

## トピックス X

# 重症COVID-19肺炎患者の集中治療管理

## 要旨

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) によって引き起こされる新型コロナウイルス感染症の流行は、世界中の集中治療の現場に大きな衝撃を与えた。本稿では、少しずつ解明されつつあるその病態と治療を中心に、自施設での経験を踏まえつつ、実践的な集中治療管理について述べる。

[日内会誌 109 : 2307~2310, 2020]

庄野 敦子



小谷 透



**Key words** COVID-19肺炎, 集中治療, 全身管理

## はじめに

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) によって引き起こされる新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の集中治療管理において、現時点で明らかになっている重症患者の病態と推奨される集中治療管理について述べる。

## 1. 重症化リスク因子と炎症反応

年齢 (65歳以上) や慢性呼吸器疾患, 慢性腎疾患ならびに糖尿病等の基礎疾患は, COVID-19陽性患者が重症化するリスク因子とされている<sup>1)</sup>。また, 白血球やアルブミン, 血清フェリチン, Dダイマー, 高感度トロポニンI等の検査値は, 生存例と死亡例で有意に差があると報告

されている。炎症反応に関連するサイトカインの生成においては, COVID-19陽性で症状のない患者と, 挿管人工呼吸が必要となったICU (intensive care unit) 入室患者を比べた場合, 有意にインターロイキン6, インターロイキン $1\beta$ ならびに可溶性TNF (tumor necrosis factor) レセプター1等が上昇しており, 強い炎症反応は重症化につながっていることが示唆されている<sup>2)</sup>。また, これらサイトカインの上昇は, 市中肺炎でICU管理となっている患者よりも有意に高いと報告され, COVID-19肺炎患者における病勢の強さを示している。一方で, 入院する病期が患者個々で違っており, 重症化するタイミングは予測できないため, バイタルサインや酸素化悪化に留意し, 早めのICU入室や挿管のための人員確保が必要である。挿管操作においては, 感染拡大防止の観点から, 気道管理に熟練

昭和大学集中治療医学講座

COVID-19. Topics : X. Critical care management of patients with COVID-19 pneumonia.

Atsuko Shono and Toru Kotani : Department of Intensive Care Medicine, Showa University School of Medicine, Japan.

した医師による手技が推奨されている。呼吸機能の重症化と共に、呼吸器以外の臓器障害が発生した場合は、予後悪化につながる。

## 2. 重症例の病態及び管理

### 1) 呼吸

#### (1) 肺メカニクスの変化と肺保護戦略

通常の酸素療法で酸素化が保てない場合は、挿管人工呼吸管理となる。高流量鼻カニューレ酸素療法や非侵襲的陽圧換気は、環境汚染（患者飛沫による医療従事者及びデバイスの汚染等）が懸念されるため、人口あたりの集中治療ベッド数の少ない我が国では、現段階では推奨されていない<sup>1)</sup>。初期のCT (computed tomography) 画像では、肺全体に広がるすりガラス陰影が特徴的で、肺酸素化能は著明に低下しているが、肺容量は減少しておらず、胸郭肺コンプライアンスが保たれていることが多い<sup>3)</sup>。この場合、高い呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) は必要でなく、むしろ、肺の過膨張を引き起こす可能性があるため、PEEPは5~8 cmH<sub>2</sub>Oとし、代わりにFiO<sub>2</sub>の上昇で対応する。一方で、死腔率は高いことが報告され、呼吸性アシドーシスを回避するために代償性に高い分時換気量を必要とする。この結果、呼吸仕事量が著しく増加すれば、呼吸補助が必要となる場合がある。すなわち、重症化初期の対応は、いわゆる肺保護戦略よりも換気補助が中心となる。

しかし、肺における強い炎症反応が持続すれば、血管透過性が亢進し、肺水腫、背側肺の虚脱が進行、肺容量、胸郭肺コンプライアンスは低下、いわゆるARDS (acute respiratory distress syndrome) の状態となる<sup>3)</sup>。この病態では、人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator-induced lung injury : VILI) を避けるため、1回換気量 (≤6 ml/kg/理想体重) やプラトー圧 (≤30 cmH<sub>2</sub>O) の制御、高いPEEPの使用 (10~15 cmH<sub>2</sub>O)、不均

一換気の是正等ARDSの肺保護戦略に沿った呼吸管理を目指す。このように、COVID-19肺炎患者の肺メカニクスは病状の進行に伴い刻々と変化するため、呼吸器パラメータを注意深く観察し、その変化を迅速に捉え、治療戦略を選択することが求められる。

酸素化の改善が乏しければ (P/F比<150)、積極的に腹臥位療法を考慮する。COVID-19患者の腹臥位療法は有効であると報告されており<sup>4)</sup>、当院においても、人工呼吸管理症例10例中6例に腹臥位呼吸療法を施行したが、全例において腹臥位中の酸素化の改善を認めた。しかし、仰臥位に戻ると、酸素化が再度悪化する症例もあり、腹臥位前後の呼吸状態の評価を連続的に行うことが重要である。ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) 導入基準については、各施設により異なるが、遷延する著明な低酸素血症 (P/F比<100)、重度の呼吸性アシドーシスがあれば、ECMOによるサポートが必要になる。ECMOのカニューレ挿入に伴う合併症 (血管誤穿刺、腹腔内出血等) のみならず、カニューレシヨンのための血管造影室への患者搬送のリスク (呼吸器変更時の感染拡大のリスク) も伴うため、施行にあたっては、各部署と連携を密に取り、計画を立ててから実践する。腹臥位呼吸療法やECMOの使用においては、普段からの教育やシミュレーション等、実践を想定したトレーニングが必須である。

