

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年8月27日

新型コロナの無症状感染: 診断、臨床的特徴、予防

【松崎雑感】

新型コロナに感染しても最初から最後まで無症状の人々が何割かおられます。また、感染してから症状が出るまでの「無症状期間」に周囲に感染を広げることが分かっています。したがって、発熱などの症状のある人だけを検査して、濃厚接触者追跡を行っても、実に多くの感染している人々を見逃すこととなります。「やみ雲の検査(現在より1~2ヶタ多いPCR件数)」なしに、ゼロコロナを実現することが不可能なのは、無症状感染があるからです。WHOは1人の感染者が発見された場合、その方に関連する少なくとも10~30人の人々のPCRを行うことなしに感染をコントロールできないとも述べています。

昨日東京では1万7千件のPCRで4千数百名の新規感染者が発見されています。WHOの基準では毎日5万~15万件のPCRが行われなければ感染は終息しないということになります。日本での感染が収まらない主因であろうと思います。

新型コロナウイルスの無症状感染：診断、臨床的特徴、予防

You Y (Department of Biochemistry and Molecular Biology & Hunan Province Key Laboratory of Basic and Applied Hematology, School of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan, China.), et al. **Asymptomatic COVID-19 infection: diagnosis, transmission, population characteristics.** **BMJ Support Palliat Care.** 2021 Jul 30;bmjpcare-2020-002813. doi: 10.1136/bmjpcare-2020-002813. Epub ahead of print. PMID: 34330791.

要点：

【既知】

無症状の感染者が感染を広げる。無症状の感染者はどの年代にも存在する。

【新知見】

無症状感染の大きさ、特徴は対象集団により大きく異なる。無症状感染を防ぐには、対象集団の特性に合った方法が必要である。

【今後の対策と研究】

対象集団別の無症状感染者発見方法の工夫。対象集団別の無症状感染者の特徴と割合の調査。

はじめに

新型コロナウイルス感染症には無症状感染者が多数存在する事が明らかとなり、懸念をもたらしている。

無症状感染の定義は

- ①新型コロナウイルスの自覚症状や他覚症状がない
- ②PCRなどの新型コロナウイルス検査陽性

この定義には、発病前（潜伏期間中）の患者および、感染していても最後まで無症状の患者が含まれる。

潜伏期間中に検査陽性を確認、その後ウイルスの増殖に伴って発病する場合を発病前感染者（Presymptomatic patients）と呼ぶ。

この両者の区別が重要である。特に断らない限り、本稿では、症状がない時の初回の新型コロナウイルス検査が陽性の場合を「無症状感染」と扱う。

最終的に新型コロナウイルス感染者と判明した人々の15.6%が初回検査時に無症状であり、そのうち48.9%は発病前感染者だったという[4]。

無症状感染者の比率は対象集団により大きく異なる(小児、妊婦、高齢者など)。無症状感染者からの二次感染率(secondary attack rates (SARs))は0~80%と報告されている[5]。本稿では、診断、二次感染、予防策について対象集団別にまとめたい。

無症状感染者の発見

臨床検査

有症状感染と無症状感染を区別できる臨床検査はない[6]。有症状感染では多くの臓器障害が起きるが、無症状感染ではあまり起きない[7]。

無症状感染者の約半数(47.62%)、最後まで無症状の感染者の64.39%に肺の異常が見られた[8]。メング氏らによれば、CT上、末梢、肺底部にすりガラス影(94.8%)が多く見られた[9]。

PCRが陽性になる前に、CT異常が現れることが多い。PCRがマイナスだが肺CTに異常のある場合が75%あり、そのような症例ではPCRが陽性になるまで平均5.1日かかったという調査もある。

また、新型コロナ感染が確認された症例で初回のCT検査が異常となる率は98%だが、初回のPCRが陽性となる率は71%だったという[10]。(PCRがマイナスでも、新型コロナに感染していないと断定してはいけない:松崎)

最近無症状期にPETを行うと、新型コロナの肺病変を早期発見できることが報告されている[11]。CT検査が肺病変を検出する能力に優れているからと言って、それを信じ込むことは避けるべきである。

