

COVID-19 肺炎の2症例：クルーズ船内感染例および市中感染例

¹⁾ 杏林大学医学部付属病院呼吸器内科, ²⁾ 同 感染症科, ³⁾ 同 麻酔科, ⁴⁾ 同 心臓血管外科, ⁵⁾ 同 循環器内科

小田 未来¹⁾ 皿谷 健¹⁾ 野田 晃成¹⁾ 三倉 直¹⁾
 佐久間 翔¹⁾ 白井 達也¹⁾ 中島 裕美¹⁾ 嶋崎 鉄兵²⁾
 倉井 大輔²⁾ 神山 智幾³⁾ 小谷真理子³⁾ 森山 潔³⁾
 土屋 博司⁴⁾ 遠藤 英仁⁴⁾ 窪田 博⁴⁾ 南島 俊徳⁵⁾
 副島 京子⁵⁾ 石井 晴之¹⁾ 滝澤 始¹⁾

(令和2年5月8日受付)

(令和2年5月21日受理)

Key words: COVID-19, natural course, critical pneumonia, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

症 例

症例1: 60代女性

主訴: なし

現病歴:

2020年1月20日, クルーズ船(ダイヤモンド・プリンセス号)に乗船し, 2月1日に咽頭痛, 乾性咳嗽, 38.2°Cの発熱あったが, 翌日には解熱し, 数日で全ての症状が消失した. 2月4日に下船予定であったが, 船内でSARS-CoV-2(COVID-19)肺炎の発症があり, 船内での隔離となった. 一緒に旅行していた夫, 実母が咽頭ぬぐい液でCOVID-19のPCR陽性が判明し, 前日に下痢が一度あったものの, PCR陽性が2月14日に判明し, 経過観察目的で当院入院.

既往歴: 57歳時に左乳がんで手術, ホルモン療法, 放射線照射で再発なく経過

62歳時: 冠れん縮性狭心症

生活歴: 非喫煙者, 機会飲酒, 職業: 無職(専業主婦)

アレルギー: なし

薬剤: 硝酸イソソルピド 40mg/day (1日1枚)

入院時現症: 体温 36.4°C, 脈拍 78/分, 血圧 114/76 mmHg, 呼吸数 14回/分, SpO₂ 99% (室内気), 咽頭発赤なし, 胸部に副雑音なし, 心雑音なし.

入院時末梢血検査所見

WBC 8.0x10³/μL (Band 2.0%, Seg 54%, Eosino 1.0%, Baso 1%, Monocyte 7.5%, Lymphocyte 34.5%), Hb 13.9g/dL, Plt 24.4x10⁴/μL, Crea 0.44mg/dL, BUN

10.9mg/dL, TP 6.8g/dL, Alb 3.9g/dL, AST 15IU/L, ALT 15IU/L, LDH 249IU/L, CRP 1.38mg/dL

血液ガス: pH 7.447, pCO₂ 38.2torr, pO₂ 94.9torr, HCO₃⁻ 26.0,

画像所見

胸部X線で右上中肺野, 左中肺野に淡い浸潤影を認める (Fig. 1). 胸部CTでは両側肺野に多発するground-glass opacity (GGO)をみとめ, 気管支周囲や胸膜直下主体の分布を示し crazy paving appearanceを伴っていた (Fig. 2). これらのGGOは背側優位であった.

入院後経過

入院時(第1病日)は無症状であり, 隔離対応のみで肺病変は消退傾向を示した. 2/19(第6病日), 2/21(第8病日)ともに咽頭PCRの陰性を確認し, 2月25日(第12病日)に退院となった.

症例2 50代女性

主訴: 乾性咳嗽, 発熱

現病歴: 本態性高血圧症, 高脂血症, 2型糖尿病(HbA1c 7.5%)で内服加療を行っている. 2月8日に都内某所で多人数が参加したイベントに行ったが, 周囲で明らかな中国人との接触は無かった. 移動は電車を使用した. 2月10日夕刻より37.8°Cの発熱, 悪寒, 咽頭痛, 両頬の発赤が出現. 2月11日に近医でインフルエンザ検査陰性のため対症療法となり, 咽頭痛は次第に改善したが, 微熱が継続していた. 2月15日に再度近医を受診し, 肺炎像を認め当院紹介受診.

