

原 著

## COVID-19 重症肺炎の気管挿管下人工呼吸管理と 高流量鼻カニューラ酸素療法の比較と治療戦略の検討

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

救急部<sup>1</sup>, 集中治療部<sup>2</sup>, 薬剤部<sup>3</sup>, 臨床工学技術課<sup>4</sup>, リハビリテーション部<sup>5</sup>, 栄養課<sup>6</sup>, 看護部<sup>7</sup>都築 通孝<sup>1,2</sup>, 森 玲央那<sup>2</sup>, 服部 哲幸<sup>3</sup>, 開 正宏<sup>4</sup>, 中井 悠二<sup>4</sup>, 西川 大樹<sup>5</sup>,  
林 衛<sup>6</sup>, 棚橋 由紀子<sup>7</sup>, 山北 理恵<sup>7</sup>, 花木 芳洋<sup>1</sup>

## 要 旨

## 背 景

【背景】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における低酸素血症への呼吸療法として気管挿管下人工呼吸管理導入の基準は明確ではない。

【方法】2020年1月から2022年3月までに日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 救命救急センターICUに入室し気管挿管下人工呼吸管理または高流量鼻カニューラ酸素療法を施行したCOVID-19重症肺炎患者56例 [平均±標準偏差 63.8 ± 12.2 歳, 女性 17 例 (30.4%)、入院時 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 133.9 ± 36.7 mm Hg] を後方視的に解析した。

【結果】気管挿管にて入室または入室時気管挿管下人工呼吸管理となった12例 (21.4%) を invasive ventilation (IV) 群、入室時高流量鼻カニューラ酸素療法が開始された44例 (78.6%) を high-flow nasal cannula (HFNC) 群とした。年齢 (IV 群 70.4 ± 8.8 歳、HFNC 群 62.0 ± 12.6 歳、p=0.03) は IV 群が有意に高かった。HFNC 群のうち5例 (11.4%) が HFNC 開始後気管挿管下人工呼吸管理となっていた。死亡退院に関しては IV 群 2 例 (16.7%)、HFNC 群 2 例 (4.5%) であった (p=0.25) が、ICU 滞在日数及び入院日数はそれぞれ IV 群で 23.1 ± 9.2 日と 29.8 ± 16.0 日、HFNC 群で 8.7 ± 5.5 日と 20.1 ± 10.8 日と有意に短かった (それぞれ p<0.01、p=0.02)。気管挿管下人工呼吸管理となった患者のうち (非心原性) 肺水腫の合併が気管挿管の理由となっていたのは IV 群 2 例 (16.7%)、HFNC 群 3 例 (6.8%) であったが5例全例が救命された。HFNC 群において気管挿管下人工呼吸管理とならなかった例は呼吸困難感が許容できる状態にて経過していたため気管挿管が見送られていた。

【結論】COVID-19 重症肺炎の呼吸療法については酸素化悪化に加え呼吸困難感増悪または肺水腫の出現がなければ HFNC にて対応できた可能性が示唆された。

2020年より日本で患者がみられるようになった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の患者は2類感染症から5類感染症に変更する2023年5月8日の時点 (5月9日更新分) で厚生労働省は累計 33,803,572 人の患者がいたことを公表している。また COVID-19 による死亡者数は累計 74,694 人と報告された。

COVID-19 重症肺炎の患者管理は当初気管挿管下人工呼吸管理や extracorporeal membranous oxygenation (ECMO) にて対応されていた<sup>1)</sup> が、無作為化試験により通常の酸素投与に比して高流量鼻カニューラ酸素 (high-flow nasal cannula, HFNC) 療法の方が気管挿管下人工呼吸管理に至る例が少なかった<sup>2)</sup>、あるいは非侵襲的陽圧換気療法の方が30日以内の気管挿管例及び死亡例の合計が少なかった<sup>3)</sup> といった報告がなされるようになり、通常の酸素投与に比して非侵襲的呼吸管理の有効性が示されるようになった。

