

|

学位論文

「呼吸不全を合併した COVID-19 患者に対する早期覚醒下  
腹臥位療法が酸素化に及ぼす影響」

(Effects of early awake prone positioning on changes in  
oxygenation in non-intubated patients with COVID-19  
pneumonia and respiratory failure)

指導教授名 松永 篤彦 教授

申請者氏名 小池 朋孝

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

### 【背景・目的】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は世界的流行を来し、健康被害の脅威となっている。特に呼吸不全を合併した場合、重症となると気管挿管・人工呼吸管理を余儀なくされる。また、COVID-19 重症呼吸不全患者はウイルス性肺炎により、生命予後、機能予後ともに不良である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と同様の病理像を呈することが報告されている。ARDS に対しては腹臥位療法が酸素化の改善に効果的であると報告されている。一方、COVID-19 呼吸不全においても腹臥位療法の効果に関する報告が散見されるが、COVID-19 呼吸不全患者に対する腹臥位療法についての前向き研究では、高流量酸素療法下における重症患者に対する覚醒下腹臥位療法は気管挿管に至ることを防ぐことはできず、むしろ気管挿管のタイミングを遅らせるリスクを生じる可能性が指摘されている。しかし、これらの腹臥位療法の効果に関する先行研究では酸素化の経過を詳細に検討した報告は少ない。そこで本研究では、覚醒下 COVID-19 呼吸不全患者に対する腹臥位療法の影響について酸素化の改善、気管挿管・人工呼吸の予防、臨床転帰の観点から調査を行った。

### 【方法】

本研究は対象を 1 つの大学病院に入院し、SARS-COV-2 ウィルス感染を PCR 検査で確認された 20 歳以上の患者とした後方視的観察研究である。吸入気酸素分画( $F_{I}O_2$ )が 0.4 以

上となった症例が選択され、非腹臥位施行期間（非腹臥位群）と腹臥位施行期間（腹臥位群）の 2 群に分けて比較検討した。腹臥位群では、腹臥位療法を  $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上となった時に開始した。初回施行時に看過できない頻呼吸、苦痛の基準に達した場合には中止し、腹臥位療法可能な症例は 1 日に 2 回以上施行することとして、行った回数と時間を記録した。酸素療法の調整は経皮的酸素飽和度( $\text{SpO}_2$ )を指標に 92%から 94%となるように酸素流量が調整された。また頻呼吸、呼吸窮迫を伴う場合には高流量酸素療法が選択された。調査項目は、経過中の  $\text{SpO}_2$ 、 $\text{FIO}_2$ 、呼吸数の推移に加え、年齢、性別、Body mass index、発症から  $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上となるまでの期間、 $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上となった時点の  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 、併存疾患、喫煙歴、入院時血液検査データ、抗ウイルス薬、ステロイドの使用状況、 $\text{FIO}_2$  最高値、医学的治療制限の有無、 $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上となった時の呼吸数、および自覚症状を調査した。さらに酸素化の推移を詳細にとらえるために  $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  を測定し、総合的な呼吸状態の指標として ROX index ( $[\text{SpO}_2/\text{FIO}_2] / [\text{呼吸数}]$ ) を測定した。 $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  と ROX index は  $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上を確認した時点（ベースライン）、3 日後、1 週間後、2 週間後、および 3 週間後の値とその推移を比較した。臨床的転帰は Cao らの Seven category ordinal scale を用いて評価し 4 週間まで比較した。

## 【結果】

症例登録期間中に 291 例が COVID-19 感染症で入院し  $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上となったのは 63 例であった。31 例が非腹臥位群、32 例が腹臥位群に登録された。腹臥位群の 5 例が腹臥位

療法の継続ができなかった。ベースラインの  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、呼吸数、血液検査データにおいて両群に有意差は認めなかった。両群において 3 週間で  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  の有意な改善をみとめたが ( $p<0.001$ )、腹臥位療法と  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  の変化には有意な交互作用を認め ( $p=0.016$ )、1 週後と 2 週後の時点では腹臥位群のみ  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  は有意に高値を示した。ROX index も同様に、両群において 3 週間で有意な改善を認めたが ( $p<0.001$ )、腹臥位療法と ROX index の変化には有意な交互作用を認め ( $p=0.014$ )、1 週後と 2 週後の時点では腹臥位群のみ ROX index は有意に高値を示した。Seven category ordinal scale の改善と腹臥位には有意な交互作用を認めなかった ( $p=0.892$ ) が、腹臥位群では時間経過と Seven category ordinal scale の改善に有意な傾向性を認めた ( $p$  for trend = 0.002)。気管挿管に至った割合は腹臥位群で有意に低かった ( $p=0.003$ )。腹臥位群の 10 例に鎮咳効果があった。

## 【結論】

本研究において、気管挿管されていない呼吸不全を合併した COVID-19 患者に対して、覚醒下腹臥位療法は  $\text{FiO}_2$  が 0.4 以上となった時点で行うことで 1 週後から 2 週後の酸素化が有意に高値となることを示し、時間経過に伴う有意な臨床転帰の改善傾向を認めた。低い  $\text{FiO}_2$  で管理できる点、気管挿管を防ぐ点、ならびに乾性咳嗽を減らす点で肺にとって有益で無害な治療法と考えられた。本研究の成果は、COVID-19 呼吸不全患者に対する酸素化改善のための非侵襲的な治療を効果的に進める戦略として有用な情報となり得る。

## 目次

	頁
1. 緒言 .....	1
2. 方法	
2-1. 研究デザイン .....	3
2-2. 対象 .....	3
2-3. 覚醒下腹臥位療法のプロトコール .....	3
2-4. 呼吸療法の管理と苦痛・呼吸困難の管理 .....	4
2-5. 対象者背景と治療情報 .....	6
2-6. 酸素化評価・アウトカム .....	6
2-7. 統計解析 .....	8
3. 結果	
3-1. 対象者と臨床背景 .....	9
3-2. 覚醒下腹臥位療法と $F_{I}O_2$ 、 $SpO_2/F_{I}O_2$ 、ROX index の関係 .....	9
3-3. 覚醒下腹臥位療法と臨床アウトカムの関係 .....	10
3-4. 覚醒下腹臥位療法の遂行状況と臨床症状の経過 .....	10
4. 考察	
4-1. 腹臥位療法のタイミング .....	12
4-2. 覚醒下腹臥位療法の効果と利点 .....	13
4-3. 本研究の限界について .....	15
5. 結論 .....	17
6. 利益相反・研究資金 .....	18
7. 謝辞 .....	19

