

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

## 県北民間病院における COVID-19 の診療

<sup>1)</sup> 社会医療法人博愛会菅間記念病院

<sup>2)</sup> 杏林大学医学部病理学

丹内 則之<sup>1)</sup>, 菅間 博<sup>1,2)</sup>

### 1. はじめに

新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19）は、人類を脅かす世界的パンデミックで、100年前のインフルエンザに匹敵する。急性間質性肺炎をおこし、重症化すれば急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を呈し死に至る疾患である。国内の COVID-19 への対応は、20年前に制定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下、感染症法）」<sup>1)</sup>により定められている。

菅間記念病院は県北の民間病院で、救急医療から各科の急性・慢性期医療、在宅医療、介護サービスまで提供している。COVID-19の流行当初からPCR検査体制を整備し、先頭に立ってCOVID-19の医療にあたっている。

COVID-19対応の法的背景と栃木県の感染症医療体制について整理するとともに、菅間記念病院の COVID-19 対応の経緯、検査体制、外来・入院診療体制とその実績について症例提示をふくめて紹介する。

### 2. COVID-19 医療の法的背景と栃木県の感染症医療体制

COVID-19は感染症法に基づき2020年1月28日に「指定感染症」に定められ、2021年2月3日に「新型インフルエンザ等感染症」に変更された。いずれにしても、感染症法に従い、2類感染症相当以上の厳しいまん延防止策が求められる。COVID-19の医療は、都道府県知事が指定した感染症指定医療機関が担当する法的立

#### 付：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律

（感染症指定医療機関）

第三十八条 特定感染症指定医療機関の指定は、その開設者の同意を得て、当該病院の所在地を管轄する都道府県知事と協議した上、厚生労働大臣が行うものとする。

2 第一種感染症指定医療機関、第二種感染症指定医療機関及び結核指定医療機関の指定は、厚生労働大臣の定める基準に適合する病院（結核指定医療機関にあつては、病院若しくは診療所（第六条第十六項の政令で定めるものを含む。）又は薬局）について、その開設者の同意を得て、都道府県知事が行うものとする。

3 感染症指定医療機関は、厚生労働大臣の定めるところにより、前二条の規定により都道府県が費用を負担する感染症の患者及び新感染症の所見がある者の医療を担当しなければならない。

4 特定感染症指定医療機関は、第三十七条第一項各号に掲げる医療のうち新感染症の所見がある者並びに一類感染症、二類感染症及び新型インフルエンザ等感染症の患者に係る医療について、厚生労働大臣が行う指導に従わなければならない。

5 第一種感染症指定医療機関は、第三十七条第一項各号に掲げる医療のうち一類感染症、二類感染症及び新型インフルエンザ等感染症の患者に係る医療について、厚生労働省令で定めるところにより都道府県知事が行う指導に従わなければならない。

6 第二種感染症指定医療機関は、第三十七条第一項各号に掲げる医療のうち二類感染症及び新型インフルエンザ等感染症の患者に係る医療について、厚生労働省令で定めるところにより都道府県知事が行う指導に従わなければならない。

7 結核指定医療機関は、前条第一項に規定する医療について、厚生労働省令で定めるところにより都道府県知事が行う指導に従わなければならない。

：



図1 栃木県の二次保険医療圏・保健所・感染症指定医療機関 (文献3) 一部改変)

\* 特定機能病院：獨協医科大学病院，自治医科大学病院，国際医療福祉大学病院

て付けになっている (付：感染症法第三十八条の3)。しかし、COVID-19のパンデミックが感染症法の想定を越えているためか、第一波の緊急事態宣言 (2020年4月7日～5月25日)の際に行政の対応が混乱し、COVID-19の医療における感染症指定医療機関の役割が曖昧となった。令和2年度2次補正予算の「COVID-19緊急包括支援事業」<sup>2)</sup>で、重点医療機関と協力医療機関が定められ、感染症指定医療機関に代わりCOVID-19医療を担うことになった。

栃木県の二次保険医療圏と感染症指定医療機関を図1に示す。栃木県 (人口194万)の感染症指定医療機関は第一種が1病院 (自治医科大学病院)、第二種が二次医療圏に各1個所の計6病院で、結核指定医療機関が2病院である。菅間記念病院は県北二次医療圏 (人口38万)に属する那須塩原市の北部に位置する。県北医療圏の感染症指定医療機関は大田原市の那須赤十字病院で、那須塩原市の南部には国際医療福祉大学病院がある。

