

症 例

挿管管理を要した 3 例を含む新型コロナウイルス感染症 15 例の報告

1)市立札幌病院 感染症内科 2)同 救急部 3)勤医協中央病院 呼吸器内科
枝川 峻二 1) 児玉 文宏 1) 永坂 敦 1) 高田 壮潔 2)
板垣 有紀 2) 小館 旭 2) 坂東 敬介 2) 櫻井 圭祐 2)
遠藤 晃生 2) 提嶋 久子 2) 小林冬美子 3)

序 文

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は 2019 年 12 月中国武漢に始まり、3 月 11 日の世界保健機構（WHO）のパンデミック宣言以降も、世界で感染者は増加している。2020 年 3 月 15 日時点で、日本国内では PCR 検査陽性例が合計 762 例（クルーズ船・チャーター機例を除く）、特に北海道では 141 例と他の都府県よりも発生報告数が多い。北海道では 2 月中旬発症の患者数の増加がみられ（Fig. 1）、2 月 28 日に緊急事態宣言が発令された。当院は北海道唯

一の第一種感染症指定医療機関であり、一類感染症患者が入院可能な個室 2 部屋の他に、2 人部屋が 3 部屋あり、最大合計 8 人が入院可能である。3 月 11 日までに当院では退院・転院例も含めて合計 15 人の COVID-19 成人例を診療しており、その概略を報告する（Table 1）。重症化した症例の背景・経過を把握することは治療において重要と考えられ、気管挿管が必要となった 3 例の症例経過を報告する。以下、発症日を X 日とする。