常用薬: アムロジピンベシル酸塩 5mg/day, ピタバスタチンカルシウム 1mg/day, ロラタジン錠 10mg/day

別刷請求先: (〒181-8611) 東京都三鷹市新川 6-20-2

杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

皿谷 健

生活歴：非喫煙者，飲酒なし，
 粉塵暴露歴なし．2週間以内の温泉，公衆浴場なし．
 既往歴：アレルギー性鼻炎
 初診時現症体温 39.0℃，脈拍 78/分，血圧 120/78
 mmHg，SpO₂ 95%（室内気），呼吸数 16 回/分，咽頭
 軽度発赤あり，両側顎下リンパ節腫脹あり．肺に副雑

音なし．心雑音なし四肢に皮疹なし．

Review of systems：陽性所見：鼻汁，咽頭痛，食
 欲低下，全身倦怠感，両頬の発赤

陰性所見：悪寒戦慄，体幹の皮疹，嚥下痛，筋肉痛
 初診時末梢血検査所見 WBC 5.1x10³/μL (Seg
 77.4%，Eosino 0%，Baso 0.7%，Monocyte 6.9%，Lym-
 phocyte 15.0%)，Hb 13.8g/dL，Plt 15.0 x10⁴/μL，Crea
 0.77mg/dL，BUN 10.8mg/dL，TP 7.0g/dL，Alb 4.0
 g/dL，AST 85IU/L，ALT 129IU/L，CRP 5.58mg/dL，
 KL-6 198U/mL，SP-D<17.2ng/mL，プロカルシトニ
 ン 0.10ng/mL，BNP<5.8pg/mL，インフルエンザ抗
 原 A (-)，B (-)，エンドトキシン<3.5pg/mL，β-
 D-グルカン<6.0pg/mL

Fig. 1 Chest X-ray on admission demon-
 strated faint infiltrative opacities in the
 middle lung fields of both sides, but pre-
 dominantly on the right side.



初診時の画像所見：胸部 X 線では両側中下肺野の
 外側域に淡い浸潤影を認め (Fig. 3A)，胸部 CT では
 右 S2，右 S8 に気管支透亮像を伴うコンソリデーショ
 ン，左舌区および左下葉には気管支周囲に GGO を認
 める (Fig. 4)．冠状断ではコンソリデーショと GGO
 は胸膜直下まで広がり，両側下葉背側優位に認める
 (Fig. 5)．明らかなリンパ節腫大や胸水は認めなかつ
 た．

初診後からの経過：A-DROP score は 0 点，非定型
 肺炎スコアは 6 点であり画像上はマイコプラズマ肺
 炎，皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis など) に
 よる肺病変，COVID-19 肺炎を考慮したが，厚労省の

Fig. 2 Thoracic computed tomography taken on admission showed multiple subpleural
 ground-glass opacities or crazy-pavement appearance at in the upper and lower lobes of
 both sides, predominantly in the right posterior lung region

