

感染経路が不明で SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した有症状者 46 例の検討

¹⁾大阪府済生会中津病院 呼吸器内科 ²⁾同 感染管理室

長崎 忠雄¹⁾ 上田 哲也¹⁾ 東 正徳¹⁾ 佐藤 竜一¹⁾ 宮崎 慶宗¹⁾
佐渡 紀克¹⁾ 齊藤 隆一¹⁾ 春田 由貴¹⁾ 太田 和輝¹⁾ 日下部悠介¹⁾
福島 有星¹⁾ 安井 良則²⁾ 長谷川吉則¹⁾

Key words : SARS-CoV-2, RT-PCR, unknown exposure, CT, symptomatic patients

要 旨

背景：2020 年 4 月の日本において新型コロナウイルス感染患者との接触歴が不明である新型コロナウイルス感染患者数が増加しているが、感染経路が不明の有症状例に限って検討した報告はない。そこで、感染経路が不明である新型コロナウイルス感染患者の特徴を明らかにすることを目的とし、当院で SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した有症状例を検討した。

方法：新型コロナウイルス感染患者の診断を SARS-CoV-2 PCR 法で行い、2020 年 2 月から 4 月に大阪の単施設において、渡航歴や濃厚接触歴が不明で SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を施行した有症状例を対象に後方視的に検討した。渡航歴や接触歴の有無は患者の自己申告で判定し、採血および画像は PCR 検査を行った当日もしくは前日に施行したものを評価した。すりガラス影もしくは浸潤影を認めた患者を肺炎有り例と定義した。A 群：肺炎像を認めず SARS-CoV-2 PCR 検査が陽性例、B 群：肺炎像を認めず PCR 検査陰性例、C 群：肺炎像を認め PCR 検査陽性例、D 群：肺炎像を認め PCR 検査陰性例の 4 群に分類し、臨床因子を C 群とその他の群それぞれとで比較した。

結果：感染経路が不明で PCR 検査を行ったのは 46 例であった。PCR 検査陽性例は 8 例で、全例が肺炎像を認め、平均年齢 63 歳、男性 6 名（75%）、基礎疾患は高血圧 6 例、糖尿病 4 例、高脂血症 3 例などであった。PCR 検査陽性例は全身倦怠感および関節痛の訴えが多く、LDH が高く、両側多発性にすりガラス影を胸膜直下に認めた。C 群は D 群に比し、crazy-paving pattern を呈した例が多かった。D 群は心不全、間質性肺炎を基礎疾患にもつ患者をそれぞれ 3 例、4 例含んでおり、いずれも PCR 検査結果が陰性であった。なお、C 群の 25%、D 群の 28%で胸部レントゲン写真にて異常陰影を認めなかった。

結論：感染経路不明で PCR 検査陽性例を抽出する際に胸部 CT が重要である可能性を示した。

序 文

2019 年 12 月に中国湖北省武漢市で端を発した新型コロナウイルス感染症は、その後日本国内で罹患患者が報告された。大阪に位置し感染症指定医療機関でない当院においては、外来は陰圧室を有しておらず、病棟は陰圧室を有するものの前室はなく CCU が近接している。発生当時は未知な点が多かった新型コロナウイルス感染症患者を当院で外来診療や入院加療してよいものか、我々自身葛藤があった。しかしながら、2020 年 1 月から 2 月にかけての武漢市で患者が急増し医療崩壊が起きたという情報から、日本国内においても新型コロナウイルスが蔓延し危機的状況になる

可能性が容易に想像され、当施設を含んだあらゆる医療機関において早い段階から新型コロナウイルスに対して取り組んだほうがよいのではないかと考えた。そこで、保健所と連携をとりながら新型コロナウイルス感染の診療に関わってきた。