#### (2) 鎮静レベルの調整と筋弛緩薬

通常、人工呼吸管理中の鎮静はRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 等のスケールを用い、先に鎮痛を行い、必要に応じて浅い鎮静を追加する。COVID-19肺炎患者の特徴として、急性期には鎮静レベルの調節に苦慮する症例が多い。非常に強い炎症反応、呼吸努力に対し、通常使用量では患者のストレスを軽減することができず、オピオイドや鎮静薬の投与量は増加する。深い鎮静には多剤併用が必要となる。また、過度な吸気努力が持続すると自己肺の肺傷害を

招くため<sup>5)</sup>、PO.1 (吸気の開始から0.1秒後の気道閉塞圧で吸気努力の強さ、呼吸仕事量を反映) や、経肺圧等を用いて呼吸努力の強さを評価する。また、強すぎる場合には、躊躇せず筋弛緩薬を投与する。当院においても、ECMO実施症例のうち、1例は筋弛緩薬2日間の使用で1カ月後には独歩退院できたが、もう1例は25日間の使用を余儀なくされた。長期の筋弛緩薬投与は、横隔膜の萎縮やICU-acquired weaknessが懸念されるが、COVID-19患者においては、肺保護のために呼吸努力を抑える最終手段として投与せざるを得ない症例が存在する。筋力低下に対しては、呼吸管理中からのリハビリテーションの実施により、早期回復が可能である。

## 2) 凝固亢進と血栓塞栓

COVID-19陽性患者においては、凝固異常、微小血栓形成が各臓器における臓器障害の引き金となり得る。血栓症のリスクは高く、オランダの報告では、標準的な抗凝固療法を行っていてもなお、31%において深部静脈血栓、肺塞栓ならびに脳梗塞等を認めたと報告されている<sup>6)</sup>。また、フランスの報告でも、150例中64件の臨床的血栓のイベントを認め、非COVID-19患者に比べて有意に高率に発症し、持続濾過透析の回路やECMOのポンプにも高率に発症すると報告された<sup>7)</sup>。従って、より嚴重な抗凝固療法を行うことが提案されている。当院の重症患者においても、挿管人工呼吸患者は、全例ヘパリン投与を行い、連日APTT (activated partial thromboplastin time) を参考に投与量を増減 (10,000単位/日~25,000単位/日) していたが、投与量を増やしてもAPTTの延長が得られない症例が多く、退院前の造影CTにて3例において肺塞栓を認めた。

肺塞栓の存在は、肺循環を障害し、右心負荷となり、右心不全を助長する可能性がある。肺血管拡張薬や一酸化窒素吸入が右心不全治療に有効であった症例報告はあるものの、COVID-19患者の肺高血圧、右心不全に対する統一された

治療指針は現段階で示されていない。また、肺組織における微小血管内の血栓の存在 (38例中31例) が死亡検体の解剖にて明らかになっている<sup>8)</sup>。臨床における肺微小血栓の評価は困難であるが、これらは、呼吸メカニクスにおける死腔率の上昇や、低酸素血症との関連が推測されている。一方で、抗凝固療法や抗血小板療法がどの程度、換気血流不均衡を改善し、酸素化の改善に寄与するかは明らかにされていない。

## 3) その他の臓器機能障害

ウイルス感染によって心臓や腎臓に与える影響も報告されている。心血管障害においては、トロポニンIの上昇や心電図変化等、ICU入室患者の22%に認められ、既往に心血管系の合併症がない患者であっても、その12%にトロポニンIの上昇や心停止がみられたと報告された<sup>9)</sup>。また、急性腎障害は、重症度が高くなるほどその発生率は上昇し、血清クレアチニンや尿素窒素の上昇は院内死亡のリスク因子であることが判明している。これらの臓器障害の機序として、ウイルスによる直接的な心筋傷害、腎傷害、あるいはサイトカインストームや低酸素血症との関連が示唆されているが、その機序は明らかにはなっていない<sup>9)</sup>。

## 4) 集中治療後症候群

### (post-intensive care syndrome : PICS)

PICSは、ICUに入室中あるいは退室後に生じる身体障害、認知機能・精神障害を示し、その予防にはABCDEFGH (awaken the patient daily, breathing, coordination, delirium monitoring and management, early mobility and exercise, family involvement, good handoff communication, handout materials on PICS and PICS-F (PICS-Family)) バンドルの遵守が推奨される<sup>10)</sup>。COVID-19肺炎患者においては、ウイルスの直接的侵入や炎症性メディエータによる中枢神経系への影響、長期の人工呼吸管理、家族との隔離等、せん妄を

助長する因子が多い。早期リハビリテーションや睡眠の質の向上等がPICS発生にどのような影響を与えるか、今後の研究課題である。

## まとめ

以上、COVID-19肺炎の重症患者管理におい

て、現在明らかになっている病態、実践的な治療についてまとめた。今後、重症患者の予後改善につながる病態の解明、治療薬の開発等を期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文献

- 1) 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第2.2版. 2020.
- 2) McElvaney OJ, et al : Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020. doi : 10.1164/rccm.202005-1583OC.
- 3) Gattinoni L, et al : COVID-19 pneumonia : different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46 : 1099-1102, 2020.
- 4) Coppo A, et al : Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID) : a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 8 : 765-774, 2020.
- 5) Yoshida T, et al : The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med* 41 : 536-545, 2013.
- 6) Klok FA, et al : Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191 : 145-147, 2020.
- 7) Helms J, et al : High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection : a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46 : 1089-1098, 2020.
- 8) Carsana L, et al : Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy : a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- 9) Clerkin KJ, et al : COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 141 : 1648-1655, 2020.
- 10) 日本集中治療医学会：PICS 集中治療後症候群. <https://www.jsicm.org/provider/pics.html>