

人工呼吸管理を要した COVID-19 が改善した 透析導入患者の一例

椎名映里 武原瑠那 荷見祥子 郡司真誠 黒澤 洋 佐藤ちひろ 海老原至

要 旨

透析導入期に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に罹患し、人工呼吸器管理・個室下での維持透析を持続的血液ろ過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) で継続した症例を経験した。COVID-19 に対する治療および支持療法としてファビピラビル・メチル酸ナファモスタット投与を行った。肺炎球菌による二次性細菌性肺炎および急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) に対しては、抗生剤の併用、短期間のメチルプレドニゾロン併用を行い9日間で人工呼吸器離脱が可能となった。使用可能な腎代替療法はCHDFに限定され、体液過剰によるうっ血性心不全やステロイド使用による異化亢進に対しては適正な効率や除水量の設定に難渋したが、条件の柔軟な変更で対応し確実なCHDFを継続し得た。

1 症 例

70 歳代 男性

【主訴】

発熱，呼吸状態悪化

【既往歴】

2型糖尿病，高血圧症，急性心筋梗塞及び冠攣縮性狭心症（5年前），前立腺肥大症

【海外渡航歴】

なし

【生活歴】

仕事：元公務員，現在無職

喫煙：20本/日（20歳から入院直前まで）

【現病歴】

38歳で2型糖尿病を指摘され，以降他県のA病院に通院をしていた。通院中糖尿病性網膜症のため光凝固治療を行い，2010年頃から顕性尿蛋白を指摘されていた。発症前年に転居を契機に前医の代謝内科外来に通院を開始し，その時点でCre 1.9 mg/dLと腎機能障害を指摘されており，前医腎臓内科に紹介初診となった。腎炎のスクリーニング検査では異常所見はなく，糖尿病性腎症として加療を継続していた。以降の腎障害の進行は比較的急速であり，2020年X-1月前医に教育入院し腎代替療法の提示を受け腹膜透析を選択された。同月内に腹膜透析導入目的に再入院となったが入院時にCre 7.0 mg/dLと腎障害の増悪を認め，また酸素需要を伴ううっ血性心不全，心房細動を併発していた。X-2週に右内頸静脈に緊急透析用カテーテルを用いて血液透析に導入し体液過剰の治療を先行した。入院後の心臓超音波検査では心機能低下・壁運動異常等は認めなかったが体液量コントロールが困難となる可能性が高いと考えられた。本人の承諾下に血液透析を継続する方針へ変更し，X-5日に右前腕内シャント造設術を施行し，良好な発達を認めた。

X-3日に同院同病棟内で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 発生が発覚した。濃厚接触者としてX-1日に施行したSARS-CoV2-PCR検査は陰性であった。同日夜間に38℃台の発熱が出現したためSARS-Cov2-PCR検査を再施行し，第2病日に陽性が確認された。また痰培養からはペニシリン中等度耐性肺炎球

菌 (Penicillin Intermediately resistant Streptococcus Pneumoniae; PISP) が検出され、ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) が開始された。ICUでの個室隔離とし、第3病日よりファビピラビル (商品名: アビガン) が開始されたが38°C 台の発熱が遷延し、画像検査で経時的な肺野浸潤影の悪化が出現した。第8病日から酸素投与を経鼻カスラ1 L/分で開始、第10病日に2 L/分、14病日に3 L/分、15病日に5 L/分へ増量したが、SpO₂ 93% 前後と低下傾向となり15病日に人工呼吸器管理を開始した。

血液透析は週2回4時間の条件で継続していたが血液酸素濃度低下・胸水増加のため終了時体重の減量を継続した。呼吸状態の悪化も認めて、集学的管理目的に16病日に当院に転院となった。

【入院時現症】

鎮静・人工呼吸器にて管理中。身長170 cm、体重62 kg (前医最終透析時体重)、体温35.9°C、血圧100/40 mmHg、脈拍80回/分、SpO₂ 95% (呼吸器モード: SIMV, FiO₂: 0.5, TV 480 mL, 呼吸回数24回/分, PEEP 10 cmH₂O, PS 5 cmH₂O)

【内服薬】

ファビピラビル 1,600 mg/日、バイアスピリン 100 mg/日、イルベサルタン 200 mg/日、タムスロシン 0.2 mg/日、ニフェジピン CR 80 mg/日、ニコランジル 10 mg/日、ポラプレジック 150 mg/日、ボグリボース 0.9 mg/日

【入院時採血、画像所見】 (前日に前医で透析を施行)