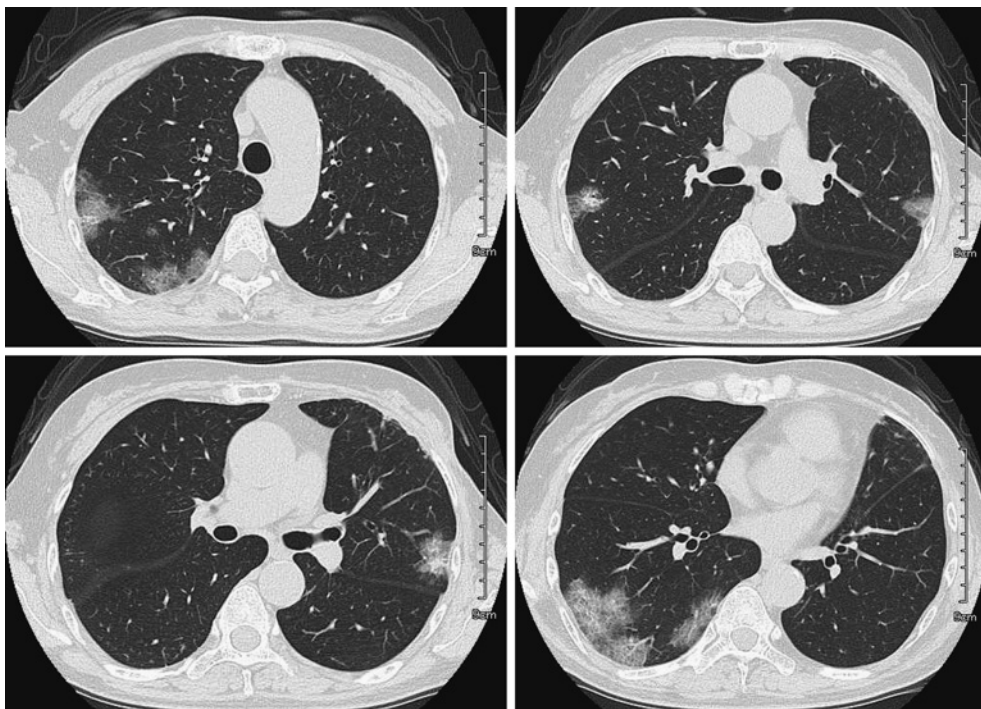
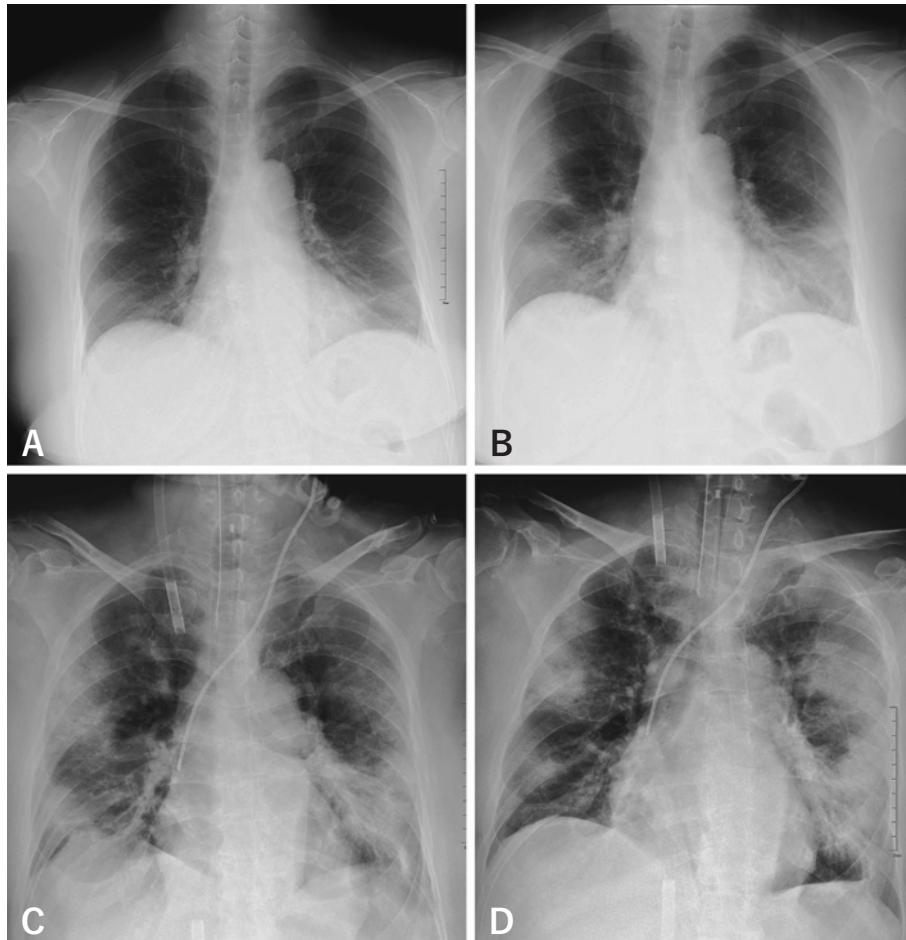


Fig. 3 Sequential changes on the chest x-ray

Chest X-ray taken at the first visit to our hospital (Fig. 3A) showed faint infiltrative opacities in the middle to lower lung fields, which progressed over the next three days, until the day of admission (Fig. 3B, 1st hospital day). On the 5th hospital day, the chest X-ray showed expansion of the infiltrative opacities to the entire right lung and the left middle and lower lung fields (Fig. 3C). On the 8th hospital day, the infiltrative opacities in the right lung had improved, but those on the left side deteriorated further (Fig. 3D).



