

当所で確認された新型コロナウイルス感染症患者の疫学解析

北爪美帆 大沼正行

Epidemiological analysis of patients with COVID-19 confirmed in our laboratory

Miho KITAZUME and Masayuki OONUMA

キーワード：新型コロナウイルス，疫学，Ct 値

2020年3月、WHOによる新型コロナウイルス感染症の世界的大流行が宣言され、国内では、首都圏を中心に感染者が増加した。そのため、同年4月中旬から全都道府県に緊急事態宣言が出され、5月下旬に全面的解除となった。その後、日本全国で新型コロナウイルス感染症患者（以下、「患者」という）数は減少と感染拡大による増加を繰り返し、2021年2月より医療従事者をはじめとする感染および重症化リスクの高い人からワクチンの接種が開始された¹⁾。しかし、ワクチン接種率が高まった後もウイルスの変異により感染力や重症化率が変化し、長期にわたり世界的な流行が続くこととなった。日本では2023年5月8日から5類感染症に移行となったが、その後も流行は継続している。本県の発生状況としては第1波の頃は首都圏や周辺県と比較して抑えられていたが、第2波、第3波と続いていくとともに、患者は増加し、5類感染症に移行するまでに193,987人の患者が確認されている^{2,3)}。その後は定点把握となったため、詳細な人数は不明だが、国内でも第9波、第10波と感染の波は続いている。

新型コロナウイルス感染症は、2023年に5類感染症になる前は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の「新型インフルエンザ等感染症」に位置づけられ、患者への行動制限や積極的疫学調査といった感染拡大防止のため様々な対策が行われた。感染拡大を防止し、患者の病状を管理するためには流行状況とともに患者の疫学的特徴を詳細に把握する必要があった。ウイルスの変異とともに重症度は変化していったが、妊婦や基礎疾患を持つ人、幼児や高齢者といった重症化リスクの高い人は未だに感染対策が重要である。感染対策のためには感染力やウイルスの増殖能力、どの程度空気中で生存しているか等ウイルスの基礎的な情報も必要であり、個々人の対策だけでなく、国や県の施策としての対策の必要性判断のためにも疫学情報の解析は不可欠である。

当所では国内での患者発生当初から患者診断のため

の遺伝子検出検査（以下、「PCR検査」という）を、2021年2月からは変異株スクリーニング検査を開始した。PCR検査から得られるCycle Threshold Values（以下、「Ct値」という）は、患者の感染性（ウイルス量）と相関関係があり⁴⁾、無症状者に比べ有症者のウイルス量が有意に多いことが報告されている。また、本感染症は年齢や性別、基礎疾患の有無による重症化や死亡例との関連が指摘されている⁵⁾。

そこで、山梨県における患者の特徴を明らかにするため、当所においてPCR検査によって判明した患者のCt値や検出されたウイルスのゲノム解析結果と患者の疫学情報を解析したので報告する。

対象と方法

1 対象

2020年3月から2021年10月に当所に搬入された31,059検体のうち、陽性となった患者検体2,190検体を解析材料とした。患者についての情報は検体搬入時に保健所から添付される検体受理票及び情報収集シートを主に解析に用い、HER-SYS（新型コロナウイルス感染症等情報・管理システム）の登録情報を参考とした。

2 方法

PCR検査は国立感染症研究所が示す新型コロナウイルス検出マニュアル⁶⁾に基づく検査方法に従って検査を行った。臨床検体は鼻咽頭ぬぐい液あるいは唾液、喀痰とし、必要があれば前処理をした後、140 μ lを核酸抽出に用いた。核酸抽出試薬としてQIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN NV, Hidden, Germany)を用いて60 μ lの核酸抽出液を得て、5 μ lをreal-time RT-PCRに用いた。RT-PCR試薬としてQuantitect Probe RT-PCR Kit(QIAGEN V, Hidden, Germany)、N2セットを使用した。変異株についてはN501Y、L452Rについて国から配布されたプライマー・プローブを使用した。

全ゲノム解析については、国立感染症研究所および委

託する医療機関の検査結果を用いた。

結果と考察

1 当所での検査実績

当所での検査実績を表1に示した。2020年3月から2021年10月の検体を感染の波毎に分けると第1波(2020年3月～6月)は、5,642検体中、新型コロナウイルス陽性検体が68検体(陽性率1.2%)で全て野生株であった。第2波(2020年7月～9月)は、5,003検体中、陽性検体が71検体(陽性率1.4%)、全て野生株であった。第3波(2020年10月～2021年2月)は、6,534検体中、陽性検体は199検体(陽性率3.0%)、 γ 株1検体、野生株198検体であった。第4波(2021年3月～6月)は6,992検体中、陽性検体が656検体(陽性率9.1%)、野生株および α 株であった。第5波(2021年7月～10月)は6,888検体中、陽性検体1,196検体(陽性率16.7%)、 α 株および δ 株であった。また、陽性率において、第3波から変異株のスクリーニング検査のため、陽性検体が増加したことから、陽性率が増加している。スクリーニング検査の検体を除いた陽性率は同様に増加しているが、第3波2.9%、第4波6.0%、第5波9.2%とその増加率は小さくなる。

