

症 例

粘稠性の高い喀痰により挿管チューブ閉塞を来し、
加湿器使用と腹臥位療法が有用であった重症 COVID-19 肺炎の 1 例

¹⁾兵庫県立丹波医療センター内科 ²⁾神戸大学大学院医学研究科地域医療支援学部門

杉本 龍 ¹⁾ 見坂 恒明 ^{1,2)} 藤川萌恵美 ¹⁾
河崎 悟 ¹⁾ 西崎 朗 ¹⁾ 秋田 穂東 ¹⁾

要 旨

SARS-CoV-2 感染症（COVID-19）では、人工呼吸管理が必要な重症肺炎に至ることがある。人工呼吸管理中に喀痰分泌物が増加し気道閉塞をきたすことがあり注意喚起されているが、詳細な症例提示はほとんどない。糖尿病を基礎疾患にもつ 65 歳男性が COVID-19 重症肺炎になり、人工呼吸管理を行った。ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、ナファモスタットの投与を行った。人工呼吸器管理では、エアロゾル対策として人工鼻（heat moisture exchanger）、同時に閉鎖式サクシジョンシステムを使用し、気管チューブ内吸引およびカフ上吸引を行なっていたが、粘稠性の高い喀痰による挿管チューブ内の閉塞を来し人工呼吸管理に難渋した。挿管チューブ入れ替え及び、その後の加湿器使用と腹臥位療法が人工呼吸管理の離脱に寄与した。COVID-19 重症肺炎では、エアロゾル対策は重要であるが、人工鼻管理下の粘稠な喀痰によるチューブトラブルにも十分な注意が必要である。

序 文

2019 年 12 月に中国で発生した SARS-CoV-2 感染症（以下、COVID-19）は、全世界に拡大している。COVID-19 は約 80%の症例が軽症のまま軽快する一方で、約 20%が重症化し¹⁾、人工呼吸器管理が必要な患者は 3%程度²⁾である。また、Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) を来した症例の死亡率は 50%で重篤な転帰をたどる³⁾。日本集中治療医学会ならびに日本呼吸療法医学会では COVID-19 重症患者に対する人工呼吸管理に関する注意点⁴⁾で、COVID-19 重症肺炎患者の特徴として、経過中喀痰分泌物が増加し気道閉塞をきたす症例があることを提示しているが、詳細な症例提示はほとんどない。

我々は、COVID-19 に伴う重症肺炎において、喀痰による挿管チューブ内の閉塞を来し人工呼吸管理に難渋した症例を経験したため、報告する。なお、本症例報告に際して、患者ご本人及びご家族に説明し、同意を得た。各種治療薬の使用については、院内倫理委員会の承認を得ている。

症 例

【症例】65 歳、男性。

【主訴】呼吸困難。

【現病歴】家人に COVID-19 患者が発生したため、

濃厚接触者として来院 12 日前に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査（以下、PCR 検査）を施行したが陰性であった。

来院 7 日前に 38℃台の発熱、全身倦怠感、呼吸困難が出現した。自宅で経過観察していたところ、症状は改善傾向となっていたが、来院前日に呼吸困難が増悪した。PCR 検査を再検したところ、来院当日に陽性が判明した。室内気で SpO₂ 80%台であったため当院へ救急搬送された。

【既往歴】高血圧症、2 型糖尿病、逆流性食道炎。

【アレルギー歴】なし。

【薬剤使用歴】イルベサルタン、アムロジピン、ランソプラゾール、エンパグリフロジン、リナグリブチン。

【生活歴】喫煙：なし、飲酒：なし。

【海外渡航歴】なし。

【入院時現症】身長：175 cm、体重：92 kg、BMI：30.0 kg/m²、意識清明、体温 38.2℃、血圧 144/79 mmHg、脈拍 96 回/分・整、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 96%(リザーバーマスク O₂ 8L/分)、眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし。心音は整で心雑音なし。呼吸音は両側下肺野背側で捻髪音を聴取する。腹部は平坦・軟で圧痛なし。

