

症 例

4 週間以上にわたり PCR 検査が持続陽性となった新型コロナウイルス感染症患者の 3 例

1)厚木市立病院内科 2)厚木市立病院循環器内科 3)厚木市立病院外科
李 広烈¹⁾ 三田 光慶²⁾ 千葉井紀人¹⁾ 兼平 卓³⁾ 長谷川 節¹⁾

序 文

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、中国武漢市より 2019 年の年末に流行が始まり、その後全世界に感染が拡大した。その急速な拡大から、2020 年 3 月 11 日には WHO がパンデミックを宣言するに至った。2020 年 3 月現在までに日本が直面した最大の集団感染は、2020 年 1 月 20 日に横浜港を出港したクルーズ船、ダイヤモンド・プリンセス号におけるものである。2020 年 1 月 25 日にダイヤモンド・プリンセス号から香港に帰国した男性が COVID-19 と判明したのは 2020 年 2 月 1 日であり、同年 2 月 3 日に横浜港に停泊後、日本政府の検疫下におかれた。神奈川県内に位置する厚木市立病院には合計 3 例の COVID-19 患者が入院し、3 例とも PCR 陽性の期間が 4 週間以上にわたった。異なる臨床経過の 3 例であったが、いずれも既報と比較して長期に PCR 検査が陽性となったため、ここに報告する。本報告を行うことに関しては、3 名の患者本人より了承を得ている。

症 例

症例 1

【患者】50 歳男性。国籍：香港

【既往歴】大腸ポリープ、脂質異常症

【常用薬】なし

【病歴】2020 年 X 月 Y-3 日、軽度の咳嗽、頭痛、両肩の痛みを自覚。2020 年 X 月 Y 日(day 1)に咽頭の SARS-CoV-2 PCR 検査を施行したところ、陽性と判明。翌 X 月 Y+1 日(day 2)、当院に救急搬送された。

【入院時現症】意識清明。体温 37.1℃、脈拍 98 回/分、血圧 116/79mmHg、SpO₂ 98%(室内気)。呼吸数 14 回/分

呼吸音、心音ともに正常。腹部に異常所見を認めず。皮疹なし。症状は軽度の咳嗽と両肩の疼痛のみであった。

【入院時検査結果】

WBC と Plt に軽度の低下を認め、軽度ではあるが肝機能障害を認めた。入院時の CRP に大きな上昇はみられなかった。CK は軽度の上昇を認めた(Table 1)。入院時の CT では軽度すりガラス陰影の散在を認め、COVID-19 に矛盾しない肺炎像であった(Fig. 1)。

Table 1 Laboratory data at the admission day (case 1)

| | | | |
|-------|------------|--------|------------|
| AST | 43 U/L | UA | 7.8 g/dL |
| ALT | 65 U/L | Na | 141 mmol/L |
| LDH | 216 U/L | K | 4.4 mmol/L |
| T-Bil | 0.8 mg/dL | Cl | 103 mmol/L |
| ALP | 217 U/L | Ca | 9.1 mg/dL |
| γ-GT | 38 U/L | CRP | 0.18 mg/dL |
| TP | 7.8 g/dL | | |
| Alb | 4.6 g/dL | WBC | 3,900 /μL |
| CK | 374 U/L | Neutro | 58.7 % |
| UN | 19 mg/dL | Lympho | 24.9 % |
| Cr | 0.86 mg/dL | Mono | 14.0 % |
| LDL-C | 199 mg/dL | Eosino | 1.8 % |
| | | Baso | 0.6 % |
| | | RBC | 537 万 /μL |
| | | Hb | 16.9 g/dL |
| | | Ht | 49.4 % |
| | | Plt | 13.6 万 /μL |

Figure 1.

