

症 例

当院で入院管理を行った COVID-19 感染症 45 例の臨床的検討および 神奈川モデル重症度分類の妥当性

¹⁾藤沢市民病院 臨床検査科 ²⁾藤沢市民病院 救命救急センター ³⁾藤沢市民病院 臨床検査室
⁴⁾藤沢市民病院 薬局 ⁵⁾藤沢市民病院 こども診療センター ⁶⁾藤沢市民病院 呼吸器内科
⁷⁾神奈川県衛生研究所 ⁸⁾藤沢市民病院 腎臓内科
清水 博之 ¹⁾ 池田 優 ²⁾ 今井 智子 ³⁾ 大隅 智之 ⁴⁾
葛西 健人 ⁵⁾ 増田 誠 ⁶⁾ 高崎 智彦 ⁷⁾ 赤坂 理 ²⁾
西川 正憲 ⁶⁾ 阿南 英明 ²⁾ 常田 康夫 ⁸⁾

はじめに

中国湖北省武漢市で 2019 年 12 月に新型コロナウイルスによる肺炎が複数報告され、急激な勢いで世界中へと拡大した¹⁾。2020 年 4 月 18 日時点で、世界全体の感染者数は累計 216 万人、死亡者数は 14 万人を越え、すでに SARS の死亡者数 774 人の約 200 倍となっている²⁾。日本での最大の発生は横浜港に停泊したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセスであり、COVID-19 感染症が確定した 18 名の乗客、乗務員が当院に搬送された。またその後、クラスターと呼ばれる小規模な患者集団での発生や、明らかな感染経路の特定できない症例が相次ぎ、27 名の患者の受け入れを行い合計 45 名の COVID-19 感染症患者を診療した。

今回我々は、軽症から重症まで幅広いスペクトラムの症例を経験したため、その治療経験は今後の COVID-19 感染症の治療方針の一助になると考え報告する。また患者増加に伴う医療崩壊を回避するために神奈川県が構築した神奈川モデル³⁾において、その最初のステップである重症度分類の妥当性について解析結果を報告する。

対象と方法

2020 年 2 月 5 日から 4 月 10 日までに当院に入院した無症候性病原体保有者を含む COVID-19 感染症合計 45 名を対象とした。SARS-CoV-2 遺伝子の検出は咽頭ぬぐい液または鼻咽頭ぬぐい液を検体として、RT-PCR 法にて行った。重症度は神奈川モデルにおける軽症（無症状あるいは発熱、咽頭痛などのみを呈し、酸素投与不要であるもの）、中等症（酸素投与必要、

65 才以上、輸液が必要、感染リスクの高い既往があり経過観察が必要、呼吸器疾患の既往、免疫抑制者）、および重症（人工呼吸管理、ECMO 管理が必要）の 3 つに分類した。また、発症者と濃厚接触者であるため PCR 検査を実施し、診断された無症状の患者を、無症候性病原体保有者とした。患者情報は、年齢、性別、患者背景、臨床症状、血液検査結果、投与した抗ウイルス薬、その他の治療薬、呼吸管理の有無と内容について、電子診療録より後方視的に収集した。統計学的解析は、EZR software version1.41 を用いて t 検定にて群間比較を行った。

結 果

COVID-19 感染症 45 名の内訳はダイヤモンド・プリンセス号と関連する症例が 18 名で、乗客が 11 名、乗務員が 6 名、COVID-19 確定患者の搬送に関わった救急救命士が 1 名であった。また、関連しない症例は 27 名であった。全体の平均年齢は 50.6 才、男性 33 名、女性 12 名。診断名は無症候性病原体保有者が 1 名、上気道炎が 12 名、肺炎が 32 名であった。経過中に 37.0℃以上の発熱は 39 名（86.7%）、咳嗽は 33 名（73.3%）、倦怠感 24 名（53.3%）、下痢は 5 名（11.1%）で認めた。

抗ウイルス薬は、Lopinavir/Ritonavir（カレトラ[®]）を 6 名（13.3%）、Oseltamivir（タミフル[®]）を 5 名（11.1%）、Favipiravir（アビガン[®]）を 23 名（51.1%）、Ribavirin（レベトール[®]）を 2 名（4.4%）に投与した（重複あり）。また静注用人免疫グロブリンを 3 名（6.7%）、メチルプレドニゾロンを 3 名（13.3%）に投与した。酸素マスクまたは経鼻カスラでの酸素投

Table 1 Comparison of clinical symptoms and blood test findings by severity in Kanagawa model