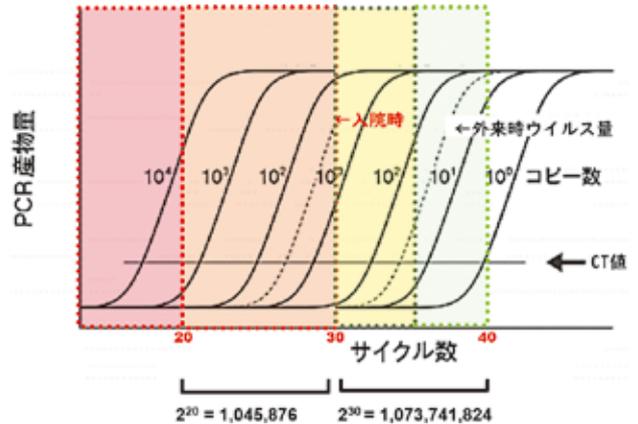


図2 リアルタイムPCRのサイクル数からのウイルス量判定

### 3. 菅間記念病院のCOVID-19の遺伝子検査体制

COVID-19は人獣共通感染によって生じた新型ウイルスで、必要十分な免疫学的検査法が確立されていない。従って、COVID-19の医療には、ウイルスの遺伝子配列を検出する検査体制の整備が必要となる。菅間記念病院は、COVID-19の流行前に癌の遺伝子検査体制を整えつつあった。2020年3月にCOVID-19のリアルタイムPCR検査 (以下PCR検査) が保険適用になった。獨協医科大学の病理学講座の協力の下に、4月初めにPCR検査を院内で行う体制を整備した。また、県と行政検査の委託契約を結び、COVID-19疑いの自院患者とともに保健所や診療所からの依頼患者にも対応した。核酸自動抽出器を購入して効率化を図り、9月からは入院および手術予定の患者全員にPCR検査を行い、院内感染防止に役立てている。

PCR検査はウイルス遺伝子を特異的に増幅し定量的に検出する。COVID-19患者の診療では、Cycle threshold値 (Ct値) から外来時と入院時のウイルス量を判定し (図2)、感染時期を推定して治療薬の選択や退院時期 (Ct値35 cycle以上)の参考にしてている。

新型コロナウイルスは、2週間に1塩基程度の変異を起こすといわれる。特に、ウイルス表面に存在するスパイク (S) 蛋白の特異的な変異は、感染力や病原性、ワクチンの有効性に関わる。2回目の緊急事態宣言後、S蛋白に変異のあるイギリス株 (α株) による感染再拡大が生じた。変異株の早期検出による防疫策の徹底が必要であることは明らかだが、行政はほとんど無策で、現在はイギリス株から、さらにインド株 (δ株) がまん延する状況になっている。

COVID-19の発生以前から、菅間記念病院は癌の遺伝子検査用にサンガー・シーケンサー (塩基配列解析装

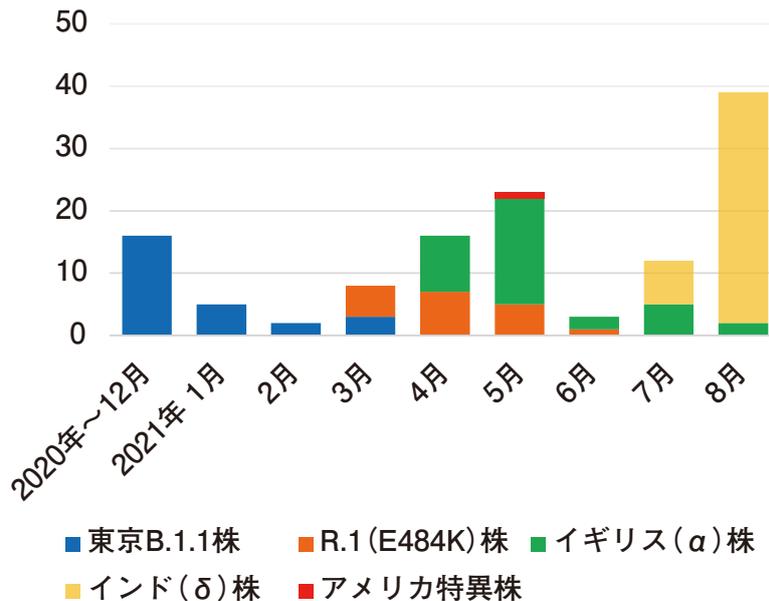


図3 菅間記念病院の変異株の経時的変化 (抽出検査の集計)

