

●原 著

入院加療を行った新型コロナウイルス感染症55例の臨床的検討

中野 仁夫^a 西田 幸司^a 郷間 巖^a 小川 吉彦^b

要旨：2020年2月22日から5月21日まで当院に入院した新型コロナウイルス感染症55症例に関して、後方視的に検討した。55例中、酸素投与を要したものが22例、侵襲的人工呼吸を要したものが7例、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) を要したものが4例であった。死亡例はなく、自宅、軽症者用ホテルへの退院か療養型病院へ転院となった。高齢、喫煙歴、高血圧や糖尿病の合併および血清CRP, ferritin, LDHの高値は重症化と関連した。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, 侵襲的人工呼吸, Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19), Invasive mechanical ventilation

緒 言

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) による coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) は2019年末に中国・武漢で最初の症例報告がなされて以来、全国各地で急速な流行を示した。わが国でも2020年1月に最初の症例が確認され、2月以降急速な広がりを見せた。COVID-19に関しては未だ予後規定因子、治療法含めて未知の部分が多い。諸外国において死亡率や罹患率などの差が大きい、これは医療体制・保険制度の違いもあり、わが国固有の検討が必要である。大阪府堺市医療圏唯一の感染症指定医療機関である当院では2020年2月22日に最初の症例を担当して以降、2020年5月21日時点で64人の入院加療を行っている。当院における重症度別の転帰、重症化に関連した因子に関して後方視的に検討を行った。

研究対象, 方法

2020年2月22日から2020年5月21日までに当院に入院したCOVID-19確定診断64例のうち、18歳未満の1例、入院加療中で未転帰の5例、重症化してICU病床数不足のため転院となった3例を除いた55例に関して検討

を行った。全例、鼻咽頭ぬぐい液か吸引を含む喀痰検体を利用したSARS-CoV-2のRT-PCR陽性からCOVID-19と診断した。治療介入は支持療法のみ、シクレソニド・ヒドロフルオロアルカン (ciclesonide hydrofluoroalkane: CIC-HFA) 吸入 (CIC吸入)、CIC吸入および内服薬、オセルタミビル (oseltamivir)、ロピナビル (lopinavir)/リトナビル (ritonavir) 合剤、ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine) とアジスロマイシン (azithromycin: AZM)、ファビピラビル (favipiravir) の併用を、その時点で得られた情報に基づいて使用した¹⁾。

治療の基準としては、発熱および重症化のリスクとして報告のある^{2)~6)} (65歳以上、高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、心疾患の合併、血清LDH>445U/L、肥満BMI>25kg/m²) のいずれかを満たすか、酸素需要のある症例または主治医が治療必要と判断した場合に対してCIC吸入に加えて、3月5日からの症例ではロピナビル/リトナビル内服、3月26日からはヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシン、4月22日からはファビピラビル投与を行った。上記、治療薬はCOVID-19に対していずれも適応外使用のため、当院の倫理委員会の承認を得たうえで、本人の承諾をもって使用した。酸素投与に関してはSpO₂ 93%を室内気で維持できない場合 (中等症II) に開始し⁷⁾、5L/分の酸素投与下でも酸素化が維持できない場合、日本集中治療医学会を中心とした日本COVID-19対策ECMOnetの推奨に従い挿管人工呼吸管理を考慮した。さらに、同推奨に基づき、positive end expiratory pressure (PEEP) 10cmH₂O、PaO₂/FiO₂<100で進行性の症例 (当院ではFiO₂=0.6で評価) は、年齢、基礎疾患を踏まえたうえで集中治療医と協議し、適応があると判断された場合に、extracorporeal mem-

連絡先：中野 仁夫

〒593-8304 大阪府堺市西区家原寺町1-1-1

^a 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター呼吸器内科

^b 同 感染症内科

(E-mail: methylemon@yahoo.co.jp)

(Received 12 Jun 2020/Accepted 28 Jul 2020)

