) 比 200 以上を保っていたが、第 8 病日に P/F 比 120 と悪化し、妊娠 29 週を越え、胎児の発育も良好であったことから帝王切開術を行った。第 9 病日に P/F 比 85 まで増悪したため静脈-静脈体外式膜型人工肺（venovenous extracorporeal membrane oxygenation: VV-ECMO）を導入した。合併症として帝王切開術創部に血腫を認めたため、血腫除去、動脈塞栓術を実施し止血を得た。その後呼吸状態は安定し第 22 病日に VV-ECMO を、第 24 病日に人工呼吸器を離脱し、第 62 病日に自宅退院とした。胎児は 1,479g の極低出生体重児であったが、発達の異常なく経過し日齢 79 日に体重 3,213g で自宅退院とした。妊娠中期に重症化した COVID-19 症例においては、在胎週数を念頭に入れた集学的な加療が必要である。

(日救急医学会誌. 2022; 33: 166-72)

キーワード：ECMO, 腹臥位療法, 帝王切開術

We report a case of a patient with coronavirus disease (COVID-19) in the second trimester of pregnancy who was started on venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) immediately after a cesarean section with ventilation and prone positioning, resulting in a good outcome for both the mother and the child. The patient, a woman in her 30s was transferred to our hospital due to worsening respiratory status at 28 weeks and 0 days of gestation, 8 days after the onset of COVID-19. On the second day, she was started on mechanical ventilation. Although the period of pregnancy was prolonged by prone ventilation, because the PaO₂/FiO₂ ratio (P/F) decreased to 76, we performed a cesarean section on the eighth day. She was started on VV-ECMO on the ninth day. Thereafter, her respiratory condition gradually improved, and she was weaned from VV-ECMO on the twenty-second day. Later, she was extubated on the twenty-fourth day and transferred from the intensive care unit to the general ward on the thirtieth day. In cases of COVID-19 that become severe in the second trimester of pregnancy, multidisciplinary treatment is necessary, taking into consideration the number of weeks of pregnancy.

(JJAAM. 2022; 33: 166-72)

Keywords: ECMO, prone positioning, cesarean section

Received on February 2, 2022 (JJAAM-2021-0122)

¹ 杏林大学医学部付属病院高度救命救急センター

Department of Trauma and Critical Care Medicine, Kyorin University School of Medicine

² 杏林大学医学部救急医学

Department of Trauma and Critical Care Medicine, Kyorin University School of Medicine

³ 杏林大学医学部産科婦人科学

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyorin University School of Medicine

^a 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部救急医学

原稿受理日：2022 年 2 月 2 日 (JJAAM-2021-0122)

はじめに

妊婦における新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は重症化のリスクが高く¹⁾、英国の統計では高い死亡率が報告されている²⁾。さらに死産や早産に至る割合も高くなったとされ、感染すれば母子ともに生命の危機に瀕するため注意が必要な感染症である。妊婦の重症 COVID-19 に対する治療に関して、国内では妊娠 36 週の妊婦に対して緊急帝王切開術後に重症 COVID-19 肺炎と診断され、静脈-静脈体外式膜型人工肺 (venovenous extracorporeal membrane oxygenation: VV-ECMO) を導入した報告がある³⁾が、妊娠中期 (妊娠 14 週 0 日から 27 週 6 日) に COVID-19 が重症化し、胎児の在胎週数を鑑み加療した報告はない。また、妊婦に対して腹臥位療法が有用であるとする報告も散見される⁴⁾が、その有効性については定まっていない。

今回妊娠中期に発症、重症化した COVID-19 患者に対して胎児の在胎週数を鑑み、集学的加療を行い母子ともに良好な転帰を得た症例を経験したので報告する。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く、個人情報保護法に基づき匿名化している。また、患者より論文の出版に関する同意を得ている。

症 例

患者：30 歳代の女性。初産。Body mass index 22.9。COVID-19 ワクチン未接種

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院前日 (妊娠 26 週 6 日) より、咳嗽と 38 度台の発熱を認めていた。翌日前医を受診し、新型コロナウイルスの polymerase chain reaction 検査が陽性であり、COVID-19 と診断され入院した。COVID-19 発症 5 日目より体温が 39 度に上昇し SpO₂ が低下し、肺炎と診断され、レムデシビル 100mg/日 (初回のみ 200mg/日) が投与された。発症 6 日目には水溶性プレドニン 40mg/日が追加された。発症 7