別の病気でも同じような所見が出る可能性がある。新型コロナ診断におけるCT検査の特異度は25%程度とされている[12,13]。

したがって、CT検査を新型コロナのファーストライン検査としてはならない。市中感染が少ない状況では、CTが無症状感染者を発見するうえで役立つこともある[14]。

また、高齢者の早期診断にも有用だが、小児はそうではない[15,16]。CTとPCTを組み合わせることで、診断の感度と特異性を適切に保つことができる。補助診断としてCT検査を追加する事が重要という指摘もある[17]。

核酸検査(PCR)

呼吸器検体を用いたPCR検査は現在新型コロナ診断のゴールドスタンダードとなっており、96%の感度を示す。

採取部位のウイルス量と検査装置の状態によって、結果に影響が出る可能性がある。感染初期ではウイルス量が少なく、偽陰性となるおそれがある。

可能ならば、複数の個所から検体を採取することが望まれる[18]。鼻腔の嗅上皮の非神経細胞には、ACE2受容体とtransmembrane protease serines 2受容体を持つものがあり、新型コロナがこれらの受容体を介して侵入複製を行うことから、この部位にウイルスが多く存在する[19]。

無症状感染者では、唾液や咽頭スワブよりも鼻腔咽頭スワブの方が、ウイルス検出力に優れている[20]。

現行のPCR検査の感度と正確度は、機器のパフォーマンスと相関する。また高齢者では感度が低下する[13]。

無症状感染者では、PCRが偽陰性となる可能性があるので注意が必要である。感染を見逃すと公衆の衛生が脅かされる。費用と時間を要し、専門的スキルを持った人々が必要である。

したがって無症状感化を発見するための大規模検査には向いていない。最近この問題を解決するために、LabCorp Laboratoriesが鼻腔スワブを自己採取して家庭で実施できるPCTキットを開発した[18]。

さらにより安価で短時間に結果の出るLAMP法も従来のPCR検査に代わる手法として開発され実施されている。Sherlock BiosciencesのRT-LAMPキットはFDAと欧州医薬品庁の使用承認を受けている。Zhu氏らによればRT-LAMP法の感度と特異度はほぼ100%であるという[21]。

血清学的検査

血液中の特異抗体の検出も新型コロナ診断に重要である。リー氏らは感染後1～2週間でIgMに次いでIgG抗体が出現する。IgG抗体濃度は感染から数週後にピークとなり、数か月から数年存在し続けると考えられるが、正確なことはまだわからない[22]。IgMとIgGの迅速検査キットも作られている。コロイド金イムノクロマト法により15分で結果が出る[23]。

方法も簡単であり、特別なスキルも不要なため、大規模スクリーニング検査で有症状者の感染の有無をチェックするうえで有用である。

しかし、感染者の特性によって抗体価の増加レベルに大きな違いがあるため、偽陰性が多い(無症状者の方が抗体増加が少ないなど)[25]。

さらに、抗体が陽性でも、その時に生きているウイルスが存在する証明とはならない。過去の感染歴を反映しているだけである。

感染から回復してもIgG抗体は長期間存在し続ける[26]。また別の種類のウイルスの存在によって偽陽性となる場合もあるので注意が必要である。

検査の組み合わせ

間質性肺炎検出の感度は高いが、特異度の低い肺CT検査と、感度はやや落ちるが、特異度の高いPCRを組み合わせることで、新型コロナ診断能を高めることができる[27,28]。またPCRと抗体検査を組み合わせることで、無症状感染者の発見が容易となる[29]。ELISA法による抗体検査とPCR検査の両方を行うと、早期発見率が高まる[30]。