8. 参考文献	20
9. 图表	23

## 1. 緒言

2019 年 12 月に中国武漢で最初に報告された新型コロナウイルス感染症 (Corona virus disease-2019: COVID-19) は世界的流行を来し、世界保健機構によれば 2022 年 9 月 24 日現在、感染者数 611,421,786 名、死亡者 6,512,438 名に至り脅威となっている<sup>1)</sup>。特に COVID-19 による呼吸不全は酸素投与が必要な症例が多く、発症者の約 14%が重症化する<sup>2)</sup>。重症な場合気管挿管、人工呼吸管理を余儀なくされる場合がある。また、COVID-19 重症呼吸不全患者はウィルス性肺炎により急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) となる可能性がある<sup>3)</sup>。COVID-19 重症呼吸不全の剖検例ではウィルス性肺胞障害を呈し ARDS と類似した病理像を呈していることも報告されている<sup>4)</sup>。ARDS 患者の死亡率は減少に至っているものの<sup>5)</sup>、致命的な病状を示す。また、ARDS には至らずとも人工呼吸管理は不可逆的な肺損傷、すなわち人工呼吸器関連肺損傷を呈する可能性があるため<sup>6)</sup>、COVID-19 の重症化は肺にダメージを生じるリスクがある。加えて COVID-19 においては人工呼吸や体外式膜型人工肺 (extra-corporeal membrane oxygenation: ECMO) の成功により救命し、良好な予後を辿るケースも多く経験するが、医療資源やマンパワーの限界や、感染予防の観点から集中治療に量的制限が加わることもある。したがって COVID-19 呼吸不全患者においては気管挿管や人工呼吸を未然に防ぐことができる時期からの有効な呼吸療法が望まれる。



重症呼吸不全に対する呼吸療法として、腹臥位療法は侵襲的陽圧換気下 ARDS 患者の換気と血流の分布を改善することにより酸素化を改善する戦略として用いられてきた<sup>7)</sup>。COVID-19 患者においても同様に、人工呼吸管理下あるいは覚醒下の腹臥位療法に対する臨床的な効果の報告が散見されるようになり<sup>8) 9) 10) 11)</sup>、即時的な酸素化の改善も報告されている<sup>12) 13) 14)</sup>。腹臥位療法は全ての症例が物理的に可能であるとは限らないが、コストがかからず、患者に対して低侵襲であり、腹臥位を施行するノウハウを持っている医療従事者がいれば即座に施行できる治療手段である。腹臥位療法に関する重大な有害事象の報告はなく、覚醒下に行う場合は安全であると報告されている<sup>15) 16)</sup>。

しかし、COVID-19 呼吸不全患者に対する腹臥位療法についての前向き研究では、高流量酸素療法下における重症患者に対する覚醒下腹臥位療法は、気管挿管に至ることを防ぐことはできず、むしろ気管挿管のタイミングを遅らせるリスクを生じると報告しており<sup>17)</sup>、詳細な酸素化の経過と腹臥位療法の効果を詳細に検討した報告は極めて少ない。そこで本研究は、覚醒下 COVID-19 呼吸不全患者に対する腹臥位療法の影響を酸素化の改善、気管挿管・人工呼吸の予防および予後の観点から検討した。

## 2. 方法

### 2-1. 研究デザイン

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を受け（承認番号：B20-370）、the strengthening reporting of observational studies in epidemiology reporting guidelines（STROBE）<sup>18)</sup>に則して実施された後方視的観察研究である。

### 2-2. 対象

対象は positive polymerase chain reaction 検査にて SARS-COV-2 感染が確認された 20 歳以上の COVID-19 患者のうち、吸入気酸素分画（fraction of inspiratory oxygen: FiO<sub>2</sub>）が 0.4 以上となった者が選択された。妊産婦、来院時既に他施設で気管挿管されていた患者、あるいは来院時緊急で気管挿管され人工呼吸を開始した患者は本研究の対象から除外された。

### 2-3. 覚醒下腹臥位療法のプロトコール

覚醒下腹臥位療法は気管挿管されていない、意識が清明な患者に対して行う腹臥位療法と定義した。当施設では、2020 年 12 月から呼吸不全を合併した COVID-19 患者に対して覚醒下腹臥位療法の導入を開始した。対象者の覚醒下腹臥位療法に対する理解度や対象者が単独で実行できる状態にあるかを評価した。その上で覚醒下腹臥位療法

の方法、安全に施行するための注意点を十分に説明した。実施は原則として対象者単独で行ったが、ADLの自立度や筋力により自立して行うことが困難な場合、あるいは自己で腹臥位となる際の労作により著しい酸素消費があると判断した場合は医療スタッフが腹臥位の実施を介助した。初回実施時は呼吸療法チームが少なくとも30分滞在し、患者の安全性、快適性を監視・評価した。看過できない呼吸困難、35回/分以上の頻呼吸を生じた場合、継続困難な疼痛は腹臥位療法の継続を中止した。腹臥位を30分以上継続できた場合は腹臥位療法の適応があると判断して、快適に行える限り継続した。覚醒下腹臥位療法の実施回数と実施時間は先行研究<sup>11) 15) 16)</sup>においても標準化されたプロトコールがなかったため、少なくとも1日に2回以上実施され、回数と時間は毎日記録された。覚醒下腹臥位療法の実施は本研究のエンドポイントまで継続された。覚醒下腹臥位療法は施行期間に酸素化の悪化を認め酸素供給デバイスに変更があった場合も継続した。対象者が気管挿管された場合、覚醒下腹臥位療法は中止された。

#### 2-4. 呼吸療法の管理と苦痛・呼吸困難の管理

酸素化の評価は呼吸療法チーム、集中治療医、救急医が行い、 $F_{i}O_2$ が0.4以上を確認した時点（ベースライン）から覚醒下腹臥位療法の開始を判断した。ベースラインで動脈血血液ガス分析が施行され、これを基に経皮的酸素飽和度（ $SpO_2$ ）が92%から94%となるように酸素流量を調整した。動脈血血液ガス分析が施行されなかった対象者は $SpO_2$ のみを指標に酸素流量を調整した。

原則的に強い呼吸困難を有し、25 回/分以上の頻呼吸を認める場合は高流量鼻カヌラ (high flow nasal canula: HFNC) を装着し呼吸管理を行った。また、24 時間以内に急速に  $SpO_2$  の低下し、酸素化が悪化した際にも装着した。HFNC の設定を最大限に増量しても看過できない低酸素血症、頻呼吸、呼吸困難があり改善を認めない場合には、原則として気管挿管、侵襲的陽圧換気が適応された。非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) は、感染曝露の観点から原則的に使用しなかったが、他の呼吸療法や酸素供給デバイスが適応されなかった対象者や医学的治療制限として気管挿管をしない (do not intubation order: DNI) ことが決定している対象者のみ適応が検討された。

苦痛・呼吸困難の管理として、覚醒下腹臥位療法の施行に関わらず、HFNC 使用下においても改善しない場合に救助療法や緩和ケアをして、デクスメデトミジンやオピオイドが使用された。DNI の対象者に対しては、酸素の増量、HFNC の使用、ならびに設定変更に関わらず、呼吸困難を訴えた場合には積極的に使用した。