感染の波毎の患者情報を図1に示した。患者の男女比は第1波から第5波までほとんど変化は認められなかった。症状の有無については、どの波においても無症状者よりも有症状者が多いことは変わらなかったが、第1波は約9割が有症状者で、第2波は約7割、第3波が約6割と減少し、その後第4波では約7割、第5波では約8割と増加した。患者は「接触者」と「疑似症患者」、「クラスター」に分類したが、接触者は44～52%、疑似症患者は30～55%、クラスターは2～19%と変化した。年齢については、どの期間においても20代の患者が最多だった。70代以上は波毎に減少し、若年層の割合が少しずつ増加している。第5波になると、ワクチンを接種した年代は減少しているが、その他の年代は10歳未満を除き、12～20%と一様な値に変化した。

2 Ct値と疫学情報の解析

解析方法およびその結果の一覧を表2に示した。

(1) 患者の性別とCt値

Welchのt検定を実施した結果、患者の性別とCt値について、ほぼ有意差は認められなかった。唯一有意差が認められたのは第5波で、p値=0.020(有意水準5%、n=男性:595、女性:516)と男性のCt値が低いことが示唆された(図2)。女性より男性のウイルス量が多い理由として、新型コロナウイルスが感染する過程に関与するACE2受容体の発現量の差やウイルス感染に対する免疫応答の差等により女性と比べ男性の方がウイルスに対する免

表1 当所での検査実績

| | 第1波 | 第2波 | 第3波 | 第4波 | 第5波 |
|---------|----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | 2020/3～6 | 2020/7～9 | 2020/10～21/2 | 2021/3～6 | 2021/7～10 |
| 検査数(件) | 5,642 | 5,003 | 6,534 | 6,992 | 6,888 |
| 陽性者数(人) | 68 | 71 | 199 | 656 | 1,196 |
| (県内) | (77) | (121) | (767) | (1,170) | (3,077) |
| 陽性率(%) | 1.2% | 1.4% | 3.0% (2.9%) [*] | 9.1% (6.0%) [*] | 16.7% (9.2%) [*] |
| 変異株 | 野生株 | 野生株 | 野生株 γ 株 | 野生株 α 株 | α 株 δ 株 |