【検査所見】血液検査所見を Table 1 に示す。好中球優位の白血球上昇があり、CRP も上昇していた。腎

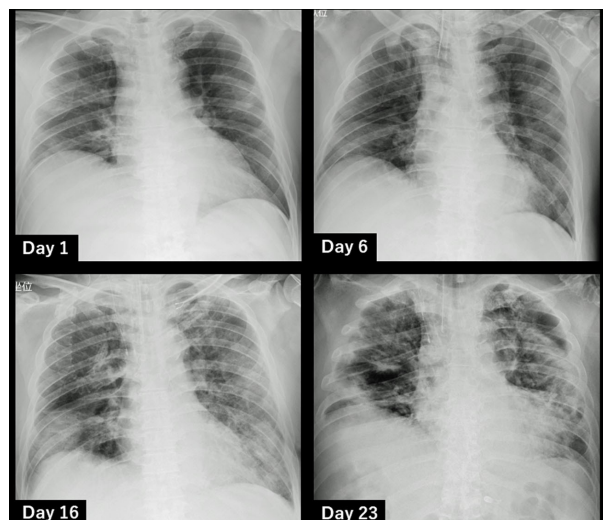
機能障害、肝酵素及びCKの上昇を認めた。フェリチン、プロカルシトニンも軽度上昇していた。尿検査：尿蛋白(2+)、尿糖(4+)、尿潜血(2+)で、尿中B2MG 1,596 µg/Lであった。尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原はともに陰性。

Table 1. 入院時血液検査所見

WBC	11,260 /µL	TP	7.3 g/dL
Neutro	90.7 %	Albumin	3.6 g/dL
Lymph	5.3 %	BUN	34.3 mg/dL
Mono	4.0 %	Cr	1.68 mg/dL
Eosino	0.0 %	AST	61 IU/L
Baso	0.0 %	ALT	40 IU/L
Hb	13.2 g/dL	LDH	467 IU/L
Platelet	14.7 *10 ⁴ /µL	CK	956 IU/L
PT-INR	1.03	Na	137 mEq/L
APTT	32.9 sec	K	4.2 mEq/L
D-dimer	1.7 µg/mL	HbA1c	8.9 %
Blood glucose	157 mg/dL	Ferritin	812 ng/mL
CRP	11.3 mg/dL	Troponin I	114.3 pg/mL
Procalcitonin	0.97 ng/mL	BNP	87.7 pg/mL

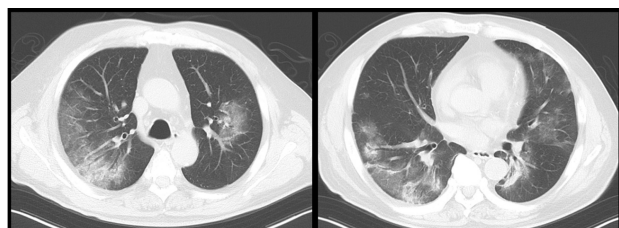
胸部 X 線写真 (Fig.1) : 両側肺野にすりガラス影、浸潤影を認める。

Fig. 1 胸部 X 線画像の推移



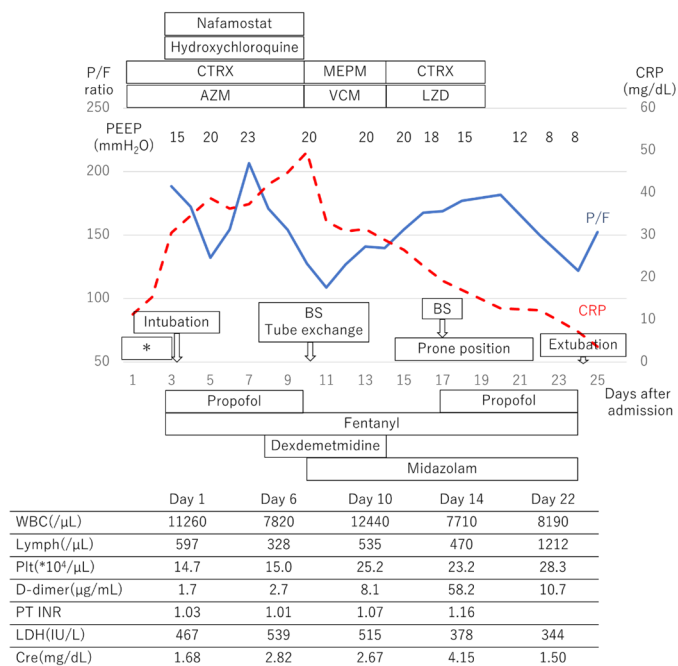
胸部単純 CT (Fig.2) : 両側肺野に非区域性にすりガラス影が散在しており、一部浸潤影も混在している。