$SpO_2$  は常時装着され連続的にモニターされた。特記すべき  $SpO_2$  低下が起こった場合を除き 1 日に 6 回診療録に記載された。午前 9 時から 10 時の間に記録された  $SpO_2$  を当日の  $SpO_2$  代表値として、96% 以上の場合、HFNC と NPPV では  $FiO_2$  を 0.1 減少させ、低流量酸素療法は 1L/分減少させた。吸入酸素の減量は 1 日に 1 回行われた。

## 2-5. 対象者の背景と治療情報

対象者の年齢、性別、Body mass index、発症から  $F_{I}O_2$  が 0.4 以上に到達するまでの日数、併存疾患、喫煙歴、入院時及び最高値のフェリチン値、フィブリン分解産物 (fibrinogen-fibrin degradation product: FDP)、D-ダイマー、乳酸脱水素酵素 (lactic acid dehydrogenase: LD)、C 反応性タンパク (C-reactive protein: CRP)、抗ウイルス薬 (ファビピラビル、レムデシビル) の使用、ステロイドの使用、 $F_{I}O_2$  最高値、気管挿管を行わない治療制限の有無、呼吸数、および症状 (乾性咳嗽、 $38^{\circ}C$  以上の発熱、精神的混乱・情動不安定の有無、25 回/分以上の頻呼吸) を診療録から調査した。

## 2-6. 酸素化評価とアウトカム

本研究において、臨床的連続的酸素化の評価は  $SpO_2 / F_{I}O_2$  を用いた。 $SpO_2 / F_{I}O_2$  は動脈血血液ガス分析より得られる  $PaO_2$  を  $F_{I}O_2$  で除した値 ( $PaO_2 / F_{I}O_2$ ) と相関があることが報告されている<sup>19)</sup>。さらに、連続的総合的呼吸状態の評価に ROX index<sup>20)</sup> ( $(SpO_2 / F_{I}O_2) / \text{respiratory rate}$ ) を用いた。ROX index は急性呼吸不全における気管挿管の必要性を予測することができる指標<sup>21)</sup>で、COVID-19 呼吸不全患者においては HFNC からの離脱を評価する指標となり得る<sup>22)</sup>という報告があるため、酸素化のみならず総合的な呼吸状態をとらえる指標として有用である。 $SpO_2 / F_{I}O_2$  と ROX index は、ベースライン、3 日後、1 週後、2 週後、および 3 週後を評価した。

低流量酸素療法における  $F_{I}O_2$  は、鼻カヌラ 1L/分で 0.24、2 L/分で 0.28、3 L/分で 0.32、4 L/分で 0.36、酸素マスク 5 L/分で 0.4、6 L/分で 0.5、非再呼吸式リザーバー付マスク 6 L/分で 0.6、7 L/分で 0.7、8 L/分で 0.8、9 L/分で 0.9、および 10 L/分で 1.0 と定義した。また、COVID-19 患者の臨床的アウトカムとして Cao らが用いている Seven category ordinal scale を用いて 1 週毎に 4 週後まで評価した。Seven category ordinal scale は 1: 入院せず通常の活動を再開できる、2: 入院はしていないが通常の活動はできていない、3: 入院している。酸素吸入を必要としない、4: 入院している。かつ酸素吸入を要する、5: 入院している。かつ HFNC、もしくは NPPV を使用している、6: 入院している。かつ体外式膜型人工肺、もしくは気管挿管し人工呼吸を使用している、および 7: 死亡の 7 段階で評価される<sup>23)</sup>。加えて覚醒下腹臥位療法後に気管挿管に至った症例、最終的な転帰として自宅退院（酸素不要）、および自宅退院（在宅酸素使用）長期療養型病院への転院（酸素不要）、長期療養型病院への転院（酸素使用）した症例を調査した。腹臥位群においては、 $F_{I}O_2$  が 0.4 以上に到達した時点から覚醒下腹臥位療法の開始までの日数、1 日当たりの腹臥位施行回数、および覚醒下腹臥位療法中の酸素療法デバイスを調査し、腹臥位の感想を聴取した。研究のエンドポイントは当院の退院、あるいは転院、あるいはベースラインから 4 週間後とした。腹臥位群においてエンドポイントまで腹臥位が遂行しえなかった患者においても経過中の症状を記録した。

## 2-7. 統計解析

本研究は、腹臥位療法導入前（2020 年 10 月から 2020 年 11 月、非腹臥位群）と腹臥位療法導入後（2020 年 12 月から 2021 年 3 月、腹臥位群）の前後比較研究である。

調査項目のうち、連続変数は中央値、四分位範囲で表し、カテゴリー変数は度数（パーセンテージ）で表した。2 群間における患者背景、治療情報、退院時の状態、 $\text{FI}\text{O}_2$ 、 $\text{SpO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ 、ROX index、Seven category ordinal scale を比較した。連続変数は Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数は  $\chi^2$  乗検定を用いて比較した。時間経過と  $\text{FI}\text{O}_2$ 、 $\text{SpO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ 、ROX index、Seven category ordinal scale の傾向性は、それぞれ Jonckheere-Terpstra 検定と Cochran-Armitage 検定を用いた。 $\text{FI}\text{O}_2$ 、 $\text{SpO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ 、ROX index、Seven category ordinal scale に対する時間経過と覚醒下腹臥位療法実施の有無の影響は二元配置の分散分析を用い、Post-hoc 検定として Bonferroni の多重比較を用いた。解析ソフトは SPSS バージョン 28.0（シカゴ、イリノイ州、米国）、R バージョン 3.1.2（ウィーン、オーストリア）を使用し、統計学的有意水準は全て危険率 5%未満とした。

### 3. 結果

#### 3-1. 対象者と臨床背景

対象患者のフローチャートを Figure 1 に示す。研究期間に COVID-19 で入院した 291 例のうち 63 例が、 $\text{FIO}_2$  が 0.4 以上に到達した。この 63 例のうち 32 例が腹臥位群、31 例が非腹臥位群に分類された。腹臥位群 32 例のうち 5 例は覚醒下腹臥位療法を中止し、継続が不可能な症例として別途集計した。最終的に腹臥位群 27 例と非腹臥位群 31 例を比較した。Table 1 は対象者の臨床背景を示したものである。

#### 3-2. 覚醒下腹臥位療法と $\text{FIO}_2$ 、 $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ 、および ROX index の関係

Figure 2 (a) は両群におけるベースライン以降の  $\text{FIO}_2$  の経時変化である。両群とも、時間経過に伴う有意な  $\text{FIO}_2$  の減少傾向を認めた (両群ともに  $p$  for trend < 0.001)。1 週後と 2 週後の腹臥位群の  $\text{FIO}_2$  は非腹臥位群と比べて有意に低かった (それぞれ  $p = 0.018$ ,  $p=0.039$ )。覚醒下腹臥位療法実施の有無と  $\text{FIO}_2$  の経時変化との間には有意な交互作用を認めた ( $p$  for interaction = 0.049)。

