

新型コロナウイルス陽性患者の臨床経過 自験6例の肺炎像の有無とPCR陰性化時期について

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学総合診療内科, ²⁾ 同 感染症学, ³⁾ 同 救命救急医学

土田 知也¹⁾ 山崎 行敬²⁾ 國島 広之²⁾
廣瀬 雅宣¹⁾ 藤谷 茂樹³⁾ 松田 隆秀¹⁾

(令和2年4月17日受付)

(令和2年5月19日受理)

Key words: COVID-19, RT-PCR, clinical course, PCR negative

要 旨

新型コロナウイルス陽性患者は、2020年4月5日現在、無症状や軽症者では自宅待機も可能な指針が出されているものの、多くの患者が入院管理対象となっている。我々は、ダイヤモンド・プリンセス号からの新型コロナウイルス陽性患者を受け入れた。軽症の6例に注目し、入院時のCT結果、臨床経過、血液検査、rRT-PCR検査の陰性化までの期間、入院期間について評価を行ったため報告する。

[感染症誌 94:514~519, 2020]

序 文

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(COVID-19)感染症¹⁾は世界中に拡散し、日本でも感染者数は増加の一途をたどり²⁾、感染様式を含めた調査が進められている。日本政府は2020年2月1日にCOVID-19を指定感染症とした。疑似症患者も含めて、原則、感染症指定医療機関における感染症病床に入院、もしくは緊急その他やむを得ない場合につき、感染症指定医療機関における感染症病床以外に入院させること、又は感染症指定医療機関以外の医療機関に入院させることが必要である³⁾。4月5日現在、軽症者は宿泊療養や自宅待機も可能な方針が提示されたものの、患者数の増加により、今後は指定医療機関での許容数を超えることも予測される。

新型コロナウイルス感染者の退院基準は有症状では37.5℃以上の発熱が24時間なく呼吸器症状が改善傾向を示した状況から、無症状病原体保有者においてはウイルス陽性の確認からそれぞれ24時間後に核酸増幅検査(real-time reverse transcription polymerase chain reaction:rRT-PCR)⁴⁾にて陰性が確認され、さらに24時間以後に再度陰性が確認された場合とされている⁵⁾。

クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号(以下クルーズ船)からは多数のrRT-PCR検査による新型コロナウイルス陽性者が全国の医療機関へ入院となった。クルーズ船からの陽性者とその濃厚接触者を含め3,711人に検査が行われ、陽性者712人うち331人は無症状病原体保有者であった²⁾。当院では、クルーズ船からの新型コロナウイルス陽性者を受け入れ、入院加療を行った。入院時、全例に胸部CT検査を実施し、バイタルサインおよび血液検査、上記退院基準での入院期間、肺炎像の有無とrRT-PCR検査の陽性持続期間の評価を行ったので報告する。

対象と方法

対象は当院において2020年2月18日から3月4日までに新型コロナウイルスrRT-PCR検査陽性となり入院となった患者6名とした。年齢、性別、症状発症日、入院時のCT所見、バイタルサイン、血液検査データ、rRT-PCR検査日と結果(入院後も陽性が継続している場合はウイルス定量も含む)、症状の発症から軽快までの経過について評価した。rRT-PCR検査の検体採取は、筆頭著者と、第2著者が手技を統一して行った。rRT-PCRの提出検体は、2月21日から2月26日までの検査は咽頭ぬぐい液、2月27日以降は鼻咽頭ぬぐい液とした。当院では、4月2日以前の厚生労働省からの退院基準に合わせて、入院時に肺炎像のない無症状者には入院48時間後にrRT-PCR検査を

