## 症 例

# Human Coronavirus 229E 肺炎の1例

<sup>1)</sup> 公立昭和病院感染症科, <sup>2)</sup> 同 臨床検査科 高野 哲史<sup>1)</sup> 横沢 隆行<sup>2)</sup> 小田 智三<sup>1)</sup>

> (令和2年3月10日受付) (令和2年9月11日受理)

Key words: coronavirus, viral pneumonia, nested multiplex PCR

#### 序 文

コロナウイルス(Coronavirus)はニドウイルス目コロナウイルス科コロナウイルス属に分類される一本鎖 RNA ウイルスで、ヒトの他に家畜・猛禽など多くの動物に感染症を引き起こすことが知られている<sup>1)</sup>. コロナウイルスのうちヒトから分離されたものはヒトコロナウイルス(Human Coronavirus、以下 HCoV)と呼ばれ現在までに7亜型が同定されている<sup>1)</sup>. そのうちヒトコロナウイルス 229E(HCoV-229E)は普通感冒の原因微生物として知られており<sup>1)</sup>, 通常重症化することなく自然治癒するが、ごく稀に肺炎に進展する場合がある。2020年3月に我々は HCoV-229E を原因微生物とするウイルス性肺炎の1例を経験した、検索の限り同感染症の報告は本邦では初めてであり、貴重な症例であると考えここに報告する.

#### 症 例

症例:78歳, 男性.

既往症:急性膵炎 (60 歳), 胆石症 (60 歳), 右白 内障 (60 歳).

併存症:ベーチェット病(55歳),高血圧症(70歳), 慢性閉塞性肺疾患(COPD),胃食道逆流症.

常用薬:メサラジン 250 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 3 回, コルヒチン 0.5 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 3 回, アムロジピン 5 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 2 回, カンデサルタン 12 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 1 回, エソメプラゾール 10 mg カプセル 1 回 1 カプセル 1 日 1 回.

アレルギー: なし. 生活歴: 喫煙 40 本/日, 25 歳~. 飲酒ビール 350mL 缶 1 本/日, 20 歳~. 海外渡航歴: なし. 愛玩動物飼育: なし.

現病歴:ベーチェット病のため当院に通院中. X-7日から悪寒, 喀痰, 咳嗽が出現した. 症状は経時的に 増悪し, 階段を上がると息苦しくなるようになった.

別刷請求先:(〒187-0002) 東京都小平市花小金井 8-1-1 公立昭和病院感染症科 高野 哲史 X日に当院の定期外来を受診した際に SpO<sub>2</sub> 90%(室内気)であり、胸部レントゲン・胸部 CT 画像から日本国内で患者発生が散見されていた COVID-19 に関連するウイルス性肺炎の可能性が否定できず、精査・加療目的に入院加療の方針となった。

初診時現症:身長 168.0cm, 体重 75.0kg. 意識清明. 体温 36.8 $^{\circ}$ 、血圧 113/71mmHg, 脈拍 86 回/分・整, SpO $_{2}$  91% (室内気). 両側呼吸音減弱, 明確な肺雑音なし, 腹部平坦・圧痛なし, 下腿浮腫なし, 皮膚異常なし.

入院時検査所見:血液検査の結果を Table 1に示すが、白血球数と CRP の高値を認めた。 BinaxNOW 肺炎球菌(アリーアメディカル株式会社)による肺炎尿中抗原迅速検査・リボテスト レジオネラ(旭化成ファーマ株式会社)によるレジオネラ尿中抗原迅速検査・クイックナビ・Flu2(デンカ株式会社)によるインフルエンザ迅速診断キットはいずれも陰性であった。 胸部レントゲン画像では右下肺野のスリガラス様陰影を、胸部単純 CT 画像では右上中下肺野の末梢側優位にスリガラス様陰影を認めた。 鼻咽頭ぬぐい液のnested multiplex PCR(nmPCR)を原理とした Film-Array 呼吸器パネル version 1.7(ビオメリュー・ジャパン株式会社)では HCoV-229E が検出された。