Figure 2 (b) は両群におけるベースライン以後の  $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  の経時変化を示したものである。ベースライン以後 3 週間の観察期間では、両群とも  $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  は有意に増加する傾向にあった (両群ともに  $p$  for trend < 0.001)。ベースラインから 1 週後、および 2 週後の腹臥位群の  $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  は非腹臥位群と比べて有意に高く、覚醒



下腹臥位療法実施の有無と  $\text{SpO}_2/\text{FI}\text{O}_2$  の経時変化との関係性には有意な交互作用を認めた ( $p$  for interaction = 0.016)。

Figure 2 (c) は両群におけるベースライン以後の ROX index の経時変化を示したものである。ROX index も  $\text{SpO}_2/\text{FI}\text{O}_2$  と同様にベースライン以後 3 週間の観察期間では、両群とも有意に増加する傾向にあった (両群ともに  $p$  for trend < 0.001)。ベースラインから 1 週後、および 2 週後の腹臥位群の ROX index は非腹臥位群と比べて有意に高く、覚醒下腹臥位療法実施の有無と ROX index の経時変化との関係性には有意な交互作用を認めた ( $p$  for interaction = 0.014)。

### 3-3. 覚醒下腹臥位療法と臨床アウトカムの関係

Figure 3 はベースラインから 4 週間の観察期間における Seven category ordinal scale を示したものである。覚醒下腹臥位療法実施の有無と Seven category ordinal scale の経時変化との間には有意な交互作用を認めなかった ( $p$  for interaction = 0.89)。各群の検定においては腹臥位群における Seven category ordinal scale は時間経過と有意な傾向関係を示した ( $p$  for trend = 0.002) が、非腹臥位群では認められなかった ( $p$  for trend = 0.102)。

### 3-4. 覚醒下腹臥位療法の遂行状況と臨床症状の経過

ベースラインならびにその後の呼吸状態の経過を Table 2 に示す。覚醒下腹臥位療法は  $\text{F}_1\text{O}_2$  が 0.4 以上に到達した時点から適応であったが、実際の腹臥位療法施行までの時間に前述の酸素療法の調整が行われたため、覚醒下腹臥位療法直前の  $\text{F}_1\text{O}_2$  の中央値は 0.6 であった。呼吸器疾患、併存疾患、喫煙歴、血液検査値、症状、苦痛救済治療、緩和的治療、および内科的治療については、腹臥位群が非腹臥位群と比べてレムデシビル処方率が有意に高かった。それ以外は統計学的な有意差を認めなかった (Table 2)。

1 日あたりの腹臥位実施回数は中央値 2 回、四分位範囲 2-3、腹臥位実施時間は中央値 180 分、四分位範囲 120-240、腹臥位の施行日数は中央値 13 日、および四分位範囲 7-16 であった。腹臥位群 27 例中 14 例 (52%) に鎮咳効果があり、10 例 (37%) に呼吸困難の改善を認めた。

両群間の臨床転帰に関する情報を Table 3 に示す。死亡率、ならびに退院時と転院時に酸素吸入を必要とする割合は両群間に有意な差は認めなかった。気管挿管率は腹臥位療法群において非腹臥位群と比較し有意に低かったが、退院時転帰および酸素使用状況には両群間に統計的な差は認められなかった。

覚醒下腹臥位療法の継続が困難であった 5 例において、腹臥位が持続できなかった原因は頻呼吸 4 例 (80%)、および呼吸困難 3 例 (60%) であった。この 5 名のうち 2 名が死亡した (Table 4)。

#### 4. 考察

本研究では非気管挿管で意識が清明な  $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$  が 0.4 以上に到達した呼吸不全の COVID-19 に対する覚醒下腹臥位療法は、 $\text{S}_{\text{p}}\text{O}_2$ /  $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$  の上昇、 $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$  の減少、および ROX index の改善に寄与することと、時間経過に伴う Seven category ordinal scale の改善と、非腹臥位群に比べた気管挿管率の低減を明らかにした。この研究成果は当施設が集中治療から退院準備までのあらゆるフェーズを、最長で 60 日程度同一施設で管理したことで得られた詳細な調査結果である。また、本邦において COVID-19 の治療体制は多くの場合、重症度や時期によって施設を移動することから同一施設で長期間調査できる体制は希少である。このため、本研究の成果は COVID-19 患者に対する呼吸管理の重要な情報になり得ると考えられた。

##### 4-1. 腹臥位療法のタイミング

既存の研究報告では気管挿管されていない COVID-19 呼吸不全患者において、腹臥位療法が酸素化を改善する報告<sup>8) 12) 15) 16) 24)</sup>は散見され、この結果は本研究の結果に相違ない。しかしながら、 $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2$  が 0.4 以上に到達した時点から覚醒下に腹臥位を実施して検討した報告は見当たらない。Ferrando らの前向き研究<sup>17)</sup>では非再呼吸式酸素マスクによる 15L/分の酸素流量において、 $\text{S}_{\text{p}}\text{O}_2$  が 93%以下を腹臥位療法の導入基準として、結果は気管挿管に至ることを防ぐことができず、むしろ気管挿管遅延のリ

スクを生じるとしている。これは本研究に比し酸素化が悪い対象の結果で、酸素化の悪化が軽度の段階から覚醒下腹臥位療法の導入した場合とは相違があると考えられた。したがって本研究の結果を踏まえると、非気管挿管で意識が清明な呼吸不全の COVID-19 に対する覚醒下腹臥位療法は、 $F_{I}O_2$  が 0.4 程度の酸素化悪化が軽度の段階から施行することが効果的であると考えられた。

#### 4-2. 覚醒下腹臥位療法の効果と利点

本研究の結果では、患者背景や発症時の重症度に関わらず、腹臥位群で酸素化改善による高濃度酸素からの離脱が早く、1 週後の  $F_{I}O_2$  は中央値 0.3 となり有意に低値を示した。高濃度酸素を長時間吸入すると肺胞が ARDS に似た組織学的変化を生じる<sup>25) 26)</sup>。このことから覚醒下腹臥位療法による高濃度酸素からの早期離脱は、酸素毒性による肺の障害を軽減できる可能性がある。実際には様々な問題から腹臥位導入が 1 日程度遅れることがあり、その間に  $F_{I}O_2$  が 0.6 に至る症例が多かったが、覚醒下腹臥位療法により早期に  $F_{I}O_2$  を下げることが可能で、腹臥位が酸素需要を大きく減らしていることが示唆された。