別刷請求先:(〒216-8511)川崎市宮前区菅生2-16-1

聖マリアンナ医科大学総合診療内科

土田 知也

Table 1 Vital signs and laboratory findings on admission

		All patients (N = 6)
Age, median (range)	y	34.8 (31-38)
Vital signs on admission, median (range)		
Systolic blood Pressure	mmHg	119.5 (108-158)
Diastolic blood Pressure	mmHg	84.7 (75-107)
Heart rate	/min	95.8 (55-121)
Respiratory rate	/min	14.5 (12-17)
Temperature	°C	36.5 (35.8-37)
SPO ₂	%	97.5 (96-99)
Blood test results on admission, median (range)		
WBC	/μL	6,016.7 (4,000-8,000)
neutro	/μL	3,634.8 (2,200-5,904)
lympho	/μL	1,532.5 (1,144-1,975)
Hb	g/dL	15.8 (13.6-17.3)
Plat	× 10 ³ /μL	246.7 (190-289)
Alb	g/dL	4.7 (4.2-5.4)
T.Bil	mg/dL	0.43 (0.3-0.7)
AST	U/L	35 (22-54)
ALT	U/L	51.2 (31-104)
LDH	U/L	205.8 (139-246)
ALP	U/L	186.8 (135-233)
γGTP	U/L	57.2 (28-76)
BUN	mg/dL	12.3 (9.7-17)
Cr	mg/dL	0.81 (0.67-0.95)
Na	mEq/L	140 (137-142)
K	mEq/L	4.2 (4-4.7)
Cl	mEq/L	100.8 (99-103)
Ca	mEq/dL	9.5 (9.2-10.5)
CRP	mg/dL	0.17 (0.03-0.49)
PCT	ng/dL	0.05 (0.03-0.09)
Period until two consecutive negative results of PCR and length of hospital stay, median (range)		
Period until two consecutive negative results of PCR	day	13.8 (12-16)
length of hospital stay	day	12.5 (11-14)

行った。また、入院時に肺浸潤影がある患者については、rRT-PCRの再検査開始基準はなく、一般的な肺炎治療期間を考慮して入院8日目に初回のrRT-PCR検査を行う方針とした。本症例の発表に関して、各個人より研究発表に関する同意を書面で得ている。

成績

入院患者は全員がクルーズ船の南アジア地域出身の男性クルーであり、平均年齢は34.8歳であった。3名がレストランウエイターをしており、3名がハウスキーパーであった。入院時に全員に胸部CTを施行しており、Case 1~3はCOVID-19に伴う肺炎像を認めていた。入院時のバイタルサイン、血液検査、rRT-PCR陽性から退院基準である2回陰性までの期間、入院期間を平均(最小~最大)値でTable 1に示す。また、Case 1~6の臨床症状、rRT-PCR陽性と陰性の検査結果、退院までの経過をFig. 1に示す。

【Case 1】

38歳。来院5日前に発熱、来院3日前にrRT-PCR

検査用検体を提出。その後解熱したがrRT-PCR検査陽性となり当院搬送となった。入院時に症状はないものの、胸部CT像にて右下葉にスリガラス陰影を認め(Fig. 2a)、COVID-19による肺炎の診断となった。入院時に各種培養を採取し、azithromycin (AZM) 500 mg/日、ceftriaxone (CTRX) 2g/日の投与を開始した。その間に発熱や呼吸器症状の出現は認めなかった。第8病日の胸部CTでは肺炎像は改善していた(Fig. 2b)。第8および9病日のrRT-PCR検査にて陰性を確認し、第11病日退院となった。

【Case 2】

36歳。来院3日前に発熱、同日のrRT-PCR検査が陽性となり、当院へ搬送となった。来院前日より下痢が出現していた。来院時の胸部CTで左胸膜下にわずかな濃度上昇を認め(Fig. 3a)、COVID-19による肺炎の診断となった。下痢に関してはCOVID-19関連の下痢を疑った。入院時に各種培養を採取、AZM 500 mg/日、CTRX 2g/日の投与を開始、耐性乳酸菌18g/

Fig. 1
Time course of symptoms, hospital admission, and discharge of patients infected with SARS-COV2.

Case	age	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Period until two consecutive negative results of PCR	Length of hospital stay		
1	38			⊕										⊖	⊖								12	11	
2	36	⊕										⊖	⊖											12	11
3	33	⊕											⊖											12	11
4	34				⊕																			16	14
5	31	⊕											⊕ ₅₀₀											16	14
6	37		⊕																					15	14