Fig. 1. 北海道の COVID-19 流行曲線（北海道庁 HP 情報より作成：3 月 17 日 12 時時点）

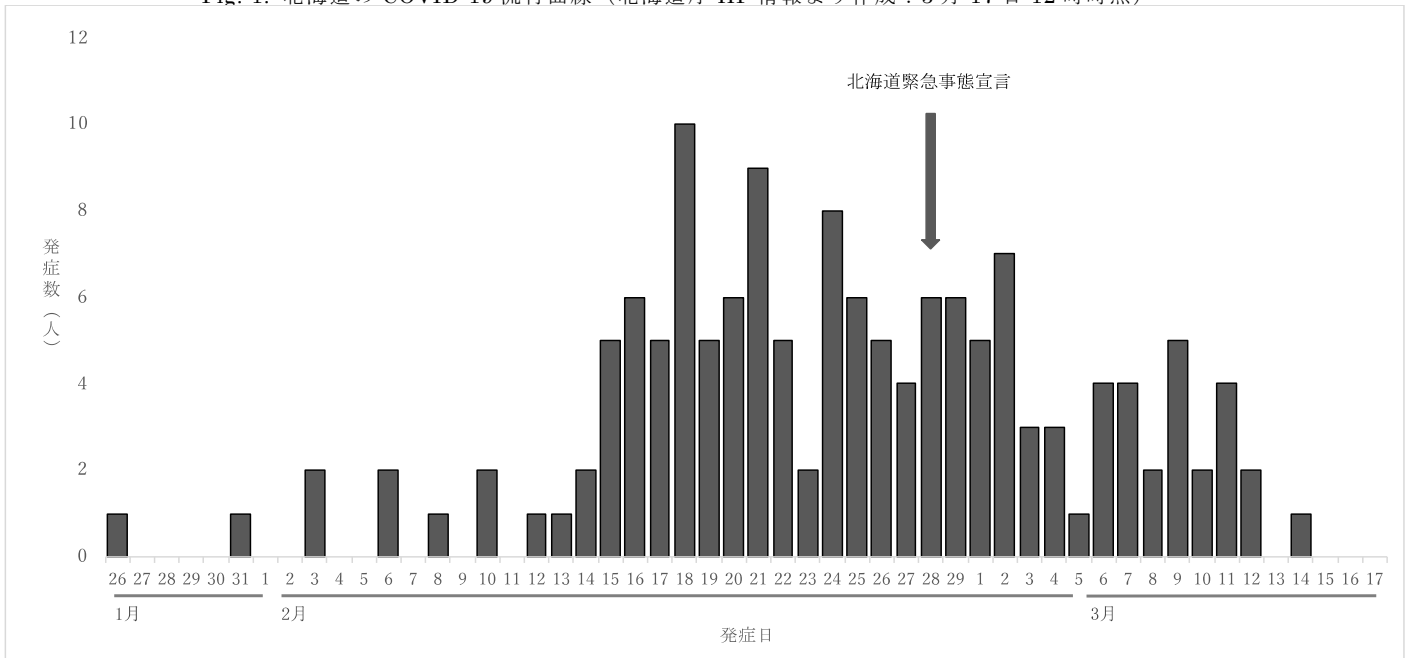


Table 1 症例概要（3月11日時点）

症例	既往歴	初発症状	入院前 受診回数	初回入院 (X:発症日)	当院へ 転院	初回入院時採血				CT		酸素開始	挿管	シクレソニド (開始日)	抗ウイルス薬 (開始日)	37.5℃以上 持続期間	転帰	
						WBC	好中球	リンパ 球	CRP	両側すりガラス影 (撮影日)								
1	60代 男性	糖尿病、高血圧、心房細動	発熱、倦怠感	4	X+8	—	2,900	2,001	609	11.6	+	(X+6)	X+9	X+12	+	+	14日以上	転院(X+13)
2	70代 男性	高血圧、肺炎腫、前立腺肥大	発熱	3	X+8	X+10	4,700	3,826	517	11.58	+	(X+8)	X+8	X+8	+	+	16日間	退院(X+15)
3	50代 男性	糖尿病、高血圧、脂質異常症 高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群	発熱、咳嗽	4	X+11	X+15	11,510	10,612	541	31.59	+	(X+11)	X+11	X+12	—	+	25日間	転科(X+27)
4	40代 女性	甲状腺機能低下症	発熱、咳嗽	1	X+1	—	2,400	NA	NA	>0.74	+	(X+1)	X+1	—	—	—	6日間	退院(X+19)
5	40代 男性	尿管結石	発熱、咳嗽、鼻汁、咽頭痛	1	X+5	—	4,000	2,236	1,320	0.35	+	(X+5)	—	—	—	—	10日間	退院(X+20)
6	50代 男性	糖尿病、高血圧、心房細動 CML、CKD、喘息	発熱、咳嗽、鼻汁、咽頭痛	3	X+4	—	9,800	7,742	1,274	7.33	—	(X+2)	—	—	—	—	7日間	転院(X+10)
7	40代 男性	痛風	倦怠感、関節痛、筋肉痛	3	X+11	—	3,100	1,457	341	1.5	+	(X+9)	—	—	—	—	13日間	退院(X+25)
8	40代 男性	扁桃腺摘出	発熱	2	X+7	—	4,400	2,803	1,131	1.51	+	(X+6)	—	—	+	(X+7)	12日間	治療中
9	60代 男性	なし	発熱	3	X+10	—	4,730	3,358	1,178	10.7	+	(X+7)	X+12	—	+	(X+12)	21日間	治療中
10	60代 女性	糖尿病、喘息	発熱、下痢	3	X+4	X+7	2,300	1,451	651	3.14	+	(X+4)	—	—	+	(X+6)	8日間	治療中
11	50代 男性	糖尿病、高血圧、脂質異常症	発熱	5	X+13	X+14	NA	NA	NA	NA	+	(X+13)	X+13	—	+	(X+14)	20日以上	治療中
12	80代 男性	心房細動、肝臓癌、肺炎腫	悪寒、咳嗽、鼻汁	1	X+7	—	4,300	2,640	1,118	5.77	+	(X+7)	X+8	—	+	(X+8)	13日以上	治療中
13	20代 女性	てんかん	咳嗽	1	X+5	—	4,100	2,054	1,640	0.9	+	(X+5)	—	—	—	—	6日間	治療中
14	50代 男性	憩室炎	体の痛み、立ちくらみ	1	X+10	—	4,900	3,283	1,421	0.25	—	(X+10) ※片側+	—	—	—	—	5日間	治療中
15	50代 女性	メニエール、副鼻腔炎	発熱	5	X+8	X+9	3,100	1,922	899	1.16	+	(X+8)	—	—	—	—	9日間	治療中

