

症 例

複数回の PCR 検査で陰性であった COVID-19 肺炎の濃厚接触者と同居の 83 歳女性と
当院の治療プロトコルに関して

1)堺市立総合医療センター感染症内科 2)同 総合内科 3)同 集中治療科 4)同 呼吸器内科
小川 吉彦 1)2) 吉原 真吾 1) 長田 俊彦 3)
秋山 太助 3) 熊澤 淳史 3) 河野 通彦 3)
小島 久和 3) 西田 幸司 4) 郷間 徹 4)

Key word:PCR, クロロキン, 下気道検体

要 旨

症例は ADL の完全自立されていた 83 歳女性である。同患者は COVID-19 肺炎の発生した職場に勤務する次女と同居していた。次女に対しては複数回 SARS-CoV-2 の PCR 検査が施行され陰性であったが、接触を中断した。その後患者は発熱を認めたため、渡航者発熱者外来を受診し、PCR 検査を施行したものの結果は陰性であった。その後抗菌薬投与が行われ解熱するも、呼吸困難が出現したために再度渡航者発熱者外来を受診した。酸素需要量が多く、CT 上びまん性のすりガラス陰影を認め、PCR 再検査の結果を待たず当院に搬送された。COVID-19 肺炎を疑っていたため、推奨されている予防策を講じた上で挿管管理とした。搬送前の鼻腔スワブの PCR の結果は陰性であったが、当院でも再再度実施した。鼻腔スワブの PCR は 3 度陰性であったものの、下気道吸引検体の PCR は陽性であった。濃厚接触者である次女は、発症時までしか同居しておらず、更に PCR を複数回施行して陰性であったものの、感染源となったと考えられる。また、疑わしい症例では複数回の PCR 検査や下気道検体での検査が重要であると考えられた。

症 例

【症例】83 歳女性
【主訴】呼吸困難
【既往歴】既往歴 高血圧症
【アレルギー歴】なし
【喫煙歴】なし
【現病歴】症例は元々の ADL は完全自立されていた 83 歳女性。X 日に神戸市内の COVID-19 肺炎患者が報告された保育施設で勤務していた次女と同居されていた。次女は濃厚接触者として報告後 X+1 日に体調不良を訴え入院。X+1 日、X+3 日と複数回の咽頭スワブ検査をされたものの、SARS-CoV-2 の PCR 検査結果は陰性であった。また X+1 日より長女が同居することとなり、次女は退院後そのまま別宅へと移動した。X+3 日に患者は 38.2℃までの発熱を認め、X+7 日に近くの渡航者発熱者外来を受診し SARS-CoV-2 の PCR 検査を行ったところ陰性であった。そのため X+8 日にかかりつけ医を受診し、キノロン系抗菌薬や総合感冒薬が処方された。同日以降、発熱は認めなかったものの、咳嗽と軟便が出現した。X+15 日に軽

度の譫妄が出現し、抗菌薬を残し投薬を中止した。その後譫妄は改善したが、X+18 日目に呼吸困難を認めるようになり、かかりつけの指示で、再度近くの渡航者発熱者外来を受診し、鼻腔の PCR 検査が提出された。胸部 CT では両側びまん性に広がるすりガラス陰影を認めた。O₂ 10L リザーバーマスクで SpO₂ 90% 程度であり、集中治療管理が必要であると判断され、PCR 検査結果を待たずに当院救急搬送となった。

【入院時現症】意識 JCS E3V5M6、心拍数 70/min 洞調律、血圧 140/80mmHg、体温 36.2℃、SpO₂ 91% リザーバーマスク 15L/分