日目にリザーバーマスク 10L/分酸素投与下でも SpO₂ が 88% まで低下し肺炎の重症化が疑われ、COVID-19 発症から 8 日目 (妊娠 28 週 0 日) に当院に加療目的のために転院搬送された。

来院時現症：意識レベル Glasgow coma scale E4V5M6、心拍数 98/分、血圧 137/75mmHg、呼吸数 33/分、体温 37.0 度 (腋窩温)、SpO₂ 97% (リザーバーマスク 10L/分酸素投与下)

来院時検査所見：動脈血液ガス分析 (リザーバーマスク 10L/分酸素投与下); pH 7.44, pCO₂ 34.2mmHg, pO₂ 94.9mmHg, HCO₃⁻ 24.4mmol/L, BE -0.1mmol/L, Lac 0.7mmol/L

血液検査所見：血算; Hb 11.9g/dL, RBC 389 万/ μ L, Plt 21.0 万/ μ L, WBC 6,500/ μ L (myelocyte 1.0%, band 10.5%, seg 78.0%, eosino 0.0%, baso 0.0%, monocyte 6.0%, lymphocyte 4.5%)。生化学; Na 137mmol/L, K 3.9mmol/L, Cl 106mmol/L, TP 6.0g/dL, Alb 2.6g/dL, T-Bil 0.6mg/dL, AST 94IU/L, ALT 58IU/L, CK 118IU/L, BUN 7.4mg/dL, Cre 0.37mg/dL, Glu 143mg/dL, CRP 2.33mg/dL, HbA1c 5.6%。凝固; APTT 37.9 秒, PT 100%, PT-INR 1.00, Fib 465mg/dL, D-ダイマー 0.50 μ g/mL

胸部エックス線 (Fig. 1)：両全肺野に透過性の低下を認めた。

胸部単純 CT (Fig. 2)：両肺に胸膜側まで達するすりガラス影が多発しており、両側下葉に右肺優位に浸潤影の混在を認めた。

入院後経過 (Fig. 3)：安静時リザーバーマスク 10L/分酸素投与下で SpO₂ 98% と保てており、呼吸苦などの自覚症状も軽度であったため、気管挿管はせずに水溶性プレドニン 40mg/日、レムデシビル 100mg/日の点滴静脈注射、未分画ヘパリン 10,000 単位/日の皮下注射を継続とし、経過をみた。第 2 病日にリザーバーマスク 12L/分酸素投与下でも SpO₂ 93% 程度しか保てない状態になったため high flow nasal cannula (HFNC) を装着した。また、胎児への影響を考慮し、腹部の除圧を目的にドーナツ状のクッションを用いて 8 時間程度の腹臥位療法を実施した。しかし、HFNC で FiO₂ 1.0, 流量 40L/分でも PaO₂/FiO₂ (P/F)

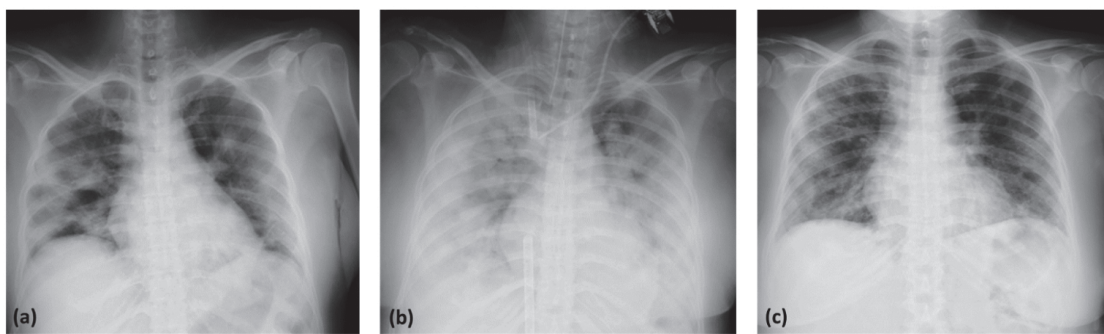


Fig. 1. Chest radiograph.