2023年5月の時点での COVID-19 はオミクロン株となっており COVID-19 重症肺炎を診察する機会は減っているが、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 (日赤愛知医療 C 名古屋第一病院) では COVID-19 第1波から第6波に相当する2020年1月より2022年3月までの期間、COVID-19 重症肺炎の症例を比較的多く担当した。日赤愛知医療 C 名古屋第一病院でも HFNC 療法を呼吸管理に使用できるようになり、気管挿管下人工呼吸管理に至らず回復に向かった患者が多かったため、この期間に救命救急センターICUに入室した COVID-19 重症肺炎患者の呼吸管理法について転機に着目し後方視的に検討した。

## 対象・方法

本研究は「救命救急センターICUに入室したCOVID-19重症例(2020-2021)の解析」として日赤愛知医療C名古屋第一病院倫理審査委員会にて2022年3月8日に承認された(整理番号2021-672)。後に第6波対応による患者登録期間延長のため入室日を2021年12月までより2022年3月までに変更し2022年6月20日に承認された。

2020年1月から2022年3月の間に日赤愛知医療C名古屋第一病院救命救急センターICUに5L/分以上の酸素投与が必要または気管挿管の状態入室したCOVID-19肺炎患者を対象とした。気管挿管にて入室または入室時に気管挿管を施行し人工呼吸管理を行った患者12例をinvasive ventilation (IV)群、入室時より高流量鼻カニューラ酸素療法を開始した患者44例をhigh-flow nasal cannula(HFNC)群とし、2群(計56例)の臨床的特徴を後方視的に解析した。2群間の比較の際、連続変数についてはt検定、割合の比較にはFisherの正確検定を用いた。解析にはR(4.2.0)(R Foundation)、EZR(1.36)(自治医科大学さいたま医療センター、さいたま市<sup>4)</sup>)を用い、 $p < 0.05$ の際、その差を有意とした。

## 結果

2020年1月から2022年3月の間に日赤愛知医療C名古屋第一病院救命救急センターICUに入室したCOVID-19患者は72例であった。COVID-19肺炎に対する呼吸管理が主な入室の理由でなかったCOVID-19患者12例及び5L/分以上のマスクによる酸素投与を必要としたが気管挿管またはHFNC装着に至らなかった4例を除いたCOVID-19肺炎患者56例[平均±標準偏差68.3±12.2歳、女性17例(30.4%)、入院時PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>133.9±36.7 mm Hg]が解析対象となった。なお、非侵襲的陽圧換気療法施行例はなかった。

IV群12例[21.4%、70.4±8.8歳、女性4例(33.3%)]およびHFNC群44例[78.6%、62.0±12.6歳、女性13例(29.5%)]の背景は表1に示した。IV群には他院から気管挿管状態にて搬送され受け入れた症例が4例(33.3%)、HFNC群では気管挿管下人工呼吸管理への移行例が5例(11.4%)であった(入室翌日4例、入室6日1例)。年齢(IV群70.4±8.8歳、HFNC群62.0±12.6歳)はIV群が高く有意であった( $p=0.03$ )。2群の月別(図1A)及び年齢別分布(図1B)を示した。2020年秋よりHFNC療法が行われるようになり、ICU入室と同時に気管挿管下人工呼吸管理を施行しない頻度が増えた。

転機としての死亡退院は、IV群2例(16.7%)、HFNC群2例(4.5%)であったが統計学的な差は有意でなかった。自宅退院はIV群で1例(8.3%)、

HFNC群で18例(40.9%)であった。

人工呼吸器あるいはHFNCからの離脱日数は、IV群19.5±9.9日、HFNC群9.7±7.2日とHFNC群の方が短かった( $p < 0.01$ )。ICU滞在日数及び入院日数は、IV群23.1±9.2日と29.8±16.0日、HFNC群は8.7±5.5日と20.1±10.8日でいずれもHFNC群の方が有意に短かった(各々、 $p < 0.01$ 、 $p = 0.02$ )。FiO<sub>2</sub>の最大値はIV群が0.80±0.18、HFNC群が0.71±0.16とHFNC群の方が小さい傾向がみられた( $p = 0.09$ )。

