

市中病院で経験した，人工呼吸器装着が必要であった 重症 COVID-19 肺炎の感染対策，治療について

¹⁾ 相模原中央病院脳神経外科，²⁾ 同 外科，³⁾ 同 麻酔科，⁴⁾ 同 循環器科，⁵⁾ 同 臨床工学士，

⁶⁾ 東海大学医学部付属東京病院呼吸器内科

高田 浩次¹⁾ 高塚 純²⁾ 小柳 地洋²⁾ 吉田 公彦²⁾
上田 一夫²⁾ 戸倉 夏木²⁾ 中野 太郎²⁾ 木下 勉³⁾
沖 淳義⁴⁾ 藤井 十士⁵⁾ 海老原明典⁶⁾

(令和2年4月20日受付)

(令和2年5月25日受理)

Key words: COVID-19, nosocomial infection, community-based hospital,
acute respiratory distress syndrome

序 文

当院は，新型コロナウイルス（以後 COVID-19）によって命を奪われた日本で最初の患者が発病当初に入院（当初は COVID-19 としての疑念はなく，病状悪化とともに呼吸器科専門病院に転院）していた病院として，2月中旬に実名で報道された。当時は市中で新型コロナウイルス肺炎が発症し始めた頃であり，疾患そのものの病態（潜伏期間，伝染力，伝播様式，ウイルス排出期間など）が分からず，かつ治療方法さえも不明であった事から人々から恐れられ，様々な憶測に基づく風評被害にさらされた。多くの報道で当院の空撮写真とともに「相模原中央病院」の名前を賑わせたことは記憶に新しいと思う。報道発表の直後には，その患者の入院中の対応に当たった看護師が新型コロナウイルスを発症し，さらには当該病棟の入院患者3人へと院内感染し，伝播させてしまう事態に至った。

その後は，当院職員であることだけで世間からは接触を拒まれたり，他病院からは非常勤医師の派遣も断られた。病院機能としては，当該病棟の新規受け入れの中止のみならず，発症者のいない他の二病棟も閉鎖，さらに外来の全面停止など，通常の感染対策では考えられない状況にまで追い込まれた。まさに病院としての機能を喪失する事態となり，COVID-19 の治療というよりも，地域住民への医療サービスの停止という点で医療崩壊を招いた。また病院経営的にもその損失は