(a) hospital day 1 on admission, (b) hospital day 10. The day after the start of VV-ECMO, (c) hospital day 24 after extubation.

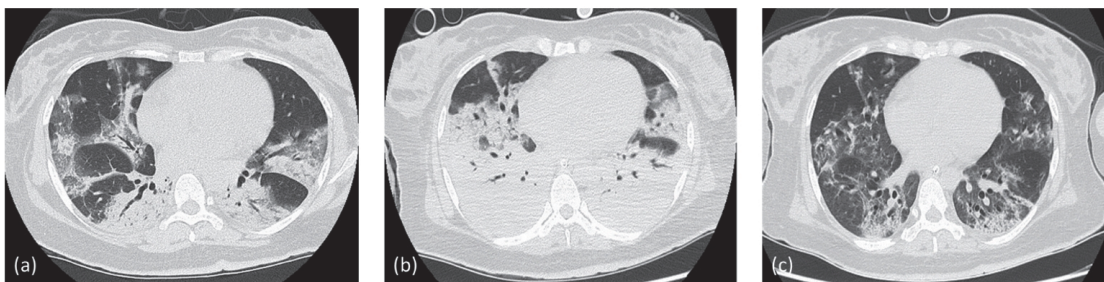


Fig. 2. Chest CT.

(a) hospital day 1 on admission, (b) hospital day 9. The day of start of the VV-ECMO, (c) hospital day 23. The day after VV-ECMO withdrawal.

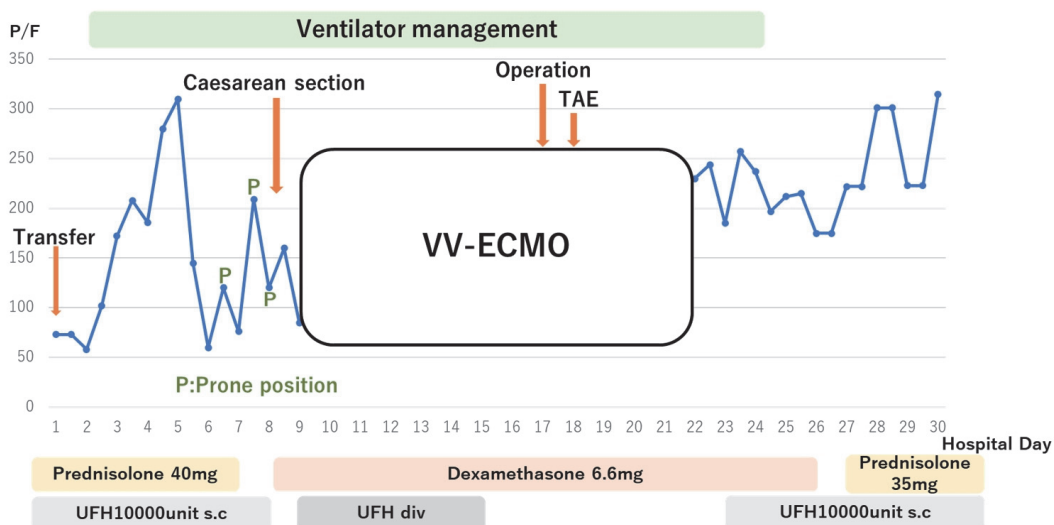


Fig. 3. The clinical course.

Time course of the patient in terms of P/F and therapeutic interventions.

TAE: transcatheter arterial embolization, UFH: unfractionated heparin

比 58 まで低下したため、気管挿管し人工呼吸器管理を開始した。人工呼吸器設定は assist-control ventilation (A/C) モード、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) 12cmH₂O、駆動圧 7cmH₂O、FiO₂ 0.75

とし、P/F 比は 180 まで改善した。鎮痛、鎮静に関してはフェンタニル、プロポフォール、ミダゾラムを使用し、深鎮静下で人工呼吸器管理を継続した。第 3 病日にトシリズマブ 600mg を追加し、第 4 病日

