

—特集 [COVID-19 に打ち勝つために：日本医科大学の取り組み (9)]—

軽症・中等症患者の受け入れを振り返って

野呂林太郎 清家 正博

日本医科大学付属病院呼吸器内科

はじめに

世界的大流行（パンデミック）となった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対して、付属病院呼吸器内科は特定機能病院およびがん診療拠点病院としての専門呼吸器疾患医療をこれまで通り継続しながら、高度救命救急センター、総合診療科、各内科診療科および感染制御室などと密な連携を行い、軽症および中等症患者に対する診療に携わってきた（図1）。さらに、研修医、専攻医、大学院生の教育および研究の指導も滞りなく行ってきた。現在、本邦では、COVID-19の罹患者数は激減したが、これまでの軽症・中等症患者の受け入れを振り返り、今後の第6波やオミクロン株を含めた新規変異株の流行などによる医療崩壊を防ぐために備えと方策について総括する。

1. COVID-19 感染に対する感染対策

COVID-19の感染経路は、くしゃみや咳嗽、会話などの際に生じる飛沫が目、鼻、口などの粘膜に付着し呼吸器系に入ることや汚染環境に触れた手で目、鼻、口などの粘膜に触れることなどによって感染する。したがって、患者の診療ケアにおいては、標準予防策に加えて、飛沫予防策と接触予防策を適切に行う必要がある。COVID-19患者（疑い患者で検体採取などの手技を行う場合を含む）の診療ケアにあたる際、接触予防策および飛沫予防策としてゴーグル（またはフェイスシールド）、マスク、手袋、長袖ガウン、帽子などを着用する。当初より感染制御室が中心となって、医局員のみならず、医療スタッフ全員へ徹底した個人用防護具着脱訓練を行った。気道吸引、気管支鏡検査、気管挿管などエアロゾルが発生しやすい場面においてはN95マスクの着用を義務付けた。患者の診療ケアを行った医療従事者の健康管理は重要であり、体調管理（1日2回の体温測定や咳・咽頭痛等の有無の確認）を行い、体調に変化があった場合は、速やかに感染制御室に報告する体制を整えた。適切に個人防護具を着用していた場合は濃厚接触者には該当せず、就業制限などは最小限にとどめることができた。

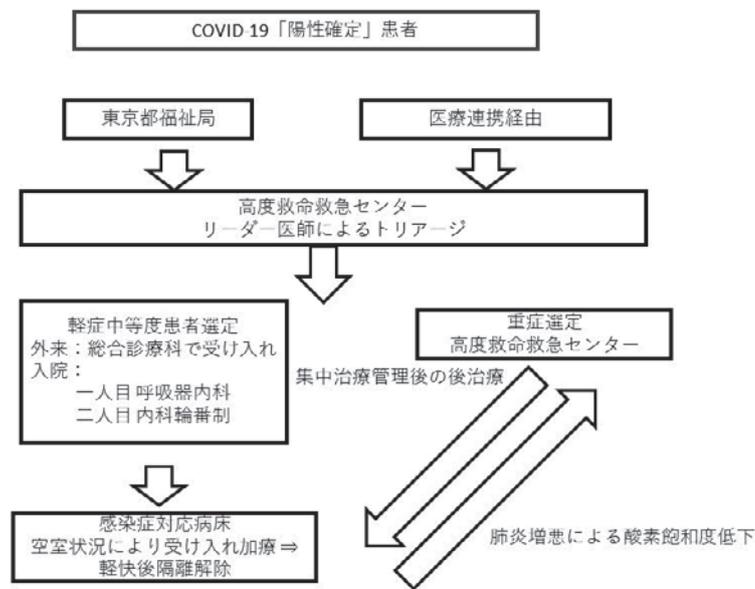
呼吸器内科のCOVID-19診療体制は、上記の基本的な感染対策と徹底した体調管理下に、週ごとの輪番制とし、呼吸器疾患一般診療と分離させ、医師同士の相互の会話を極力回避した。カンファレンス実施方法の工夫およびリモート会議による医局会や抄読会の導入などの感染対策も講じたことにより、医局内クラスターを防御することができた。臨床実習の医学生、研修医、専攻医などの若手教育に関しても、早期の段階からリモートを有効に利用し、教育機会をできるだけ逸しないような体制を整え、教育を行った。大学院生などの研究も研究助手のサポートの上研究計画を再考し、研究を滞りなく継続することができている。