両群にて気管挿管下人工呼吸管理が行われた計17例(IV群12例、HFNC群5例)での気管挿管の理由は全例17例が低酸素血症であった。両群を比較したところ、背景及び予後に関して統計的に有意な差は見られなかった(表2)。この中では肺水腫の合併がみられた例(経過及び簡便なエコーにて非心原性肺水腫と推定された)が5例(29.4%)認められた。HFNC群で気管挿管となった5例(表3)では酸素化悪化のみの理由の例が1例、酸素化悪化に加えて呼吸困難感が増悪した例が1例みられた。酸素化悪化に加え肺水腫がみられた例が3例であったが、呼吸困難の訴えは少なくとも著明ではなかった。

気管挿管時肺水腫を合併していた5例は、いずれも生存退院となった。気管挿管下人工呼吸管理が行われた患者17例にて肺水腫の有無で28日人工呼吸器(+HFNC)なしの生存日数を比較したところ、有意な差は認められなかった(図2)。

HFNC群において気管挿管下人工呼吸管理に移行しなかった39例(88.6%)では呼吸数は概ね30/minを下回り、自覚的な呼吸困難感(修正Borg scale ≤ 3)で経過していた。HFNC療法中、鼻カニューラが外れて一時的に呼吸困難が増悪した例(再装着で速やかに回復)で、その日(事後)の胸部単純X線にて一過性の肺水腫がみられた例が2例(4.5%)認められた。

表 1 IV群とHFNC群の比較

|                       | IV 群        | HFNC 群     | p     |              |
|-----------------------|-------------|------------|-------|--------------|
| 例数(女性)                | 12(4)       | 44(13)     |       |              |
| 年齢(歳)                 | 70.4±8.8    | 62.0±12.6  | 0.03  | t 検定         |
| BMI                   | 24.4±3.4    | 26.0±4.0   | 0.21  |              |
| HbA1c (%)             | 6.5±0.8     | 6.9±1.1    | 0.26  |              |
| 入院時 P/F (mm Hg)       | 139.4±38.7* | 128.6±34.7 | 0.43  |              |
| 院内気管挿管例               | 8(66.7%)    | 5(11.4%)   | -     |              |
| 気管挿管時肺水腫合併例           | 2(16.7%)    | 3(6.8%)    |       |              |
| 生存退院                  | 10(83.3%)   | 42(95.5%)  |       |              |
| 自宅退院                  | 1(8.3%)     | 18(40.9%)  | 0.04  | Fisher の正確検定 |
| 転院                    | 9(75%)      | 24(54.6%)  |       |              |
| 死亡退院                  | 2(16.7%)    | 2(4.5%)    | 0.25  | Fisher の正確検定 |
| 隔離解除前                 | 1           | 1          |       |              |
| 隔離解除後                 | 1           | 1          |       |              |
| 気管切開の施行               | 5(41.7%)    | 2(4.5%)    | <0.01 | t 検定         |
| 装置離脱日数(日)             | 19.5±9.9    | 9.7±7.2    | <0.01 | t 検定         |
| ICU 滞在日数(日)           | 23.1±9.2    | 8.7±5.5    | <0.01 | t 検定         |
| 入院日数(日)               | 29.8±16.0   | 20.1±10.8  | 0.02  | t 検定         |
| Peak FiO <sub>2</sub> | 0.80±0.18   | 0.71±0.16  | 0.09  | t 検定         |

IV 群, invasive ventilation 群; HFNC 群, high-flow nasal cannula 群。  
\*気管挿管での転院例 4 例を除く。