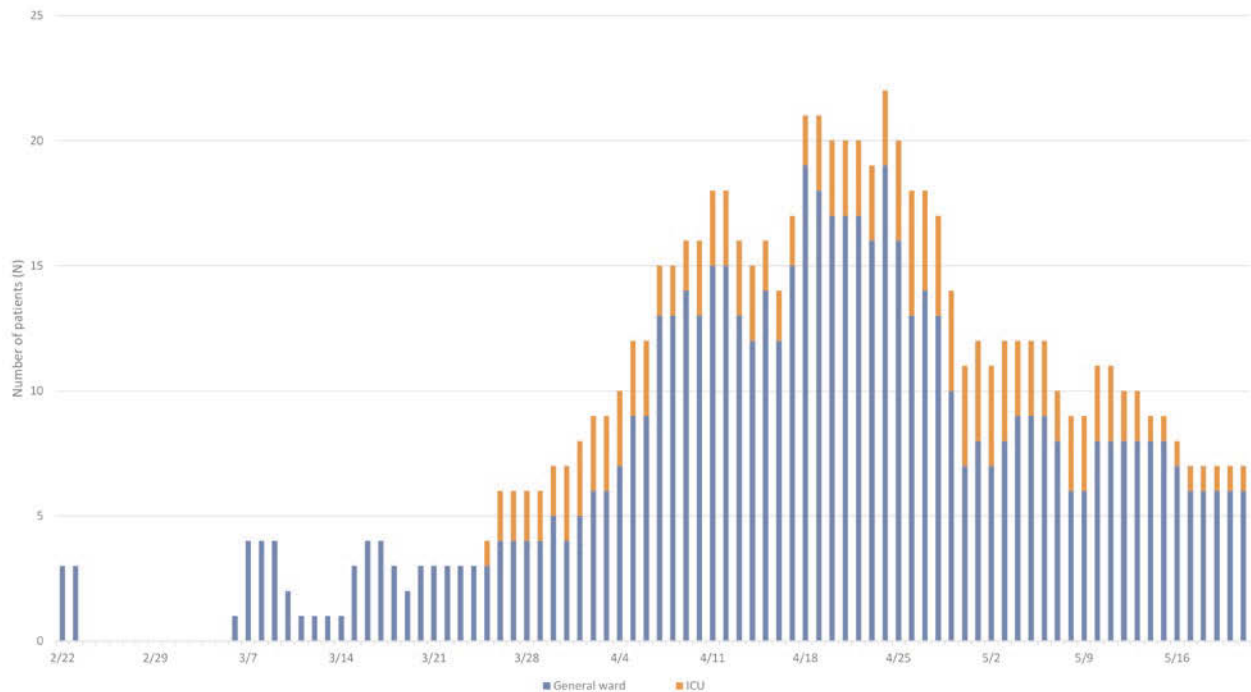


Fig. 1 Changes in the number of hospitalized patients in 2020.

brane oxygenation (ECMO) を導入実施した。

重症例のリスク評価のために、集中治療管理を要した例と、一般の病棟で観察が可能であった例の2群間の比較を行った。

臨床的特徴のこの2群間の比較としては、定義変数はFisherの正確検定、2群間の連続変数の比較はWelch's *t* 検定を用いた。 $p < 0.05$ を有意水準とした。すべての統計解析にはEZR[®]を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである。本検討は堺市立総合医療センター倫理委員会において許可された(整理番号:169)。

成 績

2020年5月21日時点で55例が当院から自宅、軽症者用ホテルへの退院か療養型病院転院となった。集団感染があったクルーズ船、ダイヤモンド・プリンセス号の無症状の患者の受け入れを2月22日に行った3例が最初であった。この後、3月6日からは大阪市内で発生したクラスターによる有症状の感染者の受け入れを行い、連日入院があった。4月25日まで症例数は増加傾向であったが(最大で一般病床19床、集中治療病床5床)、その後は減少に転じた(Fig. 1)。

患者背景をTable 1に示す。55例全体の年齢は51.4歳 ± 16.3、男性30人(54.5%)、喫煙歴19人(34.5%)、酸素必要症例22例(40.0%)、侵襲的人工呼吸管理症例7例(12.7%)、ECMO症例4例(7.3%)であった。転帰は自

宅退院46例、軽症者用ホテルへの退院8例、療養型病院転院1例で死亡者はなかった。入院時の症状に関しては、発熱46人(83.6%)、咳嗽30人(54.5%)を多く認めた。胸部単純X線検査もしくは胸部CTで37人(67.3%)にすりガラス陰影や浸潤影を認めた。

重症度別の検討をTable 2に示す。ICU入室群(全症例で挿管人工呼吸管理あり)と一般病床群で比較した。背景因子としてICU入室群は一般病床群と比較して有意に年齢が高く(平均65.1歳 vs 49.4歳, $p = 0.015$)、喫煙歴のある患者が多く[odds ratio (OR) = 5.9, $p = 0.04$]、基礎疾患は高血圧(OR = 6.5, $p = 0.03$)、糖尿病(OR = 7.4, $p = 0.02$)が有意に多かった。入院時の採血検査ではCRP値(平均8.5mg/dL vs 2.3mg/dL, $p = 0.03$)、ferritin値(平均1,348.7ng/mL vs 355.8ng/mL, $p = 0.01$)、LDH値(平均513U/L vs 254U/L, $p = 0.01$)が高い傾向にあった。入院期間は33.6日 vs 10.7日($p = 0.0006$)と有意に長く、入院時のA-DROPが有意に高かった(平均1.71 vs 0.17, $p = 0.01$)。