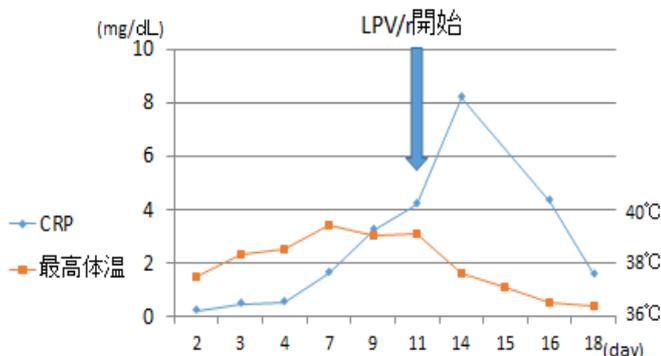


【入院後経過】

入院時は微熱であったが、翌日以降 38~39℃台の発熱の持続を認めた。発熱が続き、day 9 よりレボフロキサシン(LVFX) 500mg 分 1 の内服を開始。酸素投与なしで SpO₂:94~5%と保たれていたが、呼吸数は

入院時と比較して 14→24 回/分と上昇傾向にあり， day 11 よりロピナビル/リトナビル (LPV/r: 800mg/200mg 分 2)内服を開始した．投与開始翌日の day 12 より自覚症状と発熱の改善を認めた． day 14 の採血で CRP の急峻な上昇を認めたものの，すでに倦怠感は消失し 37℃台まで解熱してきていた． day15 以降有意な発熱は認めなかった(Fig. 2)． LVFX は day 15 で中止した． LPV/r は合計 10 日間の投与で終了した． LPV/r 終了後，退院を目指し行政で PCR 検査を行ったが， day 22, 28, 32, 35 と PCR は陽性となった．その後 day 37, 38 と PCR 陰性化が確認された．

Fig 2. Clinical course of temperature and CRP(case 1)



症例 2

【患者】 85 歳男性．国籍：香港
 【既往歴】胃癌術後，前立腺肥大症，脂質異常症，脳梗塞，高血圧
 【常用薬】リバロキサバン，パントプラゾール，シンバスタチン，アムロジピン，プラゾシン，フィナステリド
 【病歴】2020 年 X 月 Y-3 日に発熱あり，船内の医務室でアモキシシリン(AMPC)を処方された．その後すぐに解熱．2020 年 X 月 Y 日(day 1)に咽頭の SARS-CoV-2 PCR 検査を施行したところ，陽性と判明．翌 X 月 Y+1 日(day 2)，当院に救急搬送された．
 【入院時現症】意識清明．体温 36.8 °C，脈拍 97 回/分，血圧 146/51 mmHg，SpO₂ 98%(室内気)．呼吸数 16 回/分
 呼吸音，心音ともに正常．症状は鼻汁・軽度の咽頭痛と咳嗽であった．

【入院時検査結果】

採血は WBC と Plt に軽度の低下を認め，CRP は軽度上昇にとどまった(Table 2)．入院時の胸部 X 線検査では右心陰影第 2 弓と横隔膜に接する位置にすりガラス状陰影を認めた(Fig. 3)．

Table 2 Laboratory data at the admission day (case 2)

| | | | |
|-------|------------|--------|------------|
| AST | 29 U/L | Na | 139 mmol/L |
| ALT | 13 U/L | K | 3.8 mmol/L |
| LDH | 220 U/L | Cl | 104 mmol/L |
| T-Bil | 0.5 mg/dL | CRP | 0.57 mg/dL |
| ALP | 169 U/L | | |
| γ-GT | 11 U/L | WBC | 2,800 /μL |
| TP | 7.1 g/dL | Neutro | 57.0 % |
| Alb | 3.9 g/dL | Lympho | 28.8 % |
| CK | 73 U/L | Mono | 11.8 % |
| UN | 20 mg/dL | Eosino | 1.9 % |
| Cr | 0.82 mg/dL | Baso | 0.5 % |
| | | RBC | 401 万 /μL |
| | | Hb | 10.6 g/dL |
| | | Ht | 33.3 % |
| | | Plt | 13.1 万 /μL |

Fig. 3.



