

症 例

長期 PCR 陽性持続する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）2 例における SARS-CoV-2 PCR 反応の解析

1)横浜市立大学附属病院感染制御部 2)横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科
3)横浜市立大学医学部呼吸器病学教室 4)横浜市立大学医学部救急医学教室 5)横浜市衛生研究所
加藤 英明 1,2) 佐野加代子 1) 渡邊 弘樹 3) 酒井 和也 4)
宇宿 秀三 5) 田中 伸子 5) 中島 秀明 2)

Key word: 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）、polymerase chain reaction PCR、ダイヤモンドプリンセス号

緒 言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は咽頭、鼻腔、喀痰等からの PCR 検査による新型コロナウイルス（SARS-CoV-2, 2019-nCoV）の検出が標準的な診断法である。COVID-19 は指定感染症のため感染者は入院勧告される。退院の基準としては症状がない状態が 24 時間持続してから 48 時間以降の時点、更に 12 時間あけた時点での 2 回の PCR 検査の陰性確認が設定されている（2月 18 日。健感発 0218 第 3 号）。しかし、時として PCR 検査が長期間陰性化しない症例が経験され、対応に難渋することが経験される。我々は比較的軽症であったが、PCR 検査が長期陽性持続した症例を経験したので報告する。

症 例

【症例 1】

60 代の男性。大型客船の乗客。入院 4 日前より発熱、咳嗽が出現し、船内で PCR 検査が行われた。PCR 検査陽性だったため経過観察目的に当院に入院した（day 1）。糖尿病を指摘され食事療法を行っている。入院時のバイタルサインは意識清明、体温 37.6℃、脈拍数 92 回、血圧 165/87mmHg、呼吸数 24 回。SpO₂ 96%（室内気）であった。両側肺野に coarse crackle を聴取し、胸部 CT では両側肺野にすりガラス状陰影を認めた（Fig. 1）。入院時の検査所見を Table 1 に示す。インフルエンザ迅速検査は陰性であった。セフトリアキソン、アジスロマイシンの投与と、酸素投与を行った。Day 7 には解熱、Day 11 には咳症状もほぼ消失、酸素投与も終了。退院に向けて PCR 検査を行った。

Fig 1. 胸部 CT 像(症例 1)

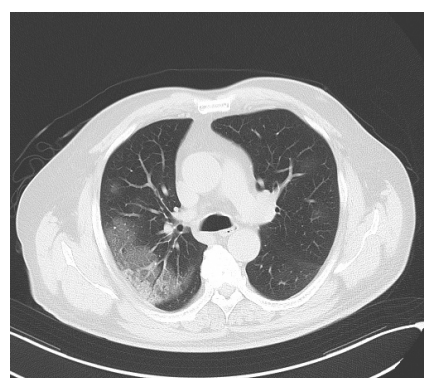


Table 1 症例 1 入院時検査所見

血算	生化学		動脈血液ガス			
WBC	5.2	10 ³ /μL	TP	7.3 g/dL	pH	7.418
Neu	69.2	%	Alb	3.7 g/dL	pCO ₂	34.6 mmHg
Lym	20.5	%	LDH	229 U/L	pO ₂	79.9 mmHg
Hb	14.0	g/dL	AST	29 U/L	HCO ₃ ⁻	21.9 mmol/L
Hct	42.3	%	ALT	22 U/L	Lactate	1.2 mmol/L
Plt	179	10 ³ /μL	BUN	11 mg/dL		
			Cr	0.88 mg/dL		
			CRP	3.69 mg/dL		

【症例 2】

30 代男性。大型客船船内にいた 2 月上旬より発熱、咳嗽を自覚していた。入院 4 日前から呼吸困難が出現。精査・加療目的に当院へ入院した（day 1）。喘息の既往があるが、現在は吸入療法をしていない。入院時のバイタルサインは意識清明、体温 37.3℃、脈拍数 86 回、血圧 143/92mmHg、呼吸数 21 回。SpO₂ 95%（室内気）であった。胸部レントゲンでは両側肺野にすりガラス状陰影を認めた（Fig.2）。入院時検査所見を Table 2 に示す。インフルエンザ迅速検査は陰性であった。セフトリアキソン、アジスロマイシンの投与を行い day 9 には解熱が得られた。経過中酸