無症状感染者の比率

一般住民を対象とした調査のまとめによれば、初回検査時PCR陰性の無症状感染者の比率は20%~75%である。

これらの患者の多くは7日後以降に症状を出すようになることが多いが、最後まで無症状だった者の比率は4.1%から20%だった[5]。

ただし、様々な要因が絡んでおり、最後まで無症状者の比率はさらに調査する必要がある。

無症状者から9日間程度はウイルス排出が起こるという報告があるが、発病前感染者では、発病の6日前からウイルス排出が起きるといふ[32]。

ウイルス排出量に関しては、無症状者と有症状者の差はなさそうである[33]。

無症状感染者からの家庭内二次感染率は0.7%で、有症状者からの二次感染率18%より低いという報告がある[34]。

無症状者からの二次感染率は有症状者の7分の1だが、発病前感染者からの二次感染率は有症状者の3分の2という報告もある[35]。

成人は小児よりも二次感染を受けやすい[36]。二次感染リスクは、発端者の病状よりも食事などの行動を共にするかどうかによって左右されるようである[35]。

小児の無症状感染者

メタアナリシスによれば、小児感染者の26%が無症状だという[37]。

感染しても小児は大人よりも症状が軽いあるいは無症状のことが多いようだが[38]、大人よりウイルス排出量が多く、潜伏期間とウイルス排出期間が長いと言われている[39]。

無症状感染児の鼻腔咽頭、口腔咽頭スワブのウイルス量は、有症状児よりも少ない。しかしウイルス排出量は、感染期間の長さで変わるため、二次感染リスクの大きさの目安とはならないようだ[40]。

症状がなくとも、肺CTで異常の見られる場合もある[41]。最近、呼吸器症状を伴わない多系統炎症症候群を発症する小児の報告があり、川崎病との鑑別が問題となっている。

さらに、横紋筋融解症と急性腎不全を発症する小児も報告されている[42]。新型コロナの無症状感染児では、これらの症状の出現にも注意を払って経過を観察し、必要な治療を迅速に行うべきだろう。

妊娠中の無症状感染

PCR検査で陽性だったため入院した妊娠女性の95.1%は検査時点で無症状だった。このうち58.8%は最後まで無症状だった[5]。

妊婦の多くは新型コロナに感染しても無症状のことが多いようだ[43]。

垂直感染(母体から胎児への感染)は2%と稀である[44]。しかしそのような場合、早産、呼吸不全、死産などのリスクが増加する[45]。

妊娠初期に感染したり、母親が人工呼吸器治療を受けている場合、妊娠経過が不良となりやすい[46]。

妊娠中母親が感染した場合、新生児のIgMは増加しないが、IgGの増加が見られる[47]。モリナ氏らは感染した妊娠女性からのウイルス排出期間(PCR確認)が長くなると報告している[48]。

ハイリスク妊娠女性に対しては、妊娠経過を慎重に観察する事、新型コロナ感染の有無をしっかりとチェックすることが重要である[49]。

高齢の無症状感染者

新型コロナ感染の確定したナーシングホーム入居者のうち、初回検査時に症状がなかった者は53.6%だった。

最後まで無症状だった者は27.9%だった[5]。高齢者は若年者よりも、その後有症状となることが多い。これは新型コロナが高齢者で重症化しやすい事実と符合している。

さらに、高齢者は若年層よりも潜伏期間が長い。特に高血圧の高齢者は最初無症状でも、その後有症状になる可能性が高い。

また、高齢の無症状感染者は転倒、食欲不振、意識障害を併発することが多いため、この様な非特異的症状が出ないかどうかをしっかりと観察する必要がある。

二次感染予防

無症状感染と有症状感染の間に呼吸器検体におけるウイルス量(RT-PCR)の差はないと言われている。

無症状者のウイルス排出期間は19日で、有症状感染者よりも明らかに長い。

無症状感染者が感染を広げるうえで重要な役割を果たしていることが指摘されている。

新型コロナウイルスは、飛沫、エアロゾル、角膜への接触などで感染することが明らかにされている。糞便経口感染ルートも可能性としては指摘されている。

しかし、母子間の垂直感染の有無は確認されていない。無症状者からの二次感染リスクは有症状者よりも低いと考えられている[31]。

しかし、感染の有無がわからないだけに、感染防止の面から大きな問題となっている。無症状感染の起きる状況に合わせて、対策を講ずることが重要である。

家庭内感染

新型コロナは家庭内感染が多い。イギリスでは、市中感染防止対策がしっかり行われた場合、新規感染の70%は家庭内感染だったという。

子どもと大人が同じ程度に感染しやすいことが分かっている。バイ氏は、小児と一般人口全体の感染率に差がない(10歳未満小児7.4%、一般人口全体6.6%)と報告している。