	Total	Mild	Moderate-Severe	p value
n	45	30	15	
Age	50.6 ± 36.9	40.7 ± 27.8	70.3 ± 12.4	< 0.001
Sex (male)	33 (73.3%)	25 (83.3%)	8 (53.3%)	0.07
Clinical Symptoms				
fever	39 (86.7%)	28 (93.3%)	11 (73.3%)	0.157
cough	33 (73.3%)	23 (76.7%)	10 (66.7%)	0.496
general malaise	24 (53.3%)	16 (53.3%)	10 (66.7%)	1
diarrhea	5 (11.1%)	1 (3.3%)	4 (26.7%)	0.036
WBC (×10 ⁹ /L)	5.76	5.28	6.74	0.021
Lym (×10 ⁹ /L)	1,420	1,522	1,092	< 0.001
Neu/Lym	3.8	2.6	6.2	< 0.001
PLT (×10 ⁹ /L)	21.8	23.4	18.8	0.079
Alb	4.0	4.3	3.3	< 0.001
Cre	0.86	0.87	0.84	0.762
AST	33	30	39	0.177
ALT	31	32	30	0.802
LD	291	246	382	< 0.001
CK	141	160	104	0.253
Na	135	135	136	0.864
CRP	3.63	1.49	7.89	< 0.001
PCT	0.14	0.06	0.31	< 0.001

与のみが 4 名、人工呼吸管理が 6 名、うち 3 名は ECMO 管理を行った。

本研究は神奈川モデルが施行される前の症例解析である。遡って神奈川モデルに当てはめると、重症度は PCR 検査結果が判明した時点で評価したと仮定して、軽症 30 名、中等症 14 名、重症 1 名であった。軽症例と、中等症例＋重症例の臨床症状、男性比、血液検査所見の比較を Table 1 に示す。経過中に軽症から中等症あるいは重症へ悪化した症例は 1/30 名（3.3%）であった。また、中等症から重症に悪化した症例は 7/14 名（50.0%）であった。

考 察

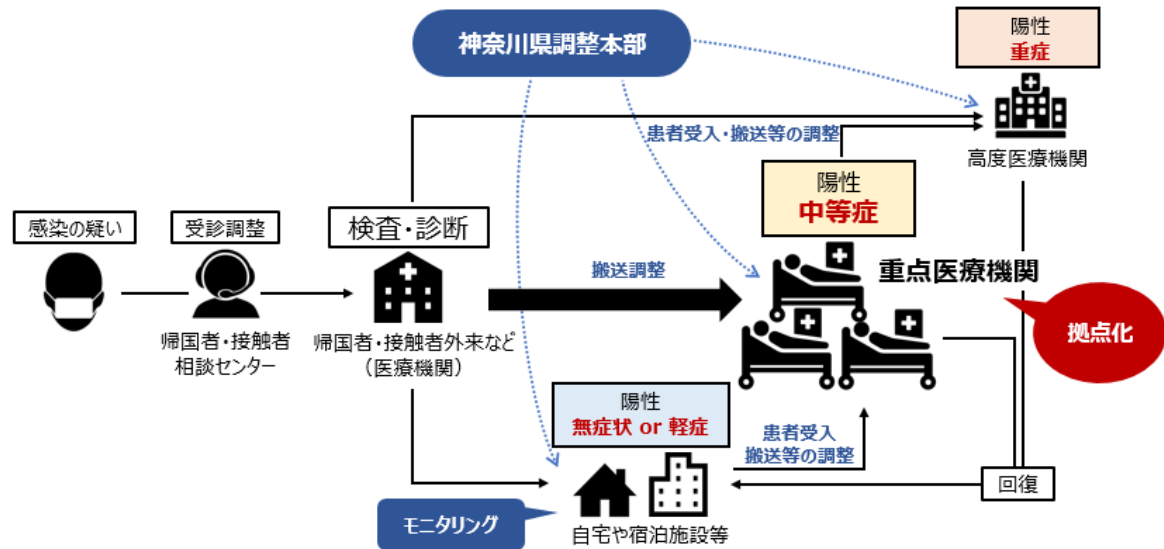
COVID-19 の症状は非特異的であり、普通感冒との区別がつきにくい。中国の 1,099 例の解析では、発熱 88.7%、咳嗽 67.8%、下痢 3.8%であった⁴⁾。我々の症例でも発熱、咳嗽は過去の報告と類似した頻度であった一方で、下痢は 11.1%と多く認めた。その他の報告でも下痢の頻度は 2.0～10.1%であり当院よりも少なかった^{5,7)}。我々の症例で下痢を認めた症例は 5 名で、軽症が 1 名、中等症が 4 名であり、重症度が高い症例ほど下痢が高頻度であった（ $p=0.036$ ）。肺以外の検体からのウイルス検出を解析した報告では、血液からウイルスを検出した症例は重症度と相関しており、