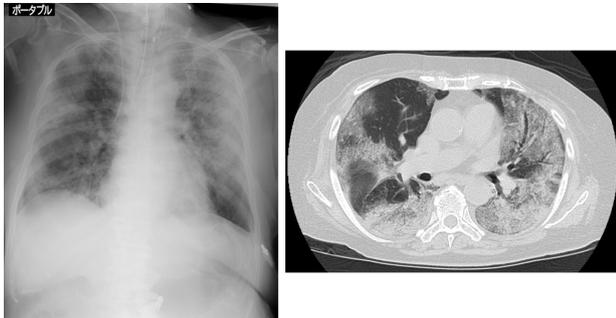
【検査結果】table1. に示す。インフルエンザ迅速検査陰性、尿中肺炎球菌抗原陰性、尿中レジオネラ抗原陰性、マイコプラズマ抗原検査陰性

【画像検査】Fig.1. 前医で撮影。びまん性にすりガラス陰影を呈している。腹部には異常所見は認められず

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	12,990 / μ L	BUN	31.5 mg/dL
neut	93 %	Cre	1.01 mg/dL
eos	0.2 %	Na	145 mEq/L
lym	4.4 %	K	4.3 mEq/L
bas	0.4 %	Cl	113 mEq/L
mon	2.0 %	AST	131 U/L
RBC	312 $\times 10^4/\mu$ L	ALT	73 U/L
Hb	9.6 g/dL	LDH	800 U/L
Ht	27.8 %	ALP	488 U/L
MCV	89.1 fl	γ -GTP	143 U/L
Plt	21.5 $\times 10^4/\mu$ L	CK	26 U/L
		CRP	20.45 mg/dL
		Feritin	1,874 ng/mL
		KL-6	1,365 U/mL
		PCT	0.528 ng/mL

Fig. 1. Chest X-ray after intubation (left), and chest computed tomography before admission (right)



【入院後経過】当院搬送の際に SARS-CoV-2 の PCR 検査結果が得られていなかったものの、強く COVID-19 肺炎を疑っていたため、推奨されている予防策を講じた上で ICU の陰圧個室に収容した。家人への電話連絡ならびに本人の口頭での同意を得た上で rapid sequential induction を行い挿管の上、人工呼吸器管理を開始した。同日夕方に前医で施行した鼻腔スワブの PCR 検査結果は陰性であった。喀痰は肉眼上 Miller and Jones 分類は P2、グラム染色は Geckler 分類 5 群で、白血球を 1+ 程度認めるほか、少数のグラム陽性桿菌とごく少数のグラム陰性小型桿菌を認める程度であった。重症呼吸不全としてセフトリアキソンならびにアジスロマイシン点滴を追加した。経過ならびに接触者歴から COVID-19 肺炎の可能性が高いと判断したため、同日再度鼻腔スワブのならびに挿管チューブからの下気道検体を採取の上、SARS-CoV-2 の PCR 検査を依頼した。入院 2 日目に結果が得られ、鼻腔スワブの PCR は陰性であったものの、下気道検体の PCR は陽性となり、COVID-19 肺炎による ARDS と診断した。同日よりヒドロキシクロ

キン 400mg の経管投与を開始した。経過で MRSA による人工呼吸器関連肺炎を合併したためバンコマイシンを使用したものの、順調に改善し、挿管 10 日目に抜管した。現在微熱はあるが、全身状態は良好であり、入院継続の上リハビリテーションを行っている。

考 察

今回の症例は濃厚接触者である娘と同居していた母親が、娘が発症したと考えられる日まで同居しており、その後娘は複数回 PCR 検査するものの陰性であったが、母親が最終的に COVID-19 肺炎を発症した報告である。既知のところは多いが、A: 発症前の接触でも感染は成立し、B: PCR は複数回施行しても偽陰性が存在し、C: 更に鼻腔スワブよりも明らかに下気道分泌液の方が PCR の感度が高いことが示唆された。また、本症例では肺の CT 画像は ARDS を呈しており、COVID-19 に典型的な像とは言えない。しかしながら感染者が増えてきた現在は、CT が診断の rule in を有用な症例を経験することが多くなってきており、病歴だけでは患者の見落としが増える可能性が示唆される。当初当院では胸部レントゲン撮影のみで、CT 撮影は行わない方針としていたが、今後の見直しを迫られている。