素投与は不要で全身状態は安定していたため、退院を検討し PCR 検査を行った。

図 2. 胸部 CT 像 (症例 2)

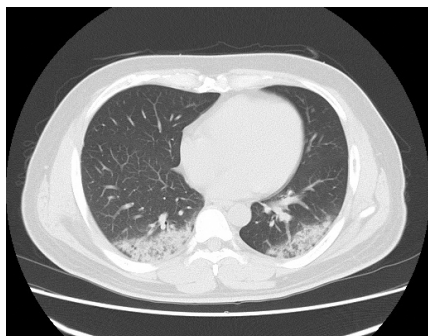


Table 2 症例 2 入院時検査所見

血算		生化学	
WBC	4.6 $10^3/\mu\text{L}$	TP	7.0 g/dL
Neu	55.1 %	Alb	3.6 g/dL
Lym	31.0 %	LDH	282 U/L
Hb	14.7 %	AST	31 U/L
Hct	44.8 %	ALT	43 U/L
Plt	235 $10^3/\mu\text{L}$	BUN	7 mg/dL
		Cr	1.04 mg/dL
		CRP	1.40 mg/dL

方 法

【検体採取・輸送方法】2019-nCoV (新型コロナウイルス) 感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアルに従い下気道検体由来 (喀痰もしくは気管吸引痰)・咽頭拭い液・鼻咽頭拭い液を検体とし担当医師が採取を行った。また、下気道由来検体はスクリューキャップ付きのプラスチック容器に採取し、咽頭拭い液・鼻咽頭拭い液は FLOQSwab を用いて拭い、3mL の Universal Transport Medium (UTM) (コパンジャパン株式会社) に採取した。これらの検体はカテゴリー B の容器を用いて三重梱包を行い、横浜市衛生研究所へ輸送を行った。

【PCR 検査】

国立感染症研究所の病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver2.7 及び Ver2.8 に準じて実施した。

採取された検体は 1 検体 2 ウェル用いてリアルタイム RT-PCR を行った。ウイルス量既知のスタンダードを用いて検量線を作成し、Ct 値からウェル内のウイルス量を求めた。

結 果

症例 1 は day 9, 13, 15, 19, 21, 23, 26, 28, 30 に、症例 2 は day 11, 15, 17, 19, 22, 24, 25 に PCR 検査を行った。得られた Ct 値と、そこから計算されたウェルあたりのウイルス量を Table 3 に示した。

症例 1 では day 13 から day 21 まで高い量のウイルス遺伝子が検出された。Day 15, 19 では、鼻咽頭ぬぐいと喀痰で検出ウイルス量に大きな差があり、この期間に、ウイルス量の多い検体が鼻咽頭ぬぐいから喀痰へと逆転した。day 23 ではウイルス量の急速な減少がみられたが、喀痰では少量ながらウイルス遺伝子陽性が続いた。

症例 2 は、症例 1 と比較するとウェルあたりのウイルス量は少なかった。day 11 で比較的多いウイルス量が得られた鼻咽頭ぬぐいだったが day 13 には急速に検出されないレベルとなった。一方、喀痰のウイルス量は day 11 で比較的多く day 13 で急減したが、その後長期間、低レベルの検出が継続した。また、day 24 には一旦、不検出となったが、day 25 には再び検出された。

