

大型クルーズ船内で発生した新型コロナウイルス感染者 11 例の 臨床経過報告：重症化および入院期間長期化に関する因子

¹⁾ 川崎市立川崎病院内科, ²⁾ 同 感染症内科, ³⁾ 川崎市健康安全研究所

相馬 裕樹¹⁾ 細田 智弘²⁾ 伊藤 守¹⁾
永江 真也¹⁾ 古橋 和謙¹⁾ 坂本 光男²⁾
野崎 博之¹⁾ 清水 英明³⁾ 岡部 信彦³⁾

(令和 2 年 5 月 1 日受付)

(令和 2 年 5 月 29 日受理)

Key words: COVID-19, clinical course, PCR, mild to moderate case

要 旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大によって、入院病床の確保が逼迫する問題となっている。指定感染症である COVID-19 は、一定の基準に則って入退院の決定がなされており、入院期間は長期にわたる。大型クルーズ船による COVID-19 集団感染事例において、当院では軽症者を含む 11 例の COVID-19 感染症症例を経験したため、臨床経過から重症化因子と入院期間の延長に関わる因子を考察した。重症度は中国 CDC の分類を用いて決定した。11 例の年齢中央値は 62 歳、男性 4 例・女性 7 例で、軽症 (mild) が 7 例、中等症 (severe) が 4 例、重症 (critical) が 0 例であった。発症から軽快の基準を満たすまでの日数の中央値は、中等症例 13 日・軽症例 7 日であった。発症から PCR の陰性化が確認できるまでの日数の中央値は、中等症例 16 日・軽症例 14 日であった。発症から退院までの日数は、中等症例 22.5 日・軽症例 16 日であった。COVID-19 症例は軽快した後も一部の症例で PCR 検査の陽性が継続し、入院期間の長期化の一因と考えられた。また、中等症例と軽症例を比較すると、中等症例は軽症例に比して入院時の血清フェリチンや血清アミロイド A 蛋白が高い傾向があった。COVID-19 症例の増加による病床数の確保が必要な状況においては、軽症例や入院後に軽快した症例の自宅・宿泊療養が検討される。また経過中に重症化する症例を適切に判別する方法を確立し、治療や二次感染防止のための入院・退院基準に反映することが必要であると考えらる。

[感染症誌 94: 500~506, 2020]

序 文

2019 年 12 月に発生した中国武漢での新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックを契機に、世界中で COVID-19 の拡大が生じた¹⁾。COVID-19 は本稿執筆時には 2 類感染症に準じた患者隔離が必要な疾患とされており、基準に則って入退院の決定がなされている。しかし、無症状病原体保有者であっても、12% は退院基準を満たすまでに 15 日かかるという報告があり²⁾、軽症例であっても入院期間は長期にわたる。さらに、2020 年 4 月現在、本邦でも COVID-19 の患者数は増加傾向にあり、入院病床の確保が逼迫す

る問題となっている³⁾。厚生労働省が作成した指針では、病床の確保のため、軽症者の自宅療養・宿泊療養が検討されている⁴⁾。しかし、自宅療養・宿泊療養を指示された軽症者の一部で療養中に重症化する症例が報告されており⁵⁾、重症化因子の抽出が重要である。当院では、大型クルーズ船内で集団発生した COVID-19 患者のうち、軽症者を含む 11 例を経験した。船内での検疫期間中、連日検温と健康調査が行われたため、一定期間内に感染症を発症した患者については、軽症例を含めて発症日を正確に把握することができた。また重症度や臨床症状の有無によらず一定の退院基準を満たすまで入院を継続するため、臨床経過を詳細に観察することができた。個々の症例の退院までの臨床経過を記述し、そこから得られた重症化因子と入院期間

