

新型コロナウイルス感染症に罹患した10代姉妹例の ウイルス陰性化までの経過

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 勝浦, 美沙子, 岸, 崇之, 橋本, 和典, 石黒, 久美子, 小美野, 勝, 佐藤, 和樹, 阿部, 和大, 永井, 智仁, 西村, 和幸, 長原, 光, 永田, 智 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032501

新型コロナウイルス感染症に罹患した10代姉妹例のウイルス陰性化までの経過

¹埼玉県済生会栗橋病院小児科
²東京女子医科大学病院小児科
³埼玉県済生会栗橋病院感染対策室
⁴埼玉県済生会栗橋病院呼吸器内科
⁵埼玉県済生会栗橋病院

カツウラ ミ サ コ キシ タカユキ ハシモト カズノリ イシグロク ミ コ
勝浦美沙子^{1,2}・岸 崇之^{1,2}・橋本 和典¹・石黒久美子^{1,2}
コ ミ ノ マサル サトウ カズキ ア ベ カズヒロ ナガイ トモヒト
小美野 勝³・佐藤 和樹³・阿部 和⁴・永井 智仁⁴
ニシムラ カズユキ ナガハラ ヒカル ナガタ サトル
西村 和幸⁴・長原 光⁵・永田 智²

(受理 2020年4月27日)

The Duration of SARS-CoV-2 Positive for Two Japanese Teenagers with COVID-19

Misako Katsuura,^{1,2} Takayuki Kishi,^{1,2} Kazunori Hashimoto,¹ Kumiko Ishiguro,^{1,2}
Masaru Komino,³ Kazuki Sato,³ Kazuhiro Abe,⁴ Tomohito Nagai,⁴
Kazuyuki Nishimura,⁴ Hikaru Nagahara,⁵ and Satoru Nagata²

¹Department of Pediatrics, Saitamaken Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama, Japan

²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan

³Infection Control Team, Saitamaken Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama, Japan

⁴Department of Respiratory Medicine, Saitamaken Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama, Japan

⁵Saitamaken Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama, Japan

We report the clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in two Japanese teenagers.

Patient 1: A 17-year-old girl complained of a fever, sore throat, and back pain for 2 days. A nasopharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 revealed positivity on the 17th day after the onset of symptoms. There was no remarkable change in complete blood count (CBC) and biochemical data. The virus tested negative on day 23. **Patient 2:** A 14-year-old girl, the sister of patient 1, complained of cough alone, and a nasopharyngeal swab PCR test revealed positivity for SARS-CoV-2 on the first day of the onset of symptoms. Her symptoms improved 3 days later. There were no remarkable changes in CBC and biochemical data on a blood test or findings of chest X-ray screening. The virus tested negative on day 10.

Corresponding Author: 勝浦美沙子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学病院小児科

E-mail: katsuura.misako@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.3_65

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

Both patients exhibited mild symptoms for only a few days. Neither of the patients developed severe pneumonia or acute respiratory distress syndrome. However, it took 23 days for patient 1 and 10 days for patient 2 from the onset of the first symptoms for the virus to test negative on nasopharyngeal swab PCR testing. These cases indicate that patients with mild symptoms may spread the SARS-CoV-2 for the same duration as that of symptomatic patients. Hence, infection control among asymptomatic patients is very important to avoid human-to-human transmission in families or communities.

Key Words: SARS-CoV-2, COVID-19, PCR

緒 言

2019 年末より世界的に severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の感染が拡大しており、日本国内でも感染患者の拡大が懸念されている。成人が新規感染者の大多数を占め、特に、高齢者では、重症化する例も少なくない。一方で小児例については、重症化する症例は限られるという報告がある¹⁾。小児の軽微な症状や不顕性感染から成人への感染拡大も問題となりうるため、感染予防策は非常に重要である²⁾。SARS-CoV-2 に感染した 10 代の家族例でウイルスが陰性化するまでの経過を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

本報告内の SARS-CoV-2 検査は、QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN K.K., 東京) を用いて RNA を抽出し、QuantStudio 5リアルタイム PCR (Thermo Fisher Scientific K.K., 東京) を使用したリアルタイム one-step Reverse Transcription (RT) - PCR 法でウイルスを検出した。

症例 1

患者: 17 歳, 女子。

主訴: 発熱。

既往歴: 特記すべきことなし, アレルギー歴なし。

家族歴: 同居家族 6 人全員が同時期に SARS-CoV-2 陽性。本症例が家族内で 1 人目の症状発現者であった。症状発現の約 3 週間前から登校はしていなかった。