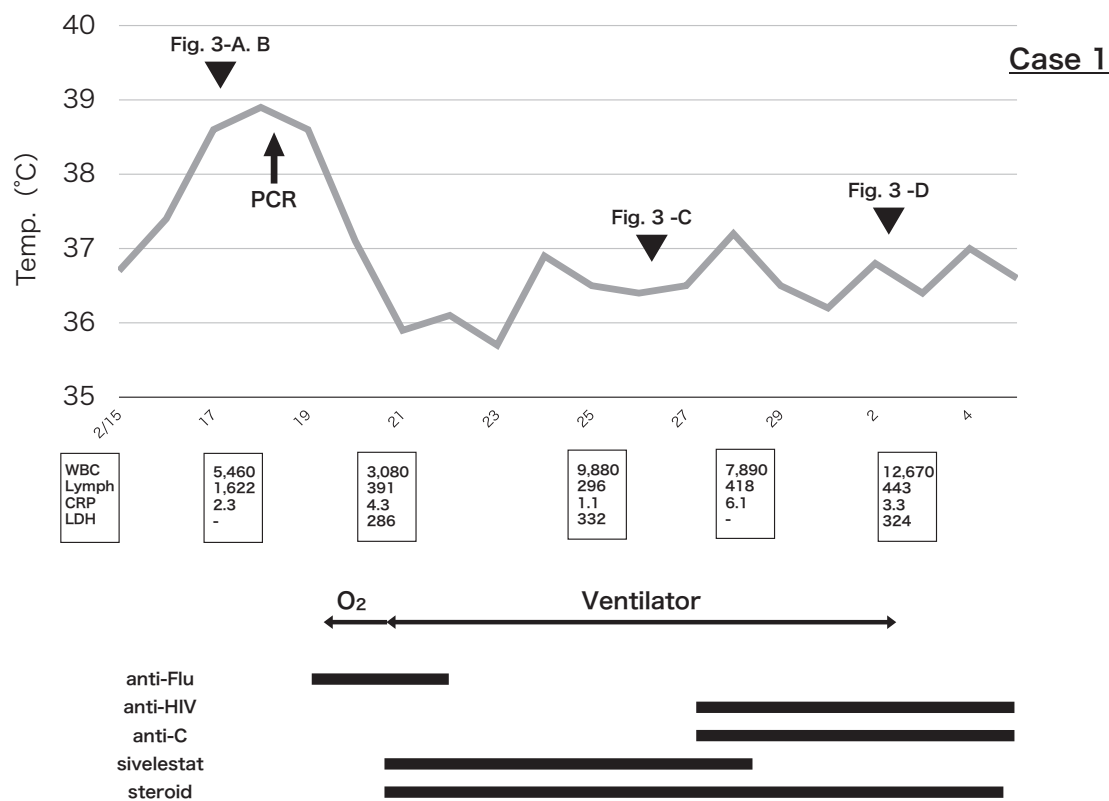
莫大なものである。

当院は160床の地域に密着した一般病院であり，外科系（外科，整形外科，脳神経外科）が主体の二病棟と，高齢者の受け入れに積極的に取りくむ地域包括ケア病棟の一病棟を有した病院である。この病院の規模では常勤の感染症専門医，呼吸器科専門医はいない。こうした中で COVID-19 の発生を招く事態となった。発症された患者3人のうち2症例は気管内挿管し人工呼吸器管理となる重症化にいたり，本来であれば ICU での全身管理が必要であった。残る1人は CT 画像では軽微な肺炎像が確認されたが呼吸器症状はその後も出現せず，軽症を受け入れていただける病院に転院した。発症当初の2月下旬の時点では，ダイヤモンド・プリンセス号からの多数の患者受け入れの影響か，県内のどの大規模専門病院も「現時点での対応が困難」，との理由で転院できない状況であった。

呼吸状態が不良となった重症型の新型コロナウイルスにおける致死率は高いとされるが，こうして当院では非常勤呼吸器内科医師のアドバイス以外は，非専門医のみで治療することを余儀なくされたのである。当時は COVID-19 に対する感染対策ガイドラインのみならず治療指針すらなく，感染症専門医がいない中を手探りで，主に中国から発表されていた論文を頼りに，明確な効果が結論づけられていない各種の抗ウイルス剤による治療を開始した。新型肺炎に引き続き病態として，予後を規定するであろう acute respiratory distress syndrome (ARDS) の併発が挙げられており，当院ではこの治療として確立されていたステロイド，シベ

別刷請求先：(〒252-0236) 神奈川県相模原市中央区富士見
6-4-20
相模原中央病院医局内 高田 浩次

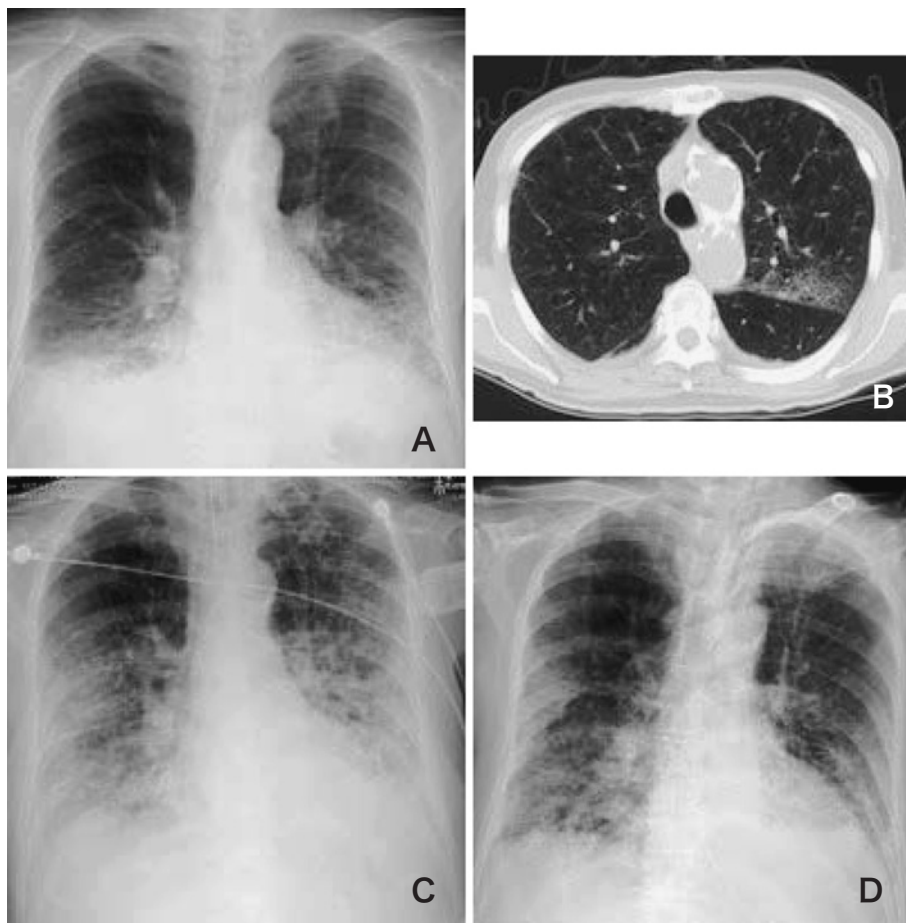
Fig. 2 Case 1 progress chart



【Case 2】70代男性。2月10日、早期胃がんの手術目的で入院し、同月12日に手術施行。術後は（Case 1）と同室であった。特に既往はない。（Fig. 4）のごとく、入院患者の一斉PCR検査で2月19日に陽性が判明したが、当初は微熱のみで呼吸器症状なく経過した。2月21日に38℃を超える発熱が出現。その後、解熱と同時に、せん妄、見当識障害が顕著となった。当初はCOVID-19による個室隔離に伴う拘禁症状と考え、向精神病薬を使用した。2月25日からSpO₂の低下を認め、胸部画像（Fig. 5-A）、（Fig. 5-B）で左肺野に広範囲の間質影を確認した。その後、急激に呼吸状態の悪化を認め、得られた画像が（Fig. 5-C）である。同月29日に挿管呼吸器管理となった。（Case 2）はPCR陽性の確認直後からペラミビルを使用し、同時に抗HIV薬、加えて抗C型肝炎治療薬を併用した。また、（Case 1）と同様に、ARDSの発症を想定してエラスボールおよびソルメドロールも発症と同時に使用した。速やかに呼吸状態は改善し（Fig. 5-D）、4日間で人工呼吸器の離脱に成功した。その後は、高流量ネブライザー（インスピロン）を用いて、SpO₂としては、>95%を維持できていた。しかしながら（Fig. 6）のごとく、抜管後10日が経過し、再度の急激なSpO₂の低下が認められたため、3月17日に再挿管を余儀なくされた。人工呼吸器の設定としては、COVID-19