NA = not available

挿管例詳細

症例 1 : 60 代男性

主訴 : 倦怠感、発熱

既往歴 : 糖尿病、高血圧、心房細動

現病歴 :

X 日 : 37.5℃ の発熱で発症。医療機関 A を受診 (1 回目) し、インフルエンザ検査 1 回目陰性。対症療法で帰宅。

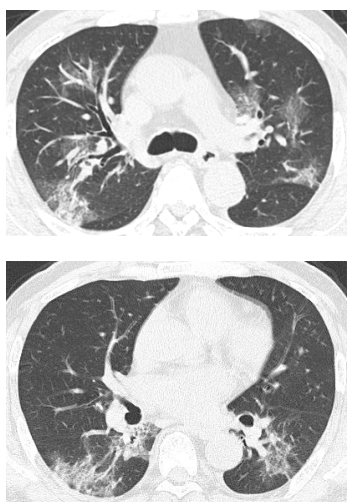
X+1 日 : 37-38℃ の発熱持続。医療機関 A を受診 (2 回目) し、インフルエンザ検査 2 回目陰性。対症療法で帰宅。

X+5 日 : 38℃ 以上の発熱持続。医療機関 A を受診 (3 回目) し、インフルエンザ検査 3 回目陰性。呼吸苦なく、SpO₂ 95% (室内気)。セフカペン処方の上帰宅。帰宅後 40 度の発熱みられ、咳嗽・鼻汁も出現。

X+6 日 : 医療機関 A を受診 (4 回目) し、COVID-19 が疑われるとのことで保健所から当科へ検査依頼となり、当科にて鼻咽頭ぬぐい液で SARS-CoV-2 PCR 検査を提出。受診時バイタルは、体温 37.7℃、脈拍 70 回/分、呼吸数 14 回/分、SpO₂ 97% (室内気) であり、本人呼吸苦もなく全身状態は良好であった。胸部 CT 撮像し、両側びまん性にスリガラス陰影をみとめ、経過・画像共に COVID-19 に矛盾ない病態と考えた (Fig. 2-1)。検査結果判明まで自宅待機とした。

X+8 日 : 検査陽性となり当院入院となった。

Figure 2-1. (症例 1) X+6 日



ROS)

陽性 : 発熱、倦怠感、咳嗽、鼻汁

陰性 : 頭痛、嘔気、咽頭痛、呼吸苦、腹痛、下痢、関節痛、皮疹

入院時所見 : 意識清明。体温 39.3℃、脈拍 82 回/分、血圧 141/62 mmHg、呼吸数 12 回/分、SpO₂ 97% (室内気)。両背側聴診にて fine crackle 聴取。腹部平坦・軟、圧痛なし。

入院時血液検査 : WBC 2,900/μL (Seg 72%、Lym 21%)、CRP 11.6mg/dl、PCT 0.08ng/mL、AST 44U/L、ALT 25U/L

培養検査 : 血液培養 (X+8 日採取) 2 セット陰性、喀痰培養 (X+8 日採取) 陰性

入院後経過 :

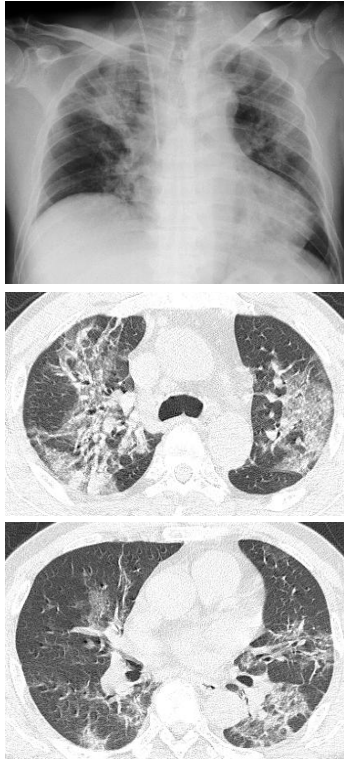
入院時 (X+8 日) 39℃ 前後の発熱・咳嗽をみとめたが、酸素化低下みられず呼吸苦の訴えはなかった。抗ウイルス薬は、内服していたリバーロキサパン等との薬物相互作用も考慮してロピナビル・リトナビルは使用せず経過をみた。X+9 日自覚症状に乏しかったが酸素化低下し、酸素 3L を開始した。同日の胸部レントゲンでは両側上肺野優位の浸潤影をみとめた (Fig. 2-2)。

