

当院で入院管理を行った COVID-19 感染症 45 例の臨床的検討と 神奈川モデル重症度分類への 1 考察

¹⁾ 藤沢市民病院臨床検査科, ²⁾ 同 救命救急センター, ³⁾ 同 臨床検査室, ⁴⁾ 同 薬局, ⁵⁾ 同 こども診療センター,
⁶⁾ 同 呼吸器内科, ⁷⁾ 神奈川県衛生研究所, ⁸⁾ 藤沢市民病院腎臓内科

清水 博之¹⁾ 池田 優²⁾ 今井 智子³⁾ 大隅 智之⁴⁾
葛西 健人⁵⁾ 渡邊 弘樹⁶⁾ 増田 誠⁶⁾ 高崎 智彦⁷⁾
赤坂 理²⁾ 西川 正憲⁶⁾ 阿南 英明²⁾ 常田 康夫⁸⁾

(令和 2 年 4 月 30 日受付)

(令和 2 年 5 月 19 日受理)

Key words: COVID-19, severity classification, Kanagawa model, medical disintegration

要 旨

2019 年 12 月に中国湖北省武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症は、急激な勢いで世界中へ拡大し、本邦でも明らかな感染経路の特定できない症例が増加している。当院は第二種感染症指定医療機関であり、45 症例の COVID-19 感染症を経験した。平均年齢は 50.6 歳で、男性 33 名、女性 12 名であった。発熱は 39 名 (86.7%)、咳嗽は 33 名 (73.3%)、倦怠感 24 名 (53.3%)、下痢は 5 名 (11.1%) で認めた。また、患者増加に伴う医療崩壊を回避するために神奈川県が構築した神奈川モデルにおける重症度分類に当てはめると、軽症 30 名、中等症 14 名、重症 1 名であった。経過中に軽症から中等症へ悪化した症例は 1/30 名 (3.3%) であり、中等症から重症に悪化した症例は 6/14 名 (42.9%) であった。軽症は自宅または宿泊施設等での療養、中等症以上は医療機関での入院となるため、患者搬送先を決める上で神奈川モデルにおける重症度分類は、その後の臨床経過を踏まえると妥当な分類であることが示唆された。

[感染症誌 94: 490~494, 2020]

序 文

中国湖北省武漢市で 2019 年 12 月に新型コロナウイルスによる肺炎が複数報告され、急激な勢いで世界中へと拡大した¹⁾。2020 年 4 月 18 日時点で、世界全体の感染者数は累計 216 万人、死亡者数は 14 万人を越え、すでに SARS の死亡者数 774 人の約 200 倍となっている²⁾。日本での最大の発生は横浜港に停泊したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号であり、COVID-19 感染症が確定した 18 名の乗客、乗務員が当院に搬送された。またその後、クラスターと呼ばれる小規模な患者集団での発生や、明らかな感染経路の特定できない症例が相次ぎ、27 名の患者の受け入れを行い合計 45 名の COVID-19 感染症患者を診療した。

今回我々は、軽症から重症まで幅広いスペクトラム

の症例を経験したため、その治療経験は今後の COVID-19 感染症の治療方針の一助になると考え報告する。また患者増加に伴う医療崩壊を回避するために神奈川県が構築した神奈川モデル³⁾において、その最初のステップである重症度分類の妥当性について考察したので報告する。

対象と方法

2020 年 2 月 5 日から 4 月 10 日までに当院に入院した無症候性病原体保有者を含む COVID-19 感染症合計 45 名を対象とした。SARS-CoV-2 遺伝子の検出は咽頭ぬぐい液または鼻咽頭ぬぐい液を検体として、RT-PCR 法にて行った。重症度は神奈川モデルにおける軽症(無症状あるいは発熱、咽頭痛などのみを呈し、酸素投与不要であるもの)、中等症(酸素投与必要、65 歳以上、輸液が必要、感染リスクの高い既往があり経過観察が必要、呼吸器疾患の既往、免疫抑制者)、および重症(人工呼吸管理、ECMO 管理が必要)の 3 つに分類した。また、発症者と濃厚接触者であるため