本研究では腹臥位群で気管挿管率が有意に低い結果であった。COVID-19 呼吸不全で HFNC を行った患者では、HFNC 開始後 2、6、12 時間での ROX index が 3 より大きいことが HFNC 成功の識別に高感度である<sup>22)</sup>と報告されている。HFNC 開始

前の ROX index は不明であるが、本研究の対象者はベースラインの ROX index の平均は 5 以上であり、その後ベースラインを下回ることにはなかった。それにも関わらず、本研究では  $\text{FiO}_2$  が 0.4 以上となってから全体の 26% が気管挿管に至ったが、そのほとんど（87%）は非腹臥位群であった。気管挿管を回避することは、肺へのダメージという点では有効であると報告されている<sup>6)27)</sup>。また、人工呼吸の長期化は陽圧換気による人工呼吸器関連肺損傷の原因として知られている。さらに、腹臥位では上側の肺、すなわち背部領域の過膨張と下側（腹側）の肺野の開閉が少なく<sup>28)29)</sup>、機械的に加わる肺胞のダメージが少ない。そしてこれらのメカニズムは自発呼吸においても類似している可能性がある<sup>30)</sup>。したがって、覚醒下腹臥位療法が気管挿管に至ることを低減したことは肺のダメージを減らすことができたと考えられる。

腹臥位群の 14 例（52%）は乾性咳嗽を認めていた。覚醒下腹臥位療法の導入により全例が鎮咳効果を得られた。咳嗽は高い胸腔内圧が発生する<sup>31)</sup>ことから、損傷した脆弱な肺には有害な可能性がある。COVID-19 症例においては、自発呼吸下においても気胸や縦郭気腫の発生例が報告<sup>32)33)34)</sup>されていることから、組織の脆弱性に伴う圧力外傷の可能性は容易に想像しうる。覚醒下腹臥位療法は鎮咳による圧力外傷の可能性を低減したと考えられた。

腹臥位群において施行できなかった 5 例中 4 例（80%）は腹臥位施行中に頻呼吸の増悪を認め、3 例（60%）は呼吸困難を認めた。したがって腹臥位を取った際に

頻呼吸や呼吸困難を生じる症例は、これを取り除き再度試みる必要性がある。一方で腹臥位群 10 例（40%）においては、腹臥位を取ったことにより呼吸困難が改善している。このことから、気管挿管を決定する前に腹臥位を試みる必要があると考えられた。

COVID-19 の患者管理においては、陽圧換気の有無にかかわらず治療の利益と医療従事者の安全性確保の双方を両立しなければならない<sup>35)</sup>。本研究の対象者は多くの場合、常時監視は必要なく、ある程度の時間対象者から離れていても管理可能であった。すなわち、積極的な覚醒下腹臥位療法の導入は酸素化の安定をもたらし、COVID-19 呼吸不全患者と医療従事者の双方にメリットがあると考えられる。

#### 4-3. 本研究の限界について

本研究の限界として、第 1 に前後比較の後方視的観察研究であるため、治療戦略、特に気管挿管の適応のタイミングや配慮に時期による違いがある可能性がある。COVID-19 の重症度マーカー<sup>36)</sup>である血清フェリチン、D ダイマー、乳酸脱水素酵素、および CRP 値には両群間に有意差がないことを確認したが、選択バイアスの可能性を否定できない。また、抗ウイルス薬の使用には両群に有意差がある。WHO は入院例へのレムデシビル使用は非推奨としている<sup>37) 38)</sup>も、レムデシビルの使用について臨床経過に影響を与える可能性についても否定することはでき

ない。

第2に、本研究は後方視的観察研究であり、あらかじめサンプルサイズを決めずにできるだけ多くの症例を集積することを目指した。そのために、基本的な併存疾患以外の呼吸器疾患、呼吸機能に関する情報を調査することはできなかった。また、本研究の対象者は、入院時以外は動脈血血液ガス分析を行っていないため、研究期間中の  $\text{PaO}_2$  を把握することができなかった。そのために、酸素化の指標として  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  を用いた。したがって、 $\text{PaO}_2$  を厳密に反映した酸素化評価は行えなかった。

第3に、本研究の覚醒下腹臥位療法のプロトコールは独自のものであり、従来の研究と厳密に比較することはできない。しかしながら、覚醒下腹臥位療法のエンドポイントやアウトカムは、先行研究と同様で、急性期呼吸管理の目標に関するコンセンサスやガイドラインと異なるものではない。また、覚醒下腹臥位療法のエンドポイントについては、これまで十分に議論されてこなかったため、退院まで腹臥位を実施した。

## 5. 結論

非気管挿管で意識が清明な  $\text{FiO}_2$  が 0.4 以上に到達した呼吸不全の COVID-19 に対する覚醒下腹臥位療法は、 $\text{FiO}_2$  が 0.4 以上に到達した時点から 1 週間および 2 週後の  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  の高さに関係していた。Seven category ordinal scale で評価した臨床エンドポイントは時間経過とともに改善が見られた。比較的低い  $\text{FiO}_2$  で管理できること、気管挿管を避けることができること、さらには乾性咳嗽を軽減できることから肺に無害で有効な治療法と考えられた。また、 $\text{FiO}_2$  が 0.4 以上を認識した時点で覚醒下腹臥位療法を開始すれば、酸素化改善に有効と考えられた。本研究の成果は、COVID-19 呼吸不全患者に対する酸素化改善のための非侵襲的な治療を効果的に進める戦略として有用な情報となり得る。



## 6. 利益相反・研究資金

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本研究は JSPS 科研費 JP 21H03309, 22K10714 の助成を受けたものである。

## 7. 謝辞

本論文は、現在在職している北里大学病院集中治療センターにおいて、COVID-19患者の回復、予後を改善するために臨床で取り組んできた内容をまとめ、論文にしたものです。研究実施、ならびに本論文の作成には集中治療医、RST・RRT室スタッフ、COVID-19対応病棟スタッフ、リハビリテーション部スタッフをはじめ多くの方々のご指導・ご協力をいただきました。相馬一玄北里大学名誉教授、今井寛現三重大学教授、上田康久医師、そして現職の上長である新井正康教授には本研究を進めるにあたり、また本論文を作成するにあたり呼吸器学や呼吸療法についてその礎をご指導・ご鞭撻いただきました。この場をお借りしまして、厚く御礼申し上げます。

## 8. 引用文献

- 1) World-health-organization. Coronavirus disease (COVID-19 pandemic). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- 2) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020; 323: 1239.
- 3) Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal* 2020; 56: 2002049.
- 4) 国立感染症研究所. COVID-19 剖検例の解析と病理組織像. *Infectious agents surveillance report* 2020: 118-9.
- 5) Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008; 133: 1120-7.
- 6) Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36.
- 7) Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 2159-68.
- 8) Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021; 36: 241-52.
- 9) Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone Position and Lung Ventilation and Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 278-9.
- 10) Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, Fuhrmann V, Padberg J-S, Ochs K et al. Prone Position in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 1046.
- 11) Ng Z, Tay WC, Ho CHB. Awake prone positioning for non-intubated oxygen dependent COVID-19 pneumonia patients. *European Respiratory Journal* 2020; 56: 2001198.
- 12) Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self - Prone Positioning in Awake, Non - intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED' s Experience During the COVID - 19 Pandemic. *Academic Emergency Medicine* 2020; 27: 375-8.
- 13) Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C, Marti C, Groscurin O, Lolachi S et al. Self-prone positioning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 2021; 7.
- 14) Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, Loroff N, Fiest KM, Parhar KKS. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: A rapid review. *J Crit Care* 2021; 61: 63-70.