Figure 2-2. (症例 1) X+9 日



細菌性肺炎合併も考慮してアンピシリン・スルバクタム 1 回 3g 8 時間ごとを開始した。X+10 日胸部レントゲンと胸部 CT では両側肺炎像増悪をみとめた (Fig. 2-3)。同日夜に血圧低下をきたし、敗血症性ショックの病態と考慮してメロペネム 1 回 1g 8 時間ごとへ変更した。X+11 日酸素化さらに悪化し、ネイザルハイフロー管理となったが、FiO₂ 1.0 で SpO₂ 90% 前後で経過した。急速に酸素化の悪化をみとめたため、ファビピラビルの適応外使用に関して院内臨時倫理委員会の承認を得て、同薬投与を開始した (1 回 1,800mg 12 時間ごと 2 回投与、その後 1 回 800mg 12 時間ごと投与)。また、シクレソニド 1 回 200μg 1 日 4 回吸入も同日から開始した。X+12 日には呼吸苦増悪し、気管内挿管・人工呼吸器管理となった。その後も呼吸状態の改善みとめず、X+13 日 ECMO 導入目的に他院へ転院となった。

Figure 2-3. (症例 1) X+10 日



症例 2 : 70 代男性

主訴 : 発熱

既往歴 : 高血圧、肺気腫、前立腺肥大症

現病歴 :

X 日 : 37.6℃の発熱で発症。以降 37-38℃の発熱が持続。

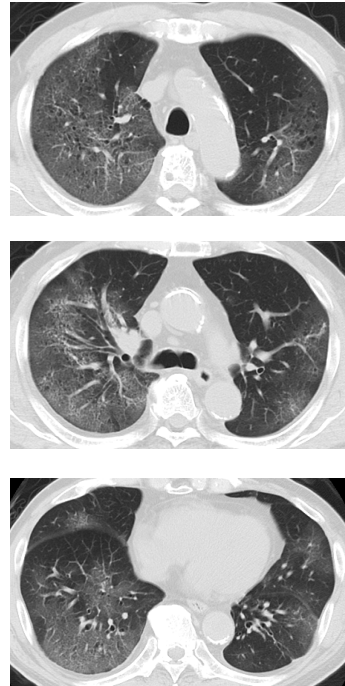
X+2 日 : 医療機関 B を受診 (1 回目) し、ガレノキサシン処方の上経過観察。

X+5 日 : 発熱持続していたため医療機関 B を受診 (2 回目) し、胸部レントゲンでは明らかな肺炎像みとめず経過観察。

X+8 日 : 医療機関 B を受診 (3 回目)。胸部レントゲンで肺炎の所見をみとめ、医療機関 C を紹介され受診。受診時体温 38.8℃、SpO₂ 87% (室内気) と酸素化低下みとめ、2L 酸素投与開始して入院となった。

胸部 CT にて両肺野にびまん性スリガラス陰影をみとめた (Fig. 3-1)。COVID-19 を疑い、咽頭ぬぐい液・喀痰で SARS-CoV-2 PCR 検査が提出された。同日中に呼吸状態が悪化し、気管内挿管・人工呼吸器管理となり、レボフロキサシンとシクレソニド開始となった。

Figure 3-1. (症例 2) X+8 日



X+9 日 : PCR 陽性と判明。

X+10 日 : 当院へ転院となった。

入院時所見 : 体温 37.7℃、脈拍 71 回/分、血圧 83/54mmHg、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 90%。

搬入後呼吸器設定 : SIMV+PS、FiO₂ 1.0、PEEP12、PC15、PS8

入院時血液検査 : WBC 8,600/μL (Seg 87%、Lym 5%)、CRP 10.68 mg/dL、PCT 0.08ng/mL、AST 53U/L、ALT 25U/L