*2021年1月下旬から陽性検体を集めた変異株スクリーニング検査を開始。()内は当検体を除いた値。

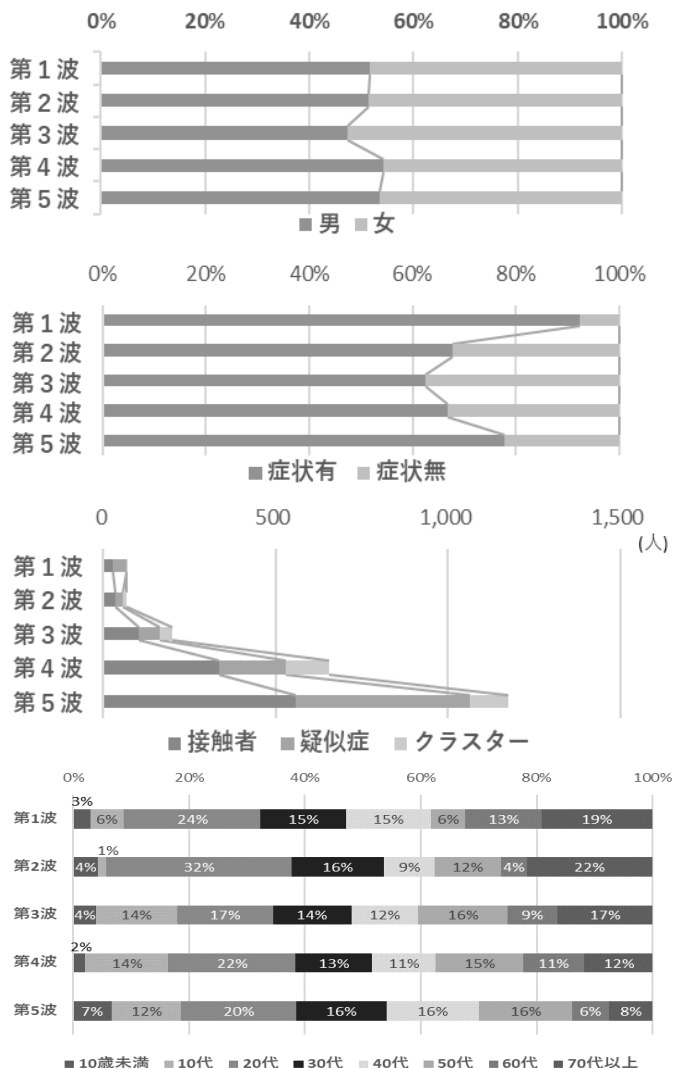


図1 感染の波毎の患者情報

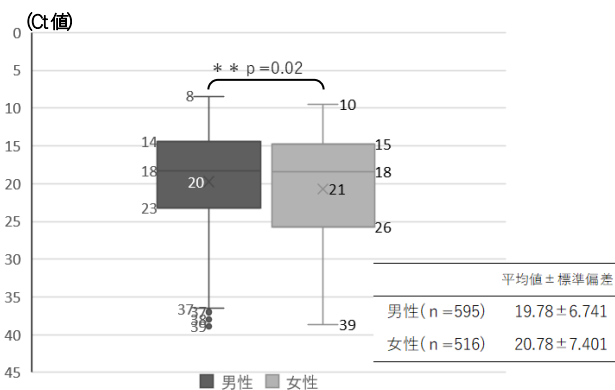


図2 患者の性別とCt値(第5波)

疫が弱いと、感染後にウイルス量が増加しやすいことが報告されている⁷⁾。しかし、今回第1波から第4波において、また、変異株ごとに行った統計解析では有意差が認められなかったこと、p値が0.02でCt値の平均値差が1と小さいことから、今回の解析結果からは性別によりCt値に有意差は認められないと考えられた。

(2) 患者の年齢と Ct 値

ピアソンの相関関係を算出した結果、患者の年齢とCt値について、ほぼ相関関係は認められなかった。唯一弱い相関関係が認められたのは、第1波においてであり、 $r = -0.29$ (有意水準5%、 $n = 66$)で、年齢が高くなるほどCt値は低くなる、つまりウイルス量が多くなる関係が認められた(図3)。特に男性において、抗体応答を誘導または維持する能力が年齢とともに低下する⁷⁾ことから、ウイルス量が多くなるということが考えられる。しかし、他の波や株ごとの解析では相関関係が認められなかったことから、第1波では今回の研究においてCt値に影響を与えることが示唆された患者や検体の特徴である、有症状者が9割で、検体が全て鼻咽頭ぬぐい液であることなど、他の感染の波より検体のまとまりが有ったことが相関関係の認められやすかった原因と考えられた。よって、今回の解析結果からは、患者の年齢等Ct値に相関関係は認められないと考えられた。

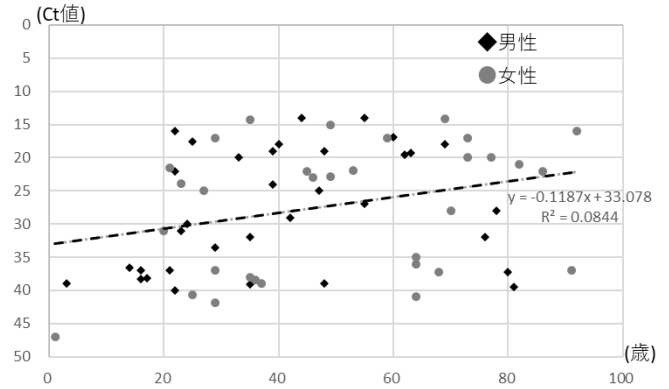


図3 患者の年齢と Ct 値 (第1波)

(3) 検体種別と Ct 値

Welchのt検定を実施した結果、検体種別(鼻咽頭ぬぐい液と唾液)とCt値については、有意差が認められた。唾液検体が $n = 5$ 以上あった感染の波および株ごとの検定において、全ての検定で $p < 0.001$ (有意水準5%)となり、唾液よりも鼻咽頭ぬぐい液のCt値が低くウイルス量が多い結果となった(図4)。検体種別による感度の違いは、肺胞洗浄液が最も感度が良く、PCR陽性率は肺胞洗浄液が93%、鼻咽頭ぬぐい液が63%という報告⁸⁾や、鼻咽頭ぬぐい液および唾液の陽性率を比較して鼻咽頭ぬぐい液の方が高い値となったという報告⁹⁾¹⁰⁾がある。Ct値についての報告ではないが、鼻咽頭ぬぐい液の陽性率が高いことからウイルス量が多く、Ct値が低くなることが推定されることから、唾液よりも鼻咽頭ぬぐい液のCt値が低いという今回の結果も同様の結果を示唆した。