置)をもっていた。変異株の検査は保険適用されないが、S蛋白領域主体に変異株のサンガー解析を始めた。さらに、令和2年度2次補正予算で次世代シーケンサー(NGS)を申請し、最先端のNGSが2021年2月中旬に一民間病院に整備された。獨協医科大学の病理学講座と微生物学講座の協力の下で、コロナウイルスの全ゲノム解析、変異株の特定が1日程度で可能となった。本稿執筆時点までの菅間記念病院の変異株解析結果を図3に示す。3月に県内初の中学校クラスターが注目すべき変異株(VOI)のR.1株であることを明らかにした。話題にならず強調されないが、関東の第3波には従来株からR.1株への置き換わりが関わっている。栃木県とコロナの全ゲノム解析の委託契約を結び変異株のデータを提供しはじめた4月には県内の小学校クラスターをはじめとする症例で、懸念される変異株(VOC)の $\alpha$ 株を検出した。5月には成田の検疫をすり抜けた6人のネパール人に県内初のVOC $\delta$ 株を検出した。 $\delta$ 株は急速に拡大し、8月中旬以降は完全に置き換わった。データは示さないが、 $\delta$ 株では感染年齢の若年化や検出ウイルス量の増加がみられている。

#### 4. 菅間記念病院の COVID-19 対応の経緯

COVID-19の外来診療に関して、2020年2月1日に厚労省から医政局地域医療計画課・健康局結核感染症課通知<sup>4)</sup>が都道府県に出された。「帰国者・接触者外来」(以下接触者外来)を二次保険医療圏ごとに一つ以上の医療機関に設置し、保健所から依頼されたCOVID-19疑い例の診察にあたらせることになった。感染症指定医

療機関である那須赤十字病院には接触者外来が設置されなかったこともあり、菅間記念病院に設置することとした。感染拡大とともに接触者数が増加するとともに、感染経路を追えない例が増えた。発熱を伴う患者全員についてCOVID-19を疑い、一般の外来診療に支障を生じる状況となった。院内感染防止のため、6月に発熱者外来を一般の外来診療棟から離れた東棟に移し、専用入り口の前にプレハブのPCR検査所を設置した。この発熱外来で、毎日午後に接触者を含めたCOVID-19が疑われる患者全員の診察をおこなっている。

COVID-19の入院診療に関して、2020年4月の1回目の緊急事態宣言時に、県知事からの入院医療の協力依頼を受けた。県北医療圏の必要病床数は100床以上と計算された。菅間記念病院は感染症専用病床や専用設備をもたないため、配置上独立した東棟に感染症対応区域を設定し、一病棟25床をCOVID-19専用病棟に転換した。緊急事態宣言解除後は、病棟内に移動可能な簡易隔壁を設けて、流行状態をみながら専用病床数を25床→7床→11床と変化させた。2021年1月の2回目の緊急事態宣言時には再び25床に戻した。病棟内の簡易隔壁を残し変異株の違いによる区域分けに利用している。

#### 5. 菅間記念病院の COVID-19 の入院診療実績

菅間記念病院の県からの当初の指定は協力医療機関であったが、2021年4月から重点医療機関に移行している。2021年8月末までに、COVID-19中等症例の患者と透析患者を含むリスクを有する軽症例の患者214人を受け入れている。受入れ患者の地区別の内訳を図7に

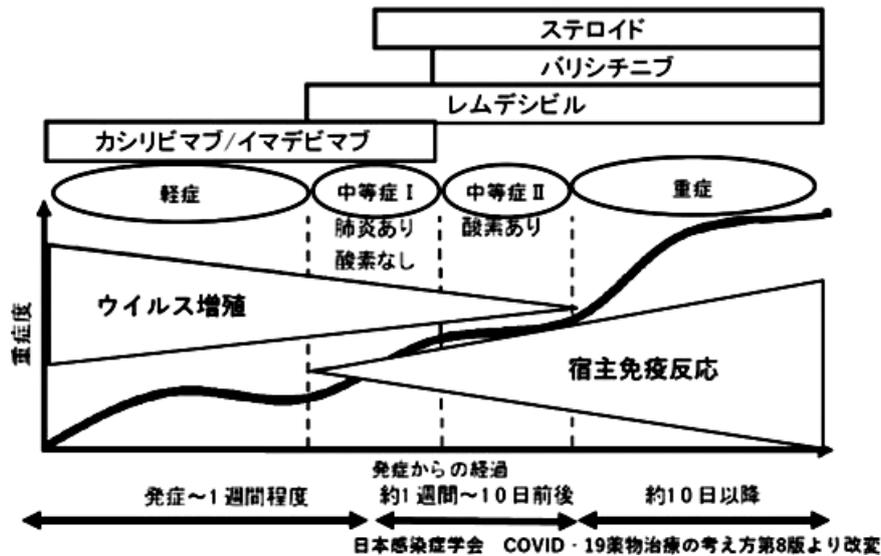


図4 重症度分類と治療の概略 (COVID-19診療の手引き第5.3版)