hospitalization

discharge

fever

upper respiratory symptom

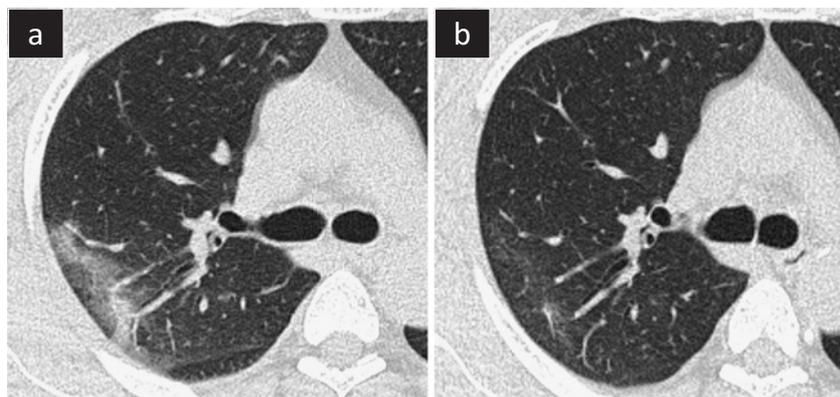
diarrhea

⊕ RT-PCR positive+virus copy/5 μg

⊖ RT-PCR negative

Fig. 2 CT image change of case1

a: A 38-year-old man on day 5 after symptom onset: Irregular ground-glass opacities with contractile changes in the dorsal pleura of the right upper lobe are seen.
 b: Hospital day 8: Improvement of the changes in the right upper lobe.



日の内服を併用した。入院後は37℃前半の微熱が数日続くも、その後は呼吸器症状なく軽快。下痢も数日で改善した。第8病日の胸部CTでは肺炎像は改善していた (Fig. 3b)。第8および9病日に実施した rRT-PCR 検査の陰性を確認し、第11病日退院となった。

【Case 3】

33歳。来院2日前に発熱、咳嗽を認めるようになった。同日に施行した rRT-PCR 検査が陽性となり、当院搬送となった。入院時は、軽度の咳嗽を認めるのみであったが、胸部CTにて両側胸膜に沿ったスリガラス陰影を認めた (Fig. 4a)。各種培養を採取、AZM 500 mg/日、CTRX 2g/日の投与を開始した。入院後症状を認めず、第8病日のCTでは肺炎像は改善していた (Fig. 4b)。第8病日、第10病日に実施した rRT-PCR 検査が陰性となり、第11病日に退院となった。

【Case 4】

34歳。来院6日前に発熱があったが自然軽快。来院3日前に実施した rRT-PCR 検査が陽性となり、当

院搬送となった。入院時のCTでは肺野に異常影は認めず、入院後も症状はなく経過していた。第4病日に実施した rRT-PCR 検査は陽性であった。第8病日も陽性、第9病日は陰性であった。しかし、第10病日は再び陽性となった。第12および13病日には陰性となり、第14病日に退院となった。

【Case 5】

31歳。来院3日前に症状はないものの、同日の rRT-PCR 検査が陽性となり当院搬送となった。入院時のCTでは肺野に異常影は認めなかった。入院後も症状なく経過していた。第4病日実施の rRT-PCR 検査は陽性であった。第8病日には陰性化した。第9病日は再び陽性となった。第12および13病日には陰性となり、第14病日に退院となった。

【Case 6】

37歳。来院3日前に37.5℃の発熱あり、来院2日前の実施の rRT-PCR 検査が陽性となり、当院搬送となった。入院後は軽度の咳嗽と喀痰を認め、デキスト

Fig. 3 CT image change of case2

- a: A 36-year-old man on day 3 after symptom onset: Mottled ground-glass opacities under the lateral pleura of the left upper lobe.
b: Hospital day 8: Improvement of the changes in the left upper lobe.

