無症状にて発症していた新型コロナウイルス(COVID-19)肺炎の2例 -器質化肺炎パターンを呈し重症化した1例を含めて-

> 福島県立医科大学 会津医療センター 感染症・呼吸器内科 新妻 一直 鈴木 朋子 斎藤美和子

Key word:新型コロナウイルス(COVID-19)感染症、Lopinavir/Ritonavir(カレトラ®)、 器質化肺炎パターン

# 要旨

新型コロナウイルス(COVID-19)肺炎は、パンデミック後世界的に市中肺炎化してきている。我々は、クルーズ船内で COVID-19 に感染し、入院当初、無症状であったが、胸部 CT で肺炎像が確認された 2 例を経験した。治療に対して Lopinavir/Ritonavir を開始し、1 例は早期投与で、重症化した 1 例では P/F 比 93 と 急性肺障害下におけるステロイド投与で改善が得られたことから、状態に応じた対応が必要である。

#### はじめに

クルーズ船「ダイヤモンドプリンセス号」に乗船し、 新型コロナウイルス(COVID-19)感染症に罹患し、 当院に搬送された2症例について報告する。

本症例は搬送時以前から無症状にて経過され、夜遅く当院に到着後に胸部CT検査にて肺炎像が認められていた。翌日から発熱し、Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)、抗菌薬、漢方薬などにて治療開始した。1 例は LPV/r の早期投与で改善した。基礎疾患を有していた 1 例は食欲低下・倦怠感出現、陰影の拡大増悪と PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F)比が 93 と急性肺障害の状態と重症化した。ステロイド投薬(1 日のみ)にて、自覚症状の改善がえられ、RT-PCRで陰性化の確認ができたため、22 日目に退院に至った。症例報告にあたっては、患者本人より同意を得ており、経過について以下に述べる。

## 症 例

症例 1. 78 歳男性

【主訴】ない

# 【現病歴】

クルーズ船「ダイヤモンドプリンセス号」に乗船し、 2月12日に横浜寄港後下船予定であったが、船内に COVID-19 感染症の発症があり、船内隔離にて一緒に 船旅をしていた妻と2人同部屋にて待機していた。 15 日に新型コロナウイルス (SARS-CoV-2, 2019-nCov. 以下 2019-nCov とする) 感染陽性が判明し、 当院に隔離目的に搬送入院となった。

#### 【既往歷】

73歳 脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群(CPAP 使用中) 77歳 脊柱管狭窄症に手術

【生活社会歴】喫煙(一)、酒(機会飲酒)

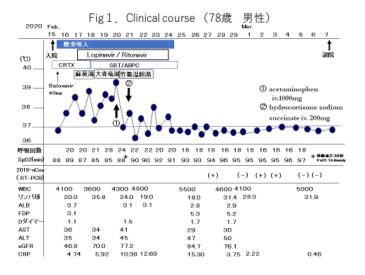
【薬物アレルギー】ない

## 【内服薬】

ノルバスク® OD 2.5mg 1錠 分1 (LPV/r 内服に 伴い中止)

シロスタゾール® (100mg) 2 錠 分 2

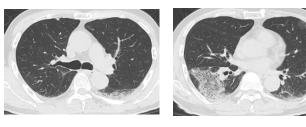
# 【経過】 (Fig. 1)



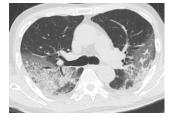
入室前の胸部 CT 画像 (Fig.2) にて肺炎像がみられ、 COVID-19 肺炎と診断した。症状はなかったが、 $\mathrm{SpO}_2$  88% (室内気) にて酸素吸入 (鼻カテ. $\mathrm{2L}/分$ ) を開始し、Baloxavir marboxil  $40\mathrm{mg}$  を投薬した。

Fig.2. 症例 1 の胸部 CT Axial・Coronal view 像 (2020.2.15/202.2.20/2020.3.01)