PCR検査基準を満たさないことからレボフロキサシン、クラブラン酸・アモキシシリンの投与を開始した。しかしながら、呼吸困難は増悪し、胸部X線で肺炎像の増悪 (Fig. 3B)、低酸素血症 (SpO₂ 90%, 経鼻カスラ2~3L/分) を認め、2月18日 (発症から8日目) に当院入院 (第1病日) となる。

入院後経過

入院後の循環動態は昇圧剤なしで、収縮期血圧は90~120mmHgと保たれ、レボフロキサシン、アンピシリン・スルバクタムの点滴静注を継続した。しかしながら低酸素血症が進行し (7LマスクでSpO₂ 93~95%) 第2病日 (2月19日) に人工呼吸器管理とした (Fig. 6)。COVID-19肺炎の暫定診断のもと、同日からlopinavir/ritonavir (カレトラ: 以下LPV/r) 4錠 (800mg/200mg) 分2の内服を開始したが効果な

く、第4病日 (2月21日) の午後に入院時に採取した喀痰のCOVID-19のPCR陽性が判明し、夕刻には呼吸状態 (P/F ratio 87) および画像所見がさらに増悪した (Fig. 3C)。Murray score 3.25点であり体外式膜型人工肺 (ECMO: extracorporeal membrane oxygenation) の適応と判断した。心機能が良好であることを確認後に、脱血用に右大腿静脈から24Frカテーテル、送血用に右内頸静脈より20Frカテーテルを挿入し、V-V modeでECMOを開始した。V-V ECMOの血液流量は3.3L/min、酸素送気はFIO₂ 0.7で2.5L/minとした。換気様式はA/Cコントロール、FIO₂ 0.4、PEEP 15cmH₂O、呼吸数8/min、最大吸気圧を8cmH₂Oとした。気管支鏡にて軽度の肺胞出血を疑う所見があったためPEEPは高めに設定) 第7病日 (2月24日) には炎症反応の上昇 (CRP 15mg/

Fig. 4 Thoracic CT at the first visit to our hospital (3 days before admission) revealed ground-glass opacities and consolidation, with an air bronchogram, in the upper and lower lobes of both sides.