投薬治療に関しては無治療7例、CIC吸入のみ6例、CICとオセルタミビル3例、CICとロピナビル/リトナビル2例、CICとヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン29例(5例はCIC併用できず)、CICとファビピラビル8例であった。有害事象は、CIC吸入のみ群では認めず。CICとオセルタミビル群で肝酵素上昇1例、CICとロピナビル/リトナビル群で下痢1例、CICとヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン群では肝酵素上昇8例、下痢7

Table 1 Clinical characteristics of 55 patients hospitalized with COVID-19 in our hospital

Case [N]	55
Male rate [N, (%)]	30 (54.5%)
Average age (years) (\pm SD)	51.4 (\pm 16.3)
BMI (\pm SD)	24.6 (\pm 4.5)
Smoking history [N, (%)]	19 (34.5%)
Requiring supplemental oxygen [N, (%)]	22 (40.0%)
Requiring IMV [N, (%)]	7 (12.7%)
Requiring ECMO [N, (%)]	4 (7.3%)
Discharged to homes [N, (hotels)]	54 (8)
Length of hospital stay [days, (\pm SD)]	13.6 (\pm 10.2)
Length of IMV [days, (\pm SD)]	14.9 (\pm 6.2)
From onset to start of oxygen [days, (\pm SD)]	9.25 (\pm 3.0)
From onset to start of IMV [days, (\pm SD)]	11.1 (\pm 3.1)
From onset to hospitalization [days, (\pm SD)]	8.8 (\pm 4.4)
From onset to discharge [days, (\pm SD)]	23.1 (\pm 10.3)
Signs and symptoms	
Fever $>37.5^{\circ}\text{C}$ [N, (%)]	46 (83.6%)
Cough [N, (%)]	30 (54.5%)
Myalgia [N, (%)]	7 (12.7%)
Headache [N, (%)]	5 (9.1%)
Dyspnea [N, (%)]	13 (23.6%)
Nasal discharge [N, (%)]	7 (12.7%)
Sore throat [N, (%)]	10 (18.2%)
Diarrhea [N, (%)]	8 (14.5%)
Nausea/vomiting [N, (%)]	2 (3.6%)
Loss of smell or taste [N, (%)]	9 (16.4%)
Any abnormal radiograph or CT findings [N, (%)]	37 (67.3%)

COVID-19: coronavirus infectious disease 2019, SD: standard deviation, IMV: invasive mechanical ventilation, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

例, CK上昇2例, 心房細動2例, 皮疹1例をそれぞれ認めた. CICとファビピラビル群では, 肝酵素上昇1例, 下痢1例, 薬剤熱1例, 感覚障害1例を認めた.

考 察

当院で入院加療したCOVID-19確定55例に関して, 酸素必要症例22例(40.0%), 侵襲的人工呼吸管理症例7例(12.7%), ECMO症例4例(7.3%)と中等症以上の症例が少なくはなかったが, 死亡例を生じることなく診療を行えた. 死亡率の報告はさまざまな既報があるが, 中国での統合解析の死亡率は1.4%と報告されている⁹⁾. 一方で入院した症例の死亡率は米国の報告では373人の入院患者のなかで12%が侵襲的人工呼吸を要し, そのうち, 88%が死亡したとする報告もある¹⁰⁾. 自験例はまだ少ないこともあるが, 侵襲的人工呼吸管理症例の割合は7例(12.7%)と既報に一致する比率で重症を経験したが, 死亡例はなかった. 適切なタイミングでの人工呼吸管理開始およびECMOの導入・管理の実施と, 重症患者数が当院で対応できる範囲内に収まっていたことがその要因と考えられた.

症状に関しては米国疾病管理予防センター(CDC)からの報告で咳嗽50.3%, 発熱43.1%, 咽頭痛20.0%, 嗅覚・味覚障害8.3%とされている¹¹⁾. 当院でも咳嗽30人(54.5%), 発熱46人(83.6%), 咽頭痛10人(18.2%), 嗅覚・味覚障害9人(16.4%)であり, 既報に近い割合であった. 発熱患者の割合が高いのは, 当初わが国では有症状患者を中心にSARS-CoV-2 PCR検査を行っていたことや, 当院では有症状患者を受け入れていたことによると考えた. 嗅覚・味覚障害に関してはより多くの患者に認めるとの報告もある¹²⁾が, 当院では16.4%に認めるのみであり, 嗅覚・味覚障害の有無でCOVID-19の可能性を除外することはできないと考える. また, 胸部単純X線検査か胸部CTで異常を認めたのは37人(67.3%)であり, COVID-19の診断において胸部画像検査の感度は決して高いものではなく, 除外診断には有用ではないと考えた.