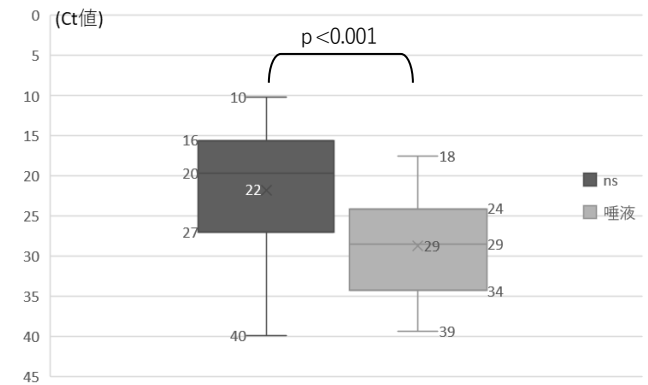


図4 検体種別と Ct 値 (第4波)

(4) 無症状者と有症状者の男女比

Fisherの正確確率検定を実施した結果、野生株において有意差が認められた。野生株では $p < 0.001$ (有意水準5%、 $n = 273$)で女性よりも男性の方が発症者が多くなる傾向が認められた(図5)。ACE2受容体の発現量の差やウイルス感染に対する免疫応答の差等によると考えられる⁷⁾が、一方で α 株や δ 株では男女比の差は認められ

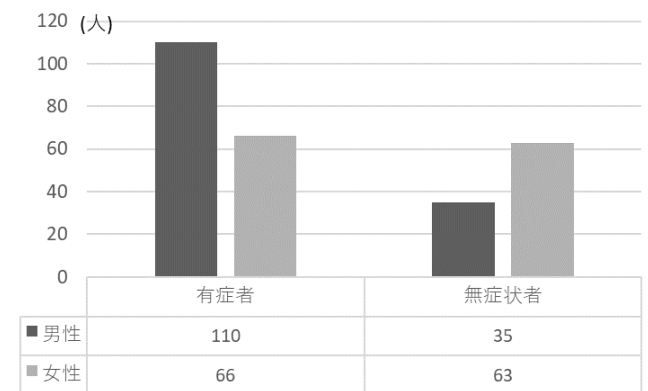


図5 無症状者と有症状者の男女比 (野生株)

なかった。 α 株や δ 株は野生株と比較し、重症化リスクが高いという報告がある¹¹⁾が、この原因としてはウイルス感染に必要なスパイク部分に変化があるため感染力にも影響すること、ACE2受容体との親和性が高くなることが示されており¹²⁾¹³⁾、重症化する一方で、性差による症状の有無の差異はなくなると考えられた。

(5) 無症状患者と有症状患者と Ct 値

Welchのt検定を実施した結果、 α 株および δ 株において有意差が認められ、どちらも $p < 0.001$ (有意水準5%)で無症状患者よりも有症状患者のCt値が低く、ウイ

ルス量が多いほど症状が出やすい傾向が認められた (図 6)。一方で野生株においては、有意差が認められず、ウイルス量によって症状が左右されないことが示唆された。ただし、今回の解析は Ct 値に影響すると報告されている¹⁴⁾発症日から日数について、無症状の場合「接触者」として検査をした患者であり、感染した時期が患者と接触した可能性のある日と不明瞭であるため、平均的に有症状患者よりも発症日から日数が経過している可能性が考えられた。

(6) 発症日から検体採取日までの日数と Ct 値

ピアソンの相関関係を算出した結果、一部で相関関係が認められた。第 2 波、第 3 波、第 5 波、野生株においてそれぞれ相関係数が $r=0.69$ 、 $r=0.36$ 、 $r=0.21$ 、 $r=0.35$ (有意水準 5%)となり、第 2 波以外は弱い相関関係が認められた。第 2 波が最も強い相関関係が認められ、発症日から検体採取日までの日数が長くなるにつれて、Ct 値が高く、ウイルス量が少なくなることが確認された (図 7)。一方、相関関係が認められない第 1 波、第 4 波、 α 株、 δ 株でも $r=0.01$ 、 $r=0.19$ 、 $r=0.11$ 、 $r=0.19$ (有意水準 5%)で、発症日から日数がたつと Ct 値が高くなる傾向は認められており、検体採取日までの日数と Ct 値は相関関係が認められるという報告¹⁴⁾と本研究結果と整合性が認められた。