表 2 IV群とHFNC群のうち気管挿管下人工呼吸管理となった患者の比較

|                       | IV 群        | HFNC 群のうち気管挿管下人工呼吸管理となった例 | p    |
|-----------------------|-------------|---------------------------|------|
| 例数(女性)                | 12(4)       | 5(2)                      |      |
| 年齢(歳)                 | 70.4±8.8    | 66.8±12.0                 | 0.50 |
| BMI                   | 24.4±3.4    | 28.0±4.9                  | 0.10 |
| HbA1c (%)             | 6.5±0.8     | 6.6±0.5                   | 0.76 |
| 入院時 P/F (mm Hg)       | 139.4±38.7* | 107.5±27.7                | 0.14 |
| 院内気管挿管例               | 8(66.7%)    | 5(100%)                   | -    |
| 気管挿管時肺水腫合併例           | 2(16.7%)    | 3(60.0%)                  | 0.12 |
| 生存退院                  | 10(83.3%)   | 4(80.0%)                  |      |
| 死亡退院                  | 2(16.7%)    | 1(20.0%)                  |      |
| 隔離解除前                 | 1           | 1                         |      |
| 隔離解除後                 | 1           | 0                         |      |
| 気管切開の施行               | 5(41.7%)    | 2(40.0%)                  |      |
| 装置離脱日数(日)             | 19.5±9.9    | 19.0±12.3                 |      |
| ICU 滞在日数(日)           | 23.1±9.2    | 18.6±7.2                  | 0.35 |
| 入院日数(日)               | 29.8±16.0   | 23.0±12.2                 | 0.41 |
| Peak FiO <sub>2</sub> | 0.80±0.18   | 0.94±0.09                 | 0.13 |

IV 群, invasive ventilation 群; HFNC 群, high-flow nasal cannula 群。  
\*気管挿管での転院例 4 例を除く。

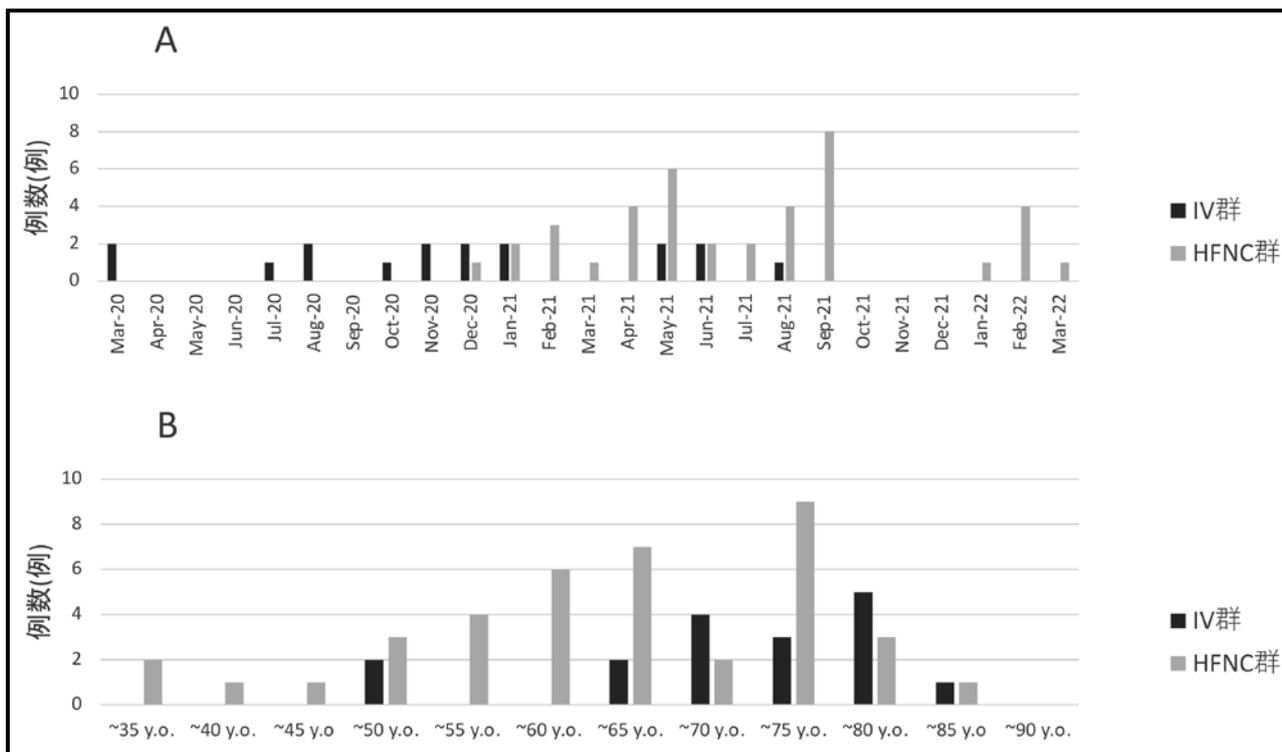


図 1

A. 月別救命救急センター ICU 入室 COVID-19 重症肺炎症例数。  
B. COVID-19 重症肺炎症例の年齢分布。IV 群, invasive ventilation 群; HFNC 群, high-flow nasal cannula 群。