に伴う肺障害として言われているARDSの病態を念頭に、初回の人工呼吸器設定と同内容の、高目のPEEP圧、低めの一回換気量（V_t）とした。しかしながら今回は低酸素状態の改善が得られなかった。X線およびCT画像、人工呼吸器のパラメーター、SpO₂などで評価すると、ARDSあるいは引き続き肺線維症によるであろうの肺コンプライアンス低下が認められず、むしろlow PEEP、高めのV_tに再設定することで、一時的ではあったが良好な酸素化が得られた。このことは初発時の肺の病態とは変化していることが示唆された。初回と再挿管時の画像比較（Fig. 7AおよびB）でも、発症から1カ月経過した3月19日のCT（Fig. 7B）で、左下肺野に軽微な浸潤影および無気肺が認められたが、当初認められたウィルス性肺炎に特徴的な左肺の間質影は改善していた。発症から約1カ月経過しており、COVID-19肺炎の再燃は考えにくかったが、同日の気管内から採取した喀痰検体のPCR検査は依然陽性であった。Fig. 6のごとく、D-dimerは著明な高値を示しており、肺塞栓の可能性も視野に入れて、24時間ヘパリン1万単位の治療を開始した。また、人工呼吸器関連肺炎の併発を想定してグラム陰性桿菌およびMRSAに対する抗菌剤を用いた。その後も低酸素血症が遷延化し、換気血流比不均衡の解消および排痰ドレナージを期待して腹臥位での呼吸管理

Fig. 3 Images obtained at each timing on the progress Fig. 2. It has improved after exacerbation.



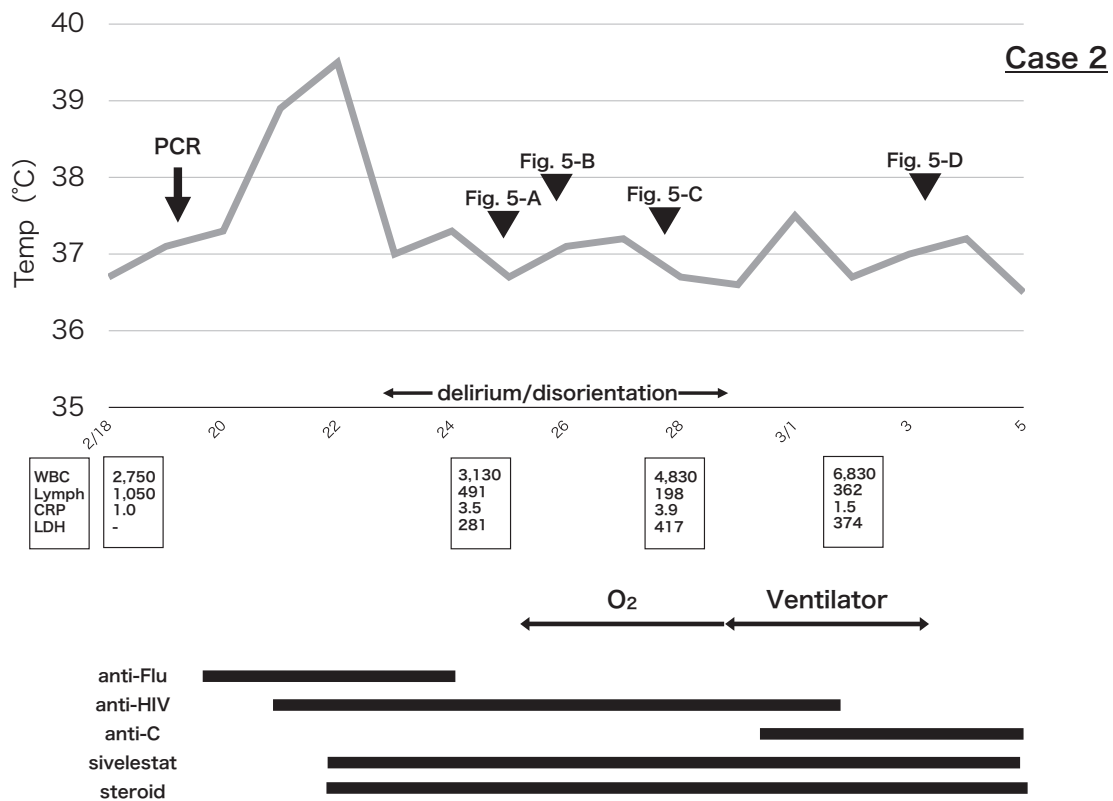
を行い、これはある程度の酸素化の改善をもたらした。BGA から得られた P/F 比の推移を Fig. 6 に示す。また、胸部 XP 画像の経過を Fig. 8 に示すが、重症な低酸素血症と画像所見には乖離が認められた。遷延化する低酸素血症は、初回の COVID-19 肺炎による広汎かつ不可逆的な肺胞障害によるものと考えた。ただし、患者の病室外への移動制限から、造影 CT の施行は困難であったこともあり、肺塞栓の併発は否定できなかった。残念ながら、発症から 2 カ月経過した 4 月 16 日、永眠された。なお、感染から 2 カ月経過した前日の喀痰 PCR 検査は陰性であった。