専門呼吸器診療においては、飛沫感染リスクが極めて高い気管支鏡検査において、2日前のPCR検査、対面式局所麻酔の禁止、N95、ゴーグル（フェイスシールド）、個人用防護具装着を徹底し、通年と変わらない件数の気管支鏡検査を施行することが可能であった。間質性肺炎などのびまん性肺疾患の診療においては、臨床像および画像診断においてCOVID-19との鑑別が困難なことから、新規患者受け入れなど少なからず影響はあったが、肺癌診療においては、通院や投与間隔の調整などを行うことで治療強度を落とさず、薬物療法を継続することとした。今後も当面はウイズコロナ・ポストコロナでの診療・教育・研究となるが、リモートなどの利点を最大限生かし、新しい形での体制を模索していく必要があると考えられる。

2. COVID-19 軽症および中等症患者の診療

付属病院においては、かかりつけ患者の他、東京都福祉局および他院からの依頼を含めた医療連携室を経由したCOVID-19陽性患者の治療を行っている。COVID-19の重症度は、酸素飽和度および呼吸困難や肺炎所見などの臨床所見によって軽症、中等症I（呼吸不全なし）、中等症II（呼吸不全あり）、重症に分類され、中等症II以上の患者は呼吸不全を合併し、人工呼吸器などの集中治療が必要となることが多い¹。感染制御室統括の下、高度救命救急センター医師が初期ト

COVID-19陽性確定患者 ルート別受け入れフロー



※COVID-19カンファレンス(高度救命救急センター)で疑い症例の診断、確定症例の治療方針や隔離解除の相談を行う。

図1 COVID-19陽性確定患者 ルート別受け入れフロー

リアージを行い、軽症、中等症、重症を選別する。その後総合診療科医師が受け入れを行い、軽症および中等症患者においては、呼吸器内科を中心に内科輪番制で治療を行った(図1)。

軽症患者は、対症療法のみで自然軽快することが多く、飲水や食事が可能であれば、必ずしも輸液は必要ない。しかしながら、入院時は軽症と判断されても発症2週目までに急速に病状が進行することがあり、病状悪化は多くの場合低酸素血症の進行として表れる。病状が進行しているにもかかわらず、呼吸困難を訴えない症例があることに留意する。このため自覚症状のみでなく、可能な限りパルスオキシメーターでのSpO₂モニタリングが求められる。65歳以上の高齢者、副腎皮質ホルモン全身投与、生物学的製剤使用、悪性腫瘍、HIV感染症(CD4<200/μL)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満(BMI 30以上)、喫煙、固形臓器移植後免疫不全、妊娠後期など重症化リスク因子のある患者は、中和抗体薬(カシリビマブ/イムデビマブ)の適応があり入院を考慮した。中等症IおよびIIの患者は、原則入院加療を行うが、増悪の早期防止が求められる。肺浸潤影が拡大進行するなど急速に増悪する場合があります、気管内挿管など含めた集中治療の準備を行う¹⁾。入院加療に際しては、隔離された患者の不安に対処することも重要である。

2020年4月～2021年5月までの呼吸器内科入院患者

86例の内訳は、平均年齢58歳で男性が約60%であった。約80%の患者は基礎疾患を有し、高血圧、糖尿病、悪性腫瘍などであった。入院経緯は、東京都福祉局からの依頼が1/2、高度救命救急センターからの下り搬送が1/3であった。重症度は、中等症Iが3/4、軽症が1/4であった。短期間、時に数時間で酸素化悪化、急性呼吸不全に至り、高度救命救急センターへ搬送となった症例もあったが、エマージェンシーコールにて高度救命救急センター医師が病棟に集合し、安全な気管内挿管措置を行い、高度救命救急センターへ搬送を行った。当初より、PPEの着脱訓練を徹底し、軽症中等症病棟から高度救命救急センターへの急変時搬送のシミュレーションを入念に行ってきたため、大きな混乱もなく安全に搬送が可能であった。入院患者の重症化を防ぎ、早期に見極め対応のできるかが重要になるが、付属病院は高度救命救急センター、総合診療科および感染制御室と密に連携を取り、毎朝開催されるCOVID-19カンファレンス(図1)などを有効活用して患者受け入れから退院まで常に情報共有を行って、重症患者に対する速やかな対応を行っている。またCOVID-19肺炎は多彩なCT画像陰影(図2)を呈するため、本カンファレンスで、疑似症例の鑑別診断を含んだ隔離するか否かのためのトリアージを行っている。さらに円滑に、COVID-19診療のベッド確保を行うために、自宅退院が困難な事例では東京都他職種連携ポータルサイト(転院支援システム)や元の紹介