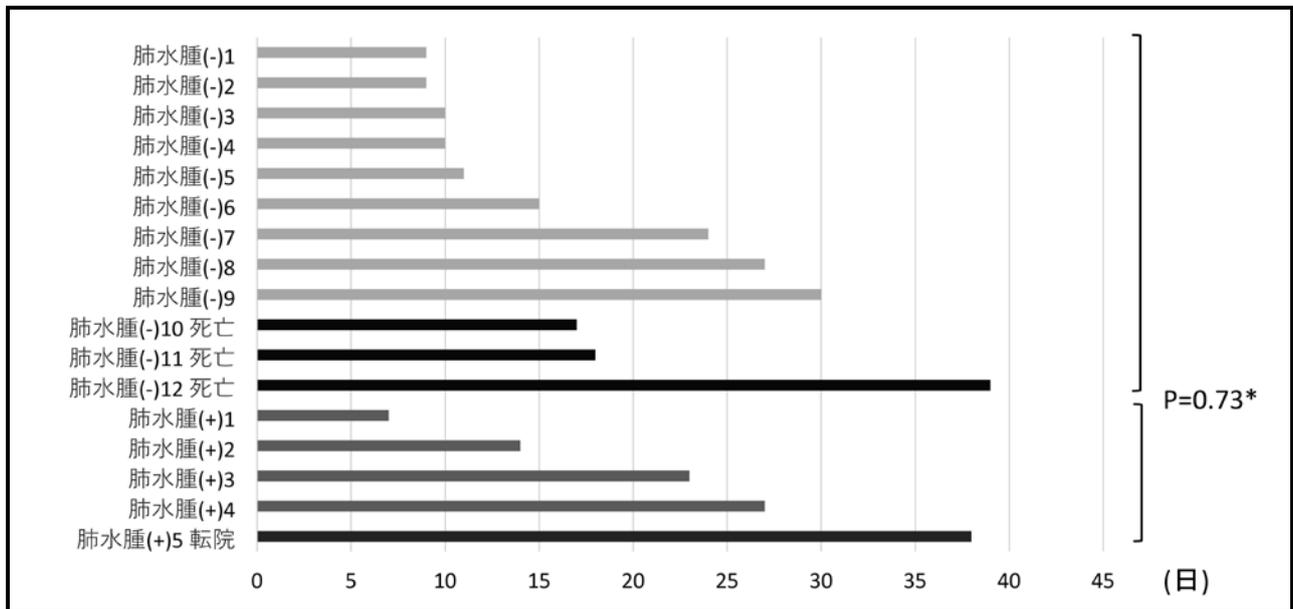


図 2

肺水腫の有無での intensive ventilation (IV) 群, 及び気管挿管下人工呼吸管理となった high-flow nasal cannula (HFNC) 群の患者における人工呼吸器 (+HFNC) 装着期間

\* 肺水腫なしの例とありの例の 28 日人工呼吸器 (+HFNC) なしの生存日数 (t 検定)。

表 3 HFNC 群のうち気管挿管下人工呼吸管理となった 5 症例

| 図 2 の患者番号 | 年齢性別    | 既往歴・既存歴                                | 喫煙歴                       | HFNC 開始から気管挿管 (日) | 挿管前 HFNC FiO <sub>2</sub> | 気管挿管理由         |
|-----------|---------|--|---------------------------|-------------------|---------------------------|----------------|
| 肺水腫(-)3   | 60 歳代男性 | 高血圧症, 糖尿病                              | ex-smoker<br>15 本×40 年    | 1                 | 0.9                       | 酸素化悪化          |
| 肺水腫(-)10  | 70 歳代男性 | COPD, 関節リウマチ・リウマチ肺                     | ex-smoker<br>15 本×50 年    | 6                 | 0.85                      | 酸素化悪化<br>+呼吸困難 |
| 肺水腫(+ )1  | 40 歳代男性 | 高脂血症, 睡眠時無呼吸症候群                        | ex-smoker<br>20-40 本×10 年 | 1                 | 0.8                       | 酸素化悪化<br>+肺水腫  |
| 肺水腫(+ )3  | 70 歳代女性 | 脊柱管狭窄症, 左股関節置換後, 帯状疱疹                  | no smoker                 | 1                 | 0.8                       | 酸素化悪化<br>+肺水腫  |
| 肺水腫(+ )5  | 60 歳代女性 | 糖尿病, 高血圧症, 高脂血症, 慢性腎臓病, 肝細胞癌, 両変形性膝関節症 | no smoker                 | 1                 | 0.95                      | 酸素化悪化<br>+肺水腫  |