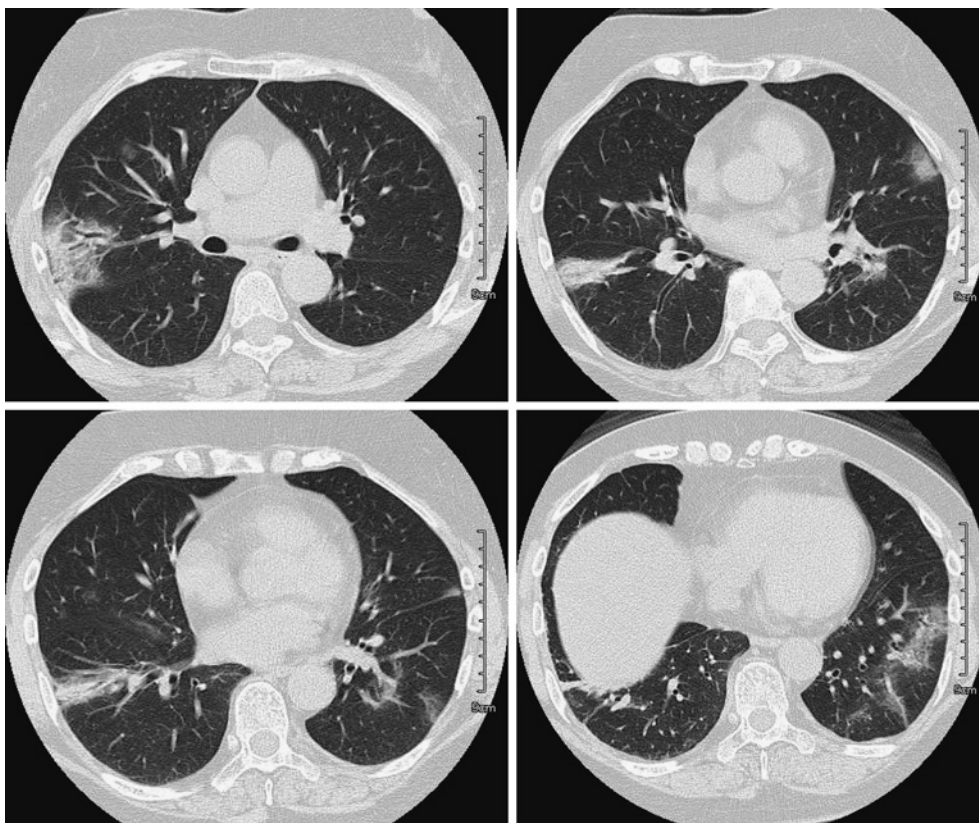
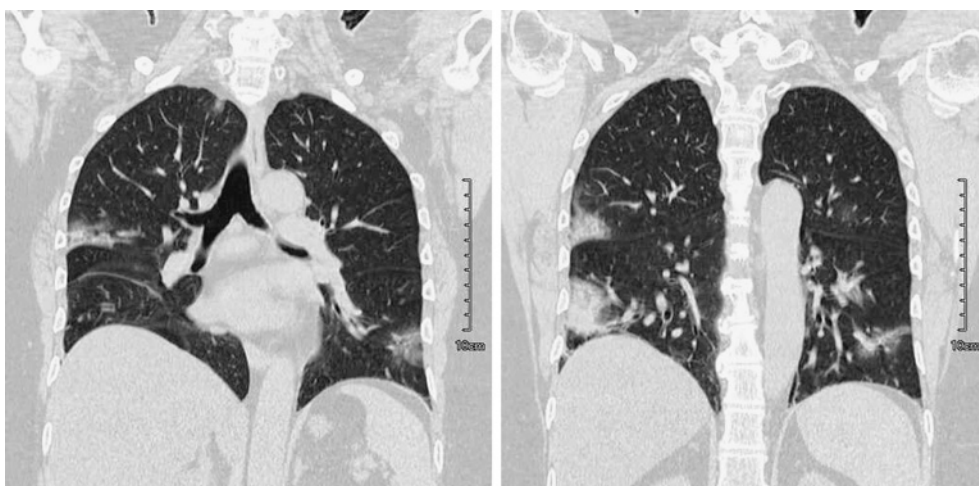


Fig. 5 Coronal-view thoracic CT at the first visit (3 days before admission) to our hospital showed subpleural consolidations and GGO, mainly in the right upper lobe and lower lobes of both sides.



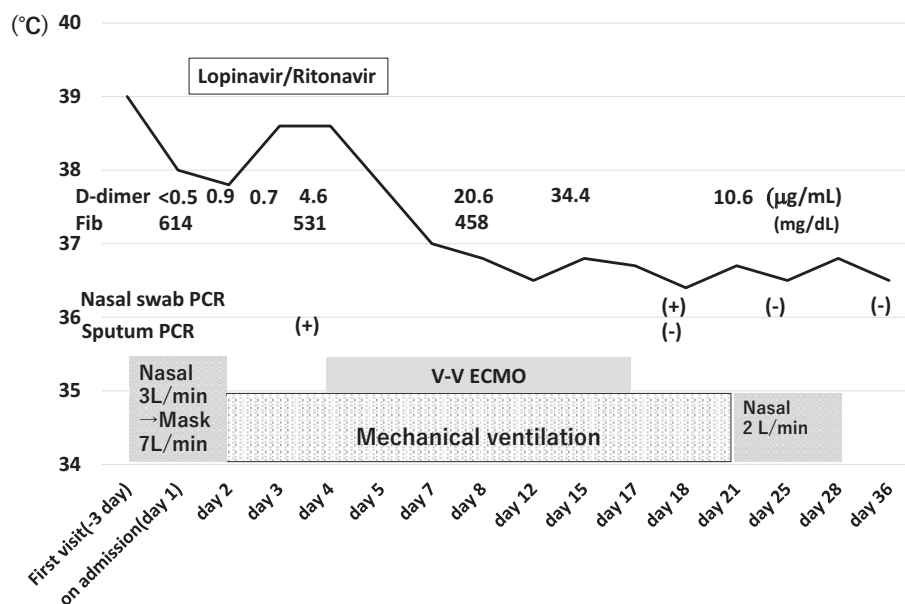
dL) を認めるも喀痰、血液、尿培養では陰性であり、レボフロキサシン、アンピシリン・スルバクタムは中止とし、タゾパクタム/ピペラシリン (8g/day) に変更した。LPV/r は肝胆管系酵素の上昇のため7日間の投与で終了した。