別刷請求先: (〒251-8550) 神奈川県藤沢市藤沢 2-6-1
藤沢市民病院臨床検査科 清水 博之

Table 1 Comparison of the clinical symptoms and blood test findings by severity classified according to the Kanagawa model

	Total	Mild	Moderate or Severe	p value
n	45	30	15	
Age	50.6 ± 36.9	40.7 ± 27.8	70.3 ± 12.4	<0.001
Sex (male)	33 (73.3%)	25 (83.3%)	8 (53.3%)	0.07
Clinical Symptoms				
fever	39 (86.7%)	28 (93.3%)	11 (73.3%)	0.157
cough	33 (73.3%)	23 (76.7%)	10 (66.7%)	0.496
generalized malaise	24 (53.3%)	16 (53.3%)	10 (66.7%)	1
diarrhea	5 (11.1%)	1 (3.3%)	4 (26.7%)	0.036
Clinical Diagnosis				
asymptomatic	1	-	-	
upper respiratory tract infection	12	11	1	
pneumonia	32	18	14	0.035
Days from onset to the initial evaluation	5.9	5.6	6.4	0.429
WBC ($\times 10^9/L$)	5.76	5.28	6.74	0.021
Lym ($\times 10^9/L$)	1.420	1.522	1.092	<0.001
Neu/Lym	3.8	2.6	6.2	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	21.8	23.4	18.8	0.079
Alb	4.0	4.3	3.3	<0.001
Cre	0.86	0.87	0.84	0.762
AST	33	30	39	0.177
ALT	31	32	30	0.802
LD	291	246	382	<0.001
CK	141	160	104	0.253
Na	135	135	136	0.864
CRP	3.63	1.49	7.89	<0.001
PCT	0.14	0.06	0.31	<0.001

PCR 検査を実施し、診断された無症状の患者を、無症候性病原体保有者とした。患者情報は、年齢、性別、患者背景、臨床症状、臨床診断名（上気道炎もしくは肺炎）、血液検査結果、投与した抗ウイルス薬、その他の治療薬、呼吸管理の有無と内容について、電子診療録より後方視的に収集した。臨床診断名は胸部 XP または胸部 CT でスリガラス陰影や浸潤影を認めた場合を肺炎とし、肺野に異常所見を認めない場合を上気道炎とした。統計学的解析は、EZR software version 1.41 を用いて t 検定にて群間比較を行った。なお、本研究は、藤沢市民病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 F2020003）。

結 果

COVID-19 感染症 45 名の内訳はダイヤモンド・プリンセス号と関連する症例が 18 名で、乗客が 11 名、乗務員が 6 名、COVID-19 確定患者の搬送に関わった救急救命士が 1 名であった。また、関連しない症例は 27 名であった。全体の平均年齢は 50.6 歳、男性 33 名、女性 12 名。診断名は無症候性病原体保有者が 1 名、上気道炎が 12 名、肺炎が 32 名であった。経過中に 37.0°C 以上の発熱は 39 名（86.7%）、咳嗽は 33 名（73.3%）、倦怠感、下痢は 5 名（11.1%）で認められた。

抗ウイルス薬は、lopinavir/ritonavir（カレトラ）を 6 名（13.3%）、oseltamivir（タミフル）を 5 名（11.1%）、favipiravir（アビガン）を 23 名（51.1%）、ribavirin（レボトール）を 2 名（4.4%）に投与した（重複あり）。また静注用人免疫グロブリンを 3 名（6.7%）、メチルプレドニゾロンを 3 名（13.3%）に投与した。酸素マスクまたは経鼻カヌラでの酸素投与のみが 4 名、人工呼吸管理が 6 名、うち 3 名は ECMO 管理を行った。

本研究は神奈川モデルが施行される前の症例解析である。遡って神奈川モデルに当てはめると、重症度は PCR 検査結果が判明した時点で評価したと仮定して、軽症 30 名、中等症 14 名、重症 1 名であった。軽症群と中等症以上群における臨床症状、男性比、臨床診断名、重症度を評価した病日、血液検査所見の比較を Table 1 に示す。