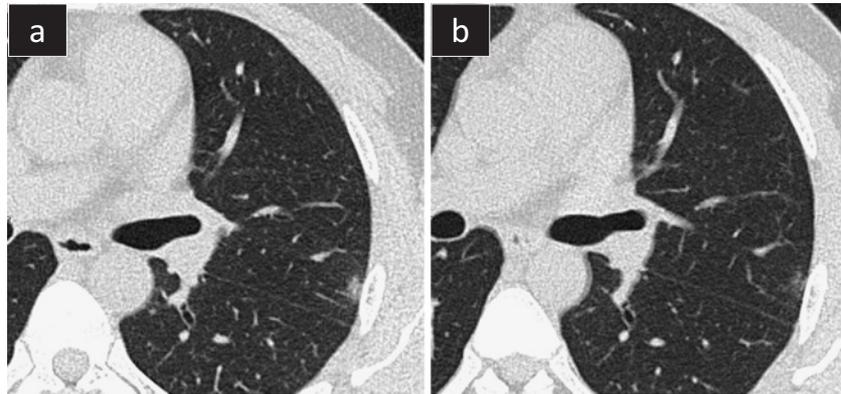
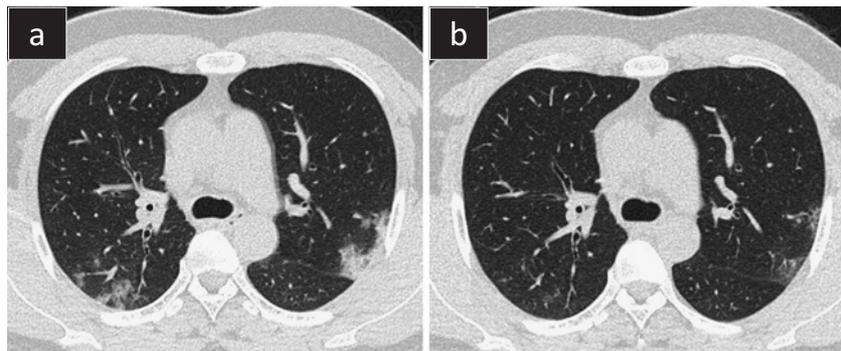


Fig. 4 CT image change of case3

- a: A 36-year-old man on day 2 after symptom onset: Irregularly scattered areas of high attenuation and ground-glass opacities scattered in the posterior parts of the upper lobes of both lungs.
b: Hospital day 8: Improvement of the bilateral upper lobe changes.



ロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠 90mg/日、カルボシステイン 1,500mg/日を開始とした。第 9 病日には咳嗽喀痰は消失した。第 6, 7 病日実施の rRT-PCR 検査は陽性であった。第 8 病日の rRT-PCR 検査は陰性であったが、第 10 病日は再び陽性であった。第 12 および 13 病日に陰性を確認し、第 14 病日に退院となった。

以上、クルーズ船に勤務していた rRT-PCR 検査にて新型コロナウイルスが陽性であった 6 例の経過について報告した。肺炎像を認めた 3 例 (Case 1~3) における rRT-PCR 検査の陰性化までの期間は 12 日、入院期間は 11 日であった。また、肺炎像を認めない 3 例 (Case 4~6) の陰性化までの期間は 15~16 日、入院期間は 14 日であった。

考 察

当院に入院した 6 例の症例について、観察評価を

行った。症例数は少ないが、肺炎像を認めた症例では肺炎像を認めない症例より rRT-PCR 検査の陰性化までの期間が短い傾向が示唆された。

Zhao らは COVID-19 罹患後の免疫反応について報告している。全抗体 (Ab)、IgM、IgG の変化は、Ab、IgM、IgG の順に連続して現れ、それぞれ中央値は 11、12、14 日であった。抗体は、発症後 15 日目から Ab、IgM、IgG でそれぞれ 100.0%、94.3%、79.8% に急速に増加し、RNA の陽性率は、15 日から 39 日の間に 45.5% に減少した。また、Ab の力価が高いほど、臨床分類の悪化と関連していた⁶⁾。MERS やインフルエンザウイルスでは、軽症例の方が、抗体反応が早く、重症例ではその反応が遅れていた^{7,8)}。一方、SARS では、抗体レベルは重症度と正の相関があり、軽症の感染者の一部では、検出可能な中和抗体反応が発現せず無症候や軽症例では反応が弱いもしくはセロコンバー