令和2年7月20日

第8病日 (2月25日) の胸部単純X線では左肺野の陰影は増悪し (Fig. 3D)、血清 D-dimer の上昇を認めたが (2020/2/21 : 1.5ug/mL, 2/25 : 20.6ug/mL, 3/3 : 34.0ug/mL, 3/10 : 10.6ug/mL)、気管支内は漿液性の分泌物のみで、細菌感染や無気肺を疑う所見は認

Fig. 6 Clinical course

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; Fib: fibrinogen; PCR: polymerase chain reaction



めなかった。第12病日(2月29日)以降徐々に陰影の改善がみられはじめ、リンパ球数も上昇傾向し、タゾパクタム/ピペラシリンは第14病日に投与終了した。第17病日(3月5日)にECMOを離脱し、第21病日(3月9日)に抜管した。

PCR検査は第18病日(3月6日)に行い、喀痰は陰性、鼻腔は陽性であった。第25病日(3月13日)に鼻腔のPCR陰性を確認した。呼吸状態は改善し第28病日(3月16日)に酸素中止となった。第36病日(3月24日)に鼻腔のPCR陰性を再確認し退院となった。

考 察

症例1は呼吸器症状の出現、増悪なく、自然消退しており、画像所見も両側中下肺野の後区域に広がるGGOでありCOVID-19に特徴的な陰影であった¹⁾。肺炎があるにも関わらず無症候性患者であったことは、クルーズ船内において接触感染、飛沫感染の原因となりうることを示していた。

症例2は比較的若年ではあるが呼吸不全が急速に進行し重篤化した。重篤化のリスクに高血圧、糖尿病、COPD、悪性腫瘍などの併存疾患の存在が言われているが、2つ以上の併存疾患がある場合、臨床アウトカムはさらに悪化するという報告がある²⁾。症例2は高血圧と糖尿病の2つの併存疾患があり重篤化に影響を及ぼしたと考えた。COVID-19はアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)受容体に結合し宿主に感染する。ACE2受容体は様々な臓器に存在し内皮細胞にも存在するため、内皮機能障害を引き起こす。内皮機能障害

は凝固能亢進、組織浮腫を伴う炎症、臓器障害を伴い血管収縮を起こし微小血管機能障害を起こす。VargらはCOVID-19肺炎の剖検例で内皮細胞へのウイルス核内封入体や小腸粘膜下の血管の炎症を認めたと報告している³⁾。本症例でも呼吸状態が急激に悪化した際に一時的ではあるが気管内から多量の血性分泌物を認め、それは肺血管の炎症によるものと考えられた。COVID-19の病態の本質は血管内の血栓形成が関与していると推察され³⁾⁴⁾、本症例は、血性FDPは未測定のためDIC scoreは不明であるが、肺炎の増悪する時期に一致して血清D-dimerの上昇を伴っていたこともそれを支持する所見であった⁵⁾。

