

症 例

新型コロナウイルス陽性患者 6 名の臨床経過 肺陰影の有無と 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⁾

要 旨

COVID-19 症例は、2020 年 4 月 5 日現在、無症状病原体保有者や軽症者では自宅待機も可能な指針が出されているが、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 COVID-19 症例を受け入れ、入院時の CT 結果、臨床経過、血液検査、RT-PCR の陰性までの期間、入院期間について検討を行った。入院時の CT で肺陰影を認める群の方が、RT-PCR 検査陰性、退院までの期間が短い傾向にあった。

背 景

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 1 月 28 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 度以上の発熱が 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 時間後に核酸増幅法 (reverse transcription polymerase chain reaction: RT-PCR 検査) 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 ⁴⁾。しかしながら、今後の患者増加にあたり、陰性までの入院期間を含めた医療機関の収容数を想定することと、流行が拡大した地域では RT-PCR 検査を実施せず自宅療養や退院することも予想されることから、新型コロナウイルス感染者におけるウイルス

陰性化の期間と要因についての検討する意義がある。

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 RT-PCR 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 RT-PCR 検査、入院期間について検討したため報告し、肺陰影の有無と RT-PCR 検査の陰性化時期について考察する。

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 RT-PCR 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、RT-PCR 検査日と陽性、陰性 (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) の評価、症状の発症から軽快までの経過について、後方視的に検討した。検体採取は、筆頭著者と、第 2 著者がそれぞれ行った。検査前にお互いの手技の確認し、相違のないようにした。RT-PCR の提出検体は、2/21-2/26 までの検査は咽頭ぬぐい液、2/27 以降は鼻咽ぬぐい液とした。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、入院時に肺浸潤影のない無症状者には入院 48 時間後に RT-PCR 検査を行った。また、入院時に肺浸潤影がある患者については、RT-PCR の再検査開始基準はなく、一般的な肺炎治療期間を終えた入院 8 日目に初回の RT-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しての同意を書面で得た。

結 果

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。

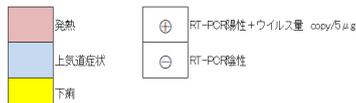
3 名がレストランウェイターをしており、3 名がハウスキーパーであった。入院時に全員に胸部 CT を施行しており、Case1-3 は COVID-19 に伴う肺陰影を認めていた。肺陰影を認めた Case1-3 と認めない Case4-6 に分けて、入院時のバイタルサイン、血液検査、RT-PCR 陽性から退院基準である 2 回陰性までの期間、入院期間を Table 1 に示す。また、Case 1-6 の臨床症状や RT-PCR 検査実施日、退院までの経過を Table 2 に示す。

Table 1

		ALL patients(N=6)	肺陰影あり (N=3)	肺陰影なし (N=3)
年齢,median(range)	y	34.8 (31-38)	35.7 (33-38)	34 (31-37)
入院時のバイタルサイン,median(range)				
Systolic Blood Pressure	mmHg	119.5 (108-158)	110.7 (108-116)	128.3 (108-158)
Diastolic Blood Pressure	mmHg	84.7 (75-107)	82.3 (79-89)	87 (75-107)
Heart Rate	/min	95.8 (55-121)	99 (93-108)	92.7 (55-121)
Respiratory rate	/min	14.5 (12-17)	15.7 (13-17)	13.3 (12-15)
Temperature	°C	36.5 (35.8-37)	36.5 (35.8-37)	36.4
SPO ₂	%	97.5 (96-99)	96.7 (96-97)	98.3 (97-99)
入院時の血液検査,median(range)				
WBC	/μL	6,016.7 (4,000-8,000)	6,900 (6,200-8,000)	5,133.3 (4,000-6,400)
neutro	/μL	3,634.8 (2,200-5904)	4,590.7 (3,441-5,904)	2679 (2,200-3,347)
lympho	/μL	1,532.5 (1,144-1,975)	1,315.7 (1,144-1,403)	1,749.3 (1,308-1,975)
Hb	g/dl	15.8 (13.6-17.3)	15.8 (13.6-17.3)	15.8 (14.8-16.5)
Plat	×10 ³ /μL	246.7 (190-289)	269.7 (253-289)	23.7 (190-267)
Alb	g/dl	4.7 (4.2-5.4)	4.8 (4.2-5.4)	4.6 (4.5-4.7)
T.Bil	mg/dL	0.43 (0.3-0.7)	0.47 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.5)
AST	U/L	35 (22-54)	35 (27-47)	35 (22-54)
ALT	U/L	51.2 (31-104)	66 (40-104)	36.3 (31-43)
LDH	U/L	205.8 (139-246)	204.7 (139-246)	22.6 (186-231)
ALP	U/L	186.8 (135-233)	199.7 (182-233)	174 (135-195)
γ GTP	U/L	57.2 (28-76)	59.3 (28-76)	55 (32-70)
BUN	mg/dL	12.3 (9.7-17)	13 (9.7-17)	11.5 (10.8-12.2)
Cr	mg/dL	0.81 (0.67-0.95)	0.85 (0.67-0.95)	0.77 (0.7-0.88)
Na	mEq/l	140 (137-142)	141.3 (141-142)	138.7 (137-140)
K	mEq/l	4.2 (4-4.7)	4.3 (4.1-4.7)	4.1 (4-4.2)
CL	mEq/l	100.8 (99-103)	100 (99-102)	101.7 (100-103)
Ca	mEq/dL	9.5 (9.2-10.5)	9.8 (9.4-10.4)	9.3 (9.2-9.6)
CRP	mg/dL	0.17 (0.03-0.49)	0.25 (0.09-0.49)	0.1 (0.03-0.22)
PCT	ng/dL	0.05 (0.03-0.09)	0.06 (0.03-0.09)	0.04 (0.03-0.05)
PCR 陽性から陰性までの日数と入院日数,median(range)				
PCR 陽性から 2 回陰性までの期間	day	13.8 (12-16)	12	15.7 (15-16)
入院期間	day	12.5 (11-14)	11	14

