

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：沼田 賢治

専攻分野：救急医学

指導教授：藤谷 茂樹

主論文の題目：

Efficacy of Awake Prone Positioning for Severe Illness Coronavirus Disease 2019 Patients: A Propensity Score-adjusted Cohort Study
(重症新型コロナウイルス感染症患者に対する意識下腹臥位療法の有効性:プロペンシティスコアを用いたコホート研究)

共著者：

Daiki Kobayashi, Tomohiro Hosoda, Yutaka Saito, Ayu Minoura, Satsuki Yamazaki, Shigeki Fujitani

緒言

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は、重症の肺炎を起こし、しばしば人工呼吸器管理が必要となる。COVID-19 に伴う肺炎に対する意識下腹臥位療法 (Awake prone positioning[AwakePP]) は 2020 年 3 月に有効性が報告され、非人工呼吸器管理患者の酸素化を改善するとの報告は散見されるが、人工呼吸器管理の回避に関する有効性を示した論文は限られる。有効性を示すことができない理由の一つに、COVID-19 が新興感染症であり、時期や場所によって治療法が異なることが原因と考えられた。今回我々は、COVID-19 に対する薬物加療が固定された 2 施設を対象に AwakePP が COVID-19 に伴う肺炎患者において人工呼吸器管理を回避できるかを検討した。

方法・対象

本研究は 2 施設において、プロペンシティスコアを用いた共変量調整

によるコホート研究である。対象施設は、聖マリアンナ医科大学病院と川崎市立川崎病院である。両施設ともに AwakePP プロトコール(1 回 2 時間、1 日 3 回)を用いて 1 日 6 時間以上施行している。また、2020 年 7 月より重症 COVID-19 患者に対して、レムデシビル、デキサメタゾン、抗凝固療法を基本的な治療として開始した。よって、研究期間は 2020 年 7 月 1 日から 2021 年 1 月 31 日までとした(研究期間は COVID-19 増加に伴い後方病床が枯渇していた)。COVID-19 と診断され聖マリアンナ医科大学病院もしくは川崎市立川崎病院の重症 COVID-19 病床に入院し、National Institutes of Health が規定する COVID-19 の重症度分類で重症(室内気で $SpO_2 \leq 94\%$)と診断された患者を対象とした。除外基準は、入院前か入院後 1 日以内に人工呼吸器管理が開始された患者、在宅酸素を使用している患者、18 歳未満、COVID-19 の治療以外の目的で入院(手術など)、妊婦、入院中に Do Not Resuscitate/Do Not Intubate を希望した患者、免疫抑制剤使用中の患者とした。収集項目を患者背景情報、入院時バイタルサイン、入院時の血液検査、画像検査、COVID-19 発症日、入院日、入院時の酸素流量、治療内容(抗菌薬、抗ウイルス薬、ステロイド、抗凝固薬)、退院日、転帰を収集した。対象を AwakePP 施行群と AwakePP 非施行群に分け、主要評価項目を人工呼吸器管理導入の有無、副次評価項目を重症 COVID-19 病床在院日数とし検討した。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認 5246 号)の承認を得たものである。統計は単変量解析には連続変数に対してはマンホイットニーの U 検定、カテゴリー変数には Fisher 検定を用いた。多変量解析としてステップワイズ法を用いてプロペンシティスコアを算出した。得られたプロペンシティスコアを用い、連続変数に対しては一般化線形モデル(負の二項分布、対数変換)、カテゴリー変数にはロジスティックス回帰分析を用いて患者背景を調整し検討し、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

108 例(AwakePP 施行群: 54 例、AwakePP 非施行群: 54 例)が対象となった。単変量解析において年齢に有意差はなく($P = 0.35$)、Awake PP 非施行群において有意に女性が多く(AwakePP 施行群: 17[31.5%]、AwakePP 非施行群: 34 [57.4%]、 $P < 0.01$)、入院時の SpO_2/FiO_2 が有意に高かった(AwakePP 施行群: 中央値 240.0 [Interquartile Range (IQR)