新型コロナウイルス感染の発症期間は 4.6 日と短く¹⁾、潜伏期や発症初期にあるいは無症候性の患者から感染が伝播した可能性も報告されており²⁻⁵⁾、2 次感染や 3 次感染がおきる状況を考えあわせると、接触歴の有無の判定は困難である場合がある。実際に日本において感染経路が不明である患者の数が増えている。2020 年 4 月段階での大阪において SARS-CoV-

2 PCR 検査を施行できる患者はいまだ限られており、接触歴が明らかでない患者に対する PCR 検査の適応を明らかにすることは重要であると考えた。そこで、感染経路が不明で PCR 検査陽性例の患者の特徴を明らかにすることを目的とし、当施設における、検査時に新型コロナウイルス感染患者との接触歴が明らかでなく SARS-CoV-2 の PCR 検査を施行した経験を報告する。

対象と方法

大阪府済生会中津病院にて 2020 年 2 月 14 日から 2020 年 4 月 7 日の期間に検査時に新型コロナウイルス感染患者との接触歴が明らかでなく SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した患者を対象に後方視的に検討した。発症前 2 週間以内の、WHO が指定する新型コロナウイルス流行地域への渡航歴および新型コロナウイルス感染患者との接触歴の有無、流行地域への滞在歴のあるものとの接触歴の有無を、患者および患者家族からの情報で評価した。症状出現から検査までの日数は、発熱や上気道症状など何らかの症状が出現した日から PCR 検査を施行した日までとした。最高体温は症状出現から PCR 検査時まで測定された最も高い体温を記した。採血および胸部 CT は PCR 検査時のデータを採用した。胸部 CT はマルチスライスで撮影し、1mm スライスで再構成した。画像は 3 名の呼吸器専門医が独立して所見をつけ、2 名以上がつけた所見を採用した。肺炎あり例をすりガラス影もしくは浸潤影を認める例と定義し、すりガラス影、末梢側病変、右下葉病変などの有無を記載した。RT-PCR 検査は大阪健康安全基盤研究所に依頼した。①肺炎像を認めず SARS-CoV-2 PCR 検査が陽性例 (A 群)、②肺炎像を認めず PCR 検査陰性例 (B 群)、③肺炎像を認め PCR 検査陽性例 (C 群)、④肺炎像を認め PCR 検査陰性例 (D 群) の 4 群でそれぞれ臨床因子 (年齢、性別、症状、血液検査値、画像所見) を検討し、C 群の因子をその他の群の因子とで比較した。

2 群間の因子の差を t 検定もしくは Wilcoxon 検定、カイ 2 乗検定、Fisher の正確検定のいずれか適切な方法で解析した。統計解析に JMP® Pro Version 12 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。P 値 < 0.05 を有意とした。

成績

当院で SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した 106 例のうち、接触歴がある 60 例を除いた 46 例で検討した。A 群 : 0 例、B 群 : 9 例、C 群 : 8 例、D 群 : 29 例であった。各群の患者背景を Table 1 に示す。肺炎像を認めなかった例は全例 PCR 検査が陰性であった。年齢は全体では 21 歳から 89 歳で、C 群は 45 歳から 75 歳であった。C 群で 6 例が高血圧、4 例が糖尿病、3 例が高脂血症、2 例が睡眠時無呼吸症候群、2 例が心疾患、1 例が腎疾患、1 例が肝疾患、1 例が喘息を有した。D 群は心不全、間質性肺炎を基礎疾患にもつ患者をそれぞれ 3 例、4 例含んでいた。全体で喘息例は 4 例で、検査時には全例シクレソニド(オルベスコ[®])を使用していなかった。C 群は B 群に比し高齢で (p=0.03) あった。自覚症状として、C 群は B 群に比し全身倦怠感 (p=0.03) および関節痛 (p=0.04) が多く、D 群に比し全身倦怠感 (p=0.03) および消化器症状 (p=0.01)、関節痛 (p=0.03) が多かった。血液所見は、C 群は B 群に比し BUN (p=0.04) および LDH (p=0.03) が高く、D 群に比し AST (p=0.0007) および ALT (p=0.0005)、LDH (p=0.04)、ヘモグロビン (p=0.04) が高かった。リンパ球数は C 群が B 群に比し高い傾向であった (p=0.08)。C 群でプロカルシトニン値を 5 例測定しており 2 例が陽性で、D ダイマーは 5 例測定して中央値 1.3 (IQR: 1.2-2.2) であった。また、画像所見で C 群は全例で両側に多発するすりガラス影を認め、また、C 群は D 群に比し Crazy paving pattern を認めやすかった (p=0.03)。C 群の 25%、D 群の 28% で胸部レントゲン写真に異常陰影を認めなかった。B 群の 44% (9 例中 4 例)、C 群の 25% (8 例中 2 例)、D 群中の 58% (26 例中 15 例、3 例は不明) で鼻咽頭拭い液および痰の 2 検体で検討した。

