

●症 例

気管支鏡検査で診断し得た新型コロナウイルス感染症肺炎の1例

豊蔵恵里佳 黄 文禧 青柳 貴之
石川 遼一 植松 慎矢 西坂 泰夫

要旨：症例は71歳，男性．発熱，咳嗽，下痢を認め，近医を受診．胸部CT所見から肺炎を伴う新型コロナウイルス感染症（coronavirus infectious disease 2019：COVID-19）が疑われた．鼻咽頭スワブの新型コロナウイルスPCR検査は陰性であったが，症状や画像所見が増悪するため当院紹介となった．当院で再検したPCR検査と抗原検査も陰性であったが，臨床的にCOVID-19肺炎を強く疑い気管支鏡検査を施行し，気管支洗浄液のPCR検査が陽性となった．上気道検体の検査が陰性の場合でも，COVID-19肺炎を強く疑う場合には下気道検体での検査も検討すべきである．

キーワード：新型コロナウイルス，新型コロナウイルス感染症，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR），下気道検体
Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2),
Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19), Polymerase chain reaction (PCR),
Lower respiratory specimen

緒 言

新型コロナウイルス感染症（coronavirus infectious disease 2019：COVID-19）は，2019年12月中国湖北省武漢市で集団発生し，以降世界中に拡大し，猛威を振っている感染症である．新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2：SARS-CoV-2）PCR検査の陽性率は時期¹⁾や採取部位^{2)~4)}で異なることが報告されている．今回我々は，複数回の上気道検体でPCR検査が陰性であったが，COVID-19肺炎を強く疑ったため気管支鏡検査を施行し，気管支洗浄液のPCR検査で陽性となり，診断に至った症例を経験した．疑わしい症例では下気道検体を用いたPCR検査が重要であると考えられたため報告する．

症 例

患者：71歳，男性．
主訴：発熱，呼吸困難．
既往歴：高尿酸血症．
アレルギー歴：なし．

生活歴：喫煙；18～50歳まで80本/日，飲酒；焼酎1～2合/日，職業；サンダル製造業．

現病歴：X-14日頃にゴルフコンペへの参加があったが，明らかな三密状況となる集会などへは参加しておらず，COVID-19患者との接触歴はなかった．

X-4日より37℃台の発熱，咳嗽，下痢を認め，同日近医を受診した．嗅覚，味覚障害は認めなかった．血液検査で白血球上昇を伴わない炎症反応上昇と，胸部CTでは右下葉背側にすりガラス陰影を認めたため，COVID-19が疑われた．X-3日，X-2日に鼻咽頭スワブのSARS-CoV-2 PCR検査を施行されたが陰性であった．シタフロキサシン（sitafloxacin：STFX）を処方されたが呼吸困難感や陰影は増悪傾向となり，X日に当院紹介となった．来院時，酸素需要も認められたため，緊急入院となった．

入院時現症：意識清明，心拍数70回/min，洞調律，血圧140/80mmHg，体温37.4℃，SpO₂ 92%（室内気）→SpO₂ 95%（経鼻酸素1L），呼吸回数18回/min，皮疹や関節腫脹なし．

入院時血液検査：白血球上昇を伴わないCRPの上昇，フェリチン上昇を認めた（Table 1）．鼻咽頭スワブSARS-CoV-2 PCR（real time PCR法，すべての検体を院内の同一検査室，同一方法で施行している）陰性，SARS-CoV-2抗原（エスプライン®SARS-CoV-2）陰性，尿中肺炎球菌抗原陰性，尿中レジオネラ抗原陰性，咽頭スワブマイコプラズマ抗原陰性であった．

胸部CT：前医で撮影．右下葉背側に非区域性のすり

連絡先：豊蔵 恵里佳
〒543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-30
大阪赤十字病院呼吸器内科
(E-mail: erika.diana@hotmail.co.jp)
(Received 25 Aug 2020/Accepted 17 Sep 2020)

ガラス陰影を呈しており (Fig. 1A), 5日の経過で陰影は拡大し, 左下葉背側にもすりガラス陰影の散在を認めた (Fig. 1B).