別刷請求先: (〒210-0013) 神奈川県川崎市川崎区新川通
12-1

川崎市立川崎病院感染症内科 細田 智弘

の長期化に関わる因子を考察して報告する。

対象と方法

大型クルーズ船内の検疫期間中に COVID-19 を発症して、当院に入院した 11 例を対象とした。COVID-19 は、スクリーニングまたは診断目的で採取した検体の PCR 検査で SARS-CoV-2 が陽性であることに加え、発熱や気道症状に限らず、頭痛・腹痛・嘔吐・下痢など何らかの臨床症状を呈することと定義した。いずれかの症状が出現した日を第 1 病日とし、初発症状と全経過中に出現した症状をそれぞれ調査した。重症度は中国 CDC が公表している分類に基づいて分類した⁶⁾。すなわち、呼吸困難、30 回/分以上の頻呼吸、動脈血酸素飽和度 93% 以下、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 、胸部 X 線写真の浸潤影が肺野の 50% 以上を満たす症例を Severe とし、呼吸不全、敗血症性ショック、多臓器不全となる症例を Critical、それ以外を Mild とした。日本語の表記として、「Mild」を「軽症」、「Severe」を「中等症」、「Critical」を「重症」とすることとした。また動脈血ガス分析検査を行っていない患者については、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) を動脈血酸素飽和度 (SaO_2) の代わりに用いた。退院基準は、「軽快後、48 時間毎に PCR 検査を実施し、陰性化が確認されたら、前回検体採取後 12 時間以後に再度採取を行い、二回連続で陰性が確認されること」とし、「軽快」を「37.5 度以上の発熱が 24 時間なく、呼吸器症状が改善傾向であること」と定義した⁷⁾。陰性化の確認に用いる検体は、当初は口咽頭ぬぐい液であったが、2020 年 2 月 21 日以降は下気道由来検体と鼻咽頭ぬぐい液（ただし下気道由来検体の採取が難しい場合は鼻咽頭ぬぐい液のみ）を原則とした。外国籍の患者については各国の退院基準に準拠することとした。陰性化を確認するための PCR 検査は、リアルタイム RT-PCR 法（定量）で行い、検出限界以下であることを「陰性」と定義した。

統計学的解析には SPSS (version16.0.0, Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。カテゴリー変数はフィッシャー検定を、連続変数はマンホイットニーの U 検定を用いて P 値を求めた。本研究は当院の倫理委員会の承認を得て行った。（承認番号：2019-37）

結 果

11 例の患者背景を Table 1 に、発症から退院までの経過を Fig. 1 に示す。入院日が古い順に各患者に番号を付した。年齢中央値は 62 歳、男性が 4 例・女性が 7 例、乗客が 8 例・乗員が 3 例であった。発症から入院までの期間は中央値 6 日であった。初発症状は咳嗽が 4 人 (36.4%)、発熱が 3 人 (27.3%) で、その他の 4 人 (36.4%) の初発症状は発熱や咳嗽以外であった。全経過中に出現した症状は、発熱、咳嗽、咽頭痛、下

痢・頭痛の順で多かった。重症度分類では軽症が 7 例 (63.6%)、中等症が 4 例 (36.4%)、重症が 0 例 (0.0%) であった。

Case 1 は気管支喘息の既往のある 70 代のカナダ人男性で、肺炎及びうっ血性心不全による呼吸不全のため第 8 病日に入院した。低酸素血症を伴う肺炎のため中等症と判定した。第 9 病日より lopinavir/ritonavir (LPV/r) の投与を行ったが、嘔気に加えて、既知の房室ブロックの悪化から生じた心室補充調律を伴う徐脈性不整脈を認めた。投与 3 日目 (第 11 病日) に LPV/r を中止した後、徐脈性不整脈は改善した。左室肥大を伴う心不全に加え、低ガンマグロブリン血症 (IgG : 296mg/dL, IgA : 140mg/dL, IgM : 8mg/dL) と、尿中ベンスジョーンズ蛋白 (λ 型 M 蛋白) の検出、起立性低血圧もみられたことから心アミロイドーシスが疑われたが、病理学的な確定診断を目的とした検査は行わなかった。低ガンマグロブリン血症に対しては、静注グロブリン療法を行った。経過中の酸素投与量は鼻カスラ 1~2L/min で、第 17 病日に中止した。しかし、うっ血性心不全と顕著な起立性低血圧に対する循環動態の管理に難渋し、退院基準を満たした後も入院の継続を要し、第 28 病日に退院した。本例はカテコラミンの長期投与のため ICU 入室期間があったが、人工呼吸器管理を要する呼吸不全や敗血症性ショックには至らなかったため中等症に分類した。