Table 1 Characteristics of the patients

	Negative RT-PCR results without findings of pneumonia (Group B, n=9)	Positive RT-PCR results with findings of pneumonia (Group C, n=8)	Negative RT-PCR results with findings of pneumonia (Group D, n=29)
Age, years	45±20	63±11*	60±20
Sex (Female/Male)	4/5	2/6	10/19
Symptoms			
Maximum body temperature, °C	37.8±0.7	38.2±1.3	37.7±0.8
Nasal discharge, %	33	0	14
Sore throat, %	44	38	28
Cough, %	56	25	45
Sputum, %	11	13	31
Dyspnea, %	11	50	28
Fatigue, %	22	75*†	28
Diarrhea or nausea, %	33	50†	7
Headache, %	11	38	10
Arthralgia or myalgia, %	0	38*†	3
Duration between the onset of initial symptoms and data of RT- PCR test, days	5 (3, 10)	7 (5, 11)	5 (2, 13)
Oxygen saturation, %	98 (97, 99)	97(90, 98)	96(94, 98)
Laboratory findings			
Blood urea nitrogen, mg/dL	11.5 (9.7, 13.5)	21.1(12.2, 26.4)*	12.7 (8.6, 24.3)
Serum creatinine, mg/dL	0.7 (0.7, 0.9)	1.0 (0.9, 1.7)	0.8 (0.6, 1.0)
Aspartate aminotransferase, U/L	31 (19, 56)	43.5 (28.8, 56.3)†	23.5 (20.0, 27.8)
Alanine aminotransferase, U/L	30 (19, 61)	33 (22, 76.8)†	18 (12.3, 23)
Lactate dehydrogenase, U/L	184 (162, 249)	304 (223, 338) *†	225 (189, 269)
Creatine kinase, U/L	83 (74, 126)	84 (43, 168)	78 (53, 140)
Albumin, g/dL	4.6 (4.1, 4.7)	4.1±0.6	3.9±0.7
C-reactive protein, mg/dL	2.3 (0.6, 7.7)	7.9 (4.1, 10.4)	5.4 (2.0, 10.7)
Leucocytes, /μL	6263±2103	6438±2212	8386±3660
Neutrophils, ×10 ⁴ /μL	1880±665	4782±2168	6733±3568
Lymphocytes, ×10 ⁴ /μL	1671±754	1121±347	1257±698
Hemoglobin, g/dL	14.3 (13.9, 15.2)	15.2 (13.2, 16) †	13.3 (11.4, 15.0)
Hematocrit, %	41.6 (40.5, 44.6)	43.6 (37.8, 46.3)	38.2 (32.8, 43.7)
Platelet, ×10 ⁴ /μL	29.0 (21.3, 31.0)	20.5 (13.9, 24.4)	24.9 (21.0, 29.3)
Radiologic findings			
Ground-glass opacity, %	N.A.	100	97
Multifocal opacities, %	N.A.	100	72
Bilateral involvement, %	N.A.	100	79
Peripheral distribution, %	N.A.	100	79
Central and peripheral distribution, %	N.A.	75	41
Right lower lobe, %	N.A.	88	62
Air bronchogram, %	N.A.	25	41
Crazy paving pattern, %	N.A.	38†	3
Thickened interlobular septa, %	N.A.	50	28
Bronchiectasis, %	N.A.	25	31
Pulmonary fibrosis, %	N.A.	25	31
Pleural effusion, %	N.A.	13	31