経過:行政検査として実施されたQuantiTect Probe RT-PCR kit (Qiagen社)による咽頭ぬぐい液のSARS-CoV-2 real time PCR 検査ではSARS-CoV-2 は検出されず(当時SARS-CoV-2 PCR 検査は行政検査としてしか実施できなかった)、FilmArray 呼吸器パネル version 1.7 の結果より HCoV-229Eによるウイルス性肺炎と診断した。ウイルス性肺炎に対しては対症療法の方針とし酸素吸入を行った。なお入院時はCOVID-19 を考慮した感染予防策としてガイドラインに則り陰圧個室管理および接触予防策・飛沫予防策を中心とした感染対策を講じた<sup>2)</sup>。ウイルス性肺炎に続

Table 1 Laboratory data

[Biochemistry]		[CBC]		[ESR]	
TP	7.3  g/dL	WBC	$103 \times 10^2 \text{ /mcL}$	60 min.	33 mm
Alb	3.6  g/dL	Neutrophil	75.8 %		
ALP	207 U/L	Lymphocyte	13.5 %		
AST	20 U/L	Monocyte	7.1 %		
ALT	18 U/L	Eosinophil	3.1 %		
LDH	182 U/L	Basophil	0.5 %		
γ-GTP	28 U/L	RBC	$456\times10^4\ /mcL$		
Na	$141~\mathrm{mEq/L}$	Hb	14.1 g/dL		
K	$4.3~\mathrm{mEq/L}$	Ht	43.10 %		
Cl	107  mEq/L	Plt	$21.8 \times 10^4 / mcL$		
Ca	$9.4~\mathrm{mg/dL}$				
IP	$2.7~\mathrm{mg/dL}$				
Mg	2.3~mg/dL				
BUN	19.6  mg/dL				
Cre	$0.75~\mathrm{mg/dL}$				
UA	$7.3~\mathrm{mg/dL}$				
CRP	18.16  mg/dL				

Fig. 1 Chest X-ray on admission showing ground-glass opacities in the right middle to lower lung field.



発する細菌性肺炎合併の懸念から、血液培養 2 セット・喀痰培養 を提出の上 Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae などの市中肺炎の起因菌のカバーのためセフトリアキソン(CTRX)、また Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae などの非定型肺炎の原因菌のカバーのためドキシサイクリン(DOXY)の 投与 を開始したが、第 3 病日に SARS-CoV-2 PCR 検査の陰性が判明し、陰圧個室管理は解除した。また血液培養・喀痰培養ともに有意な細菌の発育は認めなかったため、抗菌薬の投与は終了した。その後も酸素吸入を継続したが自覚症状は経時的に改善し、 $SpO_2$  は室内気で 95% を維持できるようになったため、第 16 病日に自宅退院となった。

#### 老 変

2020年2月現在までにヒトコロナウイルス (HCoV) は7種が同定されており、本報告で取り上げた HCoV-229E は元来 HCoV-NL63、HKU1、OC43 らと共に普通感冒の原因微生物となることが知られている<sup>1)</sup>.

HCoV-229E 感染症はしばしば血液腫瘍や骨髄幹細 胞移植後など種々の免疫不全状態を背景にウイルス性 肺炎に進展するが、これまでに報告された例は2例と 僅少である3. 報告例は喀痰, 血液, 気管支肺胞洗浄 液を検体とする細菌・ウイルスの培養検査、電子顕微 鏡による検鏡, real time PCR 法により他の微生物の 非検出および HCoV-229E の検出により除外的に診断 確定に至っていた. 本邦においては2019年11月に呼 吸器検体の nmPCR が保険適応となるまでは、HCoV-229E を病原微生物として同定することは保険診療の 範疇では困難であった. そのため当該ウイルスによる 肺炎の発生数は過小評価されていると推測される。既 報でも肺炎患者に対するウイルス感染のスクリーニン グ検査が行われなかったために原因が特定されなかっ たか、または自己免疫的機序による肺炎であると診断 された症例の大多数がウイルス性肺炎であった可能性 が指摘されている<sup>3)</sup>. 2020年2月現在本邦でも nmPCR は普及しつつあり、今後原因不明の肺炎に対する病因 微生物同定の一助となることが期待される.