HFNC, high-flow nasal cannula

## 考 察

2020年1月から2022年3月までに日赤愛知医療C名古屋第一病院救命救急センターICUに入室したCOVID-19重症肺炎の患者においてHFNC群の方がIV群に比して多かった。また、院内死亡については両群の差は有意でなかったが、気管挿管下人工呼吸管理あるいはHFNC装着期間及びICU入室期間、入院期間はHFNC群で有意に短く、自宅退院も多かった。気管挿管下人工呼吸管理となった患者では低酸素性呼吸不全に加え肺水腫対応のために導入された患者が3割程みられた。肺水腫の有無によるHFNCを含む呼吸補助装置装着期間の違いはみられなかった。HFNC群で気管挿管に至らなかった症例は、呼吸困難感が自製内で経過していた。

現状において、COVID-19重症肺炎患者に対し気管挿管下人工呼吸管理及びHFNC療法を直接比較した研究は我々が調べた範囲で見つけることが出来なかった。その一方で気管挿管のタイミングと臨床的なアウトカムにつきコホート研究をまとめたsystematic review and meta-analysisは気管挿管のタイミングと死亡の関連はみられず、wait-and-see approachは正当化されるかもしれないと結論している<sup>5)</sup>。本研究ではHFNC療法より気管挿管下人工呼吸管理に移行した5例中死亡例は1例(20.0%)、気管挿管下人工呼吸管理のみ施行された12例中死亡例は2例(16.7%)で予後の差は有意でなかった。また、IV群に比してHFNC群は院内死亡が少ない傾向にあるのに加え、ICU滞在日数及び入院日数は有意に短かったことからwait-and-see approachは妥当と考えられた。自宅退院はIV群に比してHFNC群の方が有意に多かった。COVID-19重症肺炎患者治療後のQOL(quality of life)の違いについて呼吸管理法の違いから検討した研究は現段階で見当たらないが、気管挿管下人工呼吸管理とHFNCでは後者の方が栄養管理・水分管理、リハビリテーションが容易であると考えられた。さらに意思疎通が可能なることから苦痛への対応も迅速に行えるなど有利な点が多く、ICU入室中から自力生活機能が維持され早期の自宅退院へと繋がっていると考えられた。

COVID-19肺炎の呼吸管理については新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第2版以後呼吸療法のアルゴリズムに示されている<sup>6)</sup>(以後改訂あり)。5 L/minまでの酸素投与でSpO<sub>2</sub> ≥ 93%維持できなければ通常気管挿管下人工呼吸、陰圧個室あるいはレッドゾーンへの隔離が可能で医療者のエアロゾル対策が可能であればHFNCあるいは高流量酸素投与が可能となる。これにてSpO<sub>2</sub> ≥ 93%が維持出来なければ気管挿管下人工呼吸となる<sup>6)</sup>。その一方、臨床研究での気管挿管基準はHFNCと通常の酸素投与において気管挿管下人工呼吸管理及び臨床的

な回復の程度を検討した無作為化試験において呼吸回数 > 40/min, PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg等<sup>2)</sup>が、HFNCにおける腹臥位の優位性について検討した無作為化試験では呼吸回数 > 40/min, FiO<sub>2</sub> ≥ 0.8にてSpO<sub>2</sub> < 90%等<sup>7)</sup>とそれぞれ設定されていた。本研究におけるHFNC群の中にはFiO<sub>2</sub> 1.0に至ったが呼吸困難感が自製内で推移したため気管挿管下人工呼吸管理が回避されていた例もあった。