中等症と判断した理由は、年齢 65 歳以上が 14 名（100%）、低酸素血症が 4 名、chronic obstructive pulmonary disease（COPD）が 1 名、糖尿病 3 名であった。発症から初回評価時のタイミングは軽症群で 5.6 日目、中等症以上群で 6.4 日目であった。経過中に軽症から中等症に悪化した症例は 1/30 名（3.3%）であった。本症例は 58 歳男性で、基礎疾患は高血圧のみであり、発熱および倦怠感が 4 日間持続したため PCR

Table 2 Comparison of clinical symptoms between cases that remained moderately severe and cases that worsened from moderately severe to severe

	remained moderately severe	worsened from moderately severe to severe	p value
n	8	6	
Age	71.8±12.2	67.7±12.6	0.245
Sex (male)	37.5	66.7	0.592
Clinical Symptoms			
fever	4 (50.0%)	6 (100.0%)	0.085
cough	7 (87.5%)	3 (50.0%)	0.245
general malaise	2 (25.0%)	5 (83.3%)	0.103
diarrhea	0 (0.0%)	4 (66.7%)	0.015
Days from onset to initial evaluation	6.9	5.8	0.553

検査を実施したところ陽性と判明した。この時点では軽症と判断されたが、翌日に倦怠感が増強し、低酸素血症 (SpO₂ 93%) を認めたため入院、酸素投与が開始された。一方、初回評価で中等症と判断されたが、経過中に重症に悪化した症例は6/14名 (42.9%) であった。中等症から重症に悪化したタイミングは発症後平均13.2日目 (5~23日目) であった。これら中等症と判断された14名のうち、中等症のまま軽快した群と、経過中に重症化した群の臨床症状、男性比、重症度を評価した病日の比較をTable 2に示す。臨床症状では下痢が中等症から重症に悪化した群で有意に多かった (p=0.015)。

考 察

COVID-19の症状は非特異的であり、普通感冒との区別がつきにくい。中国の1099例の解析では、発熱88.7%、咳嗽67.8%、下痢3.8%であった⁴⁾。我々の症例でも発熱、咳嗽は過去の報告と類似した頻度であった一方で、下痢は11.1%と多く認めた。その他の報告でも下痢の頻度は2.0~10.1%であり当院よりも少なかった^{5)~7)}。我々の症例で下痢を認めた症例は5名で、軽症が1名、中等症が4名であり、重症度が高い症例ほど下痢が高頻度であった (p=0.036)。肺以外の検体からのウイルス検出を解析した報告では、血液からウイルスを検出した症例は重症度と相関しており、また肛門スワブ陽性患者も重篤な状態にあったとしている⁸⁾。これはSARS-CoV-2が消化管内で増殖していることを示しており、下痢を呈するCOVID-19感染症は重症になる可能性を裏付ける。

武漢でCOVID-19が報告された当初、武漢における重症例を中心に報告され、死亡率は10%を超えていた⁶⁾⁷⁾。その後、武漢以外の国や地域からも症例報告が蓄積され、徐々にCOVID-19の全体的な疫学情報が明らかにされてきた^{4)9)~11)}。重症例や死亡例と関連する血液検査マーカーとして、18本の論文のメタ解析の結果によると白血球数高値、リンパ球数低値、血

小板低値、アルブミン低値、LD高値、CRP高値、プロカルシトニン高値、Dダイマー高値、IL-6高値などが相関すると報告されている¹²⁾。本研究でも白血球数高値、リンパ球数低値、好中球/リンパ球比率高値、アルブミン低値、LD高値、CRP高値、プロカルシトニン高値を中等症~重症の症例で有意に認めた。血小板数に有意差は認めなかった。

当院は救命救急センターを有する湘南東部二次保健医療圏の地域医療支援病院で、感染症病床6床を有する第二種感染症指定医療機関である。患者数の急激な増加により医療提供体制に過剰な負荷がかかり、COVID-19診療だけでなく、その他の医療提供体制にも大きな影響を与える医療崩壊が懸念されており、この事態を回避する方策の構築は喫緊の課題である。神奈川県では国の方針を踏まえて独自の神奈川モデルを構築し、中等症の患者を集中的に受け入れる重点医療機関を設定し、2020年3月25日に概要が示された³⁾。神奈川モデルではフェーズに応じた医療体制を構築しており、フェーズ1の移行期、フェーズ2のまん延期においては、無症状や軽症患者は自宅または宿泊施設等で療養し、中等症患者は重点医療機関、重症患者は救命救急センター等の高度急性期病院へと入院施設を調整する (Fig. 1, Table 3)。当院は重症患者を中心に対応する高度急性期病院であるが、本研究の対象症例は神奈川モデルが実際に開始される以前、フェーズ0の時点であったため感染症指定医療機関として、重症度に関わらずすべての症例を応需した。

