

重症 Covid-19 (総説) NEJM, May 15, 2020

「僻地で世界最先端！」西伊豆健育会病院早朝カンファ 令和2年5月 仲田和正

Severe Covid-19 (Clinical Practice)

著者

David A. Berlin, M.D. et al、

Weill Cornell Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, New York

NEJMに、ついに「重症 Covid-19」の総説 (Clinical Practice) が掲載されました。

米国で2020年5月16日現在、コロナによる死者数は88,507人です。

一方、米国の戦死者数は、朝鮮戦争128,650人、ベトナム戦争211,454人、

アフガン紛争22,266人、イラク紛争36,710人でした。既にアフガン、

イラク紛争の戦死者数を軽く追い抜いてしまいました。

米国の中国に対する凄まじい怒りも理解できます。

この重症 Covid-19 総説では気管挿管のタイミングが重要視されています。

重症化してからパニック状態で挿管すると医療者のエアロゾール曝露の危険が増えます。

また挿管は未熟な研修医にやらせず熟練者が鎮静、筋弛緩をしっかりと効かせて RSI (rapid sequence intubation) で、一発で成功することが求められます。

また特に強調されているのは呼吸器管理です。

「ARDS 治療に沿った lung protective ventilation を行う」のです。

呼吸器1回換気量 (TV) を6ml/kg (但し体重は実測値でなく予測体重、後述します)、プラトー圧 ≤ 30 cm水柱の「低換気！」として肺泡過膨張を防ぎます。

また重症者は死亡リスクが高いため ACP (Advanced Care Planning) を行い、代理人 (surrogate decision makers) を決定しケアの最終ゴールを設定せよとのこと。

「重症 Covid-19」総説最重要点は下記10点です。

- ① 初発症状は発熱、咳、疲労感、食欲不振、筋肉痛、下痢、1週後重症 (低酸素) に。
- ② 重症は呼吸苦、RR ≥ 30 、S_O₂ $\leq 93\%$ 、PaO₂/FiO₂ ≤ 300 、24-48h で肺陰影 $\geq 50\%$ 。
- ③ 軽症者81%、重症者14%、危機的5%。危機的群の死亡率49%。
- ④ リスク因子は心血管疾患、糖尿病、肥満、女より男、65歳以上。
- ⑤ 重症は死亡リスク高いので ACP 行い、代理人決定しケアの最終ゴールを設定せよ。

- ⑥ 飽和度モニターし、酸素はカヌラ、ベンチュリーで。NPPV は推奨しない。
- ⑦ 挿管は熟練者がやれ。確認は capnography で。直後低血圧に備え輸液、昇圧剤準備。

- ⑧ 呼吸器 TV4-8ml/予測体重 kg、プラットフォーム圧 ≤ 30 cm水柱、吸気終末 0.5 秒 pause 置く。
【予測体重kg】男： $50+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$ 、女： $45.5+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$
- ⑨ 低酸素血症改善しなければ腹臥位考慮、但し熟練医療者最低 3 人必要。
- ⑩ 過凝固の為、ECMO、透析効果今一つ。細菌性肺炎合併は稀。ステロイド効果？

1. 初発症状は発熱、咳、疲労感、食欲不振、筋肉痛、下痢、1 週後重症（低酸素）に。

この総説によると Covid-19 の最も特徴的 (striking feature) なことは呼吸困難、低酸素血症発症後の急速な呼吸不全の進展です。

そして顕著な特徴 (hallmark) として狭い地域で突然予期せぬ多数の重症患者が出現し地域の医療資源を圧倒 (overwhelm) することです。

Covid-19 最多の初期症状は発熱、咳、疲労感、食欲不振 (anorexia)、筋肉痛、下痢です。重症となるのは発症 1 週後からで低酸素血症を伴います。

最も特徴的 (striking feature) なのは呼吸困難、低酸素血症を発症後、急速に呼吸不全が進展することです。これは ARDS のクライテリアに当てはまり急速な両側肺の浸潤影、心不全や、輸液過多で説明できぬ肺水腫が起こります。