考 察

感染伝播に関して、当院に一時期入院していた患者 (A) は原因不明な重症化する肺炎として治療されており、ナースにより喀痰吸引処置は頻回に施行されていた。低酸素状態であったので移動は制限され、飛沫感染、およびそれに起因する環境汚染が、(A) の病室で起こっていたと思われる。院内感染の伝播については、患者 (A) を起点として考えた場合、Nurse (B) は最終接点日 (2 月 5 日) から潜伏期 8 日間 で発症し

たと考えるが、(Case 1) から (Case 3) においては、潜伏期間としては 11 日から 15 日と長期であり、やや不自然である。また、同室内の環境表面からの感染としても、患者 (A) の退院時期から考えても長期すぎる。Nurse (B) を起点に考えると、(Case 1) から (Case 3) は発症までの潜伏期間は 3 日から 7 日となり、一般的な潜伏期間として妥当である。Nurse はマスクなどの飛沫感染対策が励行できている事、加えて (Case 3) は病室が異なる事を考えると、肺炎発症である患者 (A) から Nurse (B) へは飛沫感染ならびに接触感染、そして Nurse (B) から (Case 1) (Case 2) そして (Case 3) へ、と「医療の手」を介しての接触感染につながった、と考えたい。COVID-19 を想定していない当時の市中一般病院では、全く無防備な状況での発症であり、通常の標準予防策だけでは残念ながら感染対策として不十分な結果であった。当院は、感染症対応病床や陰圧室を保持しておらず、感染した患者は個室、あるいは 4 人部屋を個室使用として対応した。その後は当院では感染伝播を完全に封じ込めることが出来たので、施行した具体的な感染対策について記載