Fig. 2 入院時胸部 CT



【入院後経過】COVID-19に伴う肺炎として集中治療室の陰圧室へ入室した。Fig.3に入院後の経過を示す。

Fig. 3 入院後経過表

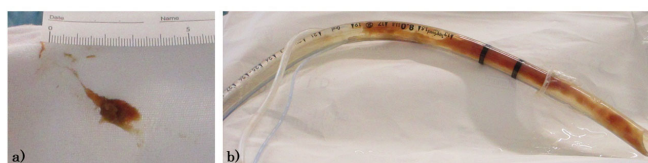


* : lopinavir/ritonavir+ciclesonide, CTRX:ceftriaxone, AZM:azithromycin, MEPM:meropenem, VCM: vancomycin, LZD:linezolid, PEEP:positive end expiratory pressure, BS:bronchoscopy.

COVID-19 肺炎に対する治療として入院 1 日目からロピナビル・リトナビル内服、シクレソニド吸入を開始した。また、細菌性肺炎の合併も考慮してセフトリアキソン点滴静注とアジスロマイシン内服を併用した。しかし、呼吸状態の改善に乏しく、高濃度酸素が必要な状態が持続したため、入院 3 日目にロクロニウムを使用し rapid sequence induction で気管挿管し人工呼吸管理を開始した。人工呼吸器管理でエアロゾル対策として人工鼻 (heat moisture exchanger) を使用した。同時に閉鎖式サクションシステムを使用し、気管チューブ内吸引およびカフ上吸引を行なった。人工呼吸管理開始に伴いシクレソニド吸入、ロピナビル・リトナビルは中止し、ヒドロキシクロロキン 400 mg/日内服、アジスロマイシン 250 mg/日内服、ナファモスタット持続静注 200 mg/日の投与を開始した。人工呼吸管理および体液量の管理は ARDS に準じて 1 回換気量 6 mL/kg (理想体重)、プラトー圧 30 mmH₂O 未満とし、輸液量も制限したが、プラトー圧 ≥ 25 mmH₂O の高気道内圧でなければ酸素化、換気の維持が困難な状態が続いた。さらに入院 10 日目には人工呼吸器関連肺炎を合併し、メロペネム、バ

ンコマイシンの投与を開始した。同日午後1回換気量が100-150 mL/回程度まで急激に低下し、30回/分以上の頻呼吸となった。EtCO₂は120 mmHg程度まで上昇し、駆動圧20 mmH₂Oとしても換気量を確保できなかったため、緊急気管支鏡を施行する方針とした。気管支鏡を施行するにあたり筋弛緩薬を投与するとSpO₂も低下した。FiO₂ 1.0にしてもSpO₂ 92%であった。エアロゾルへの暴露を避けるため人工呼吸器を停止してから、気管支鏡を挿入すると挿管チューブ内に赤褐色の喀痰があり、チューブ内腔をほぼ完全に閉塞していた。吸引圧を上げては吸引できず、PEEP 20 mmH₂O、駆動圧30 mmH₂OとしてもSpO₂ < 90%、1回換気量 < 100 mLであったため、付着物を気管内へ押し込み再度吸引して気管支鏡を抜きとると小豆大で弾性軟、赤褐色の喀痰を吸引した。その後、SpO₂、1回換気量は改善した。再度気管支鏡を挿入すると挿管チューブ末端に同様の喀痰が付着していた。SpO₂は保たれていたため、チューブエクステンジャーを用いて挿管チューブの入れ替えを行った。抜去した挿管チューブの内腔は粘稠性の高い赤褐色の喀痰で覆われていた (Fig.4)。挿管チューブ入れ替え後は、酸素化、換気量ともに改善し、以降、人工鼻の使用をやめ、加湿器に変更した。既報の抗ウイルス作用を期待した薬剤投与期間を勘案し、入院11日目にヒドロキシクロロキン、ナファモスタットの投与は終了した。