示す。地元的那須地区(那須町, 那須塩原)が4割であるが, 県南, 両毛地域を含む県北地域外からも3割を超える患者を受入れている。これまで入院中に重症化ないし死亡した症例は皆無で, 全員が軽快し退院している。ただし, 昨年7月に70代女性が退院して数日後に急性心筋梗塞となり三次救急医療機関に救急搬送となっている。

菅間記念病院の常勤の呼吸器内科医は1名であるが, 循環器内科医1名, 神経内科医1名, 消化器内科医1名が協力しCOVID-19患者の診療にあたっている。COVID-19の診断・治療の指針としては, 厚生労働省作成の「COVID-19診療の手引き」(2021年9月5日時点で第5.3版)<sup>5)</sup>が日本におけるスタンダードと考えられる。菅間記念病院では手引きに準拠して軽症・中等症例の治療を行っている(図4)。前述のPCR検査のCt値からウイルスの増殖状態, 感染時期を推定するとともに, 検査データ等とCT画像所見から軽症, 中等症の判定を行う。最近では, 軽症例に対して, 7月末に特例承認された抗体カクテル療法を行っている。すでに19人にカシリビマブ/イムデビマブを投与しているが, 比較的早期に解熱し, 全例奏功している。中等症の診療においては様々な因子が関わり治療に難渋することがある。次項で中等症の1自験例を提示し考察する。

## 6. 中等症Ⅱから重症への進展が懸念されたが重症化を阻止できた1例

症例: 51歳男性。肥満あり(BMI 40.1 kg/m<sup>2</sup>)。新型コロナワクチン未接種。

2021年X月Y日発熱あり。その後, 倦怠感, 乾性咳

嗽, 味覚障害, 嗅覚障害が出現し, 発熱も持続したためX月Y+2日に近医を受診した。同院でPCR検査陽性と判明し, COVID-19と診断された。X月Y+3日から, 保健所の指示にて宿泊療養となっていたが症状軽快せず, さらにSpO<sub>2</sub> 88%と低酸素血症を認めたため, X月Y+8日(発症から9日目)入院目的で当院に搬送となった。

入院時身体所見: 意識清明 体温 38.8℃ 血圧 88/64 mmHg 脈拍 117回/分

呼吸数 22回/分 SpO<sub>2</sub> 88% (室内気) → 95% (酸素2L鼻カニューレ)

血液検査所見: 表1参照

入院時PCR検査: 陽性(Ct値 26cycle)

胸部単純CT(スライス厚3mm): 両下葉背側を中心とした広範なスリガラス陰影を認める(図5-A)。

入院診療経過(図6参照): 中等症Ⅱと判断し低酸素血症を呈していたため, 酸素吸入(2L鼻カニューレ)をただちに開始した。本人にベッド上で可能な限り腹臥位をとることを指導した。薬物治療としてレムデシビル点滴静注とステロイド(mPSL 80mg/日点滴静注)を開始した。しかし発症から9日経過しているにもかかわらず解熱していないこと, 低酸素血症を合併していること, フェリチンが高値であることから重症化が懸念され, 入院初日にトシリズマブ800mg単回点滴静注した(なおB型肝炎およびC型肝炎ならびにIGRAによる結核スクリーニングを同時に施行し, 陰性であることを確認した)。さらにCOVID-19に続発する血栓症の予防を目的としてヘパリン10,000単位/日持続点滴も開始した。X月Y+10日IFN-λ3高値が判明した。X月Y+11日