ECMOの導入に関して、呼吸器内科、麻酔科、救急科、心臓血管外科、循環器内科、感染症科、臨床工学士、看護師、外部から招聘した集中治療エキスパートなど総勢30名程度で議論した。LPV/rの効果がない状況であること、発症から12日目(入院第4病日)でありこれまでの報告によると、急性呼吸不全の生じやすい時期に合致しており呼吸状態が切迫していること、今後1週間が予後を左右するため姑息的手段としてECMOの使用を決断した。武漢におけるCOVID-19肺炎138症例の報告では発症から呼吸困難まで5日、入院まで7日、acute respiratory distress syndrome(ARDS)の出現まで8日が中央値であり、致死率が4.3%と報告されている。生存者は中央値10日(四分位、7.0~14.0日)で退院可能であった点を考慮すると⁶⁾、発症8日前後から14日前後が生命予後を大きく左右する時期と考えられ、遅滞なく人工呼吸器管理や

ECMO, その他の集学的治療を行う必要があると考えられた。患者の対応とともに、職員や対応する医師、看護師、コメディカルが感染しないということが最も重要な点であり、通常診療の数倍の集中力とマンパワーが必要となる。ECMOなどの機器管理（心臓血管外科、麻酔科が主に担当）、全身管理（麻酔科、呼吸器内科）、他科のバックアップ体制下で治療を行った。ECMOでは二次感染や出血が重篤な合併症としてあげられ予後を左右する。本症例では経過中に重篤な合併症は起こさずに治療を行うことができことが治療の成功につながったと考える。

COVID-19 に対する抗ウイルス薬の治療として LPV/r を使用したが、ビリルビン上昇の副作用が疑われ中止となった。計7日間投与を行ったが、投与終了後もレントゲン所見は増悪傾向であり、他の臨床データも含め効果があったとは言い難かった。LPV/r は中国からの LPV/r 投与群 (99 名) と通常ケア群 (100 名) を比較した報告では、臨床的改善、ウイルス量の低下、28 日目までの死亡率に差はなかったと報告している⁷⁾。この報告での治療開始の中央値は症状発症から 12 日目であり、症例 2 は 10 日目と相違なかった。LPV/r とファビピラビルの比較試験では 2 週間の治療において、鼻咽頭のウイルス PCR 陰性までの中央値はそれぞれ 11 日 (四分位: 8~13 日)、4 日 (四分位: 2.5~9 日) であり、ファビピラビルで有意に高い奏効率を示したとする報告もあり今後のさらなる結果の集積が望まれる⁸⁾。

武漢からの報告では PCR 陽性の中央値は 20 日と報告されているが⁹⁾、本症例では症状出現から 25 日目の鼻腔 PCR は陽性であった。Huang らは ICU 入室中の重症 COVID-19 の 16 症例のうち、鼻腔 PCR は 13 名 (81%)、咽頭 PCR は 10 名 (63%)、喀痰 PCR は 16 名 (100%) で陽性であり、下気道の最長陽性期間は 55 日と報告している¹⁰⁾。重症例では PCR 陽性持続期間が長引く可能性があり、症例 2 では喀痰 PCR が先に陰性化した。Zou らは 18 症例の鼻腔と咽頭の検体を比較した報告では鼻腔 PCR のほうが咽頭 PCR に比べてウイルス量が多かったと述べている¹¹⁾。Haung らの報告ではウイルス量は喀痰>鼻腔>咽頭の順に多いことが示されており、特に重症例では喀痰と鼻腔両方の PCR を確認する必要があると考える。最近では唾液からの SARS-CoV-2 の検出の有用性が報告されており¹²⁾、喀痰、鼻腔、咽頭のウイルス量との比較検討が待たれる。

COVID-19 のウイルス学的診断として血清中のウイルス特異的抗体を検出するイムノクロマト法や酵素抗体法 (ELISA) が検討されている。これらの抗体検査の報告は限られており、臨床現場での運用に関して

の見解は定まっていない。国立感染症研究所では 37 症例の COVID-19 患者の血清を用いてイムノクロマト法で発症後日数ごとの抗体陽性率を評価している。発症 7~8 日後の血清で IgM 抗体の陽性率は 10%、IgG 抗体陽性率は 25%、発症 9~12 日後で IgM 抗体陽性率は 4.8%、IgG 抗体陽性率は 52.4%、発症 13 日以降で IgM 抗体陽性率は 59.4%、IgG 抗体陽性率は 96.9% と報告している¹³⁾。本症例でも症状出現から 31 日目の血清で IgM 抗体、IgG 抗体ともに陽性であったが、国立感染症研究所の報告によれば、IgM の早期診断の有用性は乏しく、IgG も感染後 2 週以上を経過した症例では、既感染の確認としての使用に限定されると考えられる。