培養検査 : 血液培養 (X+10 日採取) 1 セット陰性、尿培養 (X+10 日採取) 陰性、経気管吸引痰 (X+10 日) 口腔内常在菌検出

入院後経過 :

当院転院時 (X+10 日) より重度呼吸不全の状態であり、ICU へ入床した。同日撮像した胸部レントゲンと胸部 CT では両肺野のスリガラス陰影が急速に進行していた (Fig. 3-2)。シクレソニドを重症例として増量 (1 回 400μg 1 日 3 回吸入) して継続し、ロピナビル・リトナビル 1 回 5mL (400mg/100mg) 1 日 2 回内服を開始した。その後肺炎の状態改善に乏しく、細菌性肺炎の合併も考慮して X+12 日よりセフトリアキソン 2g 24 時間ごとを開始した。また同日、右気胸が判明して胸腔ドレーンを留置した。その後も病態改善みとめず、X+15 日に COVID-19 による重度呼吸不全で永眠された。

Figure 3-2. (症例 2) X+10 日

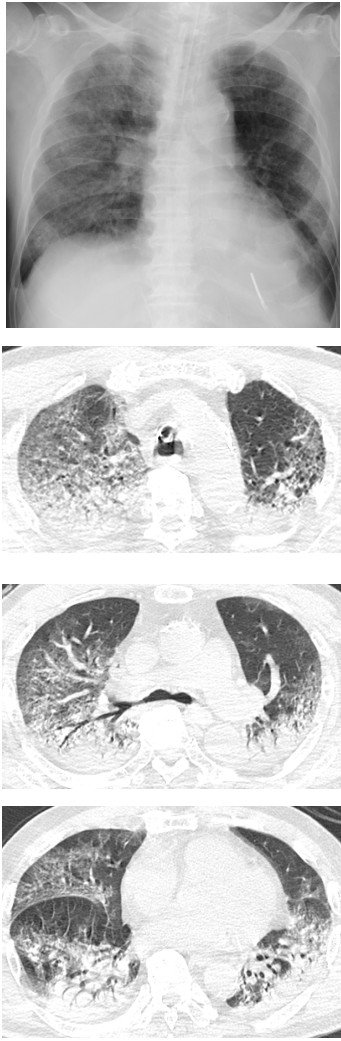
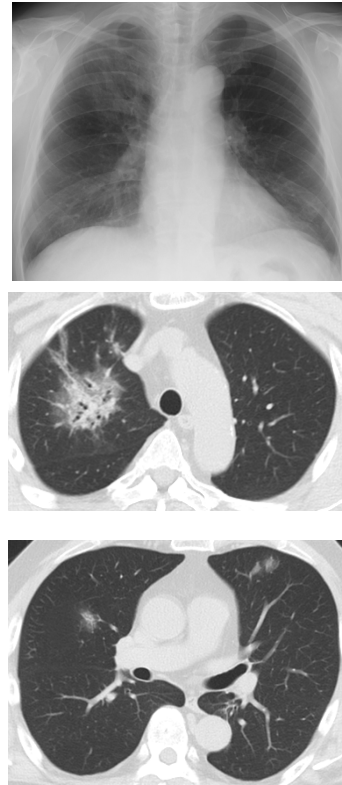
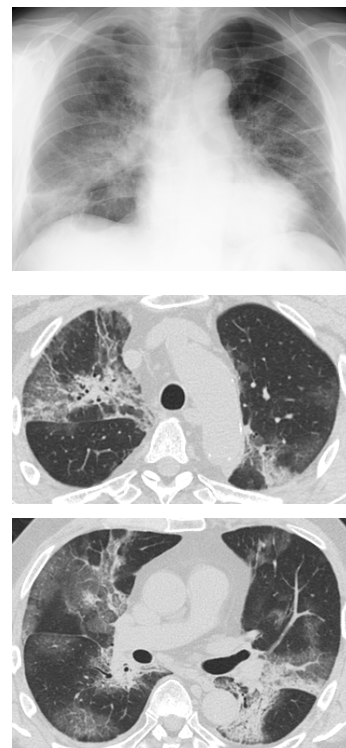


