

発症からの感染可能期間と再陽性症例における感染性・二次感染リスクに関するエビデンスのまとめ

2021 年 2 月 18 日

国立感染症研究所感染症疫学センター

令和 2 年 3 月 6 日の結核感染症課事務連絡「『新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の陰性が確認され退院される患者の方々へ』の配布について」では、退院後の経過観察期間を 4 週間設け、再陽性化等に備えた症状の経過観察や感染管理などを求めているが、現行の退院基準のうち、退院時に検査を実施しない場合の基準（発症日から 10 日間かつ症状軽快後 72 時間経過）との齟齬が生じているとの指摘もあり、発症からの感染可能期間についてのエビデンスや再陽性症例における感染性や二次感染リスクに関するエビデンスをまとめた。

なお、本文書においては、発症初日を発症 0 日目として、発症翌日を発症 1 日目と定義している。

1. 発症 10 日目以降の症例からの感染リスクについて

新型コロナウイルス感染症においては、症状が消失してからも長期的に SARS-CoV-2 RNA が陽性になる症例が一定数あることは知られている[1]。これらの症例で感染性が持続する期間についての検討がいくつかの報告でなされており、RNA が陽性であっても必ずしも感染性のあるウイルス粒子が存在しているとは限らず、軽症・中等症においては、発症 10 日目以降の症例からの感染のリスクは低いことが示唆される。

・2020 年 1 月から 8 月までの文献を用いて SARS-CoV-2 核酸検査（PCR 法など）陽性患者の感染可能期間を調べたシステマティックレビューでは、軽症から中等症の患者において、発症 11 日目・12 日目にそれぞれ 1 例ずつ感染性のあるウイルスが分離された症例を含む報告があるが、その他では、ウイルスが分離されるのは、発症 10 日目までであった[2]。

・台湾における確定症例 100 例の濃厚接触者 2,761 例（発症率は 0.7%）の追跡では、確定症例の発症 5 日以内の接触者では陽性発症者が 1%（二次発症率）であったのに対して、6 日以降の接触者では陽性発症者（二次発症者）を認めなかった[3]。

・英国における確定症例 269 例の濃厚接触者 472 例についての追跡では、確定症例の発症 5 日経過後以降の二次発症者を認めなかった[4]。

・日本からの報告として、発症 9 日目の鼻咽頭ぬぐい液、発症 13 日目の気管吸引物から、感染性のあるウイルスが分離されたとの文献があるが、重症度についての情報は不明であった[5]。

2. 再陽性症例における感染性についてと二次感染リスクについて

退院後の患者の呼吸器検体の SARS-CoV-2 RNA 再陽性化についての検討では、PCR 等核酸検査での再陽性化が見られたとしても、ウイルス培養の陽性化（感染性の再燃）や二次感染を生じるという報告は現時点では国内外ともに見つからなかった。

- ・隔離解除後に再度 SARS-CoV-2 再陽性となった 285 名を対象に行われた韓国 CDC の調査では、再陽性となった人の感染期間の接触者 790 名から二次感染者は発生しなかった他、再陽性となった 108 検体のウイルス培養はすべて陰性であった[6]。
- ・中国における退院後に再陽性となった 87 名（14%）の検討では、再陽性例は、他の患者と同様の中和抗体価を示し、感染性のあるウイルス株は分離されなかった[7]。
- ・中国広東省の 32 の指定病院から退院後 28 日間の経過観察期間中に再陽性となった 189 名（14.7%）では、その濃厚接触者から二次感染者を認めなかった[8]。

3. SARS-CoV-2 排泄が長引く場合について

軽症や中等症においては上記の通り、発症 10 日目以降であれば感染性のあるウイルスが残存している可能性は低いと考えられる。重症者や免疫不全者では感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている[9,10,11,12]

- ・重症・重篤な新型コロナウイルス感染症入院患者 129 名（30 名の免疫不全患者を含む）を対象とし、気道検体のウイルス培養から感染性の持続期間を検討した研究では、感染性を有するウイルス分離期間の中央値は発症後 8 日（四分位範囲：5-11、範囲：0-20 日）であった。ウイルス分離可能性は、発症 15.2 日で 5%以下まで低下した[13]。
- ・免疫不全患者 20 名のウイルス分離を行った研究では、発症後 20 日以降も 3 名の患者からウイルスが培養された。これらの患者は同種造血幹細胞移植を受けた患者 2 名（発症後 25 日、26 日）とキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T 細胞）療法を受けた 1 名（発症後 61 日）で、重症免疫不全患者では発症 20 日目以降も感染性を有するウイルスが分離される可能性が示された[14]。
- ・年齢に関しては、高齢が RNA 排泄持続の独立したリスク因子であることを示す研究が報告されているが、感染性のあるウイルス排泄が遅延したという研究は報告されていない[11, 15]。

4. まとめ

軽症・中等症において、感染性のあるウイルス粒子の分離報告は 10 日目以降では稀であり、これらの症例において、症状が消失してからも長期的にウイルス RNA が検出される例からの二次感染を認める報告は現時点では見つからなかった。また、退院後の PCR 再陽性例における感染性や、再陽性例からの二次感染を認める報告も現時点では見つからなかった。こうしたことから、軽症・中等症においては、現行の退院基準（発症日から 10 日間経過かつ症状軽快後 72 時間経過）を満たした症例では、退院前の PCR 検査の結果によらずこれらの症例からの二次感染のリスクは低いと考えられる。

一方で、重症者（人工呼吸器または ECMO による治療を必要とした者）は発症 15 日程度までは一部の症例で感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されており、重度免疫不全者（造血幹細胞移植後の患者など）では、それ以降も感染性のあるウイルス排泄が長引く可能性が示唆されている。また、変異株に関しては感染性に関する情報が乏しい。これらの症例については、国内外における更なるエビデンスの蓄積が必要である。

参考文献

1. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, et al. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1764, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1764>
2. Walsh KA, Spillane S, Comber L, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(6):847-856. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.009
3. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
4. Bernal JL, Panagiotopoulos N, Byers C, et al. Transmission dynamics of COVID-19 in household and community settings in the United Kingdom. medRxiv 2020.08.19.20177188; doi:10.1101/2020.08.19.20177188
5. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses.* 2020;12(12):1420. doi:10.3390/v12121420
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. Findings from investigation and analysis of re-positive cases. 5/19/2020. http://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=41 (2020/12/16 閱覽)
7. Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine.* 2020;59:102960. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102960
8. Chen SL, Xu H, Feng HY, et al. Epidemiological and Clinical Findings of Short-Term Recurrence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Ribonucleic Acid Polymerase Chain Reaction Positivity in 1282 Discharged Coronavirus Disease 2019 Cases: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(10):ofaa432. Published 2020 Sep 13. doi:10.1093/ofid/ofaa432
9. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. 2020/6/17. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>. (2020/12/16 閱覽)
10. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. 10/19/2020.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
(2020/12/16 閱覽)

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation of people with COVID-19, 10/16/2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-discharge-and-ending-isolation-people-covid-19> (2020/12/16 閱覽)
12. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):387-389. doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.001
13. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature Communications*. 2020. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4
14. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2031670. doi:10.1056/NEJMc2031670
15. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1