新型コロナウイルス感染症の治療に関する標準療法は確立されておらず、現在複数の臨床試験が施行されている。その中で、当院では、圧倒的に優れたエビデンスが示されるまでは、治療選択として①副作用が少ない②使い慣れた薬剤である③ *in vivo* ならびに *in vitro* でも有効であったと考えられる報告がある、という点を重要視してプロトコルを組んでいる。既報で示した通り、我々は最初オセルタミビル、吸入シクレソニド、ならびにロピナビル・リトナビルを段階的に使用する治療プロトコルを組んでいたが、すでにインフルエンザの流行がほとんどない点でまずオセルタミビルの使用を中止した。その後 Cao らの報告¹⁾により、ロピナビル・リトナビルの COVID-19 に対する効果に関しては、primary endpoint を臨床改善するまでの期間とした場合には無効であるという報告がなされた。当院は以前より HIV 診療を行っていたため、ロピナビル・リトナビルの使用経験が豊富だったため導入したものの、何よりその報告で、ウ

ウイルス量の低下に差がなかったことを重要視して、使用を中止することとした。そこで、上記①から③に該当する薬剤としてヒドロキシクロロキンを代替として使用することとした。

ヒドロキシクロロキンは国内では全身性エリテマトーデスに対しての治療薬として承認を得ている薬剤である。長期使用での網膜症などの重要な副作用もあるが、短期間で用量があまりに過量投与でない限り安全に使用できる薬剤である。なお、副作用に関しては日本皮膚科学会と日本リウマチ学会がインターネット上に簡易ガイドラインを掲載しているのをご参考にされることを推奨する。まず Wang らの報告²⁾では、SARS-CoV-2 に対して *in vitro* での効果が Remdesivir と同様に非常に高いことが示された。Gautret らによって COVID-19 患者で使用した際、SARS-CoV-2 のウイルス排出量がクロロキンの使用によって明らかに低下した。更にこの効果はアジスロマイシンを加えることで顕著となったとしている³⁾。また国内でもヒドロキシクロロキン使用で改善した症例報告がなされている⁴⁾。更に Oxford 大学主導でのヒドロキシクロロキンによる曝露後予防の臨床試験が開始である⁵⁾。それらの報告を統合した上で、ヒドロキシクロロキンの投与量は初日は loading dose として体重 50kg 以上であれば 600mg を投与し、それ以下では 400mg、2 日目以降は 400mg/日での投与を行うこととした。現在の当院の治療プロトコルを示す (Table.2)。なお、以前の報告⁶⁾と同様にヒドロキシクロロキンは、当院での倫理委員会での承認を得て使用している。

Table 2. Treatment protocol of Sakai City Medical hospital for SARS-CoV-2 pneumonia ver.3.0

① 熱だけ：プラケニル®2錠/分 1 10 日間*+ジスロマック®500mg 1 日目⇒250mg 2-5 日目
② 熱+肺炎像+酸素不要：①+オルベスコ®400µg 1 日 2 回吸入追加
③ 熱+肺炎像+酸素も必要：①+オルベスコ®400µg 1 日 3 回吸入追加
*プラケニルは初日 loading dose として体重 50kg 以上であれば 3 錠、それ以下では 2 錠内服

今回の症例からは、疑わしい症例に関して PCR 検査は複数回施行する必要がある、かつなるべく下気道検体を用いる必要の重要性が示唆された。最後に、現在進行中の臨床試験の結果により、標準療法となるような治療法が確立されるまでは、各施設で様々な治療プロトコルや臨床試験への参加による治療法が試されると考える上で、当院での治療方針が診療の一助となれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1)B. Cao, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2001282.
- 2)Wang M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3):269-271.
- 3)Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 105949. Doi: 10.1016/j.ijantimicag. 2020.105949.
- 4)ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例 感染症学会症例報告 http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200312_5.pdf
- 5)Chloroquine/Hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV) . clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507
- 6)小川吉彦 他. 体動時の呼吸困難が持続した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)肺炎 http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200316.pdf