Fig. 4 喀痰画像



a) 吸引喀痰

b) 挿管チューブ内の喀痰

しかし、その後も呼吸状態の改善に乏しかったため、入院15日目から1日5-6時間の腹臥位療法を導入した。入院17日目に再度気管支鏡検査を行ったが、挿管チューブ内に喀痰の付着は認めなかった。腹臥位療法導入後から、Fig.3のP/F比 (PaO₂/FiO₂) が示すように徐々に呼吸状態は改善傾向となり、入院19日目に抗菌薬投与は終了し、入院21日目に腹臥位療法は終了した。入院22日目から1日1回鎮静を中断し意識状態を確認すること (spontaneous awakening

trial; SAT) 及び自発呼吸で抜管可能か評価すること (spontaneous breathing trial; SBT) を開始した。SBT開始同日からSBTに成功し、入院24日目に抜管した。抜管の際には医療者のエアロゾル暴露を最小限に留めるため、カフリークテストは行わず、大容量のビニール袋を患者の頭部にかぶせた状態で抜管し、抜管後は患者にサージカルマスクを装着した。抜管直後はhigh flow nasal cannulaを使用したが、翌日にはフェイスマスク4L/分としても呼吸状態は問題なく経過した。現在入院28日目であるが、酸素投与は鼻カヌラ2L/分まで減量し呼吸状態は安定している。

考 察

粘稠性の高い喀痰による挿管チューブ内の閉塞を来し人工呼吸管理に難渋した症例を経験した。挿管チューブ入れ替え及び、その後の加湿器使用と腹臥位療法が人工呼吸管理の離脱に寄与した。

日本集中治療医学会ならびに日本呼吸療法医学会ではCOVID-19重症患者に対する人工呼吸管理に関する注意点⁴⁾で、COVID-19重症肺炎患者の特徴として、経過中喀痰分泌物が増加し気道閉塞をきたす症例があることを述べている。本症例でも粘稠性の高い赤褐色の喀痰により、挿管チューブ内の閉塞を来していた。赤褐色で赤血球成分が多量に含まれていると考えられる性状であった。サクシオンチューブはチューブ内に挿入できており、サクシオンチューブでのブジー効果はあったが、吸引で除去できないほど粘稠性が高く、挿管チューブの入れ替えで対応した。急速に悪化するCOVID-19患者の病態生理学における主な機序は、ARDSが過剰な炎症状態によって引き起こされるとされている⁵⁾。"サイトカインストーム"とも呼ばれる免疫学的機序によってCOVID-19患者が急速な悪化を来し、また炎症性マーカーの放出がARDSや多臓器不全、死亡につながる正のフィードバックループを起こすという理論が数多くの研究から示唆されている⁶⁾。ウイルスが肺胞上皮細胞で増殖し⁷⁾、局所の炎症を惹起して肺障害を引き起こしながら、病原性Th1細胞や炎症性単球による過剰に活性化された免疫反応を呈するとされている⁸⁾。入院10日目の閉塞を来す数日前より、D-dimerが急に上昇していることから、凝固異常や肺局所の血管炎症を来し、赤血球

成分を多量に含む粘稠性の高い喀痰を生じるのではないかと推察する。また、COVID-19 重症肺炎患者の人工呼吸管理では人工鼻 (heat moisture exchanger) の使用が推奨されている⁹⁾が、人工鼻から加湿器へ変更した後の気管支鏡では粘稠痰は認めなかった。挿管チューブ入れ替え後に病態自体も改善傾向ではあったが、人工鼻で加湿が不十分であったこと、制限輸液による Dry side での管理が粘稠痰による気道閉塞を助長した可能性がある。