血液所見: 白血球 15,900/ μ L (白血球分画 好中球 90%, リンパ球 4.0%), 赤血球 307 万/ μ L, Hb 8.6 g/dL, 血小板 37.9 万/ μ L, PT 13.1 秒 (基準 10~13), APTT 41.3 秒 (基準 30~36), 血漿フィブリノゲン 465 mg/dL, FDP 3.4 μ g/mL, D-dimer 3.4 μ g/mL

血液生化学所見: TP 4.9 g/dL, ALB 1.5 g/dL, 尿素窒素 57.0 mg/dL, Cr 9.55 mg/dL, 直接ビリルビン 0.09 mg/dL, AST 42 IU/L, ALT 8 IU/L, LD 621 IU/L, ALP 217 IU/L, γ -GTP 31 IU/L, CK 23 IU/L, Na 138 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 97 mEq/L, Ca 7.8 mg/dL, 血糖 122 mg/dL, HbA1c 6.4%.

免疫血清学所見: CRP 31.65 mg/dL, プロカルシトニン 4.07 ng/mL.

胸部X線写真: 心胸郭比 58%. 肋骨横隔膜角の鈍化はない。両肺全体にびまん性の浸潤影を認め、右下

肺野肺門部の浸潤影は、air bronchogram を伴う。

【前医透析条件】

ダイアライザ: APS-11SA, 透析液: キンダリー透析剤 AF 2号, 血液流量 100 mL/min, 抗凝固剤: ヘパリン初回 1,000 単位静注, 持続 500 単位/時, 血液透析時間 4 時間×週 2 回, DW 未設定, ダルベポエチン 120 μ g 週 1 回.

2 入院後経過

#新型コロナウイルス肺炎

#肺炎球菌性肺炎

ファビピラビル, 抗生剤投与により COVID-19 および肺炎球菌性肺炎に対して治療を前医で継続していたが, 当院転院前日までに呼吸状態の悪化や血液検査での炎症反応の上昇も認めていた。入院時の胸部レントゲンでは肺血管陰影増強や心拡大傾向を認めていることから肺炎に加えうっ血性心不全の合併が考えられた (図 1: 発症 7 日前胸部単純レントゲン, 図 2: 当院転院時第 16 病日レントゲン)。

COVID-19 に関しては 17 病日で前医から開始されていたファビピラビル投与を終了した。併発している細菌性肺炎に対する抗菌薬は前医の痰培養から検出されている PISP の感受性試験の結果を考慮し, 当院転院後は PIPC/TAZ+バンコマイシン (VCM) に変更した。

また抗ウイルス薬・抗生剤以外の支持療法として, 一部で新型コロナウイルスの増殖を抑制する可能性を指摘されていた¹⁾メチル酸ナファモスタットの持続投与を使用する方針とし第 23 病日まで継続した。また ARDS の合併を考慮し第 17 病日からメチルプレドニゾロン (mPSL) 60 mg/日 (=1 mg/kg/日), 肺リクルートメント手技 (具体的に吸気時間 3 秒, 呼気時間 1 秒で吸気~呼気間に PEEP 30 cmH₂O で 3 呼吸×2 セット) を施行した。また呼吸器条件は AER/ARDS の管理に準じ PEEP 10 cmH₂O, 呼吸回数 24 回/分, tidal volume 360 mL/回と低換気・頻呼吸で設定した。

持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy; CRRT) の条件設定については, 前医入院中 COVID-19 罹患後より乏尿であり, 採血上も感染に伴う残腎機能の低下や透析効率不足が示唆され透析回数や効率変更が必要と考えられた。しかし当院では一般病棟を COVID-19 患者隔離用病棟として使用しており,