表1 入院時検査データ

WBC	7000/ $\mu$ L	フェリチン	511.81 ng/mL $\uparrow$
リンパ球	1785/ $\mu$ L	Zn	63 $\mu$ g/dL $\downarrow$
AST	48 U/L $\uparrow$	BNP	<5.8 pg/mL
ALT	35 U/L	PCT	0.2 ng/mL (陰性)
LDH	411 U/L $\uparrow$	PT-INR	1.01
CK	570 U/L $\uparrow$	APTT	35 秒
BUN	26.2 mg/dL	Dダイマー	1.5 $\mu$ g/mL
Cr	1.78 mg/dL	HbA1c	5.7%
CRP	5.54 mg/dL	KL-6	211 U/mL
		IFN- $\lambda$ 3	20.9 pg/mL $\uparrow$
		TARC	143 pg/mL

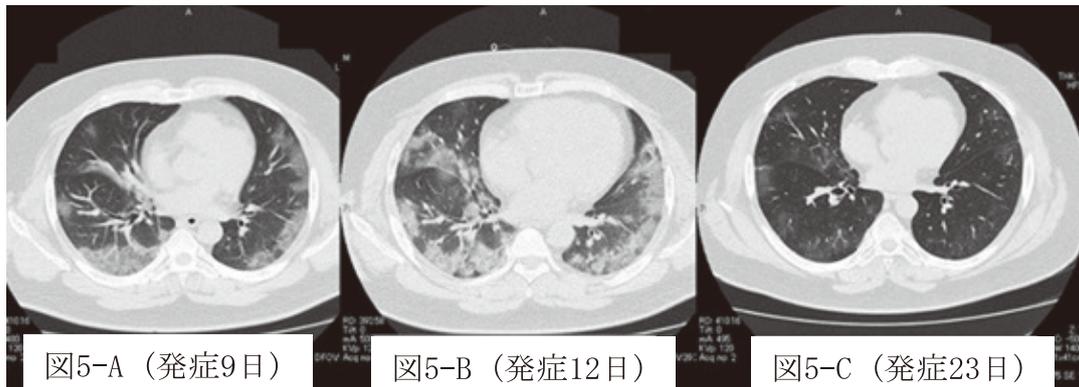


図5-A (発症9日)

図5-B (発症12日)

図5-C (発症23日)

図5 胸部単純CT画像の変化

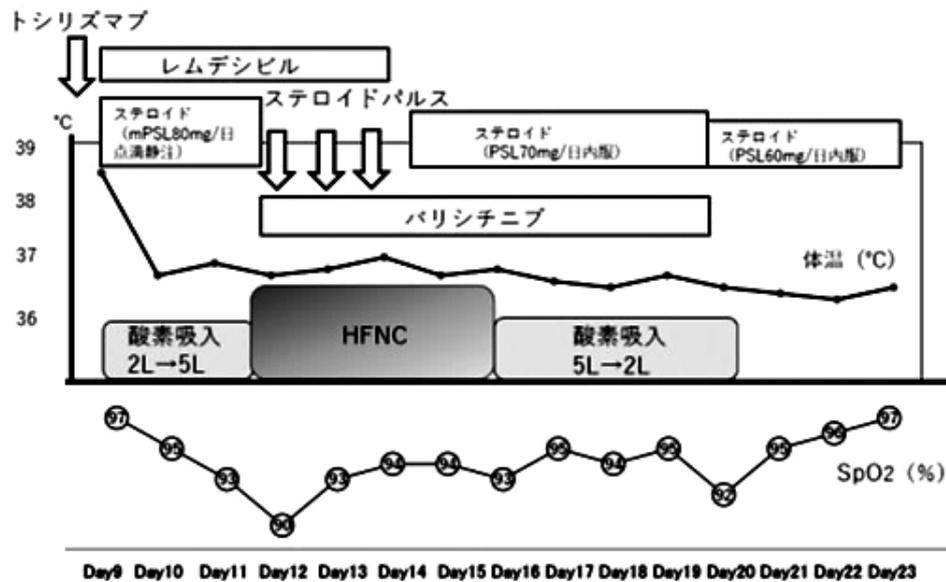


図6 入院後経過

(発症から12日目)に低酸素血症増悪を来し、酸素5LマスクでSpO<sub>2</sub> 88%程度となり、高流量酸素カニューレ(High flow oxygen cannula: HFNC)を導入した(FiO<sub>2</sub> 0.6 flow 40L/min). 同日撮影した胸部単純CT(図5-B)では陰影増大を認めたため、ステロイドパルス療

法(メチルプレドニゾロン1g/日点滴静注3日間投与)を行うとともにパリシチニブ4mg/日内服を開始、ステロイドパルス後療法としてX月Y+14日ステロイド内服(プレドニゾロン70mg/日〔0.6mg/kg〕)を開始した。その後、病状は改善し、X月Y+15日酸素吸入終

了, X月Y+22日に撮影した胸部単純CT(図5-C)では両側陰影の消退を確認した. 同日ステロイド内服も終了とした. X+1月Y-5日に軽快退院となった. なお, サンガー・シーケンサーによる解析で, SタンパクにL452R変異を有する $\delta$ 株の感染であることが判明した.