また肛門スワブ陽性患者も重篤な状態にあったとしている⁸⁾。これは SARS-CoV-2 が消化管内で増殖していることを示しており、下痢を呈する COVID-19 感染症は重症になる可能性を裏付ける。

武漢で COVID-19 が報告された当初、武漢における重症例を中心に報告され、死亡率は 10%を超えていた^{6,7)}。その後、武漢以外の国や地域からも症例報告が蓄積され、徐々に COVID-19 の全体的な疫学情報が明らかされてきた^{4,9-11)}。重症例や死亡例と関連する血液検査マーカーとして、18 本の論文のメタ解析の結果によると白血球数高値、リンパ球数低値、血小板低値、アルブミン低値、LD 高値、CRP 高値、プロカルシトニン高値、D ダイマー高値、IL-6 高値などが相関すると報告されている¹²⁾。本研究でも白血球数高値、リンパ球数低値、好中球／リンパ球比率高値、アルブミン低値、LD 高値、CRP 高値、プロカルシトニン高値を中等症～重症の症例で有意に認めた。血小板数に有意差は認めなかった。

当院は救命救急センターを有する湘南東部二次保健医療圏の地域医療支援病院で、感染症病床 6 床を有する第二種感染症指定医療機関である。患者数の急激な増加により医療提供体制に過剰な負荷がかかり、COVID-19 診療だけでなく、その他の医療提供体制にも大きな影響を与える医療崩壊が懸念されており、こ

Fig. 1 Patient transportation flow by severity in Kanagawa mode



の事態を回避する方策の構築は喫緊の課題である。神奈川県では国の方針を踏まえて独自の神奈川モデルを構築し、中等症の患者を集中的に受け入れる重点医療機関を設定し、2020年3月25日に概要が示された³⁾。神奈川モデルではフェーズに応じた医療体制を構築しており、フェーズ1の移行期、フェーズ2の蔓延期においては、無症状や軽症患者は自宅または宿泊施設等で療養し、中等症患者は重点医療機関、重症患者は救命救急センター等の高度急性期病院へと入院施設を調整する (Fig. 1)。当院は重症患者を中心に対応する高度急性期病院であるが、本研究の対象症例は神奈川モデルが実際に開始される以前、フェーズ0の時点であったため感染症指定医療機関として、重症度に関わらずすべての症例を応需した。

フェーズ1では、軽症は自宅または宿泊施設等での療養が求められるが、経過中に酸素投与が必要な中等症に悪化した症例は3.3%に過ぎず、軽症の判断は妥当と考えられる。ただし、重症化する可能性はあるため、連日の医療者によるモニタリング、評価は、重症化の早期認知のために必須である。また、中等症と判定されるが、経過中に重症に悪化した症例は50.0%と高率であったが、これらの症例は重点医療機関に入院しているので、迅速かつ適切な評価、医療介入ができる環境にある。神奈川モデルにおける患者搬送先を決めるための重症度分類は適切であると判断できる。

最後に、今後神奈川モデルの包括的な妥当性を評価するためには最終的な臨床予後との相関や、平時

の医療提供体制が維持できたかなどを評価する必要がある。より長期的かつ多角的な解析が望まれる。

結 論

COVID-19 感染症患者の急激な増加に対して医療崩壊を回避すべく構築した神奈川モデルにおける患者搬送先を決める重症度分類は、その後の臨床経過を踏まえ、妥当な分類であることが示唆された。

文 献

- 1) WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2020 [Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>].
- 2) CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 2020 [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200418-sitrep-18-covid-19.pdf?sfvrsn=3643dd38_2].
- 3) 神奈川県. 新型コロナウイルス感染症の拡大を見据えた現場起点の医療体制「神奈川モデル」 [Available from: <https://www.pref.kanagawa.jp/docs/ga4/bukanshi/protect.html>].

- 4) 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;
- 5) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.*: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;
- 6) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.*: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506.
- 7) 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.
- 8) Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, *et al.*: Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect 2020; 9: 469-73.
- 9) Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, *et al.*: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci 2020; 35: e79.
- 10) Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, *et al.*: Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020; 368: m606.
- 11) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, *et al.*: First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020; 382: 929-36.
- 12) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G: Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2020;