多くはリンパ球減少があり、中枢・末梢神経障害の存在もみられます。

進展すると不整脈、横紋筋融解、凝固障害、ショックに加え心臓、腎臓、

肝障害が起こります。これら臓器不全は cytokine release syndrome

(高熱、血小板減少、フェリチン上昇、その他炎症マーカー増加) によるのかもしれないとのことです。

診断は病歴そして呼吸器分泌物からの RT-PCR による SARS-CoV-2 RNA 検出です。

胸部 X 線は両側 consolidations または ground-glass opacities

(曇りガラス状陰影) を呈します。

2. 重症は呼吸苦、RR ≥ 30 、S₀₂ $\leq 93\%$ 、PaO₂/FiO₂ ≤ 300 、24-48h で肺陰影 $\geq 50\%$ 。

Covid-19 の顕著な特徴 (hallmark) は狭い地域で突然予期せぬ多数の重症患者が出現し地域の医療資源を圧倒することです。

重症成人 Covid-19 の疫学的定義は呼吸困難、RR ≥ 30 、S₀₂ $\leq 93\%$ 、血ガスで PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (正常値は PaO₂/FiO₂=100/0.2=500)、発症から 24-48 時間で肺野陰影 $\geq 50\%$ です。

3. 軽症者 81%、重症者 14%、危機的 5%。危機的群の死亡率 49%。

Covid-19 の 81%は軽症(mild)、14%重症 (severe) 、5%が危機的 (critical) であり危機的群の死亡率はなんと 49%にもなります。

また危機的群の多くは長期間の人工呼吸器管理を要します。

危機的群の半数は死亡するのです。

患者には飛沫感染拡散予防のためサージカルマスクをさせ、医療者は PPE (personal protective equipment) を装着します。

すなわちガウン、手袋、N95、ゴーグルです。

特にエアロゾル発生手技 (挿管、抜管、気管支鏡、喀痰吸引、ネブライザー、high-flow nasal canula, NPPV, BVM 使用による用手換気) には注意です。

エアロゾル発生時は極力陰圧室を使用します。

4. リスク因子は心血管疾患、糖尿病、肥満、女より男、65 歳以上。

とくに心血管疾患、糖尿病、肥満者は重症化しやすくなります。

また女性より男性、特に 65 歳以上で重症化しやすいのですが、若年者でも重症化はあります。コロナ肺炎で亡くなった三段目力士の勝武士

(しょうぶし) は 28 歳でした。

5. 重症は死亡リスク高いので ACP 行い、代理人決定しケアの最終ゴールを設定せよ。

胸が切なくなりますが、重症者は死亡リスクが高いので、前もって ACP (advanced care planning) を行い、代理人 (surrogate decision makers) を

決定し、ケアの最終ゴールを設定しておけと言うのです。発症わずか

1、2 週で亡くなっていくのですから家族にとっては青天の霹靂です。

心の準備などできているはずがありません。

家族との面会は制限します。志村けんさんの遺族も病院で看取ることができず、遺体はすぐに荼毘に付され火葬場での最後の見送りもできませんでした。

・・・小生、大分の学会に行った時、中津の福沢諭吉生家を見た後、タクシーで風の丘葬祭場を見学しました。ここは風の吹き渡る丘の古墳公園にある槇文彦氏設計の葬祭場です。

花が咲く広い芝生の中にまるで美術館のようなモダンな建築物があり外見も中も実に美しいのです。

ふつう火葬場というとゴミ焼却場とあまり変わりませんが、人生の最期、
こういう所で火葬されるのは本人にとっても心構えが違うでしょうし、
御家族にとっても大変慰められることだよなあと、とてもとても感動しました。
こんな火葬場が全国の自治体に広まって欲しいと心の底から思いました。

6. 飽和度モニターし、酸素はカヌラ、ベンチュリーで。NPPVは推奨しない。

患者は特に酸素飽和度、バイタルをモニターします。

酸素投与は鼻カヌラ、ベンチュリーマスクでSO₂ 90-96%とします。

低酸素血症が続く時はhigh-flow nasal canulaで改善することもあります。

NPPV使用はCovid-19に、COPD、心原性肺水腫、睡眠時無呼吸を合併している
時に多分限るべきだろうとのことです。

なお高流量経鼻酸素投与（high flow nasal canula）やNPPVを使用すると
気管挿管の必要性認識が遅れ、挿管時の医療者のエアロゾール曝露が
高まるとの意見もあります。

7. 挿管は熟練者がやれ。確認はcapnographyで。直後低血圧に備え輸液、昇圧剤準備。

気管挿管のタイミングは重要です。重症化して大騒ぎ、カオス状態での突然の挿管は、
スタッフの感染リスクが高いと言うのです。

酸素投与に反応しない低酸素血症や呼吸努力増加、脳症などが、差し迫った
呼吸停止の予兆ですので緊急挿管します。しかし挿管決定に簡単な
アルゴリズムはありません。様々な因子を考慮して挿管を決定します。