Case 2 は糖尿病の既往がある 60 代のカナダ人女性で、低酸素血症を伴う肺炎のため中等症と判定し、第 4 病日に入院した。第 6 病日に LPV/r を投与開始したところ、翌日に軽快の基準を満たした。LPV/r は 10 日間投与した。LPV/r を投与中に少量の水様下痢が見られた。第 10 病日の口咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陽性で、第 12・14 病日に 2 回連続陰性であることを確認し、第 16 病日に退院した。

Case 3 は胃癌に対して胃全摘術の既往がある 80 代の日本人女性で、第 8 病日に腹痛・下痢に対する精査・加療のために下船して、当院に入院した。入院時の CT では肺炎は見られず、下船時に採取した口咽頭ぬぐい液検体の PCR 検査は陰性であった。しかし、入院後に採取した下痢便の PCR 検査で陽性が判明し、SARS-CoV-2 による腸炎と診断した。入院後に再検した口咽頭ぬぐい液の PCR 検査も陰性であった。第 11 病日には下痢が改善したが、同日から発熱、第 13 病日に低酸素血症がみられた。再検した CT で両側末梢肺野に小さな浸潤影とスリガラス陰影がみられ、低酸素血症を伴う肺炎のため中等症の COVID-19 と診断した。第 22 病日に採取した固形便の PCR 検査は陽性で、第 24・25 病日に陰性化し、第 28 病日に退院した。

Case 4 は生来健康な 60 代の中国人女性で、第 8 病

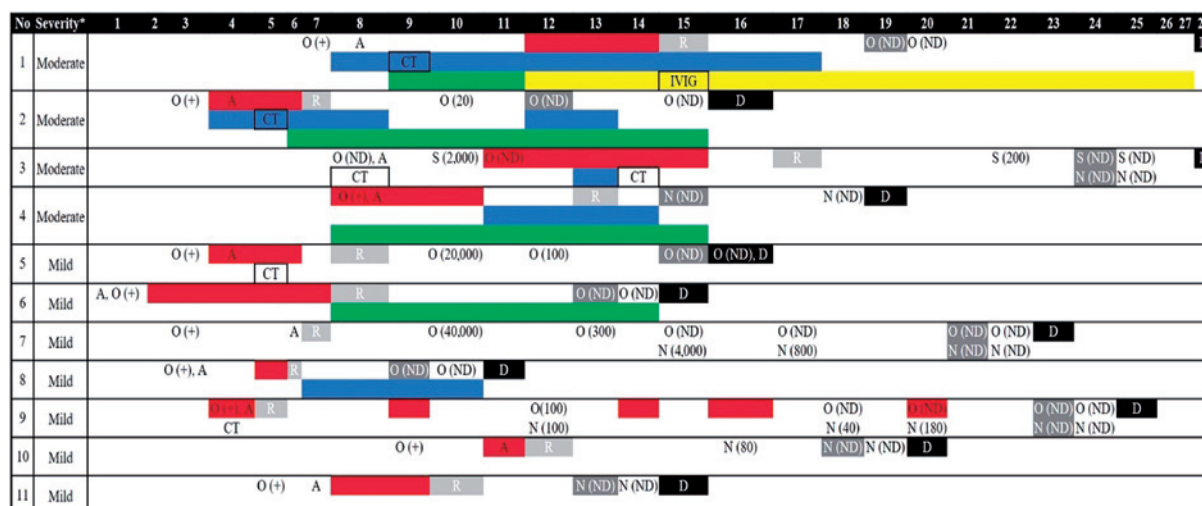
Table 1 Patient background characteristics and symptoms