フェーズ1では、軽症は自宅または宿泊施設等での療養が求められるが、経過中に酸素投与が必要な中等症に悪化した症例は3.3%に過ぎず、軽症の判断は妥当と考えられる。ただし、重症化する可能性はあるため、連日の医療者によるモニタリング、評価は、重症化の早期認知のために必須である。また、中等症と判定されるが、経過中に重症に悪化した症例は42.9%と高率であったが、これらの症例は重点医療機関に入

Fig. 1 Patient triage by severity in Kanagawa model

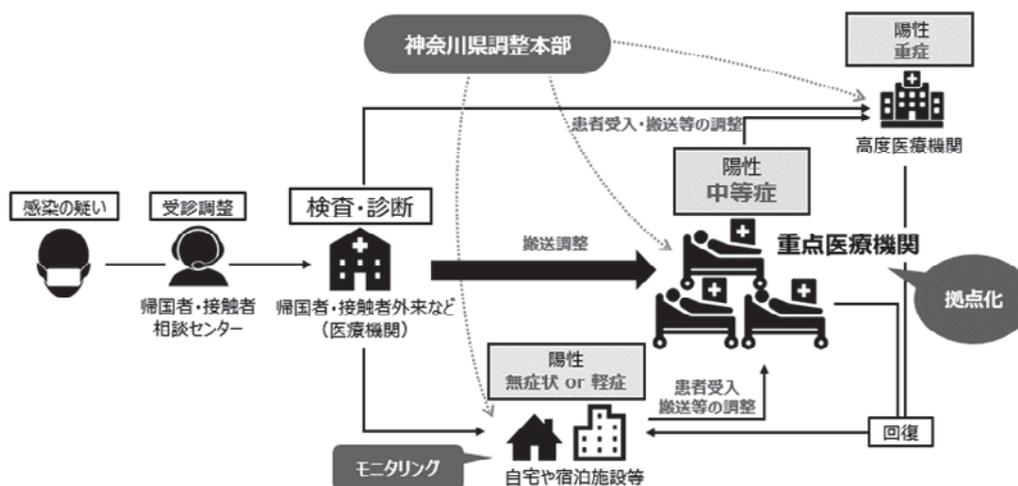


Table 3 Medical systems based on the number of severely ill and moderately ill patients in each phase

	Phase 0	Phase 1 (transitional phase)	Phase 2 (epidemic phase)
Number of severely ill patients	up to 20	20-100	100-300
Number of moderately ill patients	up to 100	100-500	500-2,500
Medical systems for COVID-19	Medical institutions designated for infectious diseases	Advanced medical institutions Priority medical institutions (Home/accommodation facilities)	Advanced medical institutions Priority medical institutions Home/accommodation facilities
Othre medical systems	Continue normal medical care	Restrict some medical care	Expand some medical restrictions

院しているの、迅速かつ適切な評価、医療介入ができる環境にある。

2020年5月12日現在、神奈川県患者数は中等症111名、重症34名が入院中である¹³⁾。神奈川モデルにおけるフェーズ1の移行期に該当するが、予測された患者数の範囲で推移しており、医療体制維持につながっている。神奈川モデルにおける患者搬送先を決めるための重症度分類は妥当であることが示唆された。

ただし、中等症患者は重点医療機関、重症患者は高度急性期病院に入院することになっており、中等症患者の約半数が経過中に重症化していることは看過できない。特に下痢を呈する中等症患者は重症化する可能性があり、発症から平均13.2日目に中等症から重症に悪化していることから、発症後2~3週間は呼吸状態の急激な悪化に注意が必要である。これら中等症患者であっても重症化リスクを考慮した細分類を追加することで、より神奈川モデルのふり分けの精度が向上すると思われる。