Fig. 4 Case 2 progress chart



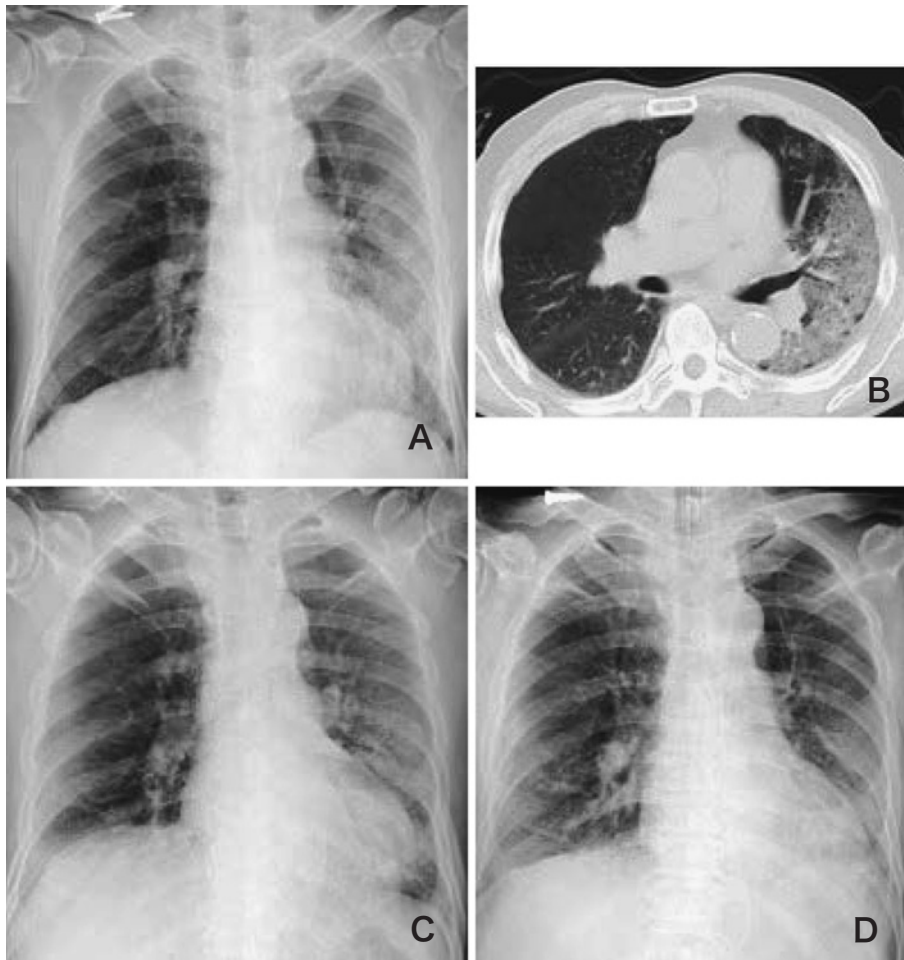
する。

院内発症が確認された時点で直ちに職員全員で0.1%以上の高濃度の次亜塩素酸ナトリウムを使用して、当該病棟全ての環境消毒を一齐に施行した。文献的にも¹⁾、COVID-19の感染者病室の表面サンプルの検討で、環境面の消毒後にはウィルス遺伝子の検出は認めず、十分に接触感染のリスクを軽減できると報告されている。今回の一斉清掃/消毒も、その後の感染伝播を断ち切る一因であったと考えられた。そして患者の完全個室隔離により感染エリアを限定し、個室入口にビニールシートで区画した前室をもうけ、防護服の着脱を行い、非感染エリアに感染源が漏出しないように工夫した。医療者においては、アルコール擦式製剤を用いての頻回の手指消毒に加え、現時点でのCOVID-19に対する効果は確認されていないが、当院では安定型次亜塩素酸ナトリウム（商品名クロッシュ）を多用した。これは0.02%と次亜塩素酸としては低濃度でありながら、安定型のため噴霧後は長時間残留する効果があり、環境面に長期存在するというCOVID-19には有効と考えられた。またスプレー式ハンディタイプの容器であり、医療者がこの消毒剤へアプローチする事が容易であり、手軽に頻回に使用できた。また1回のプッシュで広範囲に薬剤が広がるため、消毒領域を広く確保できる。次亜塩素酸であるが漂白、腐

食作用が少ないため使用場面を選ばず、病室に入室した医療者の足元、衣類なども十分に頻回に広範囲に噴霧消毒できたことは特筆に値すると思われた。環境消毒に関しては、今回のCOVID-19発症以前と同様に、低水準消毒薬であるが米国環境保護庁（EPA）も推奨する第四級アンモニウム塩を環境クロスとして使用した。当該病室においては1日4回以上の全面消毒、病棟に関しては床面は1日2回以上、テーブル、手すり、ドアノブなどは1日4回以上、この環境クロスで対応した。COVID-19発症後は、完全に当院の入院機能は停止しており、皮膚にも本来の看護業務を消毒、清掃業務に割くことができたわけである。現在は感染患者の続発はないが、継続して病棟の消毒、清掃を継続している。今回当院での感染対策においては安定型次亜塩素酸スプレーの頻用以外、消毒剤の変更などは行っていない。にも関わらず、当院で感染連鎖を防げた要因としてあげられるのは、職員全員で頻回に消毒、清掃を繰り返し施行したこと、と考えている。従来から指摘されている感染対策における職員全員の「情報の共有」と「感染対策の意識づけ」が極めて重要である、ということを改めて知る結果となった。ダイヤモンド・プリンセス号における基礎再生産数（R0；1人の患者が何人に感染を広げるか）からみた感染対策効果の報告²⁾でも、発症当初は計算上14.8人であったの

Fig. 5 Clinical course of case 1.

Fig. 5 A-D: Images obtained at each-time point during the clinical course in case 1.



が、2週間を経過して1.78までコントロールできている。これも感染対策への積極的取り組みが明らかに有効であることを示している。

COVID-19の重症度について、中国CDCからの72,314例の検討³⁾では、軽症例が全体の81%であり、死亡率は2.3%と報告されている。ただし80歳以上の高齢者では死亡率は14.8%と高く示された。当院の2症例のように呼吸不全を呈した症例は5%であり、この場合は実に致死率は49.0%である。今回の経過では、発病から人工呼吸器装着までの日数は（Case 1）は3日、（Case 2）は8日であった。「予後不良例では、呼吸器症状が出現してから人工呼吸器装着までの進行が早い」と従来の報告通りであり、Wangらも、344例の重症例の検討⁴⁾で、入院から侵襲的人工換気の実施までの期間の中央値は5日と、かなり急速な悪化の経過を報告している。病状を見極めるには発病後、最初の1週間程度の観察期間が重要であることが示唆された。さらにYangらは、呼吸不全を呈しICU管理を必要とした52症例の致死率の検討で、ICU入室後

28日まで実に32人61.5%が死亡し、その中央値は7日と報告している。また、67%がARDSを発症し、そのARDS群では81%が死亡している⁵⁾。これらの報告は、致死率が高い要因に呼吸不全の出現とARDSの発症が強く関与している事を示している。

当院での治療はまさに手探り状態であったが、その当時に得られた中国からの報告例にならって、各種の抗ウイルス剤を使用した。当院での治療の特徴は、致命的なARDSに進展する可能性を考慮して、肺炎像が確認された時点で早期からステロイド治療（ソルメドロール1,000mgを3日間のパルス療法、以後漸減）に加え、シベレスタット（好中球エラスターゼ選択的阻害薬：エラスポール4.8mg/kg/日を2週間）を使用したことである。シベレスタットは本邦で開発された薬剤であり、炎症性サイトカインを抑制することでARDSや急性肺損傷における酸素化の改善、人工呼吸器離脱率の改善の有効性が確認されている⁶⁾。Wangらの重症例の報告では⁴⁾、重症COVID-19肺炎患者の42%がARDSを呈し、そのうちの88.3%がICU入室