2020.2.15



2020.2.20





2020.3.01



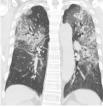


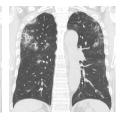
2020.2.15

2020.2.20

2020.3.01







翌 16 日から 38.5 $^{\circ}$ Cの発熱、 $\mathrm{SpO_2}$  90% $\rightarrow$ 86%と低下したため酸素を 4L/分に増量した。17 日には 38.8 $^{\circ}$ C まで上昇、 $\mathrm{SpO_2}$  の改善も悪く 87-91%にて推移していたため、臨時の倫理審査委員会を開催。 $\mathrm{LPV/r}$  の服薬許可を得、本人へのインフォームドコンセントにて同意書を得てから  $\mathrm{LPV/r}$  4錠(800/200)分 2 で投薬を開始した。18 日の夕方から呼吸苦、倦怠感、食欲低下がみられ、19 日(第 5 病日)には 39.5 $^{\circ}$ Cで acelio®静注液 1,000 mg の投与、鼻カテ 4L 下でも  $\mathrm{SpO_2}$  85%

と低下するためリザーバーマスク 6L に変更した。 Acelio® 投与で解熱するも、20 日(第 6 病日)の朝には P/F 比が 93 にて非侵襲的陽圧換気法の準備をし、体温が 37.7℃と上昇傾向を示したため、ソル・コーテフ® 200mg 点滴静注した。CT 像では右下肺葉を除いて、全肺葉に拡がる器質化肺炎パターン様を呈した陰影の増悪像(図 2)がみられ、重篤型にちかい重症型と判断した。夕方から倦怠感がなくなり、食欲もでてきて完食となった。21 日は 37.4℃、22 日は 38.2℃、23 日には 37.6℃が最高体温で、呼吸苦もなくなり、酸素吸入も鼻カテで  $4L\to 2L$  と減量した。24日には 36.8℃と、それ以降は 37℃以下の体温、 $SpO_2$ も 93-96%で推移していたので 25 日(第 11 病日)で酸素吸入を off とした。

併用した抗菌薬は既往の脳血管障害の後遺症やクルーズ船内での拘束された生活状況から嚥下性肺炎の併発も疑い、15-16 日は Ceftriaxone (CTRX)  $2g \times 1$  回/日、17-24 日まで Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC) 6.0g(分 2)/日を投薬した。また、17日のみ麻黄湯、18-19 日は大青竜湯、20-22 日は竹茹温胆湯の漢方薬も使用した。

27日(第13病日)に妻と一緒に鼻腔ぬぐい液1回目の2019-nCov(RT-PCR)検査を施行した。同日夕方に衛生研究所からの報告で陽性と判明、その後も陽性が続き、5回目のPCR検査を3月5日(第20病日)に実施し、陰性と判明。翌6日6回目のPCR検査も陰性と判り、退院可能となり、3月7日に退院となった。

症例 2. 74 歳女性

【主訴】ない

#### 【現病歴】

クルーズ船「ダイヤモンドプリンセス号」に乗船し、2月12日に横浜寄港後下船予定であったが、船内にCOVID-19感染症の発症があり、船内隔離にて一緒に船旅をしていた夫と2人同部屋にて待機していた。15日にCOVID-19感染陽性が判明し、当院に隔離目的に搬送入院となった。乗船中から右膝関節の腫脹、疼痛が認められていたが、放置していた。

【既往歴】特にない

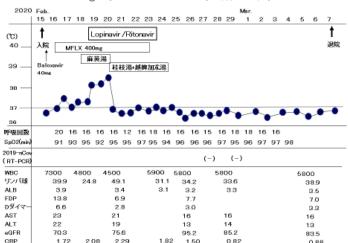
【生活社会歴】喫煙(一)、酒(機会飲酒)

【内服薬】ない

【薬物アレルギー】ない

【経過】(Fig.3)

Fig. 3. Clinical course (74歳 女性)