入院後経過 (Fig. 2): 前医でのSARS-CoV-2 PCR検査は2回陰性であったが, 下痢も伴った症状や陰影, 血液検査からはCOVID-19肺炎が強く疑われたため, X日 (入院日), X+1日に再度鼻咽頭スワブでSARS-CoV-2 PCR検査, X日に抗原検査を行ったが, いずれも陰性であった. 治療はレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) 点滴と, COVID-19肺炎も考慮し, 入院時よりシクレソニ

ド (ciclesonide) 吸入とカモスタット (camostat) 内服, デキサメタゾン (dexamethasone) 8mg点滴を開始した. COVID-19肺炎の他, 器質化肺炎を含めた間質性肺炎も鑑別に挙がったが, KL-6やSP-Dは正常範囲内で各種自己抗体も陰性であった. X+1日にかけて酸素需要は経鼻酸素1L→2Lに増加傾向となり, 上気道検体だけではCOVID-19の否定は困難と考えられた. 喀痰症状は認められなかったため, 推奨されている予防策 (N95マスク, フェイスシールド, キャップ, ガウン, 手袋) を講じたうえで, X+2日に気管支鏡検査を施行した. 気管支鏡検査室への移動や使用に伴うウイルスの拡散を考慮し, 病棟内の陰圧個室で, ディスポーザブル気管支鏡 (Ambu® aScope™ with aView™ monitor) を使用, モニターはビニール袋で覆い, 使用後アルコールで清拭した. 咽頭麻酔を施行せず, ミダゾラム (midazolam), ペチジン (pethidine) の2剤投与にて鎮静した. 長時間の検査に伴う曝露リスクを考慮し, 内腔観察を施行せず, 直接右B⁹にアプローチし, 気管支洗浄のみを行い検査を終了した. 検体処理での曝露リスクも考慮し, 気管支洗浄液ではSARS-CoV-2 PCR検査のみを施行した. 結果が陽性 (threshold cycle: Ct値=24.07) と判明し, 中等症のCOVID-19肺炎と診断した. 同日よりファビピラビル (favipiravir) の内服を開始し, X+4日には解熱, 酸素投与量も減量され, 改善傾向をたどっている.

考 察

本症例はCOVID-19でもしばしば認められる下痢症状⁵⁾を伴い, 胸部CTではCOVID-19肺炎で特徴とされている非区域性の両側末梢のすりガラス陰影⁶⁾を認め, 血液検査では白血球数が正常下限, CRP, LDH上昇と, フェリチンの上昇があり, いずれもCOVID-19に矛盾しない検査結果⁷⁾であった. COVID-19が強く疑われ, 複数回にわ

Table 1 Laboratory data on admission

| Hematology | | Serology | |
|--------------|----------------------------------|--------------|-------------------|
| WBC | 3.38 × 10 ³ /μL | CRP | <u>10.4</u> mg/dL |
| Seg | 63 % | Ferritin | <u>1149</u> ng/mL |
| Mono | 17 % | RF | <6 IU/mL |
| Lymph | 20 % | Anti-CCP ab | <0.6 U/mL |
| RBC | 4.81 × 10 ⁶ /μL | ANA | < ×40 |
| Hb | 15 g/dL | Anti-SS-A ab | (-) |
| MCV | 91.9 fL | Anti-SS-B ab | (-) |
| Plt | <u>15.2 × 10⁴</u> /μL | Anti-ARS ab | (-) |
| | | Anti-MDA5 ab | (-) |
| | | MPO-ANCA | <1.0 U/mL |
| | | PR3-ANCA | <1.0 U/mL |
| Biochemistry | | | |
| Glu | 92 mg/dL | | |
| TP | 6.7 g/dL | | |
| Alb | <u>3.6</u> g/dL | | |
| T-bil | 0.2 mg/dL | | |
| AST | <u>34</u> U/L | | |
| ALT | 18 U/L | | |
| LDH | <u>289</u> U/L | | |
| CK | 84 U/L | | |
| BUN | <u>8.2</u> mg/dL | | |
| Cre | 1.18 mg/dL | | |
| KL-6 | 146 U/mL | | |
| SP-D | 67.3 ng/mL | | |

Double underline: high value, underline: low value.