Fig. 6 Case 2 terminal progress chart

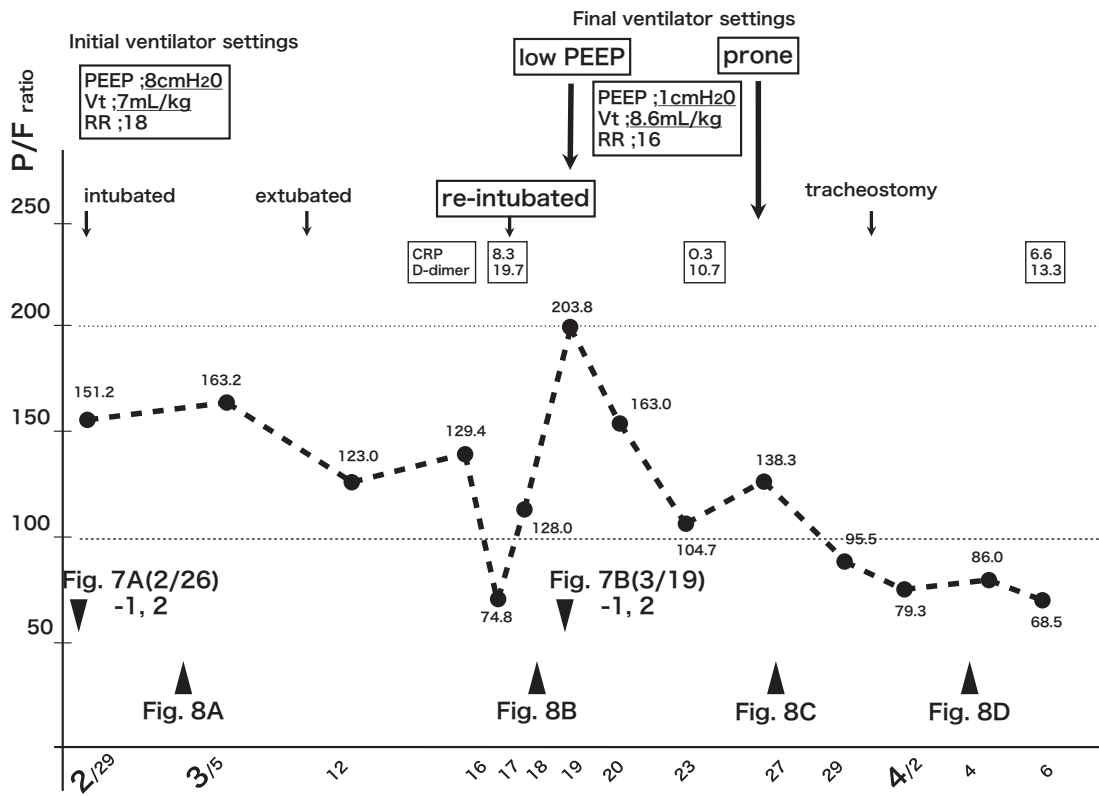


Fig. 7 Images obtained at each timing on the progress Fig. 6. Chest CT shows improvement of the ground-glass opacities, but areas of consolidation and focal atelectasis are seen.