【入院後経過】

day 7 に胸部 X 線検査を再検し，すりガラス陰影の消失を認めた．入院時認めていた感冒症状も day 8 以降は消失し，退院を目指し行政で PCR 検査を行った． day 14 に陰性となったが， day 15 で陽性，その後 day 22, 28 と PCR は陽性となった．その後 day 32, 35 と PCR 陰性化が確認された．

症例 3

【患者】 51 歳女性．国籍：香港
 【既往歴】なし
 【常用薬】なし
 【病歴】無症状で経過していたが，2020 年 X 月 Y 日(day 1)に咽頭の SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した

ところ、陽性と判明。翌 X 月 Y+1 日 (day 2), 当院に救急搬送された。

【入院時現症】意識清明。体温 36.2℃, 脈拍 85 回/分, 血圧 113/85 mmHg, SpO₂ 99%(室内気)。呼吸数 16 回/分

呼吸音, 心音ともに正常。以前からの鼻汁がごくわずかに認められるのみで有意な症状とは言い難かった。

【入院時検査結果】

採血上 WBC と Plt に軽度の低下を認めるが, CRP は感度未満であった (Table 3)。入院時の胸部 X 線検査で明らかな異常所見は認めなかった。

Table 3 Laboratory data at the admission day (case 3)

| | | | |
|-------|------------|--------|-------------|
| AST | 18 U/L | Na | 141 mmol/L |
| ALT | 17 U/L | K | 4.0 mmol/L |
| LDH | 183 U/L | Cl | 106 mmol/L |
| T-Bil | 0.6 mg/dL | CRP | <0.09 mg/dL |
| ALP | 181 U/L | | |
| γ-GT | 14 U/L | WBC | 3,200 /μL |
| TP | 7.7 g/dL | Neutro | 69.1 % |
| Alb | 4.5 g/dL | Lympho | 20.1 % |
| AMY | 82 U/L | Mono | 9.9 % |
| UN | 9 mg/dL | Eosino | 0.1 % |
| Cr | 0.43 mg/dL | Baso | 0.8 % |
| | | RBC | 460 万 /μL |
| | | Hb | 14.2 g/dL |
| | | Ht | 42.6 % |
| | | Plt | 15.1 万 /μL |

【入院後経過】

行政での PCR 検査において陽性が判明した際に、有症状の症例 1 や 2 と比較しても最も RT-PCR の CT 値が低く、ウイルス量が多いと考えられた。入院後もほぼ無症状で経過したため退院を目指し行政で PCR 検査を行った。day 4,11,15,22, 28 と PCR は陽性となった。その後 day 32, 35 と PCR 陰性化が確認された。

考 察

今回の 3 症例は、①LPV/r を使用するに至り、奏功している様相を呈した 50 歳男性、②ごくわずかな肺炎にとどまり改善した 85 歳男性、③無症候の 51 歳女性、といういずれも背景や病態が異なる例で、4 週間以上の長期にわたって PCR 陽性が持続したという共通の特徴を有した。

これまで COVID-19 の潜伏期は 1~14 日間とされ、その長短についての議論が国内外でされてきている

1)。これに対して、PCR 検査を用いたウイルスの排出期間は発症から 10 日間前後とされているが、20 日間を超える症例の報告も散見される²⁾。また、感染力が持続する期間についてはまだ一定の見解が得られていない。

まず PCR 検査陽性期間の解釈についてだが、感染力を持つ期間と全くのイコールではないであろうと考えられる。PCR 検査陽性はウイルスの存在を意味するものの、本症例のように発症から 4 週間以上が経過し上気道症状がないような状態で他者へ強い感染力を持つかどうかという事には疑問が残る。すでに報告されている Serial interval は約 4~5 日間と短く、ほぼ潜伏期と同様の期間であることから、発症したタイミングで他者に感染させているケースが一番多い可能性が推測されている³⁾。

今後日本国内の患者数が増加していった場合、PCR の 2 回陰性を退院基準とすると、本症例のような例はそれぞれの病床を 1 ヶ月以上使用することとなる。そうなる地域における患者数が感染症病床数の許容範囲を超えてくる可能性が高い。現時点では PCR の 2 回陰性が退院に必要とされているが、“新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 1 版”でも退院基準について『今後、新たな知見などが集積すれば変更はありうる』とある²⁾。また、厚生労働省発表の“新型コロナウイルス感染症患者の自宅での安静・療養について”でも、『今後、地域で感染が拡大した状況では、無症状者及び軽症者については、自宅での安静・療養を原則とする』と記載されている⁴⁾。この無症状者及び軽症者の定義についての公的な言及はないが、入院中で症状改善後の PCR 陽性患者も含まれるべきかと考える。