Table 2

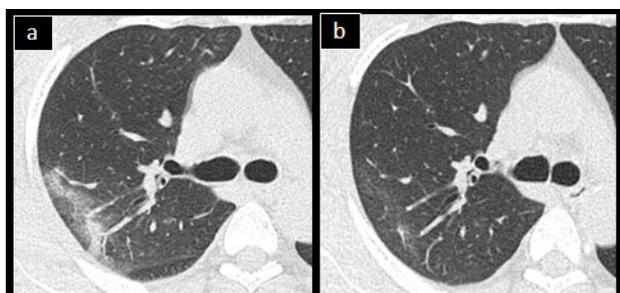
Case	age	2月12日	2月13日	2月14日	2月15日	2月16日	2月17日	2月18日	2月19日	2月20日	2月21日	2月22日	2月23日	2月24日	2月25日	2月26日	2月27日	2月28日	2月29日	3月1日	3月2日	3月3日	3月4日	PCR回陰性までの期間	入院期間	
1	38				⊕			入院 CT							⊖CT	⊖		退院						12	11	
2	36				⊕			入院 CT							⊖CT	⊖		退院						12	11	
3	33							⊕		入院 CT							⊖CT		⊖	退院				12	11	
4	34				⊕			入院			⊕ ₅₀₀				⊕ ₉₀₀₀	⊖	⊕ ₉₀₀	⊖	⊖	退院				16	14	
5	31				⊕			入院			⊕ ₂₅₀₀₀				⊖	⊕ ₉₀₀		⊖	⊖	退院				16	14	
6	37							⊕		入院					⊕ ₄₀₀₀	⊕ ₃₀₀	⊖		⊕ ₄₀₀	⊖	⊖	退院			15	14



Case 1

38歳。来院5日前に発熱、来院3日前にRT-PCRを提出。その後解熱したがRT-PCR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、右下葉有意に濃度上昇を認め(Fig.1a)、COVID-19肺炎の診断となった。入院時に各種培養を採取し、AZM 500mg、CTRNX 2g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.1b)。第8.9病日にRT-PCRの陰性を確認し、第11病日退院となった。

Fig. 1



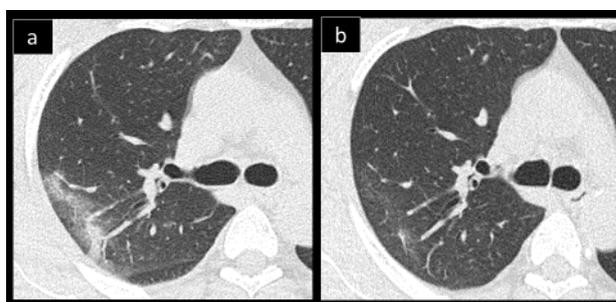
a 右肺上葉背側胸膜下に収縮性変化を伴う不整形すりガラス状病変を認める
b 右肺上葉背側の陰影改善を認める

Case2

36歳。来院3日前に発熱、同日のRT-PCR陽性となり、来院前日より下痢が出現、当院へ搬送となった。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.2a)、COVID-19肺炎の診断となった。入院時に各種培養を採取、AZM 500mg、CTRNX 2gの投与を開始、プロバイオティクス製剤の内服を併用した。入院後は37度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.2b)。第8.9

病日にRT-PCRの陰性を確認し、第11病日退院となった。

Fig.2

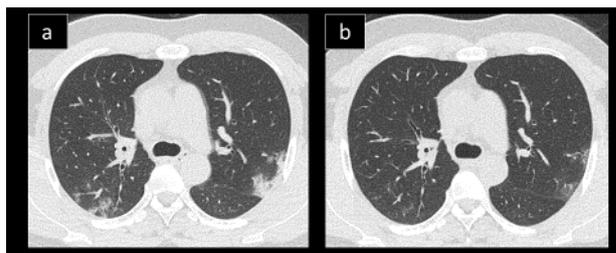


a 左肺上葉外側胸膜下に斑状すりガラス状病変を認める
b 左肺上葉胸膜下の病変に改善を認める

Case3

33歳。来院2日前に発熱が出現、その後咳嗽も認められるようになった。同日のRT-PCR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すりガラス影を認めた。(Fig.3a)各種培養を採取、AZM 500mg、CTRNX 2gの投与を開始した。入院後症状は認めず、第8病日のCTでは肺炎像は改善していた(Fig.3b)。第8病日、第10病日のRT-PCRが陰性となり、第11病日に退院となった。