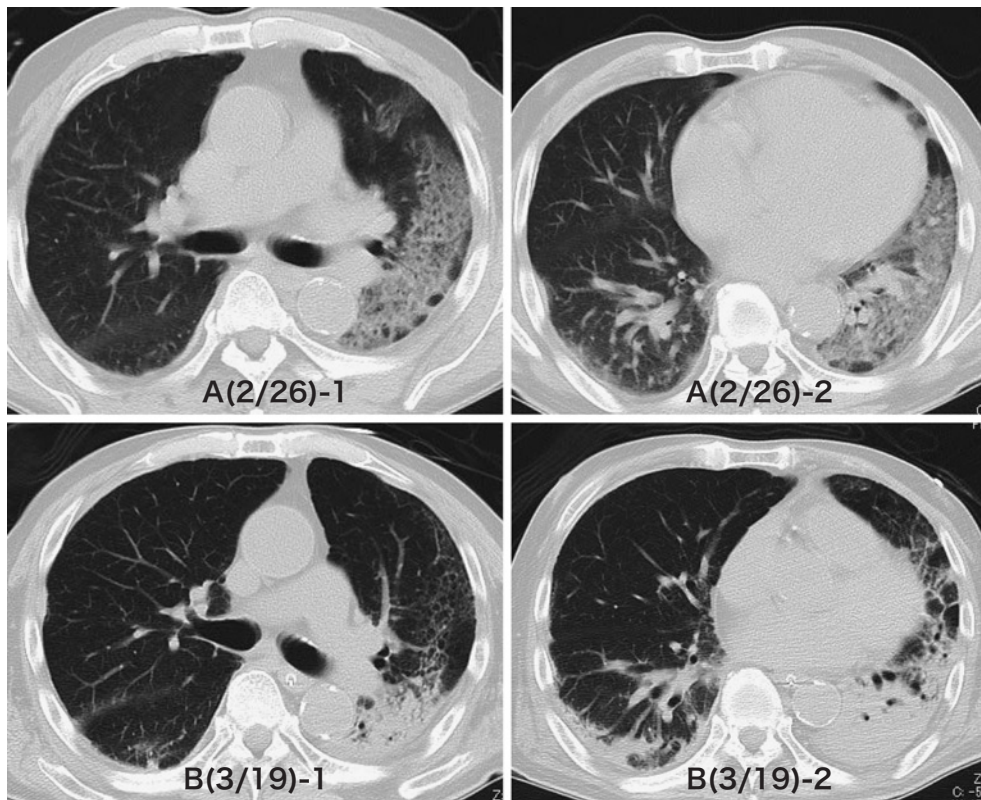
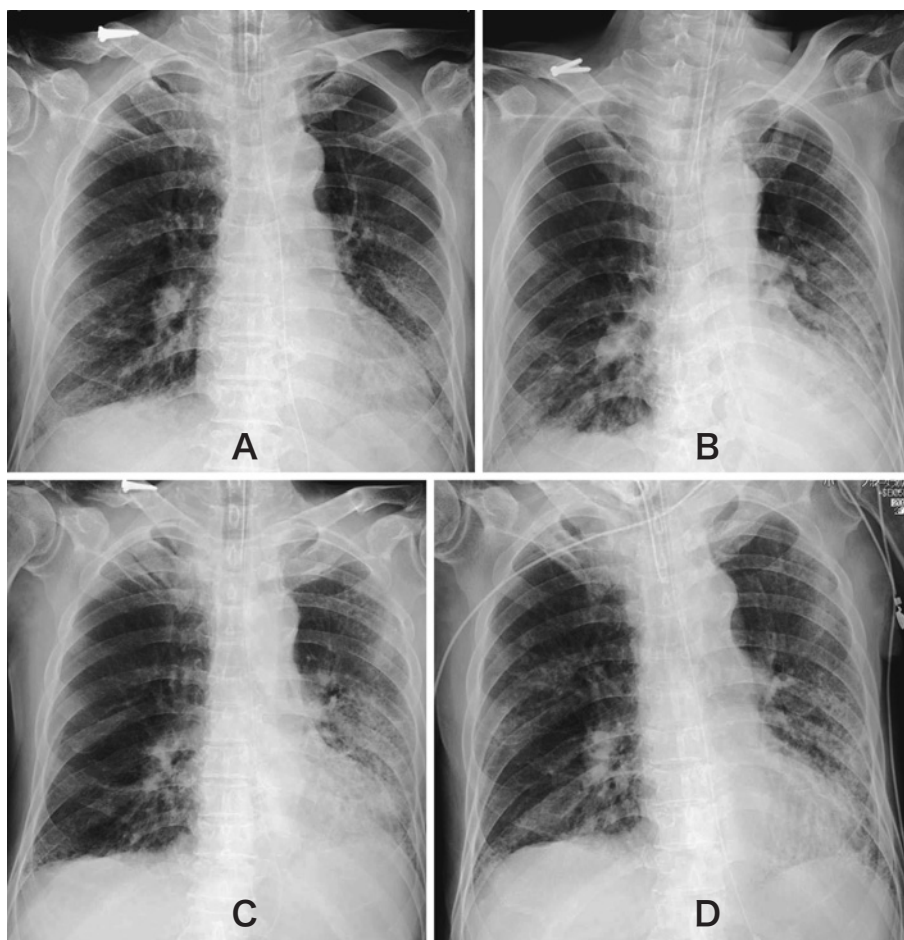


Fig. 8. Images obtained at each timing on the progress Fig. 6.
There are no obvious changes in the images as compared to the clinical condition



後 28 日以内に亡くなっている。また、総死亡例の生存期間の中央値が 25 日と報告した。その他の文献でも多くが ARDS の発症と、結果としての短期死亡を報告しており、今回の (Case 2) が 2 カ月と長期生存した要因の一つに、シベレスタットによる ARDS の発症抑制が関連したのかもしれない。

今回の (Case 2) では、遷延化した呼吸障害を経験した。再挿管時には初回の呼吸器管理と同様に ARDS に準じた呼吸器設定、すなわち高めの PEEP 圧 (8 cmH₂O)、低い Vt (7mL/kg) で開始したが、P/F 比の改善が認められなかった。臨床工学士の観察から、肺のコンプライアンスが COVID-19 肺炎の病態として想定される ARDS、あるいは引き続く肺線維化のような低さを示さず (むしろ高い)、ARDS の設定プロトコールとは逆に PEEP 圧を低く (1cmH₂O)、Vt は (8.6mL/kg) と増加させたところで、一時的ではあったが経過表の通りに良好な P/F 比が得られた。これも、当院では早期からシベレスタットを使用したことにより、少なくとも ARDS の病態は回避できていた結果なのかもしれない。また、イタリアからの報告

で、Gattinoni らは COVID-19 肺炎の治療では ARDS への進展予測に固執し、ワンパターンにそれに準じた呼吸管理を行うことが、むしろ肺損傷を助長する一群がある事を指摘している⁷⁾。COVID-19 肺炎が ARDS を引き起こし、それが致死率の高さに繋がる事は間違いないが、呼吸管理に関しては単一的な ARDS 対応ではなく、各種の呼吸器パラメータを確認しつつ最適な設定を探る必要があると思われた。最終的に (Case 2) の呼吸不全の病態を明確にすることはできなかったが、D-dimer の高値が生命予後と関連していることは本症例においても当てはまるようである (Fig. 6)。低酸素状態と乖離している画像所見は、COVID-19 が肺梗塞などの血栓形成、血管系の炎症や障害を引き起こしている可能性が示唆された。