今回我々は自然消退したクルーズ船からの無症候性の COVID-19 肺炎、ECMO を使用し救命しえた市中の重症 COVID-19 肺炎をそれぞれ経験した。本 2 症例のみで重症化への機序は明らかではないが、重症化へ寄与する基礎疾患以外の要因として、国民皆保険制度を基盤とする医療システムの有無や医療水準、マスク着用率と手指衛生遵守率、BCG 接種歴、人種間での遺伝学的な相違が関与する可能性が考えられている。COVID-19 肺炎は重症化しても可逆的な素因を残しており、ECMO は治療選択しとして有効と考える。しかしながら、相当なマンパワーが必要となること、合併症が生じうること、医療資源の観点からの導入の検討が必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L : CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 ; 214 (6) : 1287-94.
- 2) Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, *et al.* : Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020 ; 55 (5) : 2000547.
- 3) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* : Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 ; 395 (10234) : 1417-8.
- 4) Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, *et al.* : Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 15 ; doi : 10.1111/jth.14844. [Epub ahead of print].
- 5) Connors JM, Levy JH : COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Apr 27 ; blood.2020006000 doi : 10.1182/blood.2020006000. [Epub ahead of print].
- 6) 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 Feb 7 ; 323 (11) : 1061 – 9 doi : 10.1001 / jama.2020.1585. [Epub ahead of print].
- 7) 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. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (19) : 1787–99.
 - 8) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al.* : Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020 Mar 18 ; doi : 10.1016/j.eng.2020.03.007. [Epub ahead of print].
 - 9) 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 (10229) : 1054–62.
 - 10) Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, *et al.* : SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15 ; doi : 10.1164/rccm.202003-0572LE. [Epub ahead of print].
 - 11) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, *et al.* : SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 ; 382 (12) : 1177–9.
 - 12) Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, *et al.* : Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Apr 14 ; S0163-4453 (20) 30213-9 doi : 10.1016/j.jinf.2020.04.005. [Epub ahead of print].
 - 13) 国立感染症研究所 : 迅速簡易検出法 (イムノクロマト法) による血中抗 SARS-CoV-2 抗体の評価 [Internet]. 2020 Available from : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/9520-covid19-16.html>.

Two Cases of COVID-19 Pneumonia : One Case from the Cruise ship, *Diamond Princess*,
and the Other, A Case of Community Transmission

Miku ODA¹⁾, Takeshi SARAYA¹⁾, Akinari NODA¹⁾, Sunao MIKURA¹⁾, Sho SAKUMA¹⁾, Tatsuya SHIRAI¹⁾,
Hiromi NAKAJIMA¹⁾, Teppei SHIMASAKI²⁾, Daisuke KURAI²⁾, Tomoki KAMIYAMA³⁾,
Mariko KOTANI³⁾, Kiyoshi MORIYAMA³⁾, Hiroshi TSUCHIYA⁴⁾, Hidehito ENDO⁴⁾, Hiroshi KUBOTA⁴⁾,
Toshinori MINAMISHIMA⁵⁾, Kyoko SOEJIMA⁵⁾, Haruyuki ISHII¹⁾ & Hajime TAKIZAWA¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, ²⁾Department of Infectious disease, ³⁾Department of anesthesiology,

⁴⁾Department of cardiovascular surgery and ⁵⁾Department of cardiology, Kyorin University School of Medicine

We encountered two female patients with COVID-19 — one transferred from the cruise ship, *Diamond Princess*, docked in the Yokohama port, and the other with community transmission of the infection. The former patient had asymptomatic pneumonia, which subsided spontaneously. The latter patient suffered from severe rapidly worsening pneumonia which necessitated mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation, but eventually showed complete resolution of the disease. Although the lung involvement in those two cases at their first evaluation seemed to be equal, they exhibited very different clinical courses — one showing self-limiting asymptomatic pneumonia and the other showing severe progressive pneumonia.

〔J.J.A. Inf. D. 94 : 528~534, 2020〕