相関関係が弱い理由として、特に感染の波の間では Ct 値が 30 以上の検体が多く、発症日との乖離がみられる。おそらく、患者が減少すると、以前感染した患者も検知するようになり、ウイルス量が少なくなった患者の割合が増加するためと考えられる。また、第 4 波や第 5 波になると、患者では発症日、「接触者」であれば発症日前日や発症日において、Ct 値が 30 以上の結果となる事例があった。そこで、Ct 値 30 未満の検体のみで解析を実施したところ、第 1 波では $r=0.56$ (有意水準 5%)第 4 波や α 株、 δ 株でも $r=0.24$ (有意水準 5%)以上の値となる (図 8)。特に第 1 波と第 2 波の間は感染者が少なく、影響を受けやすかったと考えられる。また、ウイルスが変異したことによって感染者が増加するとともに無症状患者も増えたこと、感染・発症日が明確でない患者が増加したこと等が原因となり、相関関係が弱くなったと考えられる。

(7) 変異株の種類毎の Ct 値

クラスカルウォリス検定およびボンフェローニ法にて検定を実施した結果、 δ 株において、 p 値 < 0.001 (有意水準 5%) で野生株や α 株よりも Ct 値が低く、ウイルス量が多いことが認められた。一方で野生株と α 株には有意差は認められなかった。Ct 値の中央値が δ 株は 18 で野生株と α 株は 20 で、 δ 株の方がウイルス量にして 6.7

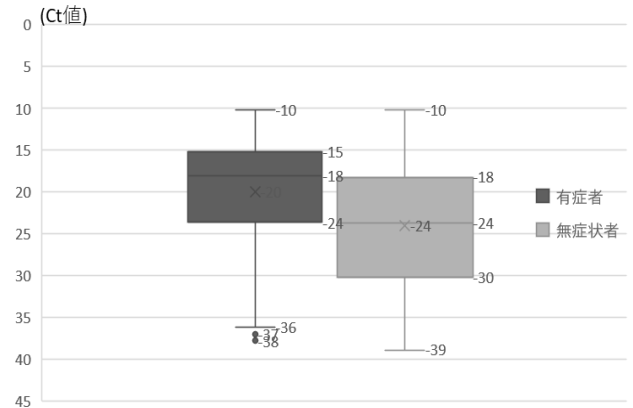


図 6 無症状患者および有症状患者と Ct 値 (α 株)

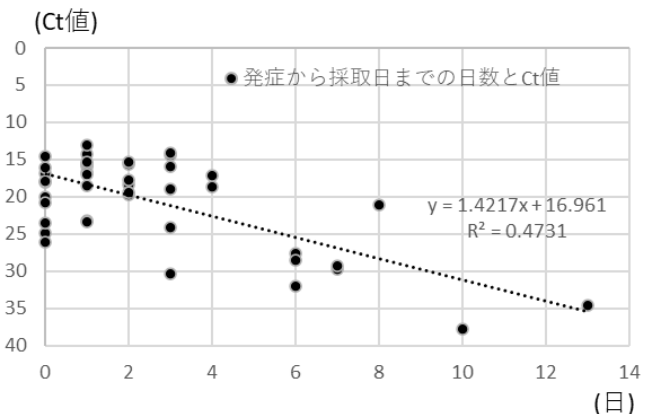


図 7 発症日から検体採取日までの日数と Ct 値 (第 2 波)

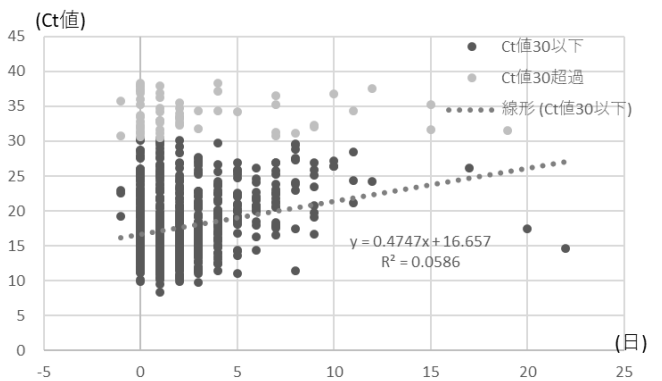


図 8 発症日から検体採取日までの日数と Ct 値(第 5 波)