また気管挿管は未熟な研修医にやらせず熟練者が行います。

着慣れぬPPE、感染リスク、重度低酸素血症などにより挿管の困難さが増すのです。
前もって十分酸素化（preoxygenation）し、鎮静薬と筋弛緩薬をしっかり効かせて
RSI（Rapid- Sequence Intubation）で挿管を行います。

従来の喉頭鏡だと顔を思い切って患者の口に近づけなければなりません、
ビデオ喉頭鏡なら患者の口からの距離を置くことができます。

以前、小生オーベンに、「先生！僕もマッキントッシュ（パソコン）買いましたよ！」と
言ったところ怪訝な顔で「喉頭鏡買って、一体何をやるんですか？」と聞かれました。
うーん、確かにマイ喉頭鏡じゃ使い道がないよなあ。

挿管成功の確認は capnography が優れています。Capnography で急速に二酸化炭素濃度が上昇することは挿管成功の感度、特異度ともに 100%です。

ギリシャに行ったときタバコのことをカプノと言っていました。

Capno の語源はギリシャ語の煙です。

また呼吸器回路内にはつねにウイルスフィルターを入れます。

また Covid-19 患者では挿管直後に陽圧呼吸と、鎮静剤による血管拡張のため低血圧になることが多く、挿管時、輸液と昇圧剤を即座に使えるようにしておけるとのことです。

8. 呼吸器 TV4-8ml/予測体重 kg、プラト-圧 \leq 30 cm水柱、吸気終末 0.5 秒 pause 置く。

【予測体重kg】男： $50+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$ 、女： $45.5+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$

重症コロナ患者の肺炎は ARDS の患者と似ており過去 20 年で完成された ARDS 治療を行えばよいとのこと。

ARDS の肺はよく膨らむ肺胞と、膨らみにくい肺胞が混在しています。

これに高換気量の負荷をかけると良く膨らむ肺胞のみにエアが入り、肺胞が壊れるのです。ですから低換気量の方が安全なのです。

これを lung protective ventilation と言います。

1 回換気量 (tidal volume) は 6ml/kg位と低換気にします。4ml から 8ml/kgの間です。

これだと CO₂ が溜まりますが、そんなものどうってことはないと言うのです。

これを permissive hypercapnea (高 CO₂ の許容) と言います。

但し体重は実際の体重でなく予測体重とします。

これは、痩せた人が太っても肺活量は変化しないからです。

そうか、だから太ると苦しいのかあ。次の計算式を使います。

【予測体重kg predicted body weight】

男性： $50+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$

女性： $45.5+0.91 \times (\text{身長}-152.4 (\text{cm}))$

肺胞過膨張を防ぐためプラト-圧は 30 cm水柱を越えてはなりません。

プラト-圧は 25 cm水柱位にしておきます。また吸気末に 25 cm水柱位で 0.5 秒間

の pause を入れて回路内と気道内圧を平衡させ collapse した肺胞の

リクルートメント (膨張) を行います。

この時のプラト-圧は肺胞内圧に近くなります。

ただし中心肥満 (central obesity) 患者や胸壁の動きが悪い患者では 30 cm水柱以上でも許容されます。

PEEP (Positive End-Expiratory Pressure)により肺泡虚脱を防ぎ潰れた肺泡のリクルートメント（膨張）ができます。ただし PEEP で心臓への静脈還流が減ります。また過剰な PEEP は肺泡過膨張を起こします。しかし至適 PEEP 圧を決める方法はありません。

鎮静薬、鎮痛薬で疼痛、ストレス、呼吸困難感を減らした呼吸器との同期を改善します。

9. 低酸素血症改善しなければ腹臥位考慮、但し熟練医療者最低 3 人必要。

機械的換気で低酸素血症が改善しない場合、例えば、 FiO_2 が 0.6 で PEEP をかけても P/F 比 (PaO_2/FiO_2 、正常は 100/0.2 で 500) $< 150\text{mmHg}$ は腹臥位を考慮します。これによりガス交換が改善します。

ARDS (Covid-19 ではない) で 16 時間/日、腹臥位にすると酸素化が改善、死亡率が減少します。しかし患者を腹臥位にするには PPE 装着の最低 3 人の熟練医療者が必要です。ただし急速に悪化している患者で腹臥位にすると蘇生処置が困難になります。