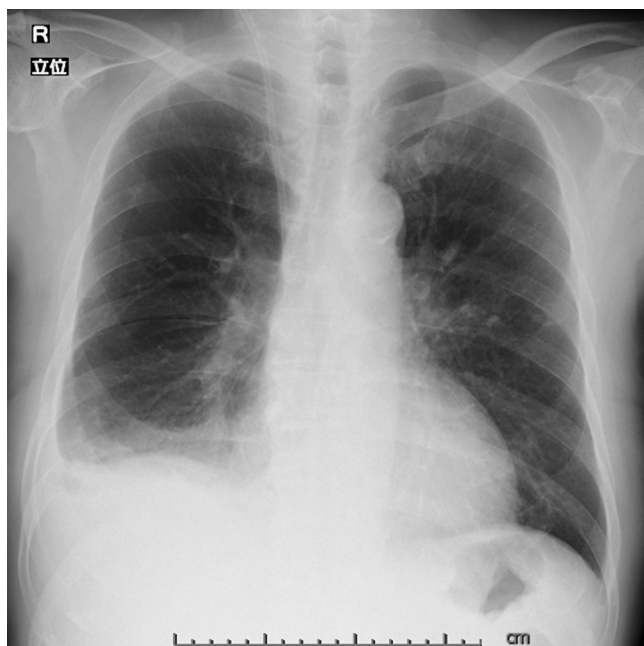


図1 発症7日前胸部単純レントゲン
右肋骨横隔膜角の鈍化を認める。

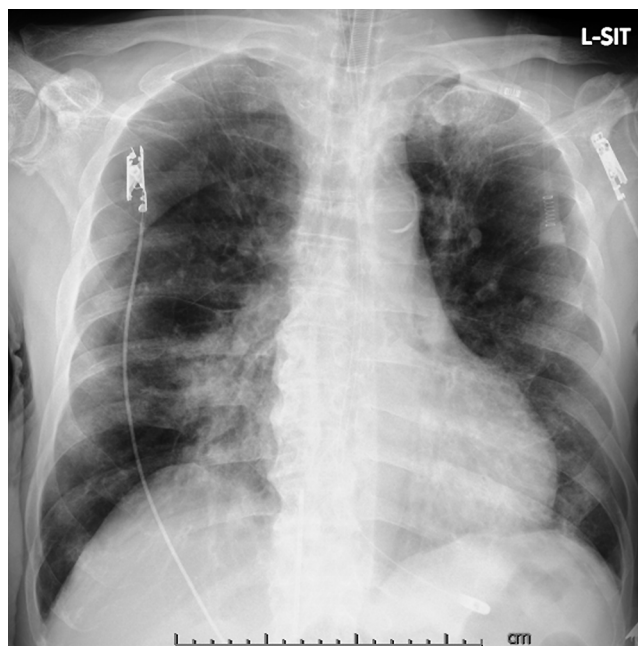


図2 当院転院時第16病日レントゲン
両側全体にびまん性に浸潤影を認め右下肺野肺門部の浸潤影は air bronchogram を伴う。

表1 施行中の条件

血流量	100~150 mL/min
時間	6~8 時間/日 (除水量に応じて延長)
ダイアライザー	AN69ST 膜 1.0 m ² (初回4回) PMMA 膜 1.6 m ² (5回目以降)
抗凝固薬	メチル酸ナファモスタット (初回4回, 第8回以降) 低分子ヘパリン (第5回~第7回)

給水配管や設備, 機器類配置に制限があり施行可能な腎代替療法は CHDF に限定された。このため週 3~4 回で 1 回あたり 6~8 時間の CHDF とし, 効率不足時には血流量の増加・ダイアライザーの変更や血液ろ過用補充液の増量で対処する方針とした。

転院後の CHDF は第 17 病日より開始した。施行中の条件を表 1 に示す。転院時点で体液過剰の所見を認め, また異化亢進に伴う透析効率不足を認めたことから第 18 病日, 第 19 病日と 3 日間連日 CHDF で積極的な除水治療を行った。CHDF による除水毎に動脈血酸素分圧は改善傾向となり, 第 22 病日以降は週 3 回の CHDF としたが, 採血上透析不足が疑われる際は時間延長・血液ろ過用補充液の増量を適宜追加した。抗凝固薬は初回 4 回はメチル酸ナファモスタット, その後低分子ヘパリンに変更したが検査に伴い鼻出血を頻回に來したため再度メチル酸ナファモスタットへ変更した。回路凝固による透析中断は入院中なかった。

第 23 病日に人工呼吸器を離脱, 第 24 病日でステロ

イド投与終了, 第 26 病日に酸素投与離脱となった。SARS-COV2-PCR は 22 病日, 29 病日に提出したが陽性であった。第 34 病日に CRP が再上昇に転じたが呼吸器症状はなく尿路感染症と診断し 36 病日から 45 病日まで PIPC/TAZ を投与し治癒した。更に第 43 病日・45 病日に SARS-Cov2-PCR 検査を提出し 2 回陰性を確認した。入院後の ADL 低下が著明であり, リハビリ継続及び外来透析への移行等含めて調整が必要と判断し, 前医に第 51 病日に再転院となった。

3 考察

透析導入期に COVID-19 に罹患し, 人工呼吸器管理・個室下での維持透析を CHDF で継続した症例を経験した。当院転院後から酸素離脱となるまでの臨床経過を図 3 に示す。当院での治療を開始した第 16 病日の時点では高熱・炎症反応高値が継続していたが, ステロイド開始・透析で積極的な除水を行い動脈血酸素分圧が改善した経過からは, 本症例の動脈血酸素分