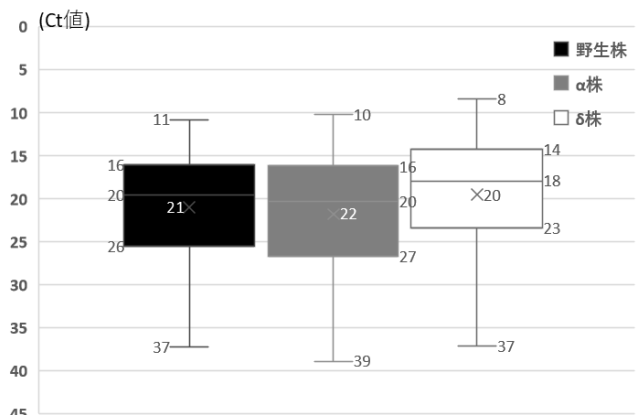


図 9 変異株の種類毎の Ct 値

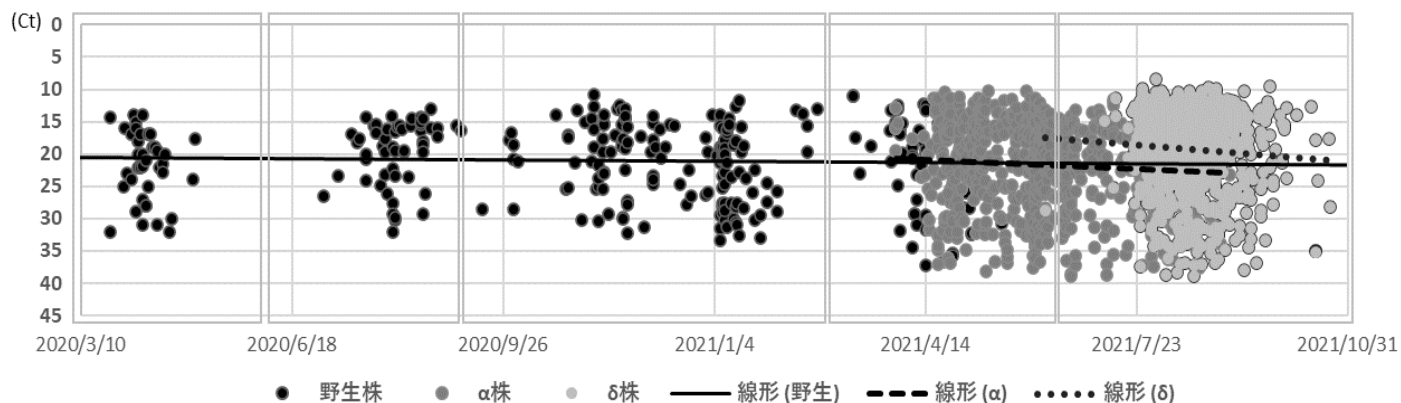


図 10 採取時期毎の Ct 値の分散

倍ほど多くなった (図 9、図 10)。δ 株においては Ct 値が有意に低くなるという報告¹⁵⁾¹⁶⁾があり、本研究結果と整合性が認められた。

(8) 入院から退院 (療養解除) するまでの日数と Ct 値
ピアソンの相関関係を算出した結果、退院までの日数と Ct 値には第 1 波のみ相関関係が認められた。第 1 波は $r = -0.55$ (有意水準 5%, $n=44$) で、入院から療養解除するまで Ct 値が低いほど退院までの日数が長い傾向が認められた (図 11)。一方で、その他の感染波や株においては相関関係が認められなかった。第 1 波では陰性確認を行い、ウイルスが検出されなくなってから退院という措置がとられていた一方で、2020 年 5 月 29 日以降は発症から退院までの日数が決まっておき、症状によって短縮延長がされていた。そのため、第 1 波の解析の結果から Ct 値が低いほど陰性になるまでの日数がかかることが示唆され、これまでの報告と矛盾しない⁵⁾。一方で、今回の解析結果からは、相関関係が認められたのは第 1 波のみで、α 株や δ 株において相関関係は認められない結果となった。

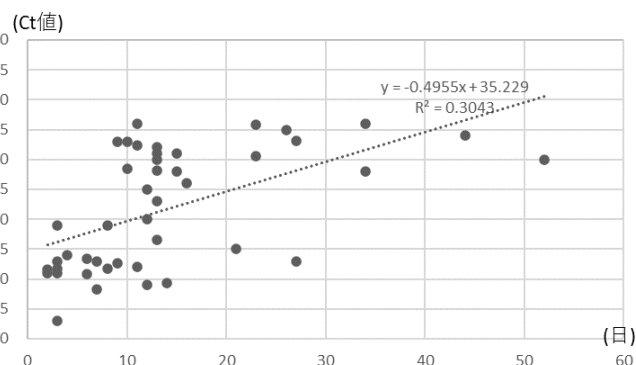


図 11 入院から療養解除するまでの日数と Ct 値(第 1 波)