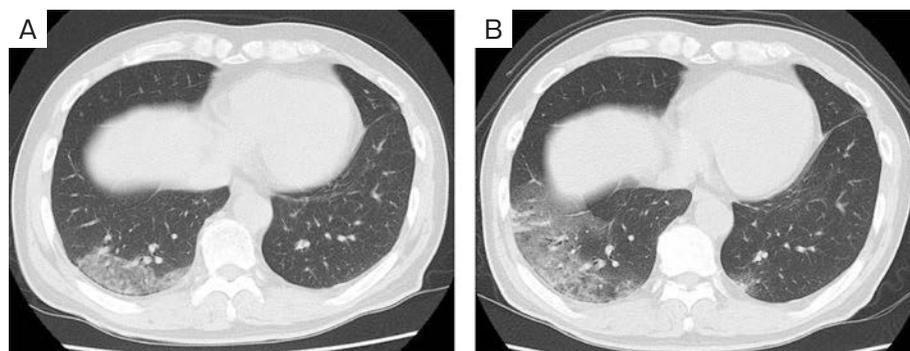


Fig. 1 Chest CT findings. (A) The chest CT shows ground glass opacities on the dorsal aspect of the right lower lobe on day X-4. (B) The chest CT on day X shows enlarged ground glass opacities on the dorsal aspect of the right lower lobe compared to day X-4, and the dorsal aspect of the left lower lobe also shows ground glass opacities.

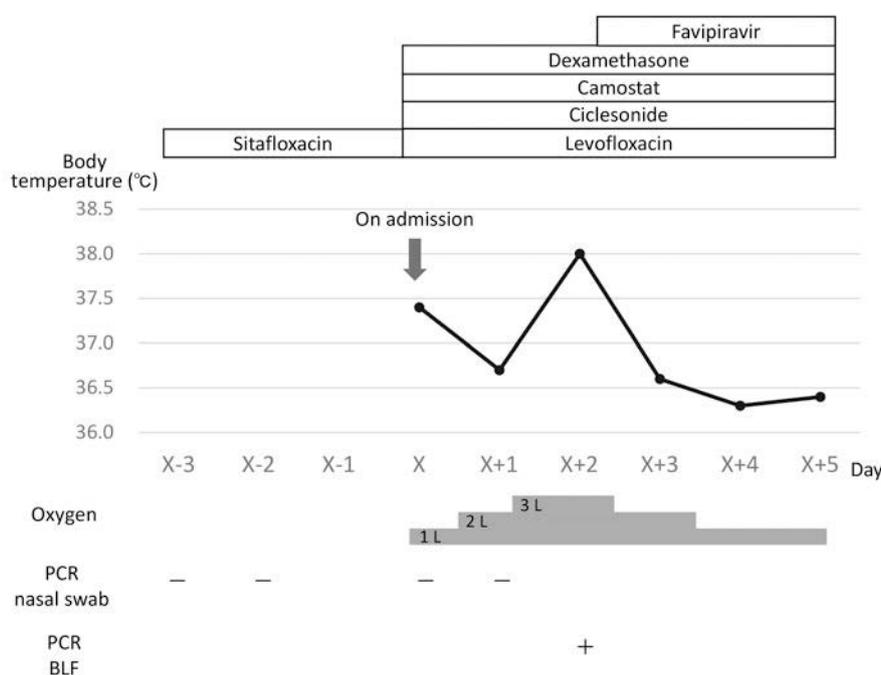


Fig. 2 Clinical course. BLF: bronchial lavage fluid.

たり施行された上気道検体でのPCR検査はすべて陰性であったが、下気道検体でのPCR検査で陽性となり診断に至った。下気道検体でのPCR検査で診断に至った報告は散見され、検体として誘発喀痰⁸⁾や挿管チューブからの吸引痰⁹⁾、気管支肺胞洗浄液¹⁰⁾¹¹⁾などが用いられている。これらの報告や本症例からは、下気道検体の方が感度が高いことが示唆される。異なる患者ではあるが、気管支肺胞洗浄液や喀痰、鼻咽頭スワブを含むさまざまな検体でのPCR検査陽性率を調べた報告では、気管支肺胞洗浄液で陽性率93%、喀痰で72%、鼻腔スワブで63%と、気管支肺胞洗浄液で最も高い陽性率を示している²⁾。また、喀痰と咽頭スワブでは喀痰でより多くのウイルス量を認めた報告³⁾や、咽頭スワブと鼻咽頭スワブでは鼻咽頭スワブでより多くのウイルス量を認めた報告がある⁴⁾。SARS-CoV-2に関して、喀痰と鼻咽頭スワブや喀痰と気管支鏡検体のウイルス量を比較した報告は検索した限り認められなかったが、別のコロナウイルスによる中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome : MERS) では報告されており、鼻咽頭スワブや喀痰と比較して、気管吸引液や気管支肺胞洗浄液のウイルス量は有意に多いとされている¹²⁾。同報告では気管吸引液と気管支肺胞洗浄液のウイルス量に有意差は認められていない¹²⁾。