現病歴 (Figure 1): 38.0°C の発熱と咽頭痛, 背部痛が出現し, 翌日に医療機関を受診した。インフルエンザ迅速検査は陰性であり経過観察となった。第 3 病日に解熱し, 他の症状も改善した。以降全身状態良好で無症状で経過した。同居の家族が SARS-CoV-2 陽性であり, 濃厚接触者として第 17 病日に SARS-CoV-2 の PCR 検査を施行し, 陽性を確認したため, 第 19 病日に当科に入院した。症状発症 5 日前に 300 人規模の閉鎖空間でのイベントに参加していた。

現症: 体温 37.0°C, 血圧 102/50 mmHg, 脈拍 78/

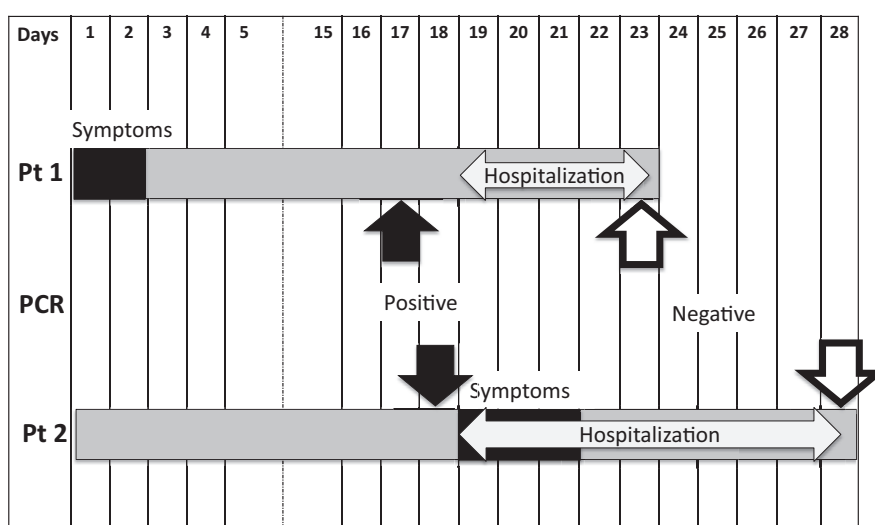


Figure 1 Timelines of symptoms, PCR testing, and hospitalization duration of both patients.

SARS-CoV-2 tested negative on day 23 for patient 1 and day 10 for patient 2.

PCR, polymerase chain reaction; PT, patient.

Table 1 Laboratory findings of both patients at hospitalization.

	Patient 1	Patient 2
From disease onset (days)	21	3
WBC (/ μ L)	7,700	8,150
Neut (%)	63.3	54.2
Lymp (%)	30.3	34.4
Mono (%)	4.9	5.2
Eos (%)	1.0	6.0
Baso (%)	0.5	0.2
RBC ($\times 10^6$ / μ L)	4.82	4.87
Hb (g/dL)	14.0	14.2
Ht (%)	40.4	41.7
Plt ($\times 10^3$ / μ L)	279	184
TP (g/dL)	7.8	7.3
Alb (g/dL)	4.7	4.4
AST (U/L)	17	18
ALT (U/L)	26	17
LDH (U/L)	168	197
BUN (mg/dL)	12	18
Cr (mg/dL)	0.61	0.73
UA (mg/dL)	4.0	3.8
Na (mEq/L)	139	139
K (mEq/L)	4.0	4.5
Cl (mEq/L)	103	103
CRP (mg/dL)	0.02	0.04
D-dimer (μ g/mL)	1.1	0.5
Ferritin (ng/mL)	66.8	32.2
Procalcitonin (ng/mL)	0.02	0.03

min (整), 呼吸数 16/min (陥没呼吸なし), SpO₂ 96% (室内気). 全身状態良好, 意識清明, 結膜充血なし, 咽頭発赤なし, 味覚および嗅覚障害なし, 努力呼吸なし, 呼吸音清, 心音不整なし, 腹部軟, 蠕動音異常なし, 圧痛なし, 皮疹なく, 明らかな神経学的所見なく, 筋力低下も認めなかった.

入院時検査所見 (Table 1): 鼻腔ぬぐい液の PCR 検査で陽性だった(第 17 病日). 第 21 病日に施行した血液検査では, 白血球は正常値で, 貧血や血小板減少を認めなかった. CRP の上昇なく, プロカルシトニンも正常で炎症所見は認めなかった. トランスアミナーゼ, 腎機能, 電解質にも異常を認めなかった. D ダイマーは 1.1 μ g/ml と軽度上昇あり, フェリチン値は正常だった.

治療および経過 (Figure 1): 入院時, 臨床的に特記すべき所見はなく, 治療介入の必要はなかった. 入院 3 日目 (第 21 病日) に 1 度目の PCR 検査で陰性を確認し, 入院 5 日目 (第 23 病日) に 2 度目の陰性を確認した.

症例 2

患者: 14 歳, 女子.