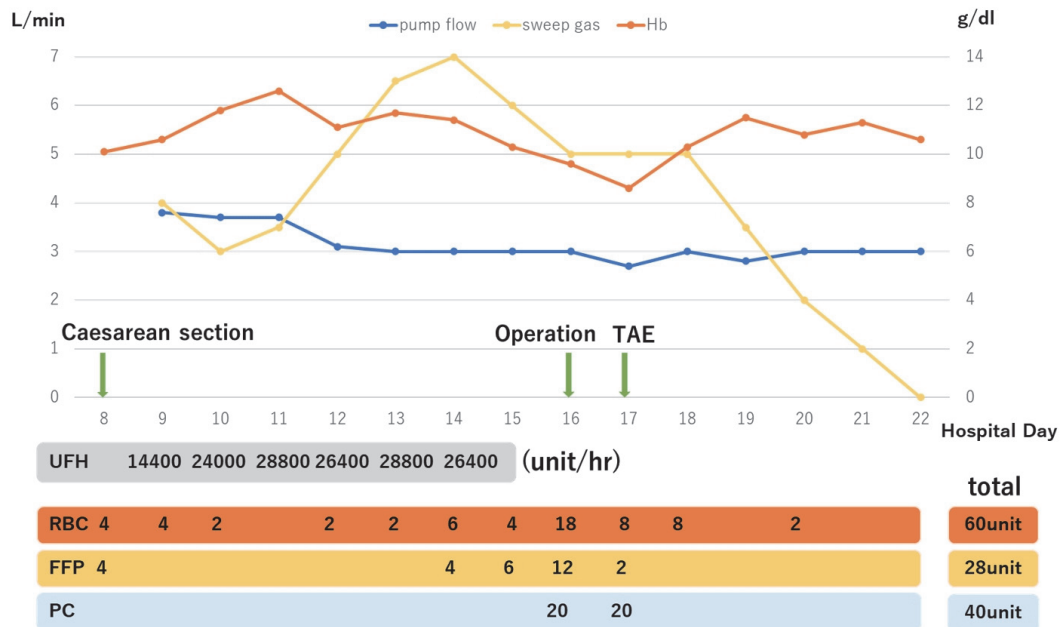


Fig. 4. The clinical course during VV-ECMO management.
The VV-ECMO settings and the course of time during VV-ECMO management.
TAE: transcatheter arterial embolization, UFH: unfractionated heparin, RBC: red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate

に A/C モード, PEEP 12cmH₂O, 駆動圧 6cmH₂O, FiO₂ 0.45 の人工呼吸器設定で P/F 比 280 まで改善していたが, 第 6 病日に自発換気モード, PEEP 15cmH₂O, pressure support 5cmH₂O, FiO₂ 1.0 の人工呼吸器設定で P/F 比 60 まで増悪したため, 腹臥位療法の時間を延長し, 毎日計 16 時間以上継続した。腹臥位療法を施行中は, 母体への影響だけでなく, 胎児への影響がないかを確認するため, 産婦人科医師併診のもと胎児心拍モニターや超音波検査で胎児の状態を断続的に評価した。

第 7 病日には腹臥位で P/F 比 209 まで改善していたが, 第 8 病日には腹臥位でも P/F 比 120 と悪化し, これ以上人工呼吸器管理で呼吸を維持することは困難と考え, 産婦人科医師と協議し, これまで胎動良好で胎児発育, 羊水量は正常範囲内で経過しており, 胎児の在胎週数も 29 週を越えていたため帝王切開術を行う方針とした。

同日緊急で帝王切開術を実施し, 術後は一過性に P/F 比 309 まで改善したが, 第 9 病日に P/F 比 85 まで増悪したため VV-ECMO を導入した。透視下で右