また、最近では嗅覚障害、髄膜炎など様々な COVID-19 による神経障害が指摘されているが、今回の (Case 2) では、発症と同時に、不穏、見当識障害を顕著に認めたことが注目されるべきことである。明確な神経脱落症候や、髄膜刺激兆候は確認し得なかったが、酸素化のためのマスクを拒絶する抵抗や、徘徊、放尿、

見当識障害を示し、脳炎を疑う症状である。これは通常のコロナウイルスによる感冒症例での脳炎発症の報告⁸⁾、先の MERS-CoV による脳炎の報告⁹⁾でも散見される。その特徴としては軽微な意識障害から、巣症状まで多種多様な神経症状を呈し、必ずしも髄液所見の異常は認めず、MRI 画像は白質脳症を基本とする多様な画像が特徴といわれている。SARS における剖検例では脳神経への直接障害を証明する所見も得られており、コロナウイルス群は、肺のみならず各種臓器障害として、腎、肝、心臓に加えて、神経組織にも障害が及ぶ可能性が考えられた。インフルエンザ脳症と同様、COVID-19 のサイトカインストームの存在を考えると、意識障害などの中枢神経系の疾病併発の可能性も疑いながら対応していく必要があると考えられた。

結 語

COVID-19 肺炎は、ひとたび重症化して呼吸不全をきたした場合は、報告されているとおりに高い致死率であり治療に難渋する。パンデミックとして蔓延する中、医療崩壊を防ぐためにも感染者の受け入れ先として一般市中病院の役割が問われているが、ひとたび院内感染を引き起こせば病院機能の全廃となり、これは地域での通常診療の停止、という別の意味での医療崩壊の事態にもなり得る。一般市中病院として医療資材が限定され、また人材としても非専門医だけの中で、どこまで医療対応が可能か、など事前の対策を検討しておくことが必要と考えられた。

今回の治療ならびに症例報告においては、ご本人あるいはご家族様の了解を得ており、また、当院の緊急倫理委員会を経て各種薬剤の使用手続きを承認されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, *et al.* : Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020 ; 323 (16) : 1610-2.
- 2) Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A : COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med.* 2020 May 18 ; 27 (3) : taaa030 doi : 10.1093/jtm/taaa030.
- 3) Wu Z, McGoogan JM : Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24 ; doi : 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- 4) Wang Y, Lu X, Chen H, Chen T, Su N, Huang F, *et al.* : Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with covid-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 8 ; doi : 10.1164/rccm.202003-0736LE. [Epub ahead of print].
- 5) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* : Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Respir Med.* 2020 ; 8 (5) : 475-81.
- 6) 田坂定智：急性呼吸窮迫症候群（ARDS）治療薬シベレスタット（エラスポール[®]）。*日内会誌* 2010 2010 ; 99 : 1611-6.
- 7) Worcester S : Is protocol-driven covid-19 respiratory therapy doing more harm than good? *MDedgecardiology* [Internet]. [cited 2020 Apr. 6]; Available from : <https://www.mdedge.com/cardiology>.
- 8) Schattner A, Hadar S, Dubin I : Human coronavirus NL63 and acute encephalitis. *Ann Infect Dis Epidemiol.* 2018 ; 3 (2) : 1032.
- 9) Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, *et al.* : Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection.* 2015 ; 43 : 495-501.

Report on the Difficulty in Infection Control and Treatment of Patients with Severe COVID-19
Pneumonia Who Required Assisted Ventilation and Ventilator Management at a Local
Community-based Hospital in Japan

Koji TAKADA¹⁾, Jun TAKATSUKA²⁾, Chihiro ONAGI²⁾, Kimihiko YOSHIDA²⁾, Kazuo UEDA²⁾,
Natsuki TOKURA²⁾, Taro NAKANO²⁾, Tsutomu KINOSHITA³⁾, Atsuyoshi OKI⁴⁾,
Toshi FUJII⁵⁾ & Akinori EBIHARA⁶⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, ²⁾Department of Surgery, ³⁾Department of Anesthesiology, ⁴⁾Department of Cardiology and ⁵⁾Medical Engineer, Sagamihara Chuo Hospital, ⁶⁾Dept. of Respiratory Medicine, Tokai University Tokyo hospital

Our hospital was introduced in the media as the hospital at which the first patient who died of COVID-19 infection in Japan was hospitalized. Patients with pneumonia associated with COVID-19 sometimes show rapid deterioration of the respiratory status, with a poor prognosis. The cases encountered by us that we report here also needed intensive long-term respiratory management. ARDS is an important pathological condition complicating COVID-19 pneumonia. From the perspective of the continuing pathology of ARDS, we treated the patients with a steroid and sivelestat. However, it became clear that the respiratory pathology in the patients could not be adequately addressed by the uniform treatment protocol for ARDS. In conclusion, inpatient treatment in a local community-based small hospital without an ICU can be extremely difficult.

[J.J.A. Inf. D. 94 : 553~562, 2020]