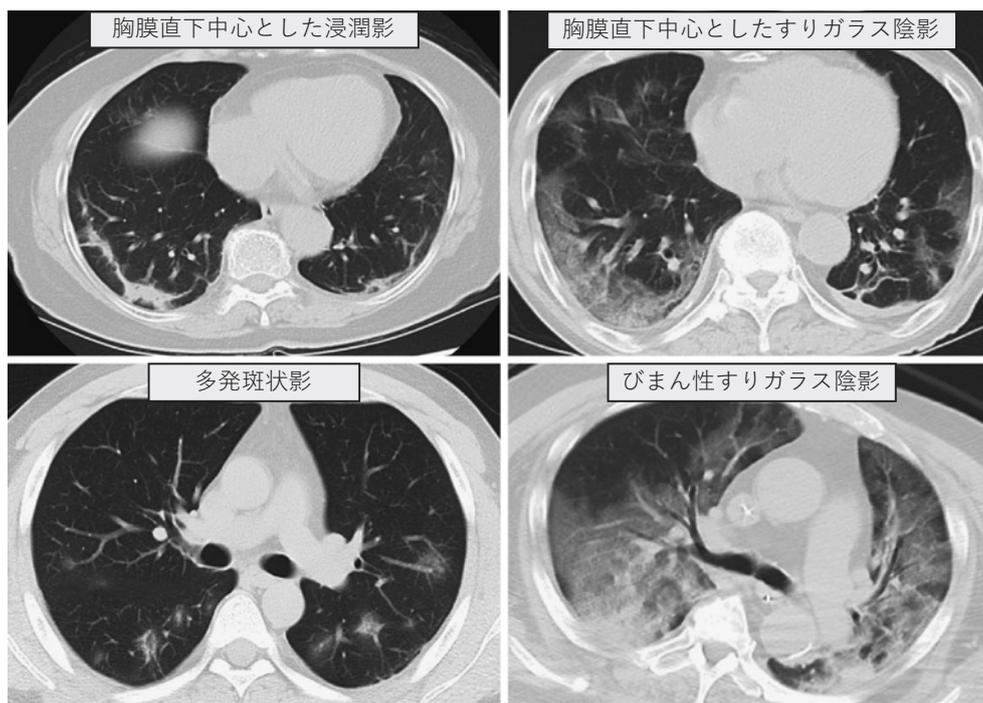


図2 典型的な COVID-19 陽性確定患者の CT 画像所見 (本院症例)

先病院への逆紹介などを利用した。

COVID-19 の薬物治療の基本は、抗ウイルス治療と抗炎症治療である^{1,2}。付属病院においては、保険適応であるカシリビマブ/イムデビマブ、デキサメサゾン、レムデシビル、パキシチニブに加え、保険適応の薬剤が存在しなかった2020年春の第1波の時に、シクレソニドやファビピラビルの治療薬の臨床観察研究に参加し、院内における治療薬の体制を早期に整えた。軽症および中等症 I の抗ウイルス治療に関しては、シクレソニドやファビピラビルが用いられたが、シクレソニドに関しては、特定臨床研究の結果が2020年12月に報告され、シクレソニド投与群で肺炎増悪が対症療法群に比べて有意に多く、注意喚起もなされたことから、以後使用が控えられることとなった。ファビピラビルに関しては、今後臨床研究の結果が報告される予定である。カシリビマブ/イムデビマブは、単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた SARS-CoV-2 スパイク蛋白受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を発揮することが期待されている中和抗体薬である。2021年夏の第3波時より使用可能となった。中和抗体薬は、発症から時間の経っていない軽症例ではウイルス量の減少や重症化を抑制する効果が示されている¹。重症化リスク因子を1つ以上持つ COVID-19 外来患者を対象としたランダム化比較試験では、入院または死

亡に至った被験者の割合は、カシリビマブ/イムデビマブを単回投与した群 (736 例) において 1.0% であり、プラセボ群 (748 例) の 3.2% と比較して有意に減少した。