内頸静脈から送血管 (PCKC-A® 18Fr) を挿入し, 右大腿静脈から脱血管 (PCKC-V® 24Fr) を挿入した。ECMO 装置は泉工医科工業の HAF-CFP®, 人工心肺回路は泉工医科工業のメラエクセライン回路 HP2® を使用し, VV-ECMO はポンプ血流量 3.8L/分, 人工肺吹送酸素 FiO₂ 1.0, 4L/分で開始した (Fig. 4)。VV-ECMO 開始後, 抗凝固療法は未分画ヘパリンを用いて 6 時間ごとに血液検査を行い, APTT (activated partial thromboplastin time) 45~60 秒を目標にして管理した。また, VV-ECMO 管理中は Hb 10.0g/dL 以上を目標に輸血を行った。第 13 病日に帝王切開術創部において血腫の増大を認めたため創部を圧迫し経過をみた。第 15 病日には Hb 10.3g/dL まで低下したため未分画ヘパリンの投与を中止した。未分画ヘパリン中止後も腹部血腫の増大を認めたため造影 CT 検査を施行したところ, 血腫は後腹膜腔に至り尿管を圧排し, 両側水腎症を併発していたため, 第 16 病日に腹壁内, 腹腔内, 後腹膜腔内の血腫除去術を実施した。血腫除去術を施行後も Hb 8.6g/dL まで貧血が進行し, 収縮期血圧 74mmHg と血圧の低下を認めたため, 第

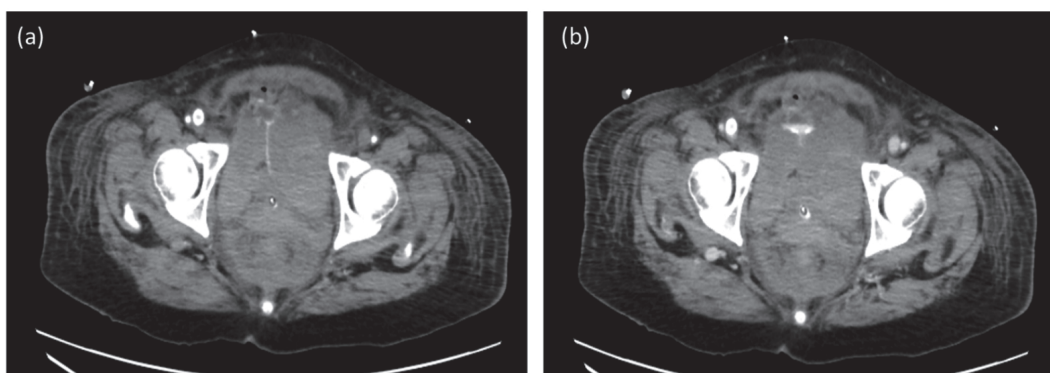


Fig. 5. pelvic contrast-enhanced CT.

(a) It shows the extravasation from bilateral branches of inferior epigastric artery in the early phase. (b) It shows prominent hematoma in the abdominal wall in the delay phase.

17 病日に造影 CT 検査を実施したところ、両側の下腹壁動脈の分枝から腹壁内に extravasation を認めたためゼラチンスポンジを用いて緊急動脈塞栓術を実施した (Fig. 5)。その後循環動態は安定し貧血も改善した。

第 20 病日から VV-ECMO の離脱へ向けて人工肺吹送酸素の FiO_2 、流量を徐々に下げ、第 21 病日には VV-ECMO の離脱テストを行い、人工肺吹送酸素の FiO_2 0.21、流量 off の状態でも P/F 比 277 まで改善した。第 22 病日に VV-ECMO を離脱し、その後は人工呼吸器の PEEP、 FiO_2 を徐々に下げていき、第 24 病日に人工呼吸器から離脱した。その後酸素流量は徐々に減じることができ、第 30 病日には経鼻カニューレ酸素 2L/分投与下で呼吸状態が安定したため一般病棟に転床し、第 62 病日に自宅退院とした。

胎児に関しては、緊急帝王切開術で在胎週数 29 週 0 日に出生した。1,479g の極低出生体重児 (1,000g 以上 1,500g 未満) で、出生後は neonatal intensive care unit (NICU) に入室し、人工呼吸器管理をしていたが、日齢 3 日で人工呼吸器から離脱し日齢 28 日には全身状態良好であり NICU から growing care unit に転床した。その後日齢 79 日 (修正 2 日) に体重 3,213g で自宅退院とした。光や音への反応もみられ、現在まで明らかな発達の異常は指摘されていない。

考 察

本症例では、妊娠中期に発症し重症化した COVID-19 に対して、胎児の在胎週数を鑑み腹臥位療法、人工呼吸器管理を行い、緊急帝王切開術後早期に VV-ECMO の導入を行い産科・救急科で密な連携をとり集学的な加療を行うことで、母子ともに良好な転帰を得た。本症例はその希少性ゆえ妊婦の COVID-19 に対する治療に関して示唆を与える。