Pene ら³は造血幹細胞移植後の HCoV-229E 肺炎発症例の 33 歳男性・16 歳女性の 2 例を報告している. いずれも明確な液性免疫不全状態であることが予想されるが, 前者は支持療法のみで後遺症なく軽快, 後者は支持療法・人工呼吸器管理の末多臓器不全をきたし死亡と転帰は大きく分かれている. 我々が経験した症例は年代・患者背景が異なるが. 酸素投与による支持

Fig. 2 Computed tomographic images showing ground-glass opacities in the right middle and lower lobes.

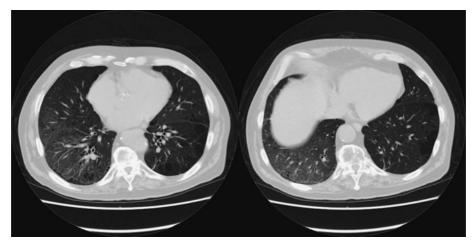
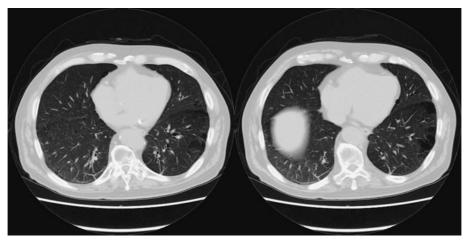


Fig. 3 Computed tomographic images when the patient was discharged showing disappearance of the opacities seen earlier.



療法のみで軽快している点で前者の症例に共通点を見出せる. また本症例のように HCoV-229E 肺炎が非液性免疫不全状態においても発症するという点では既報とは異なる.

また 2019 年 12 月以降世界的な感染拡大を認めている,同じくヒトコロナウイルスに分類される SARS-CoV-2 感染症(COVID-19)について,Wuらはその報告<sup>41</sup>の中で 44,672 症例のうち 81% は肺炎がない,または軽度の肺炎が存在する軽症者であり,この軽傷者の群は無投薬でも自然軽快するという点において本報告例の臨床像と類似する.同じく画像所見においてもHCoV-229E 肺炎と SARS-CoV-2 肺炎とで以下の様な共通点を見出すことができる.Chung ら<sup>51</sup>は CT のみでの感染除外には限界があると前提づけた上で,SARS-CoV-2 肺炎の胸部単純 CT 画像所見は両側性・末梢側優位のスリガラス様陰影または浸潤影が一般的

で、かつ結節影・網状影が早期診断に有効である可能性があると述べている。本邦における既報®のでも多くの例で片側あるいは両側のスリガラス様陰影または浸潤影を認めている。さきの Pene らの報告®では HCoV-229E 肺炎における胸部単純 CT 画像でも一方は両側播種性の小結節影の散在を、もう一方も両側播種性のスリガラス様陰影および浸潤影を認めており、今回我々が経験した症例も同様に右片側ではあるものの末梢側優位でびまん性のスリガラス様陰影を認めており、上記胸部 CT 画像所見が HCoV を原因微生物とするウイルス性肺炎において特徴的である可能性がある。

我々が経験した症例は70代と高齢であり、かつ COPDとベーチェット病が併存症としてあるのみで 既報<sup>3</sup>にあるような重篤な免疫不全の併存はないと推 定された.入院中は細菌性肺炎に対する抗菌化学療法

37.0 Body Temperature (\*C) SpO<sub>2</sub> (%) 36.8 36.6 97 36.4 96 36.2 95 36.0 94 35.8 93 Cough stops 35.4 O2 1L(Nasal Cannula) room air 35.2 35.0

SpO<sub>2</sub> (%) Body Temperature (°C)

Fig. 4 Clinical course

を行ったことを除けば支持療法のみであったが、軽快し自宅退院の転帰となった.上記を踏まえると、HCoV-229E 肺炎は血液腫瘍患者や重篤な免疫不全患者に限らず発症する可能性があり、軽症例は病院受診に結びつかない、検査の実施が困難であったなどの要因から原因微生物の特定に至らなかった症例があったと推測される. 呼吸器検体のnmPCRの臨床導入とその普及により HCoV-229E 肺炎の診断症例数は増加することが期待される. 本報告は我々が調べた限り本邦初で、また世界的にも極めて報告数の少ない HCoV-229E を起因微生物とする肺炎の報告であり、今後は臨床経過や画像所見などの検討のために更なる HCoV-229E 肺炎の症例の集積が待望される.

day3

day4

day6

謝辞:本稿の執筆にご協力いただきました関係各位 に深謝いたします.