一方, 重症化リスクとしてCOVID-19において, 高齢者で有意にacute respiratory distress syndrome (ARDS)および死亡に至るリスクが高いことが報告されている³⁾. 他の報告では高齢, 喫煙歴, 入院時の最高体温, 呼吸不

Table 2 Clinical characteristics among patients with and without ICU admission

Cases [N]	General ward 48	ICU 7	<i>p</i>	OR
Male rate [N, (%)]	25 (52.1%)	5 (71.4%)	0.44	
Average age (years) (\pm SD)	49.4 (\pm 16.0)	65.1 (\pm 11.9)	0.015	
BMI (\pm SD)	24.6 (\pm 4.6)	24.3 (\pm 4.6)	0.86	
BMI >30 [N, (%)]	7 (14.6%)	1 (14.3%)	1	
BMI >25 [N, (%)]	21 (43.8%)	2 (28.6%)	0.69	
Smoking history [N, (%)]	14 (29.2%)	5 (71.4%)	0.04	5.9
A-DROP score	0.17 (\pm 0.5)	1.71 (\pm 1.11)	0.01	
Underlying medical comorbidities				
Hypertension [N, (%)]	13 (27.1%)	5 (71.4%)	0.03	6.5
COPD [N, (%)]	2 (4.2%)	0	1	
Diabetes [N, (%)]	7 (14.6%)	4 (57.1%)	0.02	7.4
Dyslipidemia [N, (%)]	4 (8.3%)	2 (28.6%)	0.16	
OSAS [N, (%)]	3 (6.3%)	0	1	
Blood test				
CRP (mg/dL)	2.3 (\pm 3.1)	8.5 (\pm 5.8)	0.03	
KL-6 (U/mL)	211 (\pm 129.5)	438 (\pm 429.7)	0.26	
Ferritin (ng/mL)	355.8 (\pm 384)	1,348.7 (\pm 646.0)	0.01	
LDH (U/L)	254 (\pm 105.2)	513 (\pm 196.6)	0.01	
Length of hospitalization [days, (\pm SD)]	10.7 (\pm 6.2)	33.6 (\pm 9.6)	0.0006	
From onset to start of oxygen [days, (\pm SD)]	9.1 (\pm 2.9)	9.7 (\pm 3.4)	0.64	
From onset to discharge [days, (\pm SD)]	20.0 (\pm 5.8)	43.0 (\pm 11.2)	0.001	
Treatment [N, (%)]				
No medication	7 (14.6%)	0		
CIC only	6 (12.5%)	0		
CIC + oseltamivir	3 (6.3%)	0		
CIC + lopinavir/ritonavir	1 (2.1%)	1 (14.3%)		
CIC + hydroxychloroquine + AZM*	25 (52.1%)	4 (57.1%)		
CIC + favipiravir	6 (12.5%)	2 (28.6%)		

OR: odds ratio, COPD: chronic pulmonary obstructive disease, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, CIC: ciclesonide, AZM: azithromycin.

* Five of 29 patients cannot use CIC in CIC, hydroxychloroquine, and azithromycin group.

全の有無、血清 Alb 値、CRP 値が肺炎の重症化と関連するとの報告がある⁴⁾。また、BMI 高値が重症化と相関すると報告されている⁵⁾。

ICU 入室管理の有無での検討では、重症化のリスク要因として当院では BMI では有意差は認めなかったが、年齢、喫煙歴の有無で有意な差を認めた。BMI で差が認められなかったのは症例数が少なかったことによると考えた。高血圧と糖尿病の合併のある患者で有意に人工呼吸管理を必要としたが、自験例における高血圧や糖尿病といった基礎疾患の重症度はいずれも重度ではなかったため、これらの基礎疾患が軽症であっても、併存するだけで重症化を警戒する必要があると考えた。

検査値として CRP、LDH、IL-6 や血清 ferritin 値が予後不良を示唆すると報告されている⁶⁾。入院時採血検査で血清 CRP、LDH、ferritin 高値が自験例でも有意に重症化と関連していたことから、一般的な採血検査でも重症化予想が可能であると考えた。さらに ICU 入室例の自験例