ステロイド (デキサメサゾン) は抗炎症治療のキードラッグであるが、英国で行われた入院患者を対象とした大規模無作為化オープンラベル試験 (RECOVERY 試験) にて、デキサメサゾン投与にて有意に 28 日以内の死亡率を低下させ (ハザード比 0.83, $p < 0.001$)、特に人工呼吸器管理が必要な患者で死亡率低下が顕著であったことが報告された (ハザード比 0.64)³。一方で酸素投与が必要でない患者における有効性は示されなかったが (ハザード比 1.19)³、当科の入院患者の検討では、複数の重症化リスク因子を有し重症化が予想される中等症 I 患者においては、デキサメサゾン投与により重症化が防げる可能性が示された (論文投稿中)。このような重症化リスクの高い中等症患者におけるステロイドの有効性に関しては、今後データを積み重ねていく必要があると考えられる。

3. COVID-19 パンデミックにおける肺癌診療

COVID-19 の重症化リスクには、喫煙、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) やステロイドや生物製剤の使用などが挙げられている¹。喫煙は重症化に関わる悪性腫瘍や COPD 発生の一因であるとともに、

患者シール貼付

COVID-19疑い患者対応フロー Ver.5.0
感制御発20-043
令和3年1月29日

【トリアージ用】
新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を疑う患者の診察時確認項目 ステップ1

患者ID	氏名	診察医	受け持ち 看護師
------	----	-----	-------------

★「標準予防策」の徹底

呼吸器症状を呈する患者本人:必ずサージカルマスクを着用

医療従事者:診察、検体採取、看護ケア等患者に対応する際には、N95マスク、ゴーグル(アイガードを含む)またはフェイスシールド、ガウン、手袋、サージカルキャップを着用して対応する。

トリアージ開始時間	2021 年 月 日	<input type="checkbox"/> AM <input type="checkbox"/> PM	時	分
-----------	------------	---	---	---

臨床症状		2週間以内の曝露歴・疫学的リスク		
発熱以外1つでも 合致すれば陽性 <input type="checkbox"/> 37.5度以上の熱 かつ <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 嗅覚・味覚障害	AND/OR	接触歴	<input type="checkbox"/> COVID-19確定診断患者と「濃厚」接触歴あり <input type="checkbox"/> 同居者・近親者に症状がある(発熱、呼吸器症状、味覚・嗅覚障害、など) <input type="checkbox"/> 周囲に「COVID-19の疑いで検査を受けたひと」がいた	
		三密	<input type="checkbox"/> 複数名での会食やイベントへの参加がある <input type="checkbox"/> 3密(密閉、密集、密接)空間への滞在歴がある	
		リスクの高い場所	<input type="checkbox"/> 介護サービス(居宅・施設)の利用 <input type="checkbox"/> クラスタ一との接触	
		流行地域への 出入り	<input type="checkbox"/> 海外渡航歴 <input type="checkbox"/> 新型コロナウイルス感染症の流行が確認されている地域に渡航又は居住していたものと「濃厚接触歴」があるもの	

※感染可能期間:新型コロナウイルス感染症を疑う症状を呈した2日前から隔離開始までの間

※濃厚接触:○患者(確定例)と同居あるいは長時間の接触(車内、航空機内等を含む)があった者、○適切な感染防護無しに患者(確定例)を診察、看護若しくは介護していた者、○患者(確定例)の気道分泌液もしくは体液等の汚染物質に直接触れた可能性が高い者、○手で触れることの出来る距離(目安として1メートル)で、必要な感染予防策なしで、「患者(確定例)」と15分以上の接触があった者(周囲の環境や接触の状況等個々の状況から患者の感染性を総合的に判断する)。

新型コロナウイルス感染症が疑われる場合には、以下に相談をお願いします

平日:感染制御室または院内感染管理者 院内スマホ 夜間・休日:院内感染管理者 院内スマホ

図3 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を疑う患者の診察時確認項目

SARS-CoV-2 受容体である ACE2 遺伝子発現を上昇させ、重症化をもたらすことがその機序として推察されている⁴。肺癌、間質性肺炎および COPD などの呼吸器疾患患者は喫煙の関与が強く、またステロイドや生物製剤の使用している患者も多く、呼吸器疾患患者においては COVID-19 感染に十分注意する必要がある。

肺癌患者においては、武漢の COVID-19 陽性癌患者(105 例)の報告では、肺癌は血液腫瘍に次いで重症化リスクが高い癌種であることが報告されている(重篤化率 50%, 死亡率 18%)⁵。肺癌を対象とした観察研究においては、COVID-19 罹患胸部腫瘍患者 400 例のレジストリ研究(TERAVOLT)での死亡率は 35.5%であり、COVID-19 関連死亡が多数(79.4%)であったと報告されている^{6,7}。本邦においても、日本呼吸器学会の COVID-19 診療実態(1,460 例)において、全体死亡率 5.6%に比べ、肺癌患者の死亡率は 38.5% (5/13 例)と間質性肺炎 31.8% (7/22 例)とともに高いことが示されている⁸。付属病院ではがん診療センターにて外来化学療法を行っているが、通院時、検温、問診を徹底し、トリアージを徹底する体制を整えた(図3)。