ジョンを示さなかった。それにより無症候性の SARS 感染者は粘膜上皮のコロニー形成を起こしやすい傾向にあった⁹⁾。SARS-CoV2 は同じコロナウイルスでも MERS に比べて、SARS と遺伝子構造が類似しており¹⁰⁾、Zhao ら報告のように、重症例では抗体反応が早期に強く生じ、無症候や軽症例においては、抗体反応が乏しい可能性がある。重症化する COVID-19 による肺炎では、免疫応答が反応し、抗体の産生が急激になされたとしても、ウイルス量が多く、rRT-PCR 検査陽性が持続することは予測される。一方、免疫反応が十分にあり自然に改善する過程をたどる患者の場合は、肺浸潤を来すほどのウイルス侵襲により、抗体産生がより活性化され、ウイルス排除の期間が短縮されたものと推察される。藤田医科大学岡崎医療センターより、無症状病原体保有者 90 名の PCR 陰性化までの期間が報告された。中央値で 9 日、90 名中 11 名では 2 回連続陰性確認までに 15 日以上を要しており、PCR 検査陰性化遅延の要因に関しては現在検討されている¹¹⁾。同論文では、PCR 検査陽性者の CT 施行の有無は不明であるが、自験 6 例からは、肺炎像を認めない患者ではウイルス陰性化が遅延する傾向が示唆され、これら二つの事象は関連していた可能性がある。

本研究は 1 施設による調査であり、症例数が少なく外国人の 30 代の男性のみであり、統計学的な評価はできていない。また、新型コロナウイルスに対する抗体が測定できず、陰性化までの期間の違いに関しては過去の論文からの推測である。今後は症例数を増やし、抗体値も含め重症度と、ウイルス陰性化までの評価を行う必要がある。

結 語

新型コロナウイルス陽性患者 6 例の経過を報告した。新型コロナウイルスの無症候病原体保有者もしくは軽症例は肺炎像の有無が、rRT-PCR 陰性化までの期間に影響を与えた可能性がある。

謝辞：本稿執筆に際し、聖マリアンナ医科大学放射線科の小野貴史先生、松下彰一郎先生にご助言を頂きました。ここに感謝の意を表します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) World Health Organization : Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-1 [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2020 Mar. 10]; Available from : <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>.

- 2) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の現在の状況について [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Mar. 30]; Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/houdou_list_202003.html.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課：新型コロナウイルス感染症患者等の入院病床の確保について [Internet]. 2020 Feb 9 [cited 2020 Mar. 16]; Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000593853.pdf>.
- 4) Emery SL, Erdman DD, Bowen MD, Newton BR, Winchell JM, Meyer RF, *et al.* : Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Assay for SARS-associated Coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004 ; 10 (2) : 311-6.
- 5) 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扱いについて（一部改正） [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2020 Apr. 5]; Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000618523.pdf>.
- 6) Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, *et al.* : Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28 ; ciaa344 doi : 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print].
- 7) Park WB, Perera RAPM, Choe PG, Lau EHY, Choi SJ, Chun JY, *et al.* : Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2015 ; 21 (12) : 2186-9.
- 8) Zhang A, Huang Y, Tian D, Lau EH, Wan Y, Liu X, *et al.* : Kinetics of serological responses in influenza A(H7N9)-infected patients correlate with clinical outcome in China. *Euro Surveill.* 2013 ; 18 (50) : 20657.
- 9) Ho MS, Chen WJ, Chen HY, Lin SF, Wang MC, Di J, *et al.* : Neutralizing Antibody Response and SARS Severity. *Emerg Infect Dis.* 2005 ; 11 (11) : 1730-7.
- 10) Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu, *et al.* : Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 ; 395 : 565-74.
- 11) 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 無症候病原体保有者の PCR 陰性化状況。日本感染症学会 [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Mar. 20]; Available from : http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topic/s/2019ncov/covid19_casereport_200313.pdf.

Clinical Course of Patients with a Positive Test Result for SARS-CoV-2 :
Presence or Absence of Pneumonia and the Time until a Negative Result of PCR in 6 Cases

Tomoya TSUCHIDA¹⁾, Yukitaka YAMASAKI²⁾, Hiroyuki KUNISHIMA²⁾,
Masanori HIROSE¹⁾, Shigeki FUJITANI³⁾ & Takahide MATSUDA¹⁾

¹⁾Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, ²⁾Department of Infectious Diseases and ³⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, St. Marianna University School of Medicine

On April 5, 2020, guidelines for COVID-19 were issued that allowed asymptomatic carriers and mildly ill persons to remain at home. However, due to the unexpected increase in the number of symptomatic patients, many patients are now hospitalized. We accepted COVID-19 patients from the cruise ship, *Diamond Princess*. We focused on 6 cases with mild symptoms and evaluated the results of chest computed tomography (CT) and blood tests, the clinical course, the period until two consecutive negative test results of RT-PCR, and the length of hospitalization in these patients.