本研究の限界として、単施設での研究であることがある。神奈川モデル全体の評価を行うには、多施設で症例数を蓄積する必要がある。また、短期的な評価だけでなく、神奈川モデルの包括的な妥当性を評価する

ためには最終的な臨床予後との相関や、平時の医療提供体制が維持できたかなどを評価する必要がある。より長期的かつ多角的な解析が望まれる。

結 論

COVID-19 感染症患者の急激な増加に対して医療崩壊を回避すべく構築した神奈川モデルにおける患者搬送先を決める重症度分類は、その後の臨床経過を踏まえ、妥当な分類であることが示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) World Health Organization : Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2020 [Internet]. Available from : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>.
- 2) World Health Organization : Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 2020 [Internet]. Available from : https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200418-sitrep-89-covid-19.pdf?sfvrsn=3643dd38_2.
- 3) 神奈川県：新型コロナウイルス感染症の拡大を見据えた現場起点の医療体制「神奈川モデル」[Internet]. [cited 25 May 2020]; Available from :

- <https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/bukanshi/protect.html>.
- 4) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* : Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (18) : 1708–20.
 - 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 doi : 10.1001/jama.2020.1585 [Epub ahead of print].
 - 6) 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.
 - 7) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* : Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 ; 395 : 507–13.
 - 8) Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, *et al.* : Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020 ; 9 : 469–73.
 - 9) Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, *et al.* : Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea : the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 ; 35 : e79.
 - 10) Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, *et al.* : Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China : retrospective case series. *BMJ.* 2020 ; 368 : m606 doi : 10.1136/bmj.m606.
 - 11) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, *et al.* : First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 929–36.
 - 12) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G : Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 ; /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml doi : 10.1515/cclm-2020-0369 [Online ahead of print].
 - 13) 神奈川県 : 県内の最新感染動向 2020 [Internet]. Available from : <https://www.pref.kanagawa.jp/osirase/1369/>.

Clinical Study of 45 Cases of COVID-19 and a Consideration of Severity Classification by the Kanagawa Model

Hiroyuki SHIMIZU¹⁾, Yu IKEDA²⁾, Tomoko IMAI³⁾, Tomoyuki OSUMI⁴⁾, Kento KASAI⁵⁾, Hiroki WATANABE⁶⁾, Makoto MASUDA⁶⁾, Tomohiko TAKASAKI⁷⁾, Osamu AKASAKA²⁾, Masanori NISHIKAWA⁶⁾, Hideaki ANAN²⁾ & Yasuo TOKITA⁸⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, ²⁾Emergency Medical Center, ³⁾Department of Clinical Laboratory,

⁴⁾Department of Pharmacy, ⁵⁾Children's Medical Center and ⁶⁾Department of Respiratory Medicine, Fujisawa City Hospital, Japan, ⁷⁾Kanagawa Prefectural Institute of Public Health,

⁸⁾Department of Nephrology, Fujisawa City Hospital, Japan

The outbreak of the novel coronavirus infection in Wuhan City, Hubei Province, China, in December 2019, has spread rapidly around the world, and the number of cases with no apparent route of transmission (cases of community transmission) is increasing in Japan. We have encountered 45 cases of COVID-19 infection, including 33 male and 12 female patients. The average age of the patients was 50.6 years. The symptoms were fever in 39 (86.7%) cases, cough in 33 (73.3%) cases, malaise in 24 (53.3%) cases, and diarrhea in 5 (11.1%) cases. In addition, according to the Kanagawa-model severity classification constructed by Kanagawa Prefecture to avoid collapse of the medical infrastructure caused by a sudden increase in patients, 30 cases were classified as having mild disease, 14 as having moderately severe disease, and 1 as having severe disease. Of the 30 patients with mild disease, 1 (3.3%) showed deterioration to moderately severe disease during the clinical course, and of the 14 patients with moderately severe disease, 6 (42.9%) showed deterioration to severe disease. The findings in respect of the subsequent clinical course of the patients suggest that the Kanagawa-model severity classification is a reasonable classification for satisfactory triage of patients.