Figure 2 Chest X-ray image of patient 1.

No pneumonia or pulmonary vascular congestion was observed.

主訴: 咳嗽.

既往歴: ハウスダストアレルギー, 他特記すべきことなし.

家族歴: 症例 1 の妹.

現病歴 (Figure 1): 軽度の咳嗽を認め, SARS-CoV-2 陽性の家族の濃厚接触者として, ウイルス検査を施行し陽性となり入院した. 発熱は認めなかった. 症例 1 の発症から 19 日目に症状出現. その間は休校のため登校していなかった.

現症: 体温 36.0°C, 血圧 97/48 mmHg, 脈拍 72/min (整), 呼吸数 16/min (陥没呼吸なし), SpO₂ 98% (室内気), 全身状態良好, 意識清明, 結膜充血なし, 咽頭発赤なし, 味覚および嗅覚障害なし, 努力呼吸なし, 呼吸音清, 心音不整なし, 腹部軟, 蠕動音異常なし, 圧痛なし, 皮疹なく, 明らかな神経学的所見なく, 筋力低下も認めなかった.

入院時検査所見 (Table 1): 症状出現の前日に採取した鼻腔ぬぐい液の PCR 検査(症例 1 と同様の検査)は陽性だった. 第 3 病日の血液検査で白血球は正常値で, 貧血や血小板減少を認めなかった. CRP の上昇なく, プロカルシトニンも正常で炎症所見は認めなかった. トランスアミナーゼ, 腎機能, 電解質にも異常を認めなかった. D ダイマー, フェリチン値は正常だった.

胸部単純 X 線写真 (**Figure 2**) では, 肺炎を疑う透過性低下領域, 浸潤影は認めなかった.

治療および経過 (Figure 1): 入院日当日に 1 日数回の咳嗽が出現したが, 軽度であり胸部単純 X 線写

真および血液検査に異常を認めず、経過観察とした。入院3日目（第3病日）に咳嗽は消失し、以降新規症状は出現しなかった。入院9日目（第9病日）に採取した検体にて1度目のPCR陰性が確認され、入院10日目（第10病日）に採取した検体にて2度目のPCR陰性が確認された。

考 察

SARS-CoV-2は2019年に出現した呼吸器症状を主に引き起こす+極鎖性の一本鎖RNAウイルスである。重症肺炎および呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）を引き起こし致死率の高い感染症である。新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）ではウイルス暴露から症状出現まではおよそ2~14日間であるとされており、通常、発熱、咳嗽、筋肉痛、頭痛、下痢、倦怠感など他のウイルス感染症と同様の非特異的な症状が出現する²⁾³⁾。成人例では発熱を90%以上、咳嗽を70%以上の患者に認める⁴⁾⁵⁾。また軽症から中等症の患者では80%以上に嗅覚、味覚障害を認める⁶⁾。本検討の2例では認めなかったが、他のウイルス感染との鑑別に有用である可能性がある。重症例の多くは高齢者であり、呼吸不全に至り入院を要する重症例では肺炎を合併していることが多い⁵⁾⁷⁾。血液検査上は、白血球減少やリンパ球減少、AST、ALT、Dダイマー、CRP、LDH、CK、フェリチンが高値となり診断や予後予測の参考になりうるとの報告がある^{3)~5)}。

COVID-19の主な感染経路として濃厚接触する家庭内は大きな部分を占め、症状の出現する14日前から飛沫感染による感染の恐れがあると報告されている²⁾⁸⁾⁹⁾。本症例も家族全員で食事をとるなど生活空間を日常的に共にしており、飛沫感染のリスクは高かったと考える。

小児例は成人と比較して症状が軽度であることを示唆する報告が複数ある¹⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。これまでの15歳未満の報告で最年少は日齢1であり、主要な症状として発熱が50~80%、咳嗽が38~65%に認められた¹⁾⁸⁾。中国での34例での検討では、12例(34.8%)で症状が非常に軽度であるか無症状であり、全体を通して重症例はいなかった⁹⁾。今回の2例は10歳代で、臨床症状は他のウイルス感染症でも一般的に認められる発熱や咳嗽であり、症状消失までの期間も短く、これまでの報告同様であった。血液検査や画像所見も異常を認めなかった。