進行肺癌患者の治療は、分子標的治療やがん免疫療法などの薬物療法の進歩により劇的な治療成績改善と長期生存患者の増加をもたらしたが⁹、COVID-19 蔓延期・医療逼迫期においては、肺癌患者の通院や治療に

よるリスクおよび COVID-19 診療シフトによる医療体制の制限などから、診療を制限せざるを得ない状況に陥ることがある。英国でのロックダウンによる肺癌の診断遅延による 5 年後の肺癌死者は 4.5~5.3% 増加するという試算結果が得られている¹⁰。日本肺癌学会が全国 118 施設に実施したアンケート調査(COVID-19 が肺癌診療に及ぼす影響調査)では、2020 年 1~10 月において、前年の同時期に比べて新規肺癌患者が約 8,600 人(6.6%)減少したことが報告された¹¹。付属病院においては、肺がん登録件数は、2019 年 403 件、2020 年 347 件であり、登録件数の減少を認めた。手術可能な早期癌の登録件数が減少しており、肺がん検診などの受診率低下の影響も考えられる。一方で、付属病院がん診療センター化学療法の実施の件数は、2020 年度はコロナ禍にもかかわらず 2019 年度に比べて 1,000 件以上増加している。2020 年 12 月からの第 2 波においては、薬物療法実施に関しては少なからず影響を受けたが、通院や投与間隔の調整などの調整を行いながら、進行肺癌患者の長期予後に繋がる分子標的治療や複合免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬と化学療法併用療法)は、COVID-19 診療を行いながら、前年を上回る治療実績を提供できた。今後も COVID-19 感染状況とリスクを鑑みながら、長期予後が望まれる肺癌薬物療法は、COVID-19 パンデミックにおいても継続で

きるよう柔軟に対応していく必要がある。

パンデミック収束において重要なコロナワクチン接種においては、ワクチン副反応と薬物療法との兼ね合いが問題となる。免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 投与中は接種が望ましいが、COVID-19 ワクチンの有害事象がワクチン接種後2~3日以内に多く発現する傾向があるため、可能であればワクチン接種とICI投与時期を調整することは考慮される¹²。細胞傷害性抗癌薬投与中におけるワクチン接種は接種が望ましいが、抗体産生能を維持するために、細胞傷害性抗癌薬による骨髄抑制の時期を考慮してワクチン接種時期が検討されることが望ましい¹²。肺癌患者におけるワクチン接種の薬物治療への影響については、今後データを積み重ねていく必要がある。

おわりに

COVID-19 パンデミックでの大学病院においては、COVID-19 診療とともに高度専門医療および教育・研究を継続させることが求められ、内科診療科のみならず高度救命救急センター、総合診療科、感染制御室、放射線科、検査部などの病院全体での多職種連携と意思統一が重要であることが改めて認識された。2021年10月に入り本邦におけるCOVID-19患者数が激減した。しかしながら、今後の第6波やオミクロン株を含めた新規変異株の流行に備え、これまでのパンデミックでの教訓を十分に生かしていく必要があると思われる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 (COVID 19) 診療の手引き・第6版。
2. 日本感染症学会：COVID-19 に対する薬物療法の考え方 第7版。
3. RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in

Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.

4. Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al: Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1557-1559.
5. Dai M, Liu D, Liu M, et al: Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10: 783-791.
6. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al: COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020 Jul; 21 (7) 914-922.
7. Horn L, Whisenant JG, Torri V, et al: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* 2020; 38: LBA111.
8. 日本呼吸器学会：【アレルギー・免疫・炎症学術部会】わが国の呼吸器内科における併存呼吸器疾患別にみたCOVID-19の診療実態。2020。
9. Takano N, Ariyasu R, Koyama J, et al: Improvement in the survival of patients with stage IV non-small-cell lung cancer: Experience in a single institutional 1995-2017. *Lung Cancer* 2019; 131: 69-77.
10. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023-1034.
11. 日本肺癌学会：【報告会開催のお知らせ】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が肺癌診療に及ぼす影響の調査結果について。
12. 日本肺癌学会：COVID-19 パンデミックにおける肺癌診療：Expert opinion.

(受付：2021年12月20日)

(受理：2022年1月13日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。