考察:入院時に低酸素血症を来していたCOVID-19肺炎(中等症II)である. 入院時に重症化マーカーとなるフェリチンやIFN- $\lambda$ 3等の検査データ<sup>6-8)</sup>が高値であったため, 抗ウイルス薬(レムデシビル)のみならず高容量ステロイドとIL-6阻害薬(トシリズマブ)投与を行ったが, 低酸素血症が悪化し, HFNC導入し呼吸管理を行いながらステロイドパルス療法とJAK阻害薬(バリシチニブ)投与にて軽快した1例である. 入院時, 発症から7日以上経過しており, 入院後の病態は宿主免疫反応が主体と考えられる. 入院当初からのステロイド投与とIL-6阻害薬投与は理にかなっていると思われた. RECOVERY試験<sup>9)</sup>で酸素吸入を行ったCOVID-19患者に対するデキサメサゾン(6mg, 10日間投与)の有効性が示されている. 重症化を示唆する各種バイオマーカーの陽性例や低酸素血症の進行例にはデキサメサゾン6mgにこだわらず高容量ステロイドやステロイドパルス療法も考慮すべきと考えられる<sup>10,11)</sup>. なお, 経過中に酸素療法としてHFNCを使用している. 当初はHFNCによるエアロゾル感染拡大が危惧されたが現在是否定的で, むしろ有用性が証明され低酸素血症の増悪例に対しては積極的な活用が推奨されている<sup>12)</sup>.

## 7. おわりに

病理学的に新型コロナウイルスは主に肺に感染し, ウイルス増殖に引き続く宿主免疫反応によって, 急性間質性肺炎をおこす. 重症化すればびまん性肺胞障害に陥り<sup>13)</sup>, 臨床的にはARDS状態となり死亡率が高まる. COVID-19の医療には, 早期診断と適切な治療により重症化を回避していくことが最も重要である. よって軽症・中等症の診療にあたる地域の病院が果たす役割が大きい. 県北で先頭に立ってCOVID-19の医療にあたってきた菅間記念病院の遺伝子検査体制, 外来・入院診療体制, 診療の実績について紹介した. 今後のwithコロナの地域医療の一助となればと考える.

## 参考資料, 文献

- 1) 平成十年法律第百十四号: 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律. 令和3年改正施行 2.13, 2021.
- 2) 令和2年6月16日, 厚労省医政局長・健康局長・医

薬・生活衛生局長連名通知: 新型コロナウイルス感染症重点医療機関及び新型コロナウイルス感染症疑い患者受入協力医療機関について. 6.16, 2020.

- 3) 栃木県: 栃木県医療保険計画(第7期計画)概要版: p2, 2018.
- 4) 令和2年2月1日, 厚労省医政局地域医療計画課・健康局結核感染症課通知: 新型コロナウイルス感染症に対応した医療体制について. 2.1, 2020.
- 5) 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5.3版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000825864.pdf>
- 6) The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomark Med* Jul;10, 2020. 2217/bmm-2020-0309. Published online 2020 Jul 17. doi: 10.2217/bmm-2020-0309
- 7) 倉島一喜, 鍵山奈保, 石黒卓, 他: 新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討. *感染症誌* **94**: 483-489, 2020. [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200331\\_1.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_1.pdf)
- 8) Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al: Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene* **766**: 145145, 2021.
- 9) RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 10) Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al: Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* **56**: 2002808, 2020.
- 11) 国立国際医療研究センター: NCGMのCOVID-19治療フローチャート [https://www.ncgm.go.jp/covid19/pdf/20210830NCGM\\_COVID19\\_Flow\\_chart.pdf](https://www.ncgm.go.jp/covid19/pdf/20210830NCGM_COVID19_Flow_chart.pdf)
- 12) Patel M, Gangemi A, Marron R, et al: Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *Bmj Open Respir Res* **7**: e000650, 2020.
- 13) Okudela K, Hayashi, Yoshimura Y, et al: A Japanese case of COVID-19: An autopsy report: *Pathol* **70**: 820-824, 2020. doi.org/10.1111/pin.13002.