妊娠により免疫系は変化するため、妊婦は重度の感染に対してより脆弱である可能性がある⁵⁾。とりわけ新型インフルエンザウイルス感染症、重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome: SARS)、中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome: MERS) などのウイルス性疾患について、母体および新生児の罹患率と死亡率が高いと報告されている⁶⁾。そして近年世界的に流行をした COVID-19 についても同様であり、そのリスクおよび死亡率の高さが報告されている^{1,2)}。また、COVID-19 の患者は重症呼吸性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) になるリスクが高く⁷⁾、妊婦が ARDS を発症した場合、胎児死亡と胎児窒息のリスクが高いという報告があり⁸⁾、COVID-19 は母体だけでなく胎児の死亡リスクも高く、注意を要する感染症である。本症例では、これまでに指摘されている COVID-19 の重症化リスク因子となりうる基礎疾患

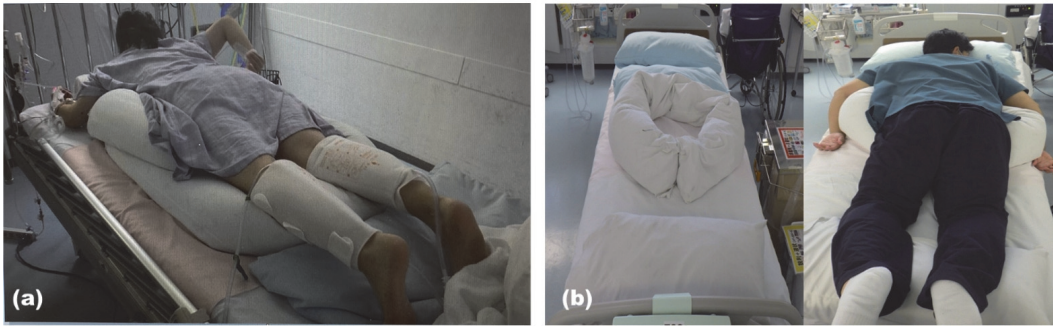


Fig. 6. Prone positioning.

(a) Prone positioning in awake pregnant patient. We used a donut-shaped cushion to decompress the patient's abdomen. (b) We tried to simulate the position with medical workers so that the patient could safely perform the prone positioning therapy.

はなく⁹⁻¹¹⁾、妊娠と COVID-19 ワクチン未接種であったことが COVID-19 の重症化の要因と考えられた。

ARDS 患者では、人工呼吸器管理中の腹臥位療法が呼吸状態の改善に有効であり、死亡率を下げるとされている^{12, 13)}。COVID-19 患者は ARDS になるリスクが高く、人工呼吸器管理中のみならず、非挿管時においても腹臥位療法が呼吸状態の改善に有効であるとされている¹⁴⁾が、多くの研究では妊婦は患者対象から除外されていることが多い。一方で、妊婦に対する腹臥位療法に関して非妊娠患者と比べ合併症の頻度に差はなく、非妊娠患者と同様に呼吸状態が改善したという報告もある⁴⁾。本症例では COVID-19 発症が妊娠中期であり、胎児の発育を考えると一日でも長い在胎期間の延長が望まれた。そのため、可能な限り在胎週数を延ばすために腹臥位療法を導入することにした。導入する前にはスタッフ間で十分にシミュレーションを行った。**Fig. 6b**のように腹部に圧がかからないようドーナツ型のクッションを置き、スタッフが実演し除圧の程度や人工呼吸器管理を想定しチューブトラブルのリスクなどについて検討した。そして腹臥位療法を導入した後、仰臥位から腹臥位への体位交換は、医師、看護師あわせて4名以上の医療従事者で行い、体位交換が安全に行えるように努めた。また、血液ガス検査を3時間ごと、体位交換の前後で実施し呼吸状態のモニタリングをした。胎児の状態評価に関しては、体位交換時には産婦人科医師も付き添い腹部の除圧の程度を確認