Fig.3



a 両側肺上葉背側に不整形高吸収域ならびにすりガラス状病変が散在している
b 両側肺上葉背側病変は改善している

Case4

34歳。来院6日前に発熱があったがその後自然軽快。来院3日前のRT-PCR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。入院後も症状はなく経過していた。第4病日のRT-PCR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。第10病日は再び陽性となった。第12、13病日には陰性となり、第14病日に退院となった。

Case5

31歳。来院3日前に症状はないものの、RT-PCR検査を行い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病日のRT-PCRは陽性であった。第8病日には陰性化した。第9病日は陽性となった。第12、13病日が陰性となり、第14病日に退院となった。

Case6

37歳。来院3日前に37.5度の発熱あり、来院2日前のRT-PCR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、デキストロメトर्फェン臭化水素酸塩水和物錠90mg/日、カルボシステイン1,500mg/日で内服開始とした。第9病日には咳嗽喀痰は消失した。第6、7病日のRT-PCRは陽性であった。第8病日のPCRは陰性であったが、第10病日には再び陽転化した。第12、13病日に陰性を確認し、第14病日に退院となった。

Case 1-3の肺陰影を認める群と、Case4-6の肺陰影を認めない群では、バイタルサインや血液検査では大きな差はないものの、肺陰影を認めた群の方が、RT-PCRが2回陰性となるまでの期間と入院期間が短い傾向にあった。

考 察

今回経験した6例においては、臨床経過やバイタルサイン、入院時血液検査では相違はなかった。肺陰影についてはすりガラス陰影を認めた3例(Case1-3)は、陰影を認めない3例(Case4-6)と比較し、RT-PCR

陰性化までの期間が短い傾向にあった。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⁵⁾。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^{6、7)}。一方、SARSでは、抗体レベルは重症度と正の相関があり、軽度の感染症の患者の一部では、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⁸⁾。COVID-19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⁹⁾、Zhaoら報告のように、重症例では抗体反応が早く強く生じ、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、RT-PCR検査陽性が持続することは予測されるが、免疫反応が十分にあり自然に改善する過程をたどるCOVID-19患者の場合は、肺浸潤を来すほどのウイルス侵襲があることで、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陰性化遅延の要因に関しては現在検討されている¹⁰⁾。同論文では、RT-PCR陽性者のCT施行の有無は不明であるが、当院の6例からは、肺陰影を認めない無症候陽性患者はウイルス陰性化が遅延する傾向があり、これら二つの事象は関連している可能性がある。

今回、我々の検討では入院時のCTで肺陰影を認める群の方が、RT-PCR検査陰性、退院までの期間が短い傾向にあった。無症候病原体保有者の入院はより長期におよぶ可能性があることから、無症候病

原体保有者を入院させる場合は、更に病床を逼迫させる可能性があると考えられた。

限界：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ことである。今後は症例数を増やし、抗体値も含め重症度と、RT-PCR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バイタルサインや血液検査結果に差はないものの、肺陰影を認めた群のほうが、RT-PCR陰性化までの期間が短い可能性がある。

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。

文 献

- 1) World Health Organization: Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-1. [Internet] . 2020 Jun [cited 2020 Mar 10] Available from : <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/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 [cited 2020 Mar 16] Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000593853.pdf>
- 4) 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 [cited 2020 Apr 5] Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000618523.pdf>

5) Juanjuan Zhao Jr, Quan Yuan, Haiyan Wang, Wei Liu, Xuejiao Liao, Yingying Su, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 BioRxiv

[Preprint]. [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Mar 20]

Available from:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20030189v1>

6) Wan Beom Park, Ranawaka A.P.M. Perera, Pyoeng Gyun Choe, Eric H.Y. Lau, Seong Jin Choi, June Young Chun, *et al.* Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21:12 2186-89.

7) 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, 2013 *Eurosurveillance.* 2013;18:50 DOI:10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20657

8) Mei-Shang Ho, Wei-Ju Chen, Hour-Young Chen, Szu-Fong Lin, Min-Chin Wang, Jiali Di, *et al.* Neutralizing Antibody Response and SARS Severity. *2005 Emerg Infect Dis.* 11:11 1730-37.

9) Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395 565-74.

10) 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 感染症学会 症例報告 [Internet] . 2020 Mar [cited 2020 Mar 20] Available from : http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200313.pdf

National Institute of Infectious Diseases, Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases,

<https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9407-covid-dp-fe-01.html>, 2020/04/05 access