- 15) Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 765-74.
- 16) Solverson K, Weatherald J, Parhar KKS. Tolerability and safety of awake prone positioning COVID-19 patients with severe hypoxemic respiratory failure. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2021; 68: 64-70.
- 17) Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Critical Care* 2020; 24.
- 18) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; 12: 1495-9.
- 19) Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132: 410-7.
- 20) Roca O, Messika J, Caralt B, Garcia-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016; 35: 200-5.
- 21) Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernandez G et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-76.
- 22) Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respiratory Care* 2021; 66: 909-19.
- 23) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1787-99.
- 24) Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth* 2021; 126: 48-55.
- 25) Altemeier W, Sinclair S. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Current Opinion in Critical Care* 2007; 13: 73-8.
- 26) Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary Oxygen Toxicity. *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 878-83.
- 27) Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine* 2016; 37: 633-46.

- 28) Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 187-97.
- 29) Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Medicine* 2020; 46: 2385-96.
- 30) Nozoe M, Mase K, Takashima S, Matsushita K, Kouyama Y, Hashizume H et al. Measurements of chest wall volume variation during tidal breathing in the supine and lateral positions in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 193: 38-42.
- 31) McCool F. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 46S–53S.
- 32) Elhakim TS, Abdul HS, Pelaez Romero C, Rodriguez-Fuentes Y. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 pneumonia: a rare case and literature review. *BMJ Case Rep* 2020; 13.
- 33) Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal* 2020; 56: 2002697.
- 34) Quincho-Lopez A, Quincho-Lopez DL, Hurtado-Medina FD. Case Report: Pneumothorax and Pneumomediastinum as Uncommon Complications of COVID-19 Pneumonia—Literature Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2020; 103: 1170-6.
- 35) Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology* 2020; 26: 213-20.
- 36) Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 1525-36.
- 37) World-health-organization. Therapeutics and COVID-19. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- 38) Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Díaz Martinez JP et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; m2980.

## 9. 图表

### Figure legends

#### Figure 1

##### Patient flowchart

F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen.

#### Figure 2

F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> and S<sub>P</sub>O<sub>2</sub>/ F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> and ROX index after initiation of F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>  $\geq$  0.4 between the two groups based on prone therapy. (a) changes in S<sub>P</sub>O<sub>2</sub>/ F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> and (b) changes in ROX index; red line, prone group; blue line, non-prone group. Data are estimated mean and 95% confidence interval. F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen. \*, p < 0.05 of inter-group comparison. \*\*, p < 0.01 of inter-group comparison.

#### Figure 3

Seven-category ordinal scale after initiation of F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>  $\geq$  0.4 between the two groups based on prone therapy. The seven-category ordinal scale consisted of the following categories: 1, not hospitalized with resumption of normal activities; 2, not hospitalized, but unable to resume normal activities; 3, hospitalized, not requiring supplemental oxygen; 4, hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5, hospitalized, requiring nasal high-flow oxygen therapy, non-invasive mechanical ventilation, or both; 6, hospitalized, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation, or both; and 7, death. Data indicate proportion of patients in each category. F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen.