し、腹臥位から仰臥位に体位交換をした際に胎児心拍モニターや超音波検査で胎児の状態を評価した。結果として、胎児への影響や母体の合併症はなく腹臥位療法を継続することができ、妊娠 29 週 0 日まで在胎週数を延ばすことができた。

本症例では帝王切開術を施行した後に VV-ECMO を導入したが、妊娠中に ECMO 治療が選択肢となることは以前から報告が散見され¹⁵⁾、米国母体胎児医学会 (The Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM) も COVID-19 の VV-ECMO 導入の候補となる妊婦に対して、VV-ECMO 導入を差し控えるべきではないとしている¹⁶⁾。一方で、妊婦の VV-ECMO 導入後の生存率は母体が 77.8%、胎児が 65%であり、出血や感染症の合併症リスクもあり、妊娠中期における ECMO 導入患者では妊娠後期と比較し母体死亡、胎児死亡の割合が高いという報告がある¹⁷⁾。正期産(妊娠 37 週 0 日から 41 週 6 日)の期間であれば、呼吸状態が増悪した際は速やかに帝王切開術を施行し、産褥期に VV-ECMO を導入することが可能であるが、妊娠中期(妊娠 14 週 0 日から 27 週 6 日)、早産(妊娠 22 週 0 日から 36 週 6 日)の時期では、妊娠継続、妊娠中断のタイミングの判断は胎児、妊婦の状態を考慮して判断する必要がある。本症例では、VV-ECMO 管理中の合併症リスクを考慮し、妊娠中の VV-ECMO 導入はせず、可能な限り在胎週数を延ばす方針とした。胎児発育は週数相応での正常範囲内で経過しており、在胎週数 29 週を越えた胎児の生

存率が98%という報告¹⁸⁾や、当院での在胎週数29週以降の胎児の生存率が100%であったことから、産婦人科医師と協議のうえ、妊娠29週を越えた時点で生命予後が良好であると判断しVV-ECMO導入前に緊急帝王切開術を行った。胎児は1,479gの極低出生体重児で出生したが、その後は順調な発育経過をたどり、母体に関しても腹部出血の合併症があったものの、14日間のVV-ECMO導入後は徐々に呼吸状態の改善を認め、母子ともに良好な経過をたどった。

結 語

妊娠中期に重症化したCOVID-19症例において、在胎週数を念頭に入れた集学的な加療が必要である。

利益相反はない。

文 献

- 1) Favre G, Pomar L, Musso D, et al: 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*. 2020; 395: e40.
- 2) Knight M, Bunch K, Vousden N, et al: Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m2107.
- 3) Takayama W, Endo A, Yoshii J, et al: Severe COVID-19 Pneumonia in a 30-Year-Old Woman in the 36th Week of Pregnancy Treated with Postpartum Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e927521.
- 4) Huang C-Y, Tsai Y-L, Lin C-K: The prone position ventilation (PPV) as an approach in pregnancy with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021; 60: 574-6.
- 5) Mullins E, Evans D, Viner RM, et al: Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55: 586-92.
- 6) Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019; 52: 501-3.
- 7) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al: Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1574-81.
- 8) Ray BR, Trikha A: Prone position ventilation in pregnancy: concerns and evidence. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2018; 8: 7-9.
- 9) Zhou F, Yu T, Du R, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-62.
- 10) Li X, Xu S, Yu M, et al: Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146: 110-8.
- 11) Jordan RE, Adab P, Cheng KK: Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020; 368: m1198.
- 12) Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al: Comparative Effectiveness of Protective Ventilation Strategies for Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. A Network Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203: 1366-7.
- 13) Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2159-68.
- 14) Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, et al: Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2020; 323: 2336-8.
- 15) Lankford AS, Chow JH, Jackson AM, et al: Clinical Outcomes of Pregnant and Postpartum Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *Anesth Analg*. 2021; 132: 777-87.
- 16) Society for Maternal-Fetal Medicine: Management Considerations for Pregnant Patients with COVID-19. Available online at: <https://www.smfm.org>. Accessed February 2, 2021.
- 17) Moore SA, Dietl CA, Coleman DM: Extracorporeal life support during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151: 1154-60.
- 18) Hornik CP, Sherwood AL, Cotten CM, et al: Daily mortality of infants born at less than 30 weeks' gestation. *Early Hum Dev*. 2016; 96: 27-30.