No	Severity	Age	Sex	Nationality	Initial symptoms	Fever	Cough	Sore throat	Headache	Fatigue	Abdominal pain	Diarrhea	Underlying disease
1	Moderate	70s	M	Canada	Passenger	+	+	-	-	-	-	-	1st-degree AVB, BA
2	Moderate	60s	F	Canada	Passenger	+	+	-	-	-	-	+	DM (HbA1c 6.5%)
3	Moderate	80s	F	Japan	Passenger	+	-	+	-	-	+	+	Post total gastrectomy due to gastric cancer 5 years before admission
4	Moderate	60s	F	China	Passenger	+	-	-	+	-	-	-	DM (HbA1c 7.8%)
5	Mild	50s	M	New Zealand	Passenger	+	+	+	-	+	-	+	
6	Mild	30s	F	China	Passenger	+	-	+	+	-	-	-	1st-trimester pregnancy
7	Mild	70s	F	US	Passenger	-	+	+	+	-	-	+	1st-trimester pregnancy
8	Mild	70s	M	Japan	Passenger	+	+	-	+	-	-	-	RA (tofacitinib and hydroxychloroquine), DM (HbA1c 6.6%), BA
9	Mild	20s	M	US	Crew	+	-	-	-	-	-	-	DM (HbA1c 7.3%)
10	Mild	20s	F	Philippines	Crew	+	+	+	+	-	-	+	
11	Mild	30s	F	Philippines	Crew	+	+	+	-	-	-	-	
					Frequency	90.9%	63.6%	54.5%	45.5%	9.1%	9.1%	45.5%	

M, male; F, female; AVB, atrioventricular block; BA, bronchial asthma; DM, diabetes mellitus; RA, rheumatoid arthritis

Fig. 1 Clinical course from onset to discharge

*Classified based on the report from the Chinese Center for Disease Control and Prevention⁶⁾ A, admission; R, remission; D, discharge; O, oropharyngeal swab PCR testing; N, nasopharyngeal swab PCR testing; S, stool PCR testing; ND, not detectable; CT, computed tomography Red bar: fever with a maximum body temperature of over 37.5°C during hospitalization; Blue bar: dyspnea, with SpO₂<93% (on room air) or under supplemental oxygen therapy in the hospital; Green bar: treatment with lopinavir/ritonavir (400mg/100mg twice daily); Yellow bar: Noradrenaline



日に入院した。入院時の胸部 X 線写真で両側の比較的広範囲にスリガラス陰影がみられたため、入院時から LPV/r の投与を開始した。LPV/r の投与中に軽度の食欲低下がみられたが内服を継続することができた。第 11 病日に低酸素血症が出現したため中等症と判定したが、第 13 病日には軽快の基準を満たした。第 15・16 病日に PCR 検査が陰性化し、第 19 病日に退院した。

Case 5 は糖尿病の既往がある 50 代のニュージーランド人男性で第 4 病日に入院した。CT でのみ指摘された軽症の肺炎を認めた。第 8 病日に軽快の基準を満たしたが、第 10・12 病日の咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陽性で、第 15・16 病日に陰性化し、第 16 病日に退院した。

Case 6 は 30 代の中国人女性で、軽度の上気道炎症状を発症した当日に入院した。入院時は妊娠 14 週であった。第 8 病日に解熱したが、咳嗽が遷延し、胸部 X 線写真で両側肺野の透過性低下を認めた。妊娠症例の重症化を危惧して第 8 病日に LPV/r を投与したところ、軽度の食欲低下を認めた。入院期間中の評価では児の発育に問題はなかった。その後も症状の増悪なく経過し、第 13・14 病日に PCR 陰性となり第 15 病日に退院した。

Case 7 は関節リウマチに対してトファシチニブとヒドロキシクロロキン（2020 年 3 月現在、国内では保険適応外）300mg/日を内服中の 70 代のアメリカ人女性で、第 6 病日の入院時の症状は下痢と咳嗽であっ