では入院時 A-DROP 高値の傾向があった。COVID-19 は入院時に軽症でも短期間に悪化する場合があることも経験したが、入院時に A-DROP スコアがすでに高い場合はより注意を要すると考えた。

ICU 入室例の特徴として入院期間の長期化が挙げられる。1 例は療養型病院へ転院となったが、COVID-19 患者に対する回復期リハビリテーションに関しては受け入れ病院側の理解も必要であり、当院のような急性期病院と療養型病院との連携が今後重要となってくる。COVID-19 に対応可能な急性期病床数は限られており、今後 COVID-19 患者の再増加が生じた際には病床の有効利用のために急性期加療終了後の早期転院など地域連携は重要となると考えた。

投薬治療に関しては、当院では COVID-19 対策チームを中心として治療プロトコルを作成し COVID-19 の薬物治療を決定した。現時点で COVID-19 に対して標準的な薬物療法は定まっていないため、当院では①治療効果

が期待できることが *in vivo* でも *in vitro* でも過去の文献で確認できること, ②副作用がより少ない薬剤であること, ③他疾患での使用経験があり使用しやすいことの3要素を考慮して治療プロトコルを作成した. CIC吸入に関しては①に関しては乏しいが有効例の報告があり¹³⁾, ②, ③に関して有利であることから投薬治療が必要な症例では全例使用した. クロロキン (chloroquine), レムデシビル (remdesivir) に関しては *in vitro* でウイルス抑制効果が報告されていた¹⁴⁾. また, 少数での検討であるがヒドロキシクロロキン600mg/日投与でcontrol群と比較してウイルス陽性者が減ったことが示され, アジスロマイシン併用で効果が増強することが示された¹⁵⁾. 以上を考慮して, 当初ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを使用していた. しかし, ヒドロキシクロロキンは不整脈に注意する必要がある, 副作用の管理が難しいことを考慮して, 途中から, ファビピラビル使用に変更を行った. ファビピラビルに関してはファビピラビルとロピナビル/リトナビルの比較で, 画像上の改善までの期間の短縮効果などが報告されている¹⁶⁾. そしてレムデシビルがランダム化比較試験で入院期間の短縮効果が報告され¹⁷⁾, 現時点で当院では未使用であるが, 重症例に関して今後使用検討を行う方針である. 薬剤に関しては, 自験例のみでは症例数が少なく有効性の検討はできていないが, 使用した範囲内では有害事象は許容可能な程度であった. 今後の大規模試験の結果が待たれる.

現在, 薬剤療法に関する確固たるエビデンスは構築されていないことから, 支持療法も非常に重要であると考ええる. 症状のピークを超えてから改善傾向が得られるまで重大な合併症を起こさないように適切な支持療法を実施することも, 死亡率低下に果たす役割が大きいと考えた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) 小川吉彦, 他. 複数回のPCR検査で陰性であったCOVID-19肺炎の濃厚接触者と同居の83歳女性と当院の治療プロトコルに関して. 日本感染症学会 新型コロナウイルス感染症 症例報告. 2020.
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31 (accessed on August 9, 2020)
- 2) Li X, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 110-8.
- 3) Wu C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan,

- China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1-11.
- 4) Liu W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1032-8.
- 5) Simonnet A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1195-9.
- 6) Terpos E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-47.
- 7) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第2版. 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. 2020; 1-32.
- 8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 9) Verity R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669-77.
- 10) Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
- 11) Stokes EK, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759-65.
- 12) Spinato G, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020; 323: 2089-90.
- 13) 岩淵敬介, 他. 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. 日本感染症学会 新型コロナウイルス感染症 症例報告. 2020.
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31 (accessed on August 9, 2020)
- 14) Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30: 269-71.
- 15) Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 105949.
- 16) Cai Q, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
- 17) Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

Abstract**Fifty-five cases hospitalized with coronavirus infectious disease 2019 in our hospital**Yoshio Nakano^a, Koji Nishida^a, Iwao Gohma^a and Yoshihiko Ogawa^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Sakai City Medical Center^bDepartment of Infectious Diseases, Sakai City Medical Center

We retrospectively investigated 55 cases of coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) hospitalized in our hospital between February 22 and May 21, 2020. Twenty-two patients required oxygen administration, seven patients received invasive mechanical ventilation, and four patients received extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). There were no deaths; all patients improved and were discharged to their homes or transferred either to hotels for the mildly ill or to a comprehensive community care ward. Older age, history of smoking, hypertension and diabetes mellitus as comorbidities, and high serum C-reactive protein (CRP), ferritin, or lactate dehydrogenase (LDH) levels were associated with severity.