202.2- 335.7]、AwakePP 非施行群：中央値 321.4 [IQR 247.5- 391.7]、 $P<0.01$)。主要/副次評価項目では、AwakePP が非 AwakePP に比べ人工呼吸器管理導入が有意に減少した (AwakePP vs. 非 AwakePP、5 例 (9.3%) vs. 20 例 (37.0%)、 $P<0.01$)。しかしながら重症 COVID-19 病床在院日数は有意な短縮を認めなかった (AwakePP 施行群 vs. AwakePP 非施行群、5.0 日 (95% Confidence Interval (CI) 3.0 日- 9.0 日) vs. 5.5 日 (95% CI、3.0 日-14.0 日)、 $P=0.68$)。続いて得られた患者情報からプロペンシティスコアを算出した。選択された項目は体重、高血圧、心不全の既往、認知症の有無、抗生剤使用、呼吸数、心拍数、 SpO_2/FiO_2 が選択され、得られたプロペンシティスコアの Area under curve は 0.88 であった。プロペンシティスコアを用いて調整したところ、AwakePP を施行した群で人工呼吸器管理は有意に減少した (Odds ratio 0.22、95%CI 0.06-0.85、 $P=0.03$) が、重症 COVID-19 患者の病床在院日数は有意な短縮を認めなかった (Adjusted percentage difference -24.4%、95% CI -56.3%- 30.8%、 $P=0.32$)。

考察

AwakePP には 3 つの機序により酸素化が改善され则认为られている；①背臥位では胸壁から壁側胸膜を介し、肺に圧がかかるため、腹臥位になることによって圧障害が軽減されるため肺障害が予防できる、②腹臥位になることにより背側の虚脱肺のリクルートメントが生じ、換気血流比のミスマッチとシャントが減少し酸素化が改善できる、③ 酸素化改善に伴い呼吸ドライブが減少し自発呼吸誘発性肺傷害を回避できる。これらの機序により、人工呼吸器管理を回避できると考えられる。

今回の研究では AwakePP によって、COVID-19 患者が肺炎による人工呼吸器管理を回避できる可能性が示唆された。さらに、当研究開始以降に複数の論文で AwakePP が有意差をもって人工呼吸器管理を回避するという報告がなされている。Ehrmann らは AwakePP を COVID-19 患者に対し行うことで患者の人工呼吸器管理が 6%減少し、多変量解析でも有意差をもって改善したと報告している (relative risk 0.86 [95% CI 0.75-0.98])。本研究の人工呼吸器管理回避率は Ehrmann らの報告に比べ良好であった。その理由として、本研究の 2 施設では AwakePP を 1 日最低 6 時間以上施行しており、有効性を示唆した他の研究の 1 日の AwakePP の施行時間の平均が 3-4 時間程度であった。AwakePP の 1 日の

施行時間に差があることが影響していると考えられた。

複数の報告で人工呼吸器管理回避率の上昇と重症病床滞在期間短縮に関連があると報告されている。しかしながら本研究では、人工呼吸器管理回避率が上昇してるにも関わらず、重症 COVID-19 病床在院日数の減少は認められなかった。Vaate らは、COVID-19 患者が重症化した場合、加療後に著しく ADL が低下すると報告している。そのため、重症 COVID-19 病床での加療後に自宅に帰ることは困難である。また、Hayasaki らによる報告によれば、研究の対象期間当時、日本では COVID-19 患者を対応できる後方病床が不足していた。そのため、重症 COVID-19 病床での治療後にすみやかに転院ができなかったことが影響したと考えられる。

本研究の限界は、サンプルサイズ不足、他院からの転院症例が 30% であり、前医での AwakePP を含めた治療状況が不明であること、COVID-19 患者は隔離が必要であり一部の検査が未施行である（動脈血液ガス検査、CT 検査等）、未知の交絡因子があげられる。

結論

本研究の結果から、レムデシビル、デキサメタゾン、抗凝固療法を使用した重症 COVID-19 患者に対する AwakePP は人工呼吸器管理を回避できる可能性が示唆された。