た。入院後はトファシチニブを中止し、ヒドロキシクロロキン 200mg/日の内服を継続した。入院期間中に発熱や低酸素血症は見られず、第 6 病日に軽快の基準を満たしたが、第 10 病日・第 13 病日の口咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陽性であった。第 15 病日に口咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陰性化したが、出身国の規定により、退院条件として口咽頭ぬぐい液と鼻咽頭ぬぐい液の両方の陰性確認が必要であった。鼻咽頭及び口咽頭ぬぐい液の PCR 検査は第 21・22 病日に陰性化し、第 23 病日に退院した。

Case 8 は糖尿病の既往がある 70 代日本人男性で、第 3 病日の入院時の症状は頭痛のみであった。下船時に採取した口咽頭ぬぐい液の PCR 検査は、入院翌日に陽性が判明した。入院後に髄液検査を行ったが、細胞数の上昇はみられず、髄液の PCR 検査は行わなかった。第 5 病日に発熱と咳嗽が出現したが、第 6 病日には軽快の基準を満たした。第 9・10 病日に PCR 検査が陰性化し、第 11 病日に退院した。

Case 9 は生来健康な 20 代のアメリカ人男性で、第 4 病日の入院時の症状は発熱のみであった。第 5 病日には一時的に軽快の基準を満たしたが、その後も退院前まで 37.5°C～37.6°C の発熱が断続的に見られた。出身国の規定により退院には口咽頭ぬぐい液と鼻咽頭ぬぐい液の両方の PCR 検査の陰性確認が必要であった。口咽頭ぬぐい液は第 18 病日には陰性化したが、鼻咽頭ぬぐい液の PCR 検査は第 23・24 病日に陰性化し、第 25 病日に退院した。

Table 2 Comparison between patients with disease of “moderate” and “mild” severity