10. 過凝固の為、ECMO、透析効果今一つ。細菌性肺炎合併は稀。ステロイド効果？

Covid-19 患者は、受診時には脱水していることが多いですが、人工呼吸開始後の数日は過剰輸液に注意します。発熱、頻呼吸で不感蒸泄が増えるので水バランスに注意します。低血圧気味なら昇圧剤（ノルエピネフリン）で平均動脈圧 60-65mmHg とします。血行動態が不安定の場合、心筋虚血、心筋炎、肺塞栓も考慮します。

5%の患者で透析が必要となりますが、その病態生理は不明です。

重症 Covid-19 で過凝固状態 (hypercoagulability) はよくあり透析の継続的效果は不明です。

また hypercoagulability のために、ECMO の効果も今一つだとのこと。

重症では血小板減少、D-dimer 上昇はよくあり死亡率が高くなります。

静脈血栓予防に低量ヘパリンの使用が推奨です。しかし危機的的患者で血栓予防にも関わらず 1/3 で静脈、動脈血栓が見られた報告があります。

重症 Covid-19 では経験的に抗菌薬が使われますが細菌性肺炎合併は稀とのこと。白血球増加や肺浸潤がなければ短期で抗菌薬は中止します。

心肺蘇生施行は医療者の飛沫、エアロゾール曝露のリスクが高いため、蘇生時は医療者は全員 PPE を装着します。

remdesivirにより回復までの期間が短縮したとの報告がありFDAは緊急時使用を「grant（承諾）」しました。しかし重症Covid-19に「approve（承諾）」された薬剤はありません。

小生、grantもapproveも同じ承認のことだと思っていましたが、違うようなので調べてみました。

彼女に「ねえ、宝石買って」と言われて「よっしゃ、買うたる、買うたる」といい加減に口約束するのがgrantで、契約書を書かされて誓約するのがapproveのようです。我が家では専らgrantです（家内弁）。

ステロイドの使用可否はよくわかりません。

回復期血漿、免疫グロブリン、IL1やIL6拮抗薬も使用されてはいますが効果ははっきりしません。この総説には次のような冒頭症例があります。

【冒頭症例】

従来健康な50歳男性、この2日間の悪化する呼吸困難にてER受診。

1週間より発熱、咳、疲労感あり。見た目に重症（acutely ill）。

BT39.5度、HR110/分、RR24/分、BP130/60、

酸素なしでS_O2 87%。WBC7300/ μ l、リンパ球減少、胸部X線で両肺実質に patchy opacities。鼻咽頭スワブのRT-PCRにてSARS-CoV-2 RA。

この患者の評価と治療は？

回答は次の通りです。

【著者の回答】

冒頭症例に対し、気管挿管時期決定のため症状の注意深いモニターが必要。

プラトー圧と1回換気量（TV）を減らしlung protective ventilationを行う。

深鎮静し筋弛緩薬を使用、反応せぬ低酸素血症の場合は腹臥位を考慮。

深部静脈血栓をおこしやすいので抗凝固薬使用。可能ならremdesivir使用。

それではNEJM「重症Covid-19」総説最重要点10点の怒涛の反復です。

- ① 初発症状は発熱、咳、疲労感、食欲不振、筋肉痛、下痢、1週間後重症（低酸素）に。
- ② 重症は呼吸苦、RR \geq 30、S_O2 \leq 93%、PaO₂/FiO₂ \leq 300、24-48hで肺陰影 \geq 50%。
- ③ 軽症者81%、重症者14%、危機的5%。危機的群の死亡率49%。
- ④ リスク因子は心血管疾患、糖尿病、肥満、女より男、65歳以上。
- ⑤ 重症は死亡リスク高いのでACP行い、代理人決定しケアの最終ゴールを設定せよ。

- ⑥ 飽和度モニターし、酸素はカヌラ、ベンチュリーで。NPPVは推奨しない。
- ⑦ 挿管は熟練者がやれ。確認はcapnographyで。直後低血圧に備え輸液、昇圧剤準備。
- ⑧ 呼吸器TV4-8ml/予測体重kg、プレート圧 ≤ 30 cm水柱、吸気終末0.5秒pause置く。
【予測体重kg】男： $50 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4 (\text{cm}))$ 、女： $45.5 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4 (\text{cm}))$
- ⑨ 低酸素血症改善しなければ腹臥位考慮、但し熟練医療者最低3人必要。
- ⑩ 過凝固の為、ECMO、透析効果今一つ。細菌性肺炎合併は稀。ステロイド効果？