Figure 4-1. (症例 3) X+4 日



X+11 日：発熱持続し息切れが出現したため、医療機関 F を受診。受診時体温 38.7℃、SpO₂ 80% 台（室内気）、胸部 CT で両側の肺炎像悪化をみとめた (Fig. 4-2)。入院の上ネーザルハイフロー管理、ARDS としてステロイドパルス療法、細菌性肺炎合併も考慮してメロペネムとミノサイクリンで治療を開始した。

Figure 4-2. (症例 3) X+11 日



症例 3：50 代男性

主訴：発熱、倦怠感、咳嗽

既往歴：糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群

現病歴：

X 日：発熱、倦怠感、咳嗽で発症。

X+3 日：医療機関 D を受診し、インフルエンザ検査 1 回目陰性。

X+4 日：医療機関 D を再診し、インフルエンザ検査 2 回目陰性。胸部レントゲンで右上肺野に肺炎像を認め、医療機関 E を紹介され受診した。胸部 CT 撮像し、肺炎としてセフトリアキソン投与、アジスロマイシン処方して帰宅となった (Fig. 4-1)。

X+7 日：医療機関 E を再診。外来でセフトリアキソン投与し、ジェニナック処方して帰宅。

X+12日：呼吸状態改善せず、ICUで挿管・人工呼吸器管理開始。

X+14日：呼吸状態改善の傾向みとめたが原因不明の重症肺炎の診断で、喀痰と咽頭ぬぐい液で SARS-CoV-2 PCR 検査施行し陽性と判明。

X+15日：当院へ転院となった。

入院時所見：体温 37.4℃、脈拍 60 回/分、血圧 170/80 mmHg、呼吸数回 15/分、SpO₂ 98%。両背側聴診でびまん性に fine crackle 聴取。

搬入後呼吸器設定：SIMV+PS、FiO₂ 0.6、PEEP10、PS10、RR15

入院時血液検査：WBC 8,600/μL (Seg 90%、Lym 3%)、CRP 2.6mg/dL、PCT 0.11ng/mL、AST 185U/L、ALT 442U/L

培養検査：喀痰培養 (X+11 日採取) *Klebsiella oxytoca*、経気管吸引痰 (X+15 日採取) 口腔内常在菌のみ検出、血液培養 (X+17 日採取) 2 セット陰性

入院後経過：

ステロイド全身投与は COVID-19 に推奨されないという報告も参考に、当院転院後はステロイドの全身投与は継続せず経過を見る方針とした。治療当時抗ウイルス薬に関して確立した知見はなく、ロピナビル・リトナビルに関して中国で実施されている臨床試験の選択基準が、発症 7 日以内 (NCT04261907)、胸部画像で異常陰影確認もしくは発症から 72 時間以内 (NCT04251871) であったことから、入院時発症後 15 日経過していたということもあり投与を見送った。入院後、細菌性肺炎合併として使用されていたメロペネムとミノサイクリンは、肝機能障害をみとめていたことからメロペネム 1g 8 時間ごと投与のみ継続とした。当院入院後も連日 39℃ 台の発熱が続き、呼吸状態の改善をみとめなかったことから、ロピナビル・リトナビルの使用は明確なエビデンスはないものの院内倫理委員会の承認をえて、X+18 日から同薬の投与を開始した (1 回 400mg/100mg 1 日 2 回)。X+19 日には痰詰まりによる挿管チューブ閉塞をきたし、再挿管となった。このイベントにて呼吸状態が一時悪化し、粘稠な痰によるチューブ内再開塞のリスクも高かったため、同日緊急で気管切開術を施行した。以降は徐々に呼吸状態改善みとめ、病室内でリハビリを実施可能な状態まで全身状態は改善した。X+21 日にメロ

ペネムを終了した。X+22 日の胸部 CT では、両側背側に見られていたスリガラス陰影の癒痕化がみられ (Fig. 4-3)、X+23 日の胸部レントゲンではその癒痕化の影響と思われるコンソリデーションを両側にみとめた (Fig.4-4)。X+25 日以降は解熱し、X+25 日と X+26 日の合計 2 回 SARS-CoV-2 PCR 陰性を確認し、X+27 日ハイケアユニットへ転床となった。なお、ロピナビル・リトナビルは X+27 日で終了とした。