Data as means ± SDs or median (IQR)

* p<0.05 vs. Group B, †p<0.05 vs. Group D

Abbreviations: RT-PCR: The reverse-transcription polymerase chain reaction

考 察

感染経路が不明であり SARS-CoV-2 PCR 検査を実施した患者を検討した。当検討では肺炎像を認めない患者における SARS-CoV-2 PCR 陽性率は低かった。2020年4月段階での大阪においては実施可能な PCR 検査数をはるかにこえる患者が医療機関を受診もしくは受診相談センターに相談しており、PCR 検査を行う患者を限定せざるを得ない状況で、医師の適切な判断に基づいた PCR 検査の実施が重要となる。今後、PCR 検査を行いやすくなることを期待するが、その際にも PCR 検査前の確率をあげることは重要であると考え。本検討では、新型コロナウイルス感染症が流行している地域で、明らかな濃厚接触歴を有しないものの持続する発熱や強い全身倦怠感などを認める患者に対して胸部 CT 撮影を行い、両側に多発するすりガラス影などを末梢側に認める際に PCR 検査を行うことによって、新型コロナウイルス感染症と高率に診断できる可能性を示した。

新型コロナウイルスは新生児から高齢者まで広い年齢層にわたって感染が認められる^{6,7)}。初期症状は全身倦怠感および関節痛が多かったが特異的ではなく、上気道炎症状や全身倦怠感を認めずに腹部症状のみで受診した例も経験した。また、無症状で自然軽快する例もある一方、肺炎が進行し多臓器不全におちいり死にいたる例もある。患者はさまざまな症状をもち、さまざまな症状の程度を示すという多様性がみられ⁸⁾、問診のみで新型コロナウイルス感染を診断あるいは除外することは困難であることが多い。従って、新型コロナウイルスが流行している地域では接する患者全例に対して適切な感染防御をしておく必要がある。

新型コロナウイルス感染者の検査所見として、リンパ球減少や LDH 高値、CRP 高値などが報告されているが^{9,10)}、当検討でも LDH の上昇を認めた。また、当院での重症例でプロカルシトニン値の上昇、好中球数上昇を認めた例があった。すなわち、プロカルシトニン値上昇や好中球数上昇を認める例に対して新型コロナウイルス感染を否定しては重症例を見逃す可能性がある。