市中よりも家庭の方がウイルス保持者と密になる時間と機会が多い。感染しても症状がないため、家族の一人が無症状感染者となった場合、家族の感染リスクは高くなる。

デュ氏らは従来型の新型コロナウイルスに感染した軽症の小児14名すべてが、同居家族への二次感染源となっていたことを報告している[38]。

小児への感染源の多くが家庭だったという報告もある。感染児の75%が家族からの二次感染だった[37]。

さらにシャオ氏らは感染者の発生した家庭内には、最長7日間生きたウイルスが生存していると報告している。したがって、家庭内の消毒、除菌、換気が家庭内感染を防ぐカギである。

院内感染

病院はハイリスクな感染場所である。適切な対策を講じてスタッフを院内感染から守る必要がある。

皮膚科、眼科、頭頸部の診察は無症状者からの二次感染リスクの大きい手技である。いつもと違う症状がある場合は、新型コロナ検査を行った方がよい。

できるだけ頻繁に検査を行い結果を報告することが院内感染防止につながる。感染者と接触歴がある、あるいは感染症状に合致する体調不良がある場合は、個人予防具を完備して診察とケアをする必要がある。

急がない手術は延期すべきである。どうしても実施する必要のある手術ならば、手術部門のスタッフがエアロゾルばく露防止など必要な感染防止対策を準備して、手術に臨む必要がある。

新型コロナウイルスやSARSウイルスのRNAは血液から検出されることがあるため、輸血には注意が必要である。

呼吸器症状だけの患者の血液にもウイルスが存在する。血液センターは、厳重な検査と疫学的調査を行って、無症状感染者からの献血を防ぐ必要がある。

必要な場合、光化学的処理によって血液中のウイルス不活化を実施する必要もあるが、費用と血液成分の滅失があるため注意が必要である。

無症状感染は妊婦にも多い。妊婦から親、新生児、他の妊婦、病院スタッフに感染が広がらないように、特別の注意が必要である。

現在のところ、母乳を通じた感染は確認されていないが、母親から新生児への感染が起きないように対策を行い授乳を続けるべきである。

感染者からのウイルス伝播を防ぐ

鼻腔咽頭スワブ検体の38%に新型コロナウイルスのRNAが含まれている。偽陰性の場合もあるため、結果がマイナスでも油断はできない。

したがって、検査室における患者の検体の取り扱いに十分な注意が必要である。呼吸器検体が陰性となっても、便中には引き続きウイルスRNAが排出される。消化管には呼吸器よりも多量で長期間ウイルスが存在し続ける。感染から54日後でもウイルス排出が続いている小児もいる。

便のPCRが陽性でも、感染性のあるウイルスが存在している証明にはならないが、便一口感染のおそれはある。特に小児では消化管に長い間ウイルスが存在するため、便の処理に注意が必要である。

したがって、患者が排出した分泌物の消毒をしっかりとる必要がある。さらに無症状感染者の存在も考慮して、検体の取り扱いに慎重を期する必要がある。

変異ウイルス

(昨年秋までのデータで、*Out of date*のため割愛)

退院患者および検疫終了後の人々のフォロー

中国の管理基準によれば、無症状感染者とそれらの濃厚接触者は14日間の検疫が必要である。

14日間経ち、24時間以上の間隔で行われた2回のPCR検査がマイナスの場合、医学的管理を終了する。

通常咽頭スワブを使用するが、糞便中へのウイルスRNA排出が長く続くという報告もある。しかし多くの国では、便検体を診断のために使用していない。

検疫解除基準に合致した患者においても、その後PCRがプラスとなる場合がある。14日間の検疫が解除された後もさらに14日間医学的フォローを行うことが望ましいと考える。

マスククリーニング

空港などでは非接触性体温モニターによって、感染者の発見を行っているが、無症状感染者あるいは意図的に感染を隠す人々の存在により、スクリーニング効果に疑問が生じている。

体温モニタリングを繰り返し行う必要もあるだろう。さらに感度の高いPCR検査あるいは抗原検査を自己採取唾液検体で行う事も考慮すべきだろう。

水際対策としてだけでなく、韓国、ドイツ、アイスランドなどでは、PCR検査を全国民に行って無症状感染者を見つけ出すことも行われている。

スマートフォンを使った接触アプリも有用であろう。

以上