これまでの小児例の報告では血液検査では白血球

数および白血球分画は50~82%で正常であるが、CRPは3~35%の患者で上昇していた。プロカルシトニンはほとんど上昇しないという報告がある一方、80%で上昇していた報告もあった¹⁾⁸⁾¹⁰⁾。胸部computed tomography (CT)検査で、検出できる胸膜下のスリガラス陰影や浸潤影は、罹患範囲が狭い場合、胸部単純X線写真では同定できない可能性があり、呼吸器症状が強い場合には胸部CT検査を施行すべきとされている¹⁾¹⁰⁾。小児でCRPやプロカルシトニン上昇を認める重症例については、他のウイルス感染や細菌感染の合併が考えられており¹⁾⁸⁾、重症化する場合は合併感染の有無に留意する必要がある。小児例で、軽症が多い機序として、angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)の発現の少なさが関連しているという報告¹²⁾もある。一方で、ラットを用いた動物実験では、年齢が進むにつれACE-2の発現が減少するとされており¹²⁾、不確定要素が多く、今後さらなる検討を要する。2020年4月現在、このウイルス感染を原因とした死亡率は、BCG接種が実施されていない、もしくは推奨されていない地域で高いとされている。BCG接種はinterleukin (IL)-1 β を介した自然免疫の誘導に影響を及ぼし、ウイルス感染について防御効果があるとされている¹³⁾ことと、BCGの効果は約20年程度と考えられていることを考慮すると、本検討の2症例を含む本邦の若年者が軽症例であることの理由の一つと考えられる可能性がある。

ウイルス陰性までの期間について日本国内からの報告では、初回陽性PCRの検体採取日より9日で60% (54/90)が陰性化したという。ただし12%の患者では15日以上陽性が継続した¹⁴⁾。埼玉県済生会栗橋病院での成人SARS-CoV-2陽性の3例ではいずれも症状出現から、15日以上陽性が続いた。我々の症例では症状出現から陰性までに、症例1は23日、症例2は10日を要した。症例数が少ないため今後の症例蓄積は必要であるが、症状の重症度に関わらず、ウイルス陰性までの期間は、成人例と同等である可能性が示唆された。

現在COVID-19に対する治療法は対症療法が主である⁷⁾。成人例では、二次感染を防ぐ抗菌薬の他に、オセルタミビルやリバビリン等の抗ウイルス薬、グルココルチコイドやヒドロキシクロロキン硫酸塩などの免疫調整薬の有効性を示す報告もあるが、いずれも確立されたものではない⁷⁾¹⁵⁾。小児例でも同様の薬剤使用例が報告されているが⁸⁾¹⁶⁾、その報告数は少

なく、有効な治療法のさらなる検討が必要である。

今回の2症例も不顕性もしくは軽微な症状にとどまっていたが、家族への感染を認めた。症状が軽微であっても、感染拡大のリスクは同等と考えられ、さらなる感染拡大を予防するためには十分な感染対策が重要であると考えた。

結 語

SARS-CoV-2 感染症の10歳代の症例を2例経験した。若年齢では、成人と比較して臨床症状や検査結果が軽微であるというこれまでの報告に矛盾しなかった。ウイルス陰性化までの期間は成人例と同等と考えられ、十分な感染対策に留意する必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Xia W, Shao J, Guo Y et al:** Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* **55**: 1169–1174, 2020, doi: 10.1002/ppul.24718
- 2) **Thompson LA, Rasmussen SA:** What does the coronavirus disease 2019 (COVID-19) mean for families? *JAMA Pediatr* 2020, doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0828
- 3) **He F, Deng Y, Li W:** Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol* 2020, doi: 10.1002/jmv.25766
- 4) **Huang C, Wang Y, Li X et al:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395** (10223): 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 5) **Zhou F, Yu T, Du R et al:** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. [published correction appears in *Lancet* 395 (10229): 1038, 2020] [published correction appears in *Lancet*. 395 (10229): 1038, 2020]. *Lancet* **395** (10229): 1054–1062, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 6) **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR et al:** Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter

European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020, doi: 10.1007/s00405-020-05965-1

- 7) **Sun P, Lu X, Xu C et al:** Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* 2020, doi: 10.1002/jmv.25722
- 8) **Cai J, Xu J, Lin D et al:** A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa198
- 9) **Wang XF, Yuan J, Zheng YJ et al:** Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* **58** (0): E008, 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008
- 10) **Xu Y, Li X, Zhu B et al:** Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* **26**: 502–505, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0817-4
- 11) **Feng K, Yun YX, Wang XF et al:** Analysis of CT features of 15 children with 2019 novel coronavirus infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* **58** (4): 275–278, 2020, doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200210-00071
- 12) **Lee PI, Hu YL, Chen PY et al:** Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
- 13) **Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B et al:** BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe* **23** (1): 89–100.e5, 2018, doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010
- 14) **藤田医科大学岡崎医療センター：岡崎医療センターにおける SARS-CoV-2 無症状病原体保有者の PCR 陰性化状況。日本感染症学会ホームページ，2020年3月13日公開。http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200313.pdf (Accessed March 18, 2020)**
- 15) **Gautret P, Lagier JC, Parola P et al:** Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 16) **Liu W, Zhang Q, Chen J et al:** Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* **382** (14): 1370–1371, 2020, doi: 10.1056/NEJMc2003717