COVID-19肺炎はL型とH型に分類される<sup>6)</sup>。L型は肺循環障害による低酸素血症と考えられ、リクルートされる無気肺はないとされる。その一方、H型については肺水腫合併がみられ、acute respiratory distress syndrome (ARDS) に対する肺保護戦略が必要となる<sup>6)</sup>。自発呼吸下での呼吸状態悪化および肺水腫出現のメカニズムの一つとしてpatient self-inflicted lung injury (P-SILI)が挙げられている<sup>8)</sup>。本研究においてもHFNC療法中、鼻カニューラが外れ呼吸困難が増悪し再装着にて速やかに回復した例にて当日事後の胸部単純X線肺水腫が一過性に認められたのはP-SILIによる機序にて生じたものと推察された。

病理学的な検討にてCOVID-19による間質性肺炎の評価として凍結生検を解析したものではパッチ状の急性肺障害がみられ、肺胞II型上皮細胞の過形成、血管の拡張及び壁肥厚・CD4+T細胞の血管周囲への浸潤が特徴であったがhyaline membraneはみられなかった<sup>9)</sup>一方、病理解剖における肺病変の評価ではびまん性肺胞障害を呈しhyaline membrane及び肺胞II型細胞の過形成を認めた<sup>10)</sup>と報告されている。これらの病理学的な研究の結果から、ARDSに至っていないL型のCOVID-19肺炎は前者、ARDSに至ってしまったH型の病理はびまん性肺胞障害を示した後者と符合すると考えられる。一方、びまん性肺胞障害は病理学的にARDSと関連するが完全に一致する訳でないことも指摘されている<sup>11)</sup>。本研究では気管挿管下人工呼吸管理に移行する際、肺水腫を呈していた例が認められた。このような肺水腫を呈する例に対する人工呼吸管理では肺水腫の原因が解決されるまで持続的に気道内圧を陽圧に保つことが必要となる。従って呼吸困難感や酸素化悪化といった臨床所見を含めた肺水腫の悪化は気管挿管下人工呼吸管理の適応と考えられた。一方、今回の研究での死亡例は少なく十分な検討とは言えないが、死亡した3例の死亡する直近の胸部単純X線ではいずれも肺水腫を疑わせる所見はみられなかった。

本研究の限界は単施設の後ろ向き観察研究であること、症例数が少ないことが挙げられる。また、2020年前半は内科的な治療も世界的に定まっておらず、呼吸管理は当院においても気管挿管下人工呼吸管理に限られていた。薬物療法について抗ウイルス薬+ステロイド+ヘパリンによる抗凝固を中心とし、HFNC療

法も使用可能となった2020年秋より安定した管理ができるようになったこと、研究期間の間に複数の株が出現したことによる heterogeneity は否めないと考えられた。

今後のCOVID-19重症肺炎の呼吸管理としては同様の重症度であった場合、デバイスによる予後の違い(デバイスごとに異なる肺への影響も含む)、post ICUのQOLの違い、医療経済に与えるインパクトにつき検証されるべきであろう。

## 結 語

COVID-19重症肺炎の呼吸療法については酸素化悪化に加え呼吸困難感増悪または肺水腫の出現がなければHFNCにて対応できた可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 加藤康幸、西條政幸、徳田浩一、他：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第1版。令和元年度厚生労働省行政推進調査事業費補助金。2020年3月17日
- 2) Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF et al: Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 2161-71.
- 3) Perkins GD, Ji C, Connolly BA et al: Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19. The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 546-58.
- 4) Kanada Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-58.
- 5) Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E et al: Effect of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort study. *Crit Care* 2021; 25: 121.
- 6) 診療の手引き検討委員会・作成班：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年度厚生労働省行政推進調査事業補助金。2020年5月18日。
- 7) Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M et al: Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1387-95.
- 8) Battaglini D, Robba C, Ball L et al: Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review. *Br J Anaesth* 2021; 127: 353-64.
- 9) Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M et al: Covid-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features on cryobiopsies. *Respiration* 2021; 100: 488-98.
- 10) Borczuk AC. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 184-92.
- 11) Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A et al. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 844-50.