以上より、上気道検体でのPCR検査が陰性の場合、下気道検体の採取が望ましいと考えられ、良質な喀痰が得られるのであれば、喀痰でのPCR検査をまず行うことが望ましいと考えられる。ただし、誘発喀痰検査について

は、WHOのガイドラインでは誘発喀痰検査もエアロゾル発生のリスクが高いため控えるよう推奨されており¹³⁾、喀痰症状がない場合には、誘発しても良質な検体が得られないことも多い。気管支鏡検査での曝露リスクは高いが、先述したように、感度が高いことが示唆され、強く疑う症例には厳重な予防策を講じたうえで施行してもよいと思われる。本症例では、気管支鏡検査室までの移動と使用を避け、検査後の気管支鏡洗浄等での曝露を回避するため、ディスポーザブル気管支鏡を使用し、ミダゾラムとペチジンを併用して鎮静することにより咳嗽によるエアロゾル発生を可能な限り抑え、気管支鏡検査を施行した。ミダゾラムとペチジン併用については、わが国では過鎮静のリスクが上昇する可能性があり、注意が必要とされているが、British Thoracic Society (BTS) のガイドラインでは、オピオイドは、ミダゾラムに追加すると、咳嗽反射の減少、リドカイン (lidocaine) 使用量の減少、患者の手技に対する耐忍性が向上するので併用を考慮すべき、あるいは推奨と述べられている¹⁴⁾。わが国の報告でもミダゾラムとペチジンの併用で検査に伴う苦痛が軽減され、安全性における忍容性も高かったとする報告もある¹⁵⁾。本症例は、早期に気管支鏡検査を行うことで、重症に至る前に診断し、治療を開始することができた。

臨床症状や検査所見からCOVID-19肺炎が強く疑われる症例に関して、上気道検体でのPCR検査が陰性の場合、下気道検体での検査が重要であると考えられ、喀痰

症状が乏しい場合には、気管支鏡検査で下気道検体採取も検討すべきであると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Li Y, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92: 903-8.
- 2) Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323: 1843-4.
- 3) Pan Y, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411-2.
- 4) Zou L, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177-9.
- 5) Pan L, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766-73.
- 6) Zu ZY, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology* 2020; 296: E15-25.
- 7) Terpos E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-47.
- 8) Hase R, et al. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs. *Infect Dis (Lond)* 2020; 52: 423-6.
- 9) 小川吉彦, 他. 複数回のPCR検査で陰性であったCOVID-19肺炎の濃厚接触者と同居の83歳女性. *感染症誌* 2020; 94: 542-4.
- 10) Geri P, et al. Limited role for bronchoalveolar lavage to exclude COVID-19 after negative upper respiratory tract swabs: a multicentre study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001733.
- 11) Ramos KJ, et al. Detection of SARS-CoV-2 by bronchoscopy after negative nasopharyngeal testing: stay vigilant for COVID-19. *Respir Med Case Rep* 2020; 30: 101120.
- 12) Memish ZA, et al. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2014; 210: 1590-4.
- 13) World Health Organization. Interim guidance. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020.
- 14) Du Rand IA, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013; 68: i1-44.
- 15) 酒井徹也, 他. 患者苦痛度アンケートを用いた気管支鏡検査におけるミダゾラムと塩酸ベチジン併用鎮静の忍容性に関する検討. *気管支学* 2018; 40: 417-22.

Abstract

A case of coronavirus infectious disease 2019 pneumonia diagnosed by bronchoscopy

Erika Toyokura, Hwang Moon Hee, Takayuki Aoyagi,
Ryoichi Ishikawa, Shinya Uematsu and Yasuo Nishizaka
Department of Pulmonary Diseases, Osaka Red Cross Hospital

A 71-year-old male patient presented to his local doctor with fever, cough and diarrhea. He was suspected to have coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) pneumonia. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) polymerase chain reaction (PCR) tests of nasal swabs were performed twice, but both tests were negative. He came to our hospital because of worsening pneumonia. PCR tests were further performed twice, and an antigen test of nasal swabs, and all were negative. Since COVID-19 pneumonia was strongly suspected from blood tests and shadows, we performed a bronchoscopy, and on PCR, bronchial lavage fluid was positive. If COVID-19 pneumonia is suspected, a lower respiratory specimen should be considered, even if the upper respiratory specimen is negative.