Figure 1

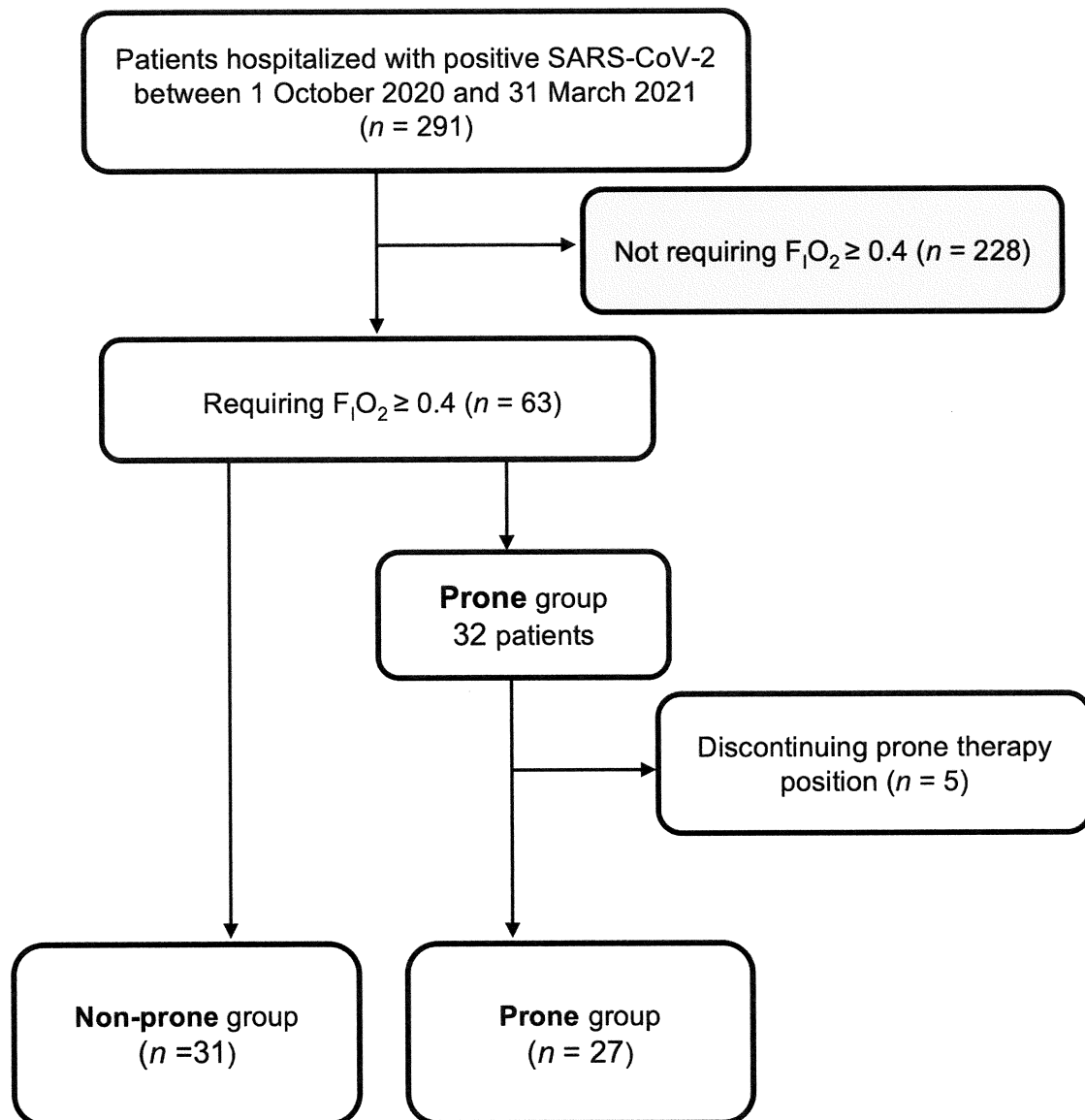


Figure 2

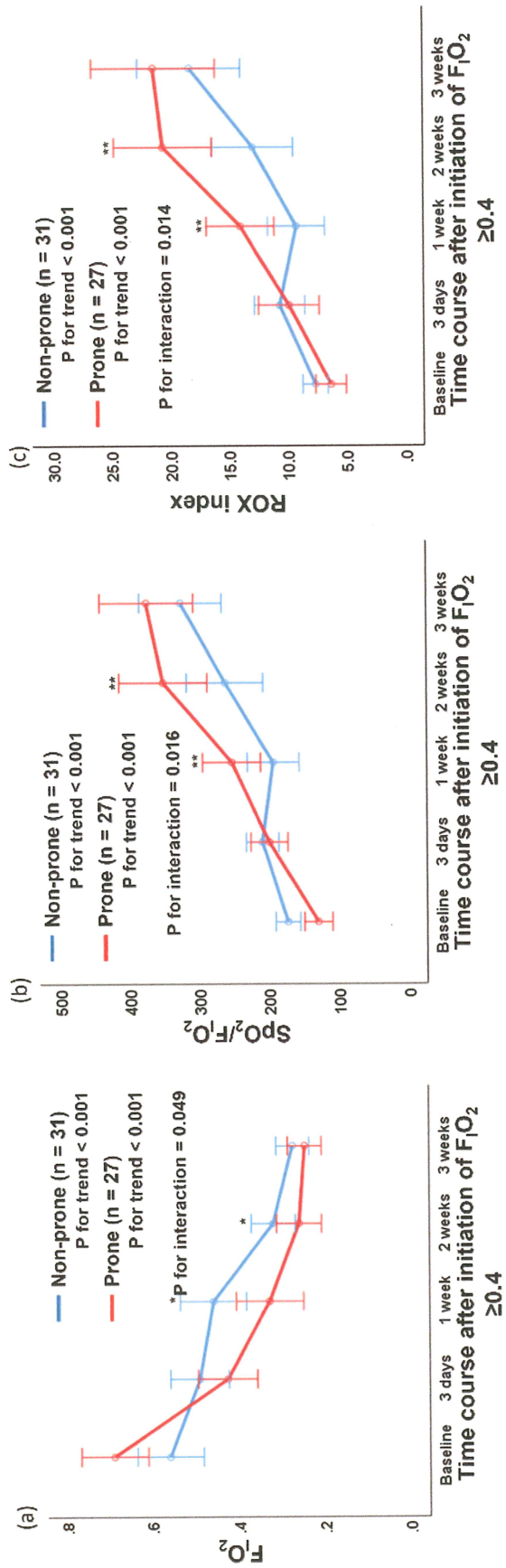
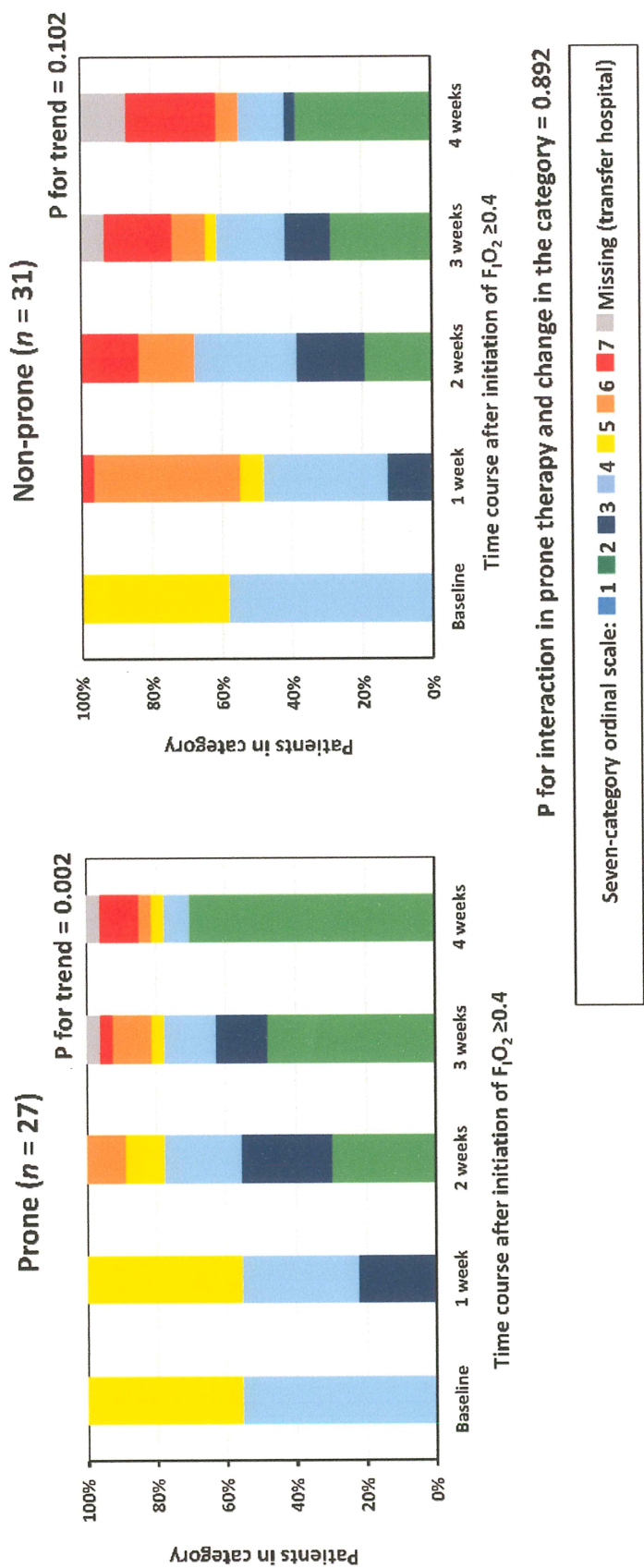