当院の経験では、COVID-19 感染者との明らかな濃厚接触歴がなく、胸部 CT で肺炎像を認めないものの、持続する発熱などの症状を認めた例の一部に対して

PCR 検査を行い、いずれも陰性であった。胸部 CT で肺炎像を認めなければ、SARS-CoV-2 PCR 陽性である可能性が低かったが、PCR 検査結果を正しく得ることができる検査のタイミングがどの症状がでてどれくらいの期間が経過したときなのかなど検討すべき点はある。また、間質性肺炎や心不全患者など多発するすりガラス影を示す疾患に新型コロナウイルスが合併した際は診断に苦慮することが予想される。当院では発熱が持続する心不全患者 3 例、治療反応が悪い間質性肺炎患者 3 例に対して SARS-CoV-2 の PCR 検査を施行したが、いずれの例も陰性であった。一方、胸部レントゲン写真で所見に乏しく、胸部 CT で両側肺野に多発するすりガラス影を認めた PCR 陽性例もあった。胸部 CT 写真は COVID-19 肺炎の診断に有用であるが^{11,12)}、時期によって陰影が異なる可能性があり¹³⁾、感染直後には肺炎像を認めず¹⁴⁾、進行期には浸潤影を認めることがある¹³⁻¹⁵⁾。発症からの日数に応じた胸部 CT 所見を理解することが重要である。ただ、撮影ごとに設備の消毒や空間の換気、医療従事者の感染予防、他の患者への接触回避など多大な労力と時間を要し、また、患者の被爆などさまざまな問題点があり、新型コロナウイルス感染診断目的の胸部 CT 写真撮影の可否には議論があるところである。その地域でどれほど新型コロナウイルス感染が流行しており、どの程度 PCR 検査が施行可能で、どの程度医療機関で対応できるかによって変わるが、濃厚接触歴が明らかである際には胸部 CT 撮影を行わずに PCR 検査を施行し、接触歴が不明であるが新型コロナウイルス感染症を疑う際に胸部 CT 撮影を施行して PCR 検査の適応を検討するのは一つの案である。

当研究には限界がある。第一に、新型コロナウイルス感染の診断を SARS-CoV-2 PCR 検査のみで行っており、偽陰性例がある¹²⁾。当検討では鼻咽頭ぬぐい液に加えて可能な限り喀痰を採取し、2 検体を検査することで偽陰性の確率を低くしようとしたものの偽陰性は存在し、CT 画像から新型コロナウイルス肺炎を強く疑う症例に対して PCR 検査を 2 回施行することではじめて陽性と判明した例があった。PCR 検査が胸部 CT より感度が低い¹²⁾ことを裏付ける結果といえる。今後、LAMP 法やイムノクロマト法、抗体検査などと組み合わせることで診断の精度をあげるこ

とができる可能性がある。第二に、後ろ向き研究であり、症例数が少ない単施設での検討である。今後、前向きで様々な地域の多施設において症例数を増やして検討することが期待される。第三に、最近の報告で新型コロナウイルスが大きく 3 つの遺伝子型に分類されている¹⁶⁾が、型によって臨床経過が異なる可能性がある。実際に各国によって感染率や死亡率に大きな差異を認めるが、宿主の臨床情報にウイルスの遺伝子型や量の情報を加えた報告が望まれる。

接触歴のない有症状患者を対象とした当検討においても胸部 CT は新型コロナウイルス感染の診断アルゴリズムにおいて重要な検査といえる。PCR 検査を行う前に胸部 CT 撮影を行うことで PCR 検査陽性患者を効率よく抽出でき、また、複数回 PCR 検査を行うべき PCR 偽陰性例を同定できる可能性がある。限られた医療資源を有効に活用するためにリアルタイムで使用可能な医療資源の情報を地域全体で共有すると同時に、症例を集積し、患者およびウイルスの情報を組み合わせ、何の検査をどの患者にいつのタイミングで行ったらよいかを明らかにすることができれば、検査をすべき患者を層別化し様々な検査を受ける時期や施設を限定し治療が必要な患者を適切な医療施設に振り分けことができ、医療崩壊を防ぐことができると考える。

謝 辞

当研究への参加を同意して下さった患者さん、保健所・大阪健康安全基盤研究所の職員、当院の全職員に深く感謝いたします。

利益相反：申告すべきものなし

文 献

1) Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020 ; 93 : 284-286.
2) Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y *et al.* A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission

during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>

3) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 970-971.

4) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 1177-1179.

5) He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine.* 2020. [Epub ahead of print]

6) Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics.* 2020.
DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.0878

7) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 ; 323 : 1239-1242.

8) 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

9) 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.

10) Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 *Clin Chem Lab Med.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>

11) Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol.* 2020. [Epub ahead of print]

12) Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report

of 1014 cases. *Radiology*. 2020.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>

13) Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al.*

Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

14) Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>

15) Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 ; 20 : 425-434.

16) Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M.

Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc.Natl Acad Sci USA*. 2020. [Epub ahead of print]