入院した COVID-19 の症例について、PCR 陽性が続き感染力をもったままの可能性はあるが、悪化の徴候がみられないような例に関しては、自宅待機も選択肢になると考える。これはあくまで個人的な見解であるが、①気道症状が改善傾向にあるか軽微なもので、②発熱が無くなってから 24 時間以上経過、の 2 つを満たしている中で PCR 陽性が持続していて悪化の徴候がみられない全身状態が良好な症例に関しては、行政と相談した上で、退院し自宅待機は可能と考える。ただその条件として、帰宅後に

感染を拡大させない自宅環境が大前提となる。たとえば一人暮らしでも外出しないで生活することが難しい場合は PCR 陽性のままの退院は難しいであろう。食料品などの生活必需品が十分家にあたり、別に住む家族や知人が食料を購入し、患者との接触を避けながら家族から患者に渡す事が可能である必要がある。また、同居する人がいる場合には家庭内で個室隔離できる環境と、適切な環境消毒が必要である。家にトイレが 2 つ以上ある場合は患者とその他で別にすべきであり、1 つしかトイレがない場合は、患者の使用後やその他家族の使用前に適切な消毒方法で環境表面を消毒すべきである。その他、日本環境感染学会からの“新型コロナウイルスの感染が疑われる人がいる場合の家庭内での注意事項”に準じて適切に対応する必要がある⁵⁾。そして、高齢者やその他免疫抑制下にある人が同居者にいる場合は、患者が PCR 陽性のままの帰宅は避けるべきである。

次に、PCR 検査陰性についてだが、陰性であればその人が行った検査のタイミングで感染力が比較的弱いことを示唆する可能性がある。しかし、検査前後の日の PCR 結果や感染力の強さについては何も保証しないものである。実際に今回の症例 2 においては 1 回だけ途中で検査陰性となつてからしばらくの間、PCR 陽性が持続した。ただ、症例 2 においては PCR 陰性が途中で確認されて以降に検体採取部位が咽頭から鼻腔に切り替わっているため、検査の感度の問題もあるかと考える。陰性からの陽転化例はすでに国内でも数多く報告されている。

最後に、イムノクロマト法を中心としたキットによる IgM・IgG 抗体検査が、今後 PCR 検査に加えて臨床の現場で多く使用されるようになってくると推測される。抗体検査は現在の感染だけでなく、過去の感染を拾い上げる事ができるという面がある。また PCR に比較して迅速性・簡便性に優れる事は間違いないが、検査を行うタイミングにより検査の感度が大きく左右される可能性が高い。PCR だけでなくこれらの簡易検査の普及は望ましいことであるが、結果の解釈や検査を行う集団の選択については、検査の特性を深く理解し、慎重に行う必要がある。

謝 辞

自身もリスクがある中で献身的に患者のケアにあたっていただいている病棟スタッフの皆様、また夜間休日を問わず検査や相談に応じていただいた行政の皆様のご尽力に、心から御礼を申し上げます。

また、神奈川県県央地区における病床確保のために今回の 3 症例は、PCR 陰性を確認するまでの最後の 1 週間余りの期間、山梨大学医学部附属病院に患者の受け入れをお願いし、ご了承いただきました。本症例報告についてご了承いただいた事も含め、山梨大学医学部附属病院 感染制御部 井上 修先生をはじめとした関係者の皆様に多大なる感謝と御礼を申し上げます。

文 献

- 1) World Health Organization. Q&A on coronaviruses (COVID-19) March9,2020.(<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>)
- 2) 厚生労働省 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 1 版」
- 3) Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 4. pii: S1201-9712(20)30119-3.
- 4) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策推進本部 「新型コロナウイルス感染症患者の 自宅での安静・療養について」
- 5) 日本環境感染学会 「新型コロナウイルスの感染が疑われる人がいる場合の家庭内での注意事項」