2月15日に2019-nCov(RT-PCR)で陽性と判明さ れ、隔離目的に同日夜搬送入院となった。入室前の胸 部 CT 画像 (Fig.4) にて左舌区にわずかな肺炎像が みられ、COVID-19 肺炎と診断した。入室してから Baloxavir marboxil 40mg & Moxifloxacin (MFLX) 400mg、右膝関節痛と下腿の腫脹がみられたので、右 膝関節偽通風疑いとしてロキソプロフェン Na 180mg(分 3)と湿布で対応した。翌 16 日は 37.4℃、 18日 (第4病日) になっても 38.1℃の発熱、胸部 XP (ポータブル) (Fig.4)上、陰影の拡大がみられたの で、同意を得て LPV/r 4 錠 (800/200) 分 2 で投薬を 夕方から開始した。SpO<sub>2</sub> は 91-98%で推移していた ので酸素投与はしなかった。FDP13.8、D-ダイマー 6.6 と高値、下腿の腫脹加え発赤も伴ってきたため深 部静脈血栓症の合併も考え、Warfarin をモニタリン グしながら観察した。発熱は19日の38.4℃を最高に、 20 日以降は 37℃以下で経過し、LPV/r は 23 日 (第 10 病日)の朝で終薬とした。また抗菌薬は16日から 7日間 MFLX 400mg を投与し、漢方薬は 18-19日と 麻黄湯、20-22 日まで 桂枝湯+越婢加朮湯の併用療 法も施行した。

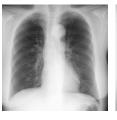
症状としては発熱時の倦怠感、食欲低下が軽度みられたのみで、夫の回復を待って一緒に 27 日 1 回目の 2019-nCov(RT-PCR)検査を施行した。同日夕方には陰性と判明、2 回目の PCR 検査でも陰性と判明した退院可能となるも夫の介護と PCR 検査陰性化 (3 月 5/6 日)を待って、一緒の退院を希望され、7 日に退院となった。3 月 1 日 (第 16 病日)に施行した胸部を含めた造影 CT 撮影(Fig.4)では 18 日 (第 4 病日)撮影した胸部 XP(Fig.4)での陰影増悪はなく吸収過程の所見と判断した。なお、膝関節痛と下腿の腫脹に関しては右膝関節炎のみで静脈血栓症の造影 CT 所見は認められなかったため、当日抗凝固剤は中止とした。

Fig.4 症例 2の胸部 XP (2020.2.15/2.18/3.01) と胸部 CT (上; 2020.2.15/下; 2020.3.01)

2020.2.15 (第1病日)

2020.2.18 (第 4 病日)

2020.3.01 (第 16 病日)











考 察

新型コロナウイルスは 3 月 11 日に WHO がパンデミックと言えると述べてから、3 月 18 日時点で感染者数は 146 の国・地域で 18 万 9,680 人に達し、うち7,813 人が死亡している。

中国での疫学調査によると重症度は軽症(肺炎なし、 軽症肺炎)が 81%程度、重症は 14%程度、人工呼吸 器装着、呼吸不全や多臓器不全の重篤例は 5%程度、致命率は 2%程度とみなされている  $^{1}$ )。中華人民共和国国家衛生委員会が出している「中国新型コロナウイルス診療ガイドライン(第 6 版)和訳」による新型コロナウイルス肺炎診療方案(試行第 6 版) $^{2}$ )による重症度では、軽症型は症状あるが肺炎像なし、肺炎像ありを普通型、重症型を呼吸回数 30 回/分以上、 $\mathrm{SpO}_2$ (室内気)  $\leq 93\%$ 、 $\mathrm{P/F}$  比  $\leq 300\mathrm{mmHg}$ 、肺の画像が 24~48h で進展が 50%以上のいずれかにあたる場合とし、重篤型を人工呼吸器が必要、ショック状態、多臓器不全を併発などのいずれかとしている。