(9) 入院から退院 (療養解除) するまでの日数と年齢
ピアソンの相関関係を算出した結果、年齢と退院するまでの日数には相関関係が認められた。相関係数の値は、感染の波が遅くなるほど低くなり、また、野生株よりも α 株、δ 株と相関係数の値が低くなっている (表 2、図 12)。その原因としては変異株の特性とワクチン接種が考えられる。解析を実施した検体数の内訳は、第 5 波においては α 株 16 検体、δ 株 20 検体と α 株と δ 株が同じくらいの検体数となっているが、α 株のみで解析すると $r = 0.10$ (有意水準 5%) で、δ 株のみで解析すると $r = 0.47$ (有意水準 5%) となり、変異株の種類で異なった傾向が認められた。また、無症状患者 16 検体、有症状患者 38 検体と症状の有無にも偏りが認められるなど、様々な要因が相関係数の値に影響していると考えられる。中でも大きな影響を与えていると考えられるワクチン接種に

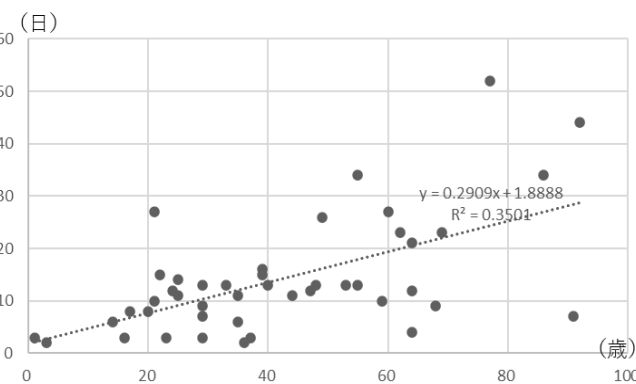


図 12 年齢と入院から療養解除するための日数(第 1 波)

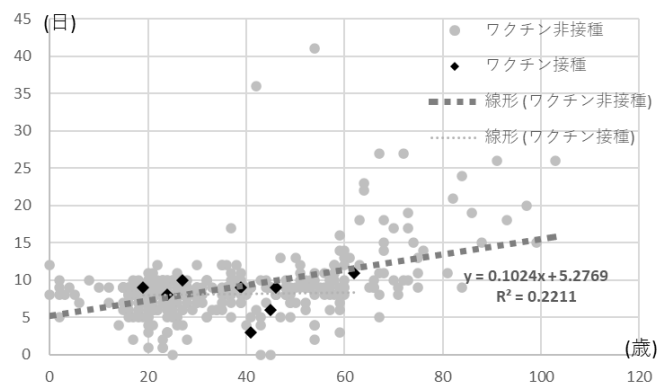


図 13 年齢と入院から療養解除するまでの日数(α 株)

については、ワクチン接種群を除いて検定を行うと、 α 株では $r=0.47$ 、 δ 株では $r=0.41$ (有意水準5%)と相関係数が大きくなる。また、ワクチン接種によって、特に年齢が高い人の退院までの日数が減少することが示唆された(図13)。 δ 株はワクチン接種によるウイルス量の変化がほとんどみられないという報告¹⁷⁾もあり、ウイルス量が変わらないことから、発症期間に影響を与えにくいと考えられる。また、年齢が高いほど退院するまでの日数は長くなることから、入院期間はCt値よりも年齢の方が大きく影響することが示唆された。

(10) 基礎疾患の有無と入院日数

Mann-WhitneyのU検定を実施した結果、基礎疾患の有無と入院期間に有意差が認められた。p値=0.018(有意水準5%)で、基礎疾患がある患者は入院日数が長くなることが示唆された(図14)。基礎疾患があると重症化するという報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾ため、その報告と矛盾しない。一方、基礎疾患の有無と症状の有無、基礎疾患の有無とCt値、ワクチン接種の有無とCt値について解析を実施したが、全て有意差は認められなかった(表2)。今回の結果からは基礎疾患やワクチン接種の有無はCt値には影響しないが、入院期間に影響することが示唆された。ただし、今回の解析では基礎疾患の詳細および発症日については考慮していない。