	All (n = 11)	Moderate (n = 4)	Mild (n = 7)	p value*
Age, median (range) (yr)	62 (25-81)	69 (62-81)	37 (25-78)	0.16
Male -no. (%)	4 (36.4)	1 (25.0)	3 (42.9)	1.00
Comorbidities -no. (%)	6 (54.5)	2 (50.0)	4 (57.1)	1.00
Body temperature on admission, median (range) (°C)	37.3 (36.1-38.5)	36.9 (36.1-38.5)	37.3 (36.1-37.6)	0.93
Heart rate on admission, median (range) (/min)	85 (59-106)	83.5 (59-98)	85 (78-106)	0.65
Systolic blood pressure on admission, median (range) (mmHg)	124 (96-142)	126.5 (96-130)	124 (110-142)	0.65
Diastolic blood pressure on admission, median (range) (mmHg)	75 (59-94)	69 (59-72)	80 (68-94)	0.02
Respiratory rate on admission, median (range) (/min)	17 (12-20)	17 (12-20)	17 (16-18)	1.00
SpO ₂ on admission, median (range) (%) *room air	97 (94-99)	95.5 (94-97)	98 (96-99)	0.02
Alb, median (range) (g/dL)	4.1 (2.7-4.9)	3.65 (2.7-4.2)	4.3 (3.8-4.9)	0.04
CK, median (range) (IU/L)	70 (37-449)	80.5 (43-449)	70 (37-152)	0.93
AST, median (range) (IU/L)	24 (17-152)	38.5 (31-152)	19 (17-27)	0.006
ALT, median (range) (IU/L)	28 (8-117)	38 (21-117)	25 (8-33)	0.23
LDH, median (range) (IU/L)	165 (122-491)	294 (171-491)	147 (122-197)	0.01
ALP, median (range) (IU/L)	169 (127-341)	233.5 (127-275)	169 (131-341)	0.93
BUN, median (range) (mg/dL)	13 (7-28)	11.5 (7-28)	13 (8-17)	0.79
Cre, median (range) (mg/dL)	0.71 (0.54-1.04)	0.785 (0.64-1.04)	0.68 (0.54-0.86)	0.32
Ferritin, median (range) (mg/dL)	102.9 (45.7-837.3)	340.3 (46-837.3)	95 (45.7-329.6)	0.23
T-Bil, median (range) (mg/dL)	0.4 (0.3-1.1)	0.4 (0.3-0.9)	0.5 (0.3-1.1)	0.53
CRP, median (range) (mg/dL)	0.61 (0.03-8.55)	2.375 (0.03-8.55)	0.49 (0.12-2.18)	0.32
Serum amyloid A, median (range) (µg/mL)	26.5 (7.8-1100)	168.5 (23-1100)	17.8 (7.8-221)	0.11
IgG, median (range) (mg/dL)	1,190 (296-1,494)	1,287 (296-1,494)	1,190 (1,017-1,480)	0.93
IgA, median (range) (mg/dL)	234 (129-383)	163 (129-383)	279 (151-321)	0.32
IgM, median (range) (mg/dL)	65 (8-172)	51.5 (8-138)	76 (19-172)	0.53
HbA _{1c} , median (range) (%)	6.5 (5.2-7.8)	6.5 (6.5-6.5)	5.9 (5.2-7.8)	0.89
KL-6, median (range) (U/mL)	218 (126-319)	245.5 (218-319)	166 (126-262)	0.07
SP-D, median (range) (ng/mL)	38.05 (<17.2-134)	38.05 (<17.2-134)	<17.2 (<17.2-47.2)	0.23
Procalcitonin, median (range) (ng/mL)	0.03 (0-0.06)	0.035 (0.02-0.06)	0.02 (0-0.06)	0.16
WBC, median (range) (/µL)	4,340 (3,580-8,940)	4,535 (3,580-6,520)	4,340 (3,990-8,940)	0.41
Neu, median (range) (%)	63.75 (43.9-79.3)	66.25 (43.9-79.3)	63.75 (46.4-78.0)	0.91
Lym, median (range) (%)	27.95 (13.2-40.8)	27.5 (13.2-40.8)	27.95 (13.7-40.1)	1.00
PT-INR, median (range)	1.03 (0.98-1.1)	1.02 (0.98-1.09)	1.03 (0.98-1.1)	0.91
aPTT, median (range) (sec)	27.4 (24.4-30.7)	27.35 (27.2-30.7)	27.6 (24.4-28.5)	0.91
Fib, median (range) (mg/dL)	317.5 (205-513)	442 (307-513)	283 (205-360)	0.14
D-dimer, median (range) (µg/mL)	0.55 (0.5-2)	0.8 (0.5-5.2)	0.5 (0-0.6)	0.06
Time from onset to admission, median (range) (days)	5 (1-11)	8 (4-8)	4 (1-11)	0.23
Time from onset to remission, median (range) (days)	7 (5-17)	14 (7-17)	8 (5-12)	0.07
Time from onset to first negative result of PCR, median (range) (days)	14 (9-24)	17 (12-24)	15 (9-23)	0.65
Time from onset to discharge, median (range) (days)	18 (11-28)	23.5 (16-28)	16 (11-25)	0.16
Duration of hospitalization, median (range) (days)	12 (9-22)	17 (12-21)	13 (9-22)	0.41

*Categorical variables were analyzed by the Fisher's exact test and continuous variables were compared by the Mann-Whitney U-test.

Case 10・11は生来健康な20代と30代のフィリピン人女性で、上気道症状が中心の軽症例であった。それぞれ第10病日と第12病日に軽快の基準を満たし、第13・14病日と第18・19病日にPCR検査が陰性化し、第15病日と第20病日に退院した。

Table 2で中等症4例と軽症7例の入院時血液検査結果や入院経過を比較した。中等症例は軽症例に比して高齢で、血清フェリチンや血清アミロイドA蛋白(SAA)が高く、IgAがやや低かった。特に中等症例のSAAは全例で20µg/mL以上であった。CRPやLDHは中等症例でやや高かった。プロカルシトニンとは両群とも低かった。リンパ球数やD-dimerは両群で同程度であった。発症から軽快の基準を満たすまで