Figure 4-3. (症例 3) X+22 日

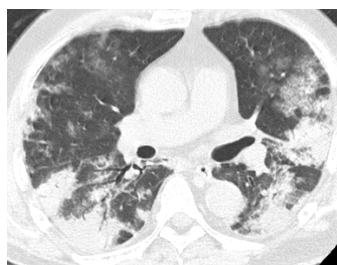
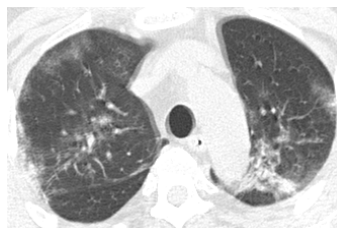


Figure 4-4. (症例 3) X+23 日



考 察

当院で経験した COVID-19 挿管 3 例は、入院直前まで自覚症状は軽度であり、発症後 8-11 日で酸素投与が必要となり、その後 1-3 日で挿管となっている。既報告にもあるとおり、酸素投与が必要となってから急速に進行する傾向をみとめた¹⁾。重症化のリスク因子として、高齢者、基礎疾患 (高血圧、糖尿病、脳血管障害既往など)、リンパ球減少、炎症マーカー上昇などが挙げられている²⁾³⁾。当院では全ての挿管例が重症化のリスク因子と言われている 50 歳以上であり、高血圧または糖尿病といった基礎疾患を有していた。また、3 例全てでリンパ球減少、炎症マーカー上昇を

みとめた。当院 15 例の経過から、50 歳以上の基礎疾患を有している患者のうち、酸素投与が必要となる場合において重症化する傾向をみとめた。

本稿執筆時点では、治療薬として抗ウイルス薬、シクレソニドなどが選択肢となっている。中国からの報告や日本感染症学会から発表された指針「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版」を参考にして、抗ウイルス薬であるロピナビル・リトナビルとファビピラビルの適応外使用に関して当院倫理委員会の承認をえて、患者もしくは患者家族の同意のもとこれら薬剤を投与した⁴⁾⁵⁾。先の指針では、抗ウイルス薬を投与する目安として、50 歳以上で酸素投与が必要となった時点で考慮するとある。挿管管理となる症例は急速に病態が進行する傾向があるため、重症化のリスクを有する患者での抗ウイルス薬の開始時期はさらなる検討が必要である。また、シクレソニドが有効との報告もあり、当院では糖尿病など重症化リスクを有する症例で使用を検討している⁶⁾。添付文書上では相互作用によりロピナビル・リトナビルとの併用が推奨されていないこともあり、薬剤の選択には注意が必要である。これら薬剤の安全性・有効性・投与開始時期は、症例蓄積に伴う今後の知見が待たれる。

最後に、北海道では SARS-CoV-2 PCR 陽性者が多くなるにつれて様々な問題に直面している。その一つが、軽症陽性者増加に伴う病床数不足の問題である。現時点では無症候性病原体保有者や軽症患者も入院隔離が必要となるが、患者の増加に伴い入院病床数が不足している。発熱・接触者外来や保健所からの PCR 検査依頼、さらに軽症者・重症者などの入院割り振りなど、保健所と医療機関が連携・協力して医療機関毎の役割の早期構築が必要である。

文 献

- 1) 佐野正浩ほか. 酸素投与が必要となった Coronavirus Disease 2019(COVID-19) 4 症例の経過報告.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19casereport_200225.pdf (最終閲覧日 : 2020 年 3 月 11 日)
- 2) Dawei Wang, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. JAMA. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 3) Li K, *et al.* The clinical and chest ct features associated with severe and critical covid-19 pneumonia. Invest Radiol. 2020 Feb 29. doi: 10.1097/RLL.0000000000000672
- 4) COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf (最終閲覧日 : 2020 年 3 月 11 日)
- 5) Chen Jun, *et al.* Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Chin J Infect Dis, 2020,38(00): E008-E008. doi: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210- 00050
- 6) 岩渕 敬介ほか. COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf (最終閲覧日 : 2020 年 3 月 11 日)