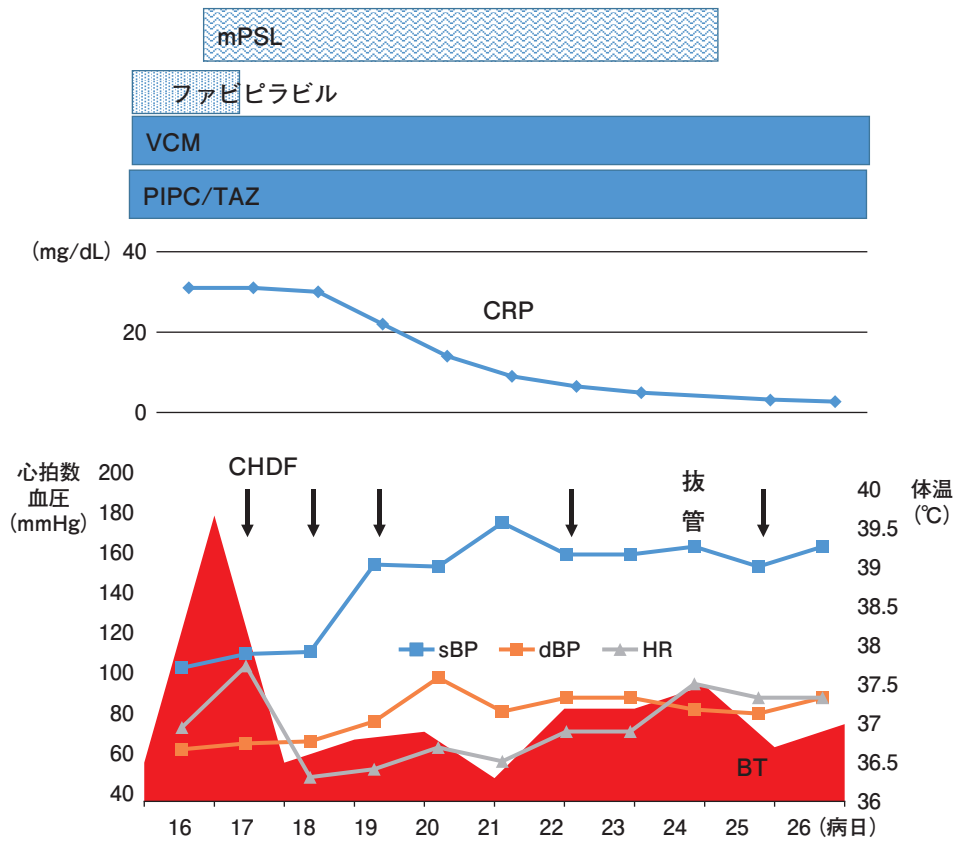


図3 当院転院後から酸素吸入離脱となるまでの臨床経過

圧低下はARDSと体液過剰が混在した病態であったことが推測される。また転院後抜管するまでのレントゲン像では右肺野の心陰影に重なった部位に浸潤影が目立ちこの部位には二次性の細菌性肺炎を併発していたと推測される。ステロイド開始翌日には急激な解熱が確認され、透析による除水の相乗効果もあり動脈血酸素飽和度の回復は順調に得られ、人工呼吸器管理期間は9日間と比較的短期間に終了することができた。

COVID-19に対する全身ステロイド投与の是非については近日WHOはmeta-analysisの知見から、重症のCOVID-19患者に対してのみ推奨との立場に更新されている¹⁾。同文献では1日量6mgのデキサメタゾンを経口投与、もしくは50mgのヒドロコルチゾンの8時間ごとの静注、7~10日間の治療期間が推奨されている。本症例はARDSに推奨されているステロイド使用量を参考に²⁾ mPSL 60 mg/日の用量設定とした。WHOの推奨量はmPSL換算では30 mg/日相当となるため現在の推奨量よりは多めの投与となったが、使用期間はほぼ現在の推奨期間内となり、感染に対する悪影響は臨床的には認めなかった。

ステロイド開始後透析前採血のBUN > 100 mg/dL

と上昇傾向となり、異化亢進に伴う透析効率の相対的な不足が懸念されたが、透析時間の延長や血流量・ダイアライザーの変更、血液ろ過用補充液の増量を行うことで確実な治療を継続し得た。本来であればHDないしHDFが望ましい状況であったと考えられ、今後施行可能な環境を整備することが課題である。

結語

機器配置が限定される環境下、CHDFを継続し人工呼吸管理を要したCOVID-19の透析導入患者の一例を経験した。

倫理的配慮

患者および家族から文書による同意を取得している。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文献

- 1) Doi K, Ikeda M, Hayase N, et al.: Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Crit Care. 2020; 24: 392.

2) ARDS 診療ガイドライン 2016 3 学会・2 委員会合同, 総合医学社 102-103,

2020, WHO. <http://who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-Corticosteroids/2020.1> (2020/9/14)

参考 URL

‡ 1) Corticosteroids for COVID-19 : living guidance, 2 september