の日数の中央値は、中等症例13日・軽症例7日で中等症例の方が6日長かった。発症からPCRの陰性化が確認できるまでの日数の中央値は、中等症例16日・軽症例14日であった。発症から退院までの日数と入院日数の中央値は、中等症例でそれぞれ22.5日・16日、軽症例でそれぞれ16日・12日であった。

考 察

今回の症例の検討により、COVID-19では症状の軽快からPCR検査の陰性化までの期間が、入院期間の長期化の一因となっていることがわかった。また軽症例と中等症例の比較では、中等症例で入院時の血清フェリチンやSAAが高い傾向があり、これらが重症化を予測する因子である可能性が示唆された。

11 例の入院期間は中央値 19 日で、そのうち軽快から退院までに中央値 8 日を要していた。本検討における中等症例と軽症例を比較すると、中等症例の方が軽快までの日数が中央値で 6 日長く、解熱や呼吸器症状の改善には時間を要した例が多かった。一方で、軽快から PCR の陰性化までの日数の中央値は中等症例で 10 日、軽症例で 8 日といずれも長期にわたった。本検討の結果から、軽症例であっても発症から退院までには 2 週間程度を要することがわかり、入院病床数が不足する地域・医療機関では軽症例の自宅待機・宿泊療養が考慮される。また Case 3・5 では、発症早期(両者とも第 8 病日)に軽快の基準を満たしたものの、その後も複数回にわたって PCR 検査の陽性が続いたため入院期間が長期化した。このような症例が現行の退院基準を満たすまで感染性を有するかは明らかでない。非重症の COVID-19 発症後に PCR 検査陽性が継続する症例も、発症 10 日目までに感染性がなくなる可能性があるとして報告されており⁸⁾、米国 CDC は発症から 10 日経過していることを感染予防策の必要性を判断する基準の一つとしている⁹⁾。本邦においても、今後さらなる病床数の確保が必要な状況では軽快症例の自宅や宿泊施設での療養を考慮すべきかもしれない。

また本検討では、中等症例では軽症例よりも、SAA や血清フェリチンが高く、重症化の予測因子となる可能性が考えられた。両者ともウイルス感染を含めた様々な炎症病態で上昇する非特異的な検査所見であるが、COVID-19 の重症化には IL-6 を含むサイトカインストームが関与していることが指摘されており、それに伴って SAA やフェリチンが上昇しているものと考えられる^{10)~12)}。一方、過去に報告されている COVID-19 の重症度に関連する因子として D-dimer があるが¹³⁾、本研究では差を認めなかった。COVID-19 の重症例は発症から 1 週間で入院し、その後さらに重症化していく経過をたどる例が多いが¹⁴⁾、以前の報告でも発症早期の血液検査では死亡例と非死亡例で D-dimer に差はみられていない⁵⁾¹³⁾。またプロカルシトニンも重症度によらず陰性であり、上昇している場合には他疾患やその合併も考慮すべきと考えた。

本検討の制限として、①重症例である「Critical」に分類される症例が含まれていないこと、②症例数が非常に少ないこと、③血液検査は発症時ではなく入院時に採取した検体であるため、その結果が入院時の重症度と関連する可能性はあっても、その後の経過中の重症化を予測するものではないことなどが挙げられる。

結 語

本研究では非重症の COVID-19 患者であっても、現行の退院基準を満たすまでには発症から 2~3 週間程度を要し、軽快から PCR 検査が陰性化するまでに 1