非学会員共同研究者: 鍔田利恵子(公立昭和病院膠 原病内科),海野俊之(公立昭和病院放射線科)

利益相反: 申告すべきものなし

day1

#### 文 献

- 1) 家城隆次:ウイルス感染症 コロナウイルス. 日 臨増刊号 2010:68(6):368-71.
- 日本環境感染学会:医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド(第2版) [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 2]. Available from:

http://www.kankyokansen.org/modules/news/i ndex.php?content\_id=341

day15

CTRX: ceftriaxone DOXY: doxycycline

day13

day12

- 3) Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al.: Coronavirus 229E-Related Pneaumonia in Immunocompromised Patients. Clin Infect Dis. 2003: 37: 929–32.
- 4) Wu Z, McGoogan JM: Charactaristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA. 2020; 323 (13): 1239-42.
- 5) Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, *et al.*: CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Radiology. 2020: 295 (1): 202–7.
- 6) 中村啓二, 忽那賢志, 鈴木哲也, 井出 聡, 太田雅之, 守山祐樹, 他: 当院における新型コロナウイルス (2019-nCoV) 感染症患者 3 例の報告. 日本感染症学会 [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 5]. Available from: http://www.kansensho.or.j p/uploads/files/topics/2019ncov/2019ncov\_case report 200205.pdf
- 7) 佐野正浩, 西岡 遥, 山崎 洵, 宮本一平, 足立拓也:酸素投与が必要となった Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 4 症例の経過報告. 日本感染症学会 [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 25]. Available from: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19casere port\_200225.pdf

854 高野 哲史 他

### A Case of Viral Pneumonia Caused by Coronavirus 229E

Akifumi TAKANO<sup>1</sup>, Takayuki YOKOZAWA<sup>2</sup> & Toshimi ODA<sup>1</sup>)
Department of Infectious Disease and <sup>2</sup>Clinical Laboratory, Showa General Hospital

Seven human coronaviruses (HCoVs) have been isolated and identified as of February 2020; among these, HCoV-229E is known as a common causative organism of seasonal cold, however, a few cases of severe pneumonia caused by this virus in immunocompromised patients have also been reported. Previous reports have suggested that the majority of pneumonia cases labelled as being of unknown origin have a viral cause, including this virus.

Herein, we report a case of pneumonia caused by Human Coronavirus 229E in a 78-year-old man with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who had been undergoing medical treatment for Behcet's disease as an outpatient. He presented to our hospital complaining of chills, excessive sputum, and cough. At the time of consultation, we suspected the possibility of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 (COVID-19), which had sporadically occurred in Japan by that time. Chest x-ray showed ground glass opacities in the periphery of the middle and lower right lung field and computed tomographic images showed ground-glass opacities in the right middle and lower lobes; therefore, the patient was admitted to our hospital for treatment and observation in a depressurized room. Urinary rapid antigen tests for Streptococcus pneumoniae and Legionella pneumophila, the rapid influenza diagnostic test, sputum culture, and blood culture were all negative. Further, the PCR test for SARS-CoV-2 PCR was also negative. However, examination of a nasopharyngeal swab sample by nested multiplex PCR (nmPCR) revealed Coronavirus 229E; we thus diagnosed the patient as having Coronavirus 229E-related pneumonia. He received supportive care with supplemental oxygen, his symptoms gradually improved, and he was discharged on Day 16. The few cases reported in the past had severe immunodeficiency due to hematological tumors, whereas a case like ours appears to be extremely rare. On the other hand, Coronavirus 229E-related pneumonia, which could have occurred in a larger population in the past may have remained unidentified due to a lack of suitable tests. Reports of cases of viral pneumonia in the future are expected to increase with the increased use of nmPCR tests.

(J.J.A. Inf. D. 94: 850~854, 2020)