治療は主として酸素投与や人工呼吸器等の支持療法である。COVID-19 の患者において、低容量換気で ARDS の死亡率の改善が示された ARDSnet 試験¹⁰⁾に基づいた「肺保護戦略」に重点を置くことが推奨されている⁵⁾。1 回換気量 (TV) は理想体重に基づいて、最初は 6 mL/kg に設定する。患者が急性肺障害を発症し、ARDS へと進行すると、肺が徐々に虚脱しシヤントが形成され、機能的な肺容量が減少する。低容量換気戦略は、機能的な肺の容積の減少を低減する。COVID-19 重症肺炎で ARDS へと進行した患者では、腹臥位療法の有効性が示唆されている¹¹⁾。1 日 12-16 時間の腹臥位療法を行い、体位変換は、勤務の移行時間帯等、十分な医療スタッフがいる時間帯に行うことが推奨されている。体位変換のときに、人工呼吸器療法が中断されることを最大限に回避する必要がある。当院では、COVID-19 以外の疾患も含めた ARDS における腹臥位療法の経験に乏しく、当初は腹臥位療法を行っていなかった。しかし、挿管チューブ内の閉塞を来して以降も呼吸状態の改善が得られず、肺コンプライアンス、換気血流比不均衡の改善を目指して、腹臥位療法を開始した。医療スタッフの数が十分確保でき、かつトラブル時に対処できるよう、日中の 5-6 時間のみに限定して腹臥位療法を導入した。腹臥位療法開始後は徐々に呼吸状態は改善し、本症例においては有効であった。

COVID-19 の抗ウイルス治療として、2020 年 4 月 28 日の時点で、ヒトで有効性が証明された薬剤はない。当初、ロピナビル・リトナビル、シクレソニドによる治療を開始したが、当院採用のロピナビル・リトナビルは胃管からの投与で血中濃度が低下することやランダム化比較試験で有効性を示さなかった¹²⁾ことより中止した。シクレソニドは人工呼吸器管理下で

は、肺胞上皮への十分な薬剤の到達が期待できないことより中止した。ヒドロキシクロロキンは抗ウイルス作用と炎症性サイトカイン産生抑制作用が期待され¹³⁾、ヒドロキシクロロキシン・アジスロマイシン併用療法は小規模非ランダム化試験で有効性と安全性が示されていること¹⁴⁾、ナファモスタットは COVID-19 感染初期を制御し IL-6 増幅回路を抑制すると想定されている⁸⁾ことより、使用した。本症例における有効性は不明であるが、今後の臨床試験の結果が待たれる。

結 語

COVID-19 重症肺炎患者では、喀痰分泌物が増加し気道閉塞をきたすことがあり、本症でも、挿管チューブ内のほぼ完全な閉塞を来し、呼吸状態の悪化を来した。粘稠痰を呈した場合には加湿器の使用が有用な可能性がある。短時間ではあったが、腹臥位療法は本症例に対しても呼吸状態の改善に有効であった。COVID-19 重症肺炎では、エアロゾル対策は重要であるが、人工鼻管理下の粘稠な喀痰によるチューブトラブルにも十分な注意が必要である。

文 献

- 1) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Weekly. 2020, 2(8): 113-122.
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
- 2) Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 470-473.
- 3) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019

Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. [Epub ahead of print]

4)日本集中治療医学会ならびに日本呼吸療法医学会による COVID-19 重症患者に対する人工呼吸管理に関する注意点 https://www.jsicm.org/news/upload/COVID&MVstrategy_ECMOnet.pdf

5)Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. Emerg Med Pract. 2020 May 1;22(5):1-28.

6)Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020 Mar 1;36(0):E005.

7)Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

8)Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422.

9)Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. 14. Intubation and Anesthesiology. <https://covidprotocols.org/protocols/14-intubation-and-anesthesiology/>

10)Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000 May 4;342(18):1301-8.

11)Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, Du B, Brochard L, Qiu H. Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 23. [Epub ahead of print]

12)Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18.

13)Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol. 2015 Jul;15(7):429-40.

14)Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr;55(4):105932.