週間以上の時間を要していることがわかった。病床数の確保が必要な状況においては、軽症例や軽快例の自宅療養を考慮してもよいと考える。また発症早期にフェリチン高値が重症度と関連する可能性が考えられたが、本検討は入院時の横断的な評価であり、重症化の予測因子となるかは不明であった。今後の知見の蓄積により、重症化する症例を正確に判別する方法を確立し、入院・退院基準に反映することが必要だと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Phelan AL, Katz R, Gostin LO : The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China Challenges for Global Health Governance. JAMA. 2020 ; 323 : 709-10.
- 2) 藤田医科大学岡崎医療センター：岡崎医療センターにおける SARS-CoV-2 無症状病原体保有者の PCR 陰性化状況. 日本感染症学会 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr. 26]; Available from: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200313.pdf.
- 3) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr. 26]; Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000625182.pdf>.
- 4) 新型コロナウイルス感染症対策推進本部：地域で新型コロナウイルス感染症の患者が増加した場合の各対策（サーベイランス、感染拡大防止策、医療提供体制）の移行について. 厚生労働省 [Internet]. [cited 2020 Apr. 26]; Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000601816.pdf>.
- 5) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* : Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 ; 323 (11) : 1061-9.
- 6) Wu Z, McGoogan JM : Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 ; doi : 10.1001/jama.2020.2648 [Epub ahead of print].
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課：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における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取り扱いについて(一部改正).厚生労働省 [Internet]. [cited 2020 Apr. 25]; Available from: http://www.eiken.pref.kanagawa.jp/003_center/0008_basis/200219_notice.pdf.
- 8) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, *et al.* : Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 ; 581 (7809) : 465-9.

- 9) Centers for Disease Control and Prevention : Discontinuation of Transmission— Based Precaution and Disposition of Patients With COVID-19 in Healthcare settings [Internet]. 2020 [cited 2020 May 16]; Available from : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>.
- 10) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ : COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1033-4.
- 11) Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R : COVID-19 gone bad : A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmun Rev*. 2020 ; 102573 doi : 10.1016/j.autrev.2020.102573. [Epub ahead of print].
- 12) Yip TTC, Chan JWM, Cho WCS, Yip TT, Wang Z, Kwan T, *et al.* : Protein chip array profiling analysis in patients with severe acute respiratory syndrome identified serum amyloid a protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem*. 2005 ; 51 : 47-55.
- 13) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* : Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1054-62.
- 14) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 ; 395 : 497-506.

Clinical Course of 11 Cases of SARS-CoV-2 Infection Occurred in A Large Cruise Ship :
Factors Associated with Severity and Prolonged Hospitalization

Hiroyuki SOMA¹⁾, Tomohiro HOSODA²⁾, Mamoru ITO¹⁾, Shinya NAGAE¹⁾, Kazunori FURUHASHI¹⁾,
Mitsuo SAKAMOTO²⁾, Hiroyuki NOZAKI¹⁾, Hideaki SHIMIZU³⁾ & Nobuhiko OKABE³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine and ²⁾Department of Infectious Disease, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,

³⁾Kawasaki City Institute for Public Health

The number of the patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) is increasing, and shortage of hospital beds for these patients is a cause for serious concern. Here, we report the clinical course of 11 patients who were admitted to our hospital with COVID-19 that developed during their quarantine period in a large cruise ship, and discuss the factors associated with the disease severity and length of hospitalization.

The median age of the 11 patients was 62 years, and 36% were men. The disease severity was mild in 7 patients, moderate in 4 patients, and severe in none of the patients. The median time from symptom onset to disease remission was 13 days for patients with moderately severe disease, and 7 days for patients with mild disease. The median interval from symptom onset to confirmation of the first negative result of PCR was 16 days for patients with moderately severe disease, and 14 days for patients with mild disease. The median time from symptom onset to discharge was 22.5 days for patients with moderately severe disease cases, and 16 days for patients with mild disease. Some patients needed prolonged hospitalization because of persistently positive results of PCR even after remission of symptoms. Comparison between the patient groups with moderately severe disease and mild disease showed that the patients with moderately severe disease were older and had higher serum ferritin and serum amyloid protein (SAA) levels than the patients with mild disease.

Even in patients with mild to moderate COVID-19, two to three weeks were required from symptom onset to confirmation of the first negative result of PCR, and this was one of the major factors for prolonged hospitalization. The serum ferritin levels and SAA levels might be predictors of the disease severity.