Figure 3



**Table 1.** Baseline patient characteristics between the two groups based on prone therapy.

	All Patients <i>n</i> = 58	Non-Prone <i>n</i> = 31	Prone <i>n</i> = 27	<i>p</i> Value
Age, years,	67 (49–75)	63 (49–70)	71 (55–77)	0.75
Female, <i>n</i> (%)	15 (22)	8 (13)	7 (10)	0.61
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25 (23–30)	24 (23–30)	25 (23–30)	0.13
Medical history <i>n</i> (%)				
Hypertension	25 (43)	12 (39)	13 (48)	0.32
Diabetes	26 (45)	15 (48)	11 (41)	0.37
Hyperlipidemia	9 (16)	6 (19)	3 (11)	0.31
Chronic kidney disease	5 (9)	3 (10)	2 (7)	0.56
Hemodialysis	4 (7)	3 (10)	1 (4)	0.36
COPD	3 (5)	2 (6)	1 (4)	0.55
Asthma	5 (9)	1 (3)	4 (15)	0.13
Interstitial pneumonia	1 (2)	0	1 (4)	0.46
Current smoker	4 (7)	1 (3)	3 (11)	0.25
Blood examination on admission				
Serum ferritin, ng/dL	549 (309–1238)	613 (302–1485)	495 (303–905)	0.95
FDP, µg/mL	4.6 (3.8–6.1)	4.6 (2.7–8.7)	4.6 (4.3–5.9)	0.60
D-dimer, µg/mL	1.33 (1.01–1.92)	1.38 (0.94–2.46)	1.27 (1.09–1.91)	0.26
LD, U/L	352 (285–448)	352 (276–450)	337 (287–446)	0.25
CRP, mg/dL	5.3 (3.0–18.1)	5.0 (3.1–19.5)	5.6 (2.9–12.9)	0.88

Data, median (interquartile); BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; FDP, fibrinogen-fibrin degradation product; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; LD, lactic acid dehydrogenase; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of arterial oxygen.

**Table 2.** Treatment information and respiratory condition.

	All Patients <i>n</i> = 58	Non-Prone <i>n</i> = 31	Prone <i>n</i> = 27	<i>p</i> Value
Do-not-intubate order	4	3	1	0.36
Time between symptom onset and inhalation > FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, days	9 (7–10)	9 (7–10)	10 (7–11)	0.74
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> at initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	120 (81–191)	166 (89–260)	117 (70–150)	0.10
Respiratory rate at admission	23 (22–27)	26 (22–28)	23 (20–25)	0.10
Respiratory rate at initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, /min	22 (20–26)	24 (22–26)	22 (20–23)	0.869
Respiratory rate at 3 days after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, /min	20 (18–23)	22 (17–25)	21 (20–23)	0.807
Respiratory rate at 1 week after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, /min	19 (18–22)	22 (20–23)	20 (18–22)	0.622
Respiratory rate at 2 weeks after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, /min	19 (18–22)	21 (18–23)	19 (18–20)	0.105
Respiratory rate at 3 weeks after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, /min	18 (16–22)	18 (16–22)	19 (18–21)	0.730
FiO <sub>2</sub> at initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	0.60 (0.40–0.70)	0.50 (0.40–0.60)	0.60 (0.60–0.75)	0.012
FiO <sub>2</sub> at 3 days after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	0.40 (0.39–0.60)	0.40 (0.40–0.50)	0.40 (0.32–0.60)	0.067
FiO <sub>2</sub> at 1 week after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	0.40 (0.24–0.60)	0.40 (0.28–0.53)	0.30 (0.21–0.55)	0.018
FiO <sub>2</sub> at 2 weeks after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	0.24 (0.21–0.36)	0.26 (0.21–0.39)	0.21 (0.21–0.24)	0.039
FiO <sub>2</sub> at 3 weeks after initiation FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4	0.21 (0.21–0.28)	0.21 (0.21–0.32)	0.21 (0.21–0.25)	0.203
Oxygen delivery interface initiation of FiO <sub>2</sub> ≥ 0.4, <i>n</i> (%)				
Simple oxygen mask	32(55)	17(55)	15(56)	1.000
High-flow nasal canula	25(43)	14(45)	11(41)	0.795
NPPV	1(2)	0	1(3)	0.466
Symptom, <i>n</i> (%)				
Dry cough	24 (41)	10 (32)	14 (52)	0.18
Fever up (> 38.0 °C)	9 (16)	7 (23)	2 (7)	0.15
Confusion (Conscious disturbance)	7 (12)	3 (10)	4 (15)	0.69
Tachypnea (respiratory rate >25/min)	19 (33)	12 (39)	7 (26)	0.40
Dyspnea	29 (50)	19 (61)	10 (37)	0.06
Medical treatment, <i>n</i> (%)				
Favipiravir	22 (38)	13 (42)	9 (33)	0.59
Remdesivir	20 (34)	6 (19)	14 (52)	0.01
Steroid	55 (95)	29 (93)	26 (96)	0.99

Rescue therapy/palliative care, *n*  
(%)

Fentanyl	4 (14)	2 (6)	2 (7)	1.000
Morphine	1 (1)	1 (3)	0	1.000
Dexmedetomidine	5 (8)	3 (9)	2 (7)	1.000

**Table 3.** Clinical outcomes according to prone positioning.

<i>Outcomes</i>	All <i>n</i> = 58	Non-Prone <i>n</i> = 31	Prone <i>n</i> = 27	<i>p</i> Value
Tracheal intubation, <i>n</i> (%)	15 (26)	13 (42)	2 (7)	0.003
Outcome of hospitalization, <i>n</i> (%)				
Discharge without supplemental oxygen	31 (53)	13 (42)	18 (67)	0.084
Discharge requiring supplemental oxygen	5 (9)	3 (10)	2 (7)	0.603
Transfer hospital requiring supplemental oxygen	5 (9)	3 (10)	2 (7)	0.603
Transfer hospital without supplemental oxygen	5 (9)	3 (10)	2 (7)	0.603
Death	11 (19)	8 (26)	3 (11)	0.170
In the general ward of our hospital	2 (3)	0	2 (7)	0.212
Day of hospitalization	20 (15–31)	24 (15–31)	20 (15–25)	0.934

**Table 4.** Details of patients who could not sustain prone positioning.

	<i><b>n = 5</b></i>
Symptoms, <i>n</i> (%)	
Dry cough	1 (20)
Fever up (>38.0 °C)	2 (40)
Confusion	0
(Conscious disturbance)	
Tachypnea (RR > 25)	4 (80)
Dyspnea	3 (60)
Outcomes, <i>n</i> (%)	
Discharge without supplemental oxygen	2 (40)
Discharge requiring supplemental oxygen	0
Transfer hospital requiring supplemental oxygen	0
Transfer hospital without supplemental oxygen	1 (20)
Death	2 (40)