考 察

状態は安定しているにも関わらず長期 PCR 検査陽性の 2 例を経験した。症例 1、症例 2 ともに入院日からそれぞれ 23 日、25 日後の現時点まで PCR 陽性が持続している。2 例とも経過とともにウイルス量が減少し、ごく少ないレベルでの検出が続いていると考えられる。鼻腔、喀痰検体を用いた PCR の結果の解釈には注意が必要である。血清の PCR 検査 (例えば血清の HIV ウイルス定量) とは異なり、鼻咽頭腔、咽頭のスワブをウイルス保存液に抽出して PCR 検体とする。スワブ検体の採取方法、拭い取り方によって大きくウイルス量が異なる可能性がある。これが、同一症例でもウイルス量が大きく変動している理由と考えられる。検体の元々の拭い液の量、喀痰量は一定では無いことから、copy/mL というような絶対的な単位でのウイルス量評価はできないことにも注意が必要である (算出されているウイルス量は、あくまで、検査反応の 1 ウェル [検査用のプレートの 1 つの穴] 中の量の概数である)。しかしながら、2 症例とも治療経過中にウイルス量が増加し、症状改善に遅れてウ

ウイルス量が減少した。症状消失後もウイルス量は検出限界前後まで減少しながらも、比較的長期にウイルスが保持され、遺伝子が検出され続けることが示された¹⁾。また症例 2 は、症例 1 と比較して症状は軽度でウイルス量も少なく、臨床症状とウイルス量の間に関連がある可能性が示唆される。横浜市衛生研究所では国立感染症研究所の検査マニュアルに従い、45 サイクルの PCR 反応で増幅が認められない場合を陰性 (ND) と判定しており、当該 2 症例では、本稿作成時点で未だ、厚生労働省の示す退院基準をクリアしていない。

退院基準としては、症状消失後 2 回の PCR 検査陰性が求められているが²⁾、軽症かつウイルス量が少ないレベルで推移した症例 2 のようなケースで、どこまで陰性確認に用いるかは今後の課題である。高齢や基礎疾患等の免疫低下要因がある場合はウイルス陰性化まで長期間を要することも想定しうる。陰性確認のスペンが症状消失から、或いは前回陽性から「48 時間」が適切かどうか、また、少量のウイルス検出をどこまで入院継続の判断として採用するかどうかについては今後の検討課題であると思われた。

Table 3. PCR 検査の推移と、その際の末梢血検査値。

症例 1 (入院日 day 1、解熱 day 7、気道症状消失 day 11)

採取日時	Day 9 2/21		Day 13		Day 15		Day 19		Day 21		Day 23		Day 26		Day 28		Day 30 3/13	
	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well
咽頭ぬぐい	ND	ND																
鼻腔ぬぐい			27	20,000	26	15,000	34	72	27	13,000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
喀痰	36	33	29	7,000	32	300	26	29,000	26	18,000	34	77	37	8.5	34	120	36	140
LDH (U/mL)	257		261		237						236							
CRP (mg/dL)	5.00		0.64		0.27						0.16							
WBC (μL)	4,500		4,700		4,400						4,200							
Neu (%)	52		55		40						50							
Lym (%)	26		32		44.5						30.8							

Abbreviation: ND, not detected; Neu, neutrophil; Lym, lymphocyte.

症例 2 (入院日 day 1、解熱 day 9)

採取日時	Day 11 2/27		Day 15		Day 17		Day 19		Day 22		Day 24		Day 25 3/12	
	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	Ct 値	量 /well	平均	量 /well	平均	量 /well
鼻腔ぬぐい	25	18,000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
喀痰	26	9,200	35	25	35	27	34	76	37	10	ND	ND	36	39
LDH (U/mL)	255		215				187		168					
CRP (mg/dL)	0.58		0.16				0.10		0.11					
WBC (μL)	4,500		5,400				5,200		5,700					
Neu (%)	60.5		57.4				56.8		51.1					
Lym (%)	23.9		28.1				30.1		34.1					

Abbreviation: ND, not detected; Neu, neutrophil; Lym, lymphocyte.

文 献

1) Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001737

2) 厚生労働省 「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)」 (令和 2 年 2 月 6 日 健感発 0 2 0 6 第 1 号)

2020 年 3 月 16 日公開