我々の 2 症例は入院当初いずれも発熱、呼吸器症 状を伴わない肺炎像を有していた。症例1の場合、右 下肺葉中心の末梢側優位に広がるすりガラス陰影 (ground glass opacity; GGO) <sup>3)</sup>がみられていた。20 日にはわずかに陰影が残る右下肺葉を除いて、右上肺 葉 Seg.2 を中心に、左肺ではほぼ全肺葉で胸膜直下に びまん性にほぼ均一な濃度の GGO が描出され、葉間 隔壁の肥厚も伴っていた。3月1日の CT 像(Fig.2)で は改善がみられ、左右上肺葉に陰影が残存する程度で あった。 症例 2 は胸部 CT 像で左舌区 Seg.5 にわずか な GGO がみられたが、X線写真上では確認できなか った。18日には左下肺野に X線写真上でわかる GGO が出現してきた。陰影の所見は器質化肺炎パターンを 呈していた。3月1日のCT像では左舌区領域に吸収 された肺炎像がみられていた。臨床経過・分類からみ ると症例1は、19日に酸素投与(鼻カテ.4L)下で SpO<sub>2</sub> 85%、20 日には P/F 比が 93 と酸素化能低下を 起こした急性肺障害を示唆する重篤型にちかい重症 型を、症例2は普通型を呈していたと判断した。

治療に関しては、入院当初ウイルスの遺伝子複製そのものを阻害する抗インフルエンザウイルス薬とされる baloxavir marboxil を投薬するも 2 症例とも翌 16 日から発熱が認められてきていた。 $\mathrm{SpO}_2$  が 90% を割り始めた症例 1 に対して、酸素吸入開始と 17 日の臨時倫理審査委員会で許可を得、インフォームドコンセントにて  $\mathrm{LPV/r}$  錠を直ちに開始したが、解熱傾向はみられず 38.5% を超えた時点で acetaminophen を投薬した。 20 日には  $\mathrm{P/F}$  比 93 となり、非侵襲的陽圧換気法の準備を整えた。疾患の重症度と関連する

GCSF、IP10、MCP1、および TNFa などの濃度が高いとされるサイトカインストームの発症が疑われたため、コルチコステロイド(ソル・コーテフ®)の全身投与 $^{4}$ )に踏み切った。それを境に ADL の劇的な回復がみられたので 1回のみの投与とし、LPV/rも7日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間で終薬とした。 $^{10}$ 1日間の投薬がその後の $^{10}$ 1つでなく、 $^{10}$ 1日間の投薬がその後の $^{10}$ 1つでなく、 $^{10}$ 1日間の投薬がその後の $^{10}$ 1の積み重ねが必要と思われる。

症例 2 は当初経過観察のみとしていたが、38℃台の発熱、18 日の胸部 XP (Fig.4) で陰影の増悪、食欲低下のためインフォームドコンセントにて LPV/r錠を開始した。ADLの改善、解熱傾向を示し、20 日以降は 37℃以下で推移したため 5 日間で終薬とした。陰影の拡大増悪前の早期(初期?)であれば LPV/rの投薬は効果的と判断した。

併用した漢方薬 5) に関しては、インフルエンザに対する抗ウイルス薬以外の治療法として麻黄湯,柴胡桂枝湯,竹筎温胆湯にはインフルエンザの保険適応があることから自験例に投薬したが、COVID-19 感染症にファーストラインとしての使用は今後の症例の積み重ねにより判断されると思われる。

最後に 2019-nCov(RT-PCR)の陰性化につては、2 症例とも炎症反応のマーカーである CRP の 1.0mg/dL 未満で陰性化が確認できる(症例 1 が 3 週近く要した)とすれば、自験例のみでは判断できないが、今後一つの指標になるかもしれない。

## 謝辞

COVID-19 肺炎症例に対して、入院当初から感染 伝播の不安要素が強い中で、快く CT 撮影に協力して いただいた放射線科のスタッフ諸氏、読影していただ い歌野健一先生に心から謝辞を申し上げたい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示:本論文発表内容 に関して特に申告なし。

- 1) Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu, Guizhen Wu, George F Gao, Wenjie Tan. A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in China, 2019 N Engl J Med, 382 (8), 727-733 2020 Feb 20
- 2)日本感染症学会.新型コロナウイルス肺炎診療方案(試行 第6版).

www.kannsensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/cov id19-haien-200302.pdf

- 3) Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? Lancet Infect Dis. 2020.
- 4) Huang C, Cao B, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.

5) 内藤俊夫. 感冒・インフルエンザと漢方.順天堂医学.2012, 58. 397-402.