3 陰性までの日数とCt値の変遷

当所で最後まで陰性確認を行った26名の患者について、Ct値の変遷を調査したところ、Ct値は基本的に日数の経過とともに高くなり、26名中40~90代の5名が14日を超えてもCt値30以下となり、最大53日Ct値30以下となった(図15)。ウイルス培養陽性率はCt値が増加するに従い、下がっていくが、Ct値30で培養陽性率40%、発症日から14日以降の培養陽性率は0%となると報告されている¹⁴⁾。Ct値の評価については、検体の採取時期や方法など、様々な要因を考慮していく必要があると報告²⁰⁾されているが、今回の結果からも、患者によってCt値の変遷はかなり異なることが示された。また、重症患者や免疫不全の患者では感染性のウイルスが長期間排出される例も報告されている²¹⁾²²⁾²³⁾。今回の患者における免疫不全や症状についての情報は不明だが、患者によってウイルス量の変化は異なることから、患者情報の重要性が示唆された。

まとめ

患者の性別・年齢とCt値に有意差は認められなかった。一方、検体は唾液よりも鼻咽頭ぬぐい液がCt値は低いことが示唆されたことから、検体の選択の参考となると考えられる。侵襲性や検体採取の容易さ、感染予防の

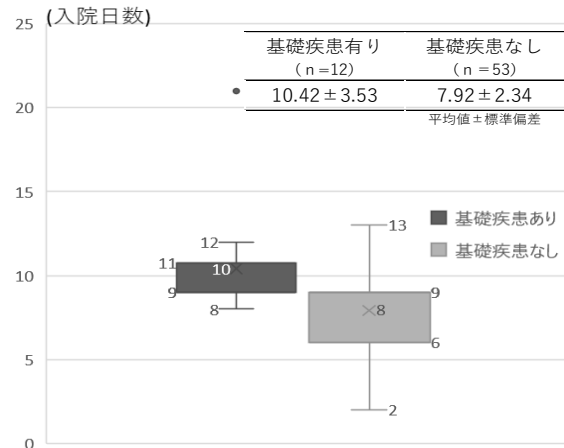


図14 基礎疾患の有無と入院日数

観点、検査感度を鑑み、検体を選択する必要がある。スクリーニング検査では唾液、濃厚接触者は鼻咽頭ぬぐい液で検査するなどの対応が考えられる。さらに抗原キットも様々販売されており、その比較の報告もある²⁴⁾²⁵⁾。キットによってはPCRと同等の感度をもつキットもあることから、多検体を安価かつ迅速に検査する方法として選択肢のひとつとする必要があると考えられる。

また、野生株において、女性より男性の有症患者が多い傾向があり、性差による感染のしやすさ、重症化のしやすさを山梨県の患者でも統計的に確認することができた。一方で、症状の種類は性差があるという報告がある²⁶⁾ため、今後の新興感染症等が流行した際の解析には症状の詳細についても情報収集が必要である。

α 株と δ 株では、無症状者より有症状の方がCt値は低いこと、ウイルス量が多いほど症状がみられることが確認できた。ただし、今回の結果は無症状者の発症日からの経過日数については考慮されていない。症状によってウイルス量は変化しないという報告もある¹⁴⁾²⁷⁾ため、次回流行時の解析にあたっては、無症状患者の感染日時の推測や有症状患者の詳細な聞き取りが必要である。特に感染初期は偽陰性が多くなるという報告があり²⁸⁾、当所の検査でも発症日や発症日前日にはCt値が低い検体が認められた。無症状であっても臨床的な疑いが強い場合は、感染予防のために慎重な判断が求められることが示唆された。また、変異株によってCt値に変化があった場合は、症状にも関連することがあることが示唆されたことから、今後も解析の必要性があると考えられる。

野生株では発症日から日数経過につれ、Ct値は高くなり、他の研究でも確認されていることを山梨県の患者でも確認できた。ただ、変異によってその傾向が変化することが示唆されたことから、継続的な解析が必要であることがわかった。

野生株と α 株より δ 株の方がCt値は低いことから、 δ 株はウイルス量が多く、感染のしやすいことが統計的にも確認された。

表 2 解析方法と解析結果 (p 値と相関係数の値)

| 第 1 波 | 第 2 波 | 第 3 波 | 第 4 波 | 第 5 波 | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----|-----|-----|
| 野生株 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | α 株 | | | | | | | |
| | | | | | δ 株 | | | | | | | |
| 解析内容 | | | | | 第 1 波 | 第 2 波 | 第 3 波 | 第 4 波 | 第 5 波 | 野生株 | α 株 | δ 株 |
| 性別と Ct 値 | Welch の t 検定 | 0.89 (n=66) | 0.21 (n=67) | 0.73 (n=199) | 0.33 (n=648) | 0.02 (n=1,111) | 0.16 (n=320) | 0.50 (n=717) | 0.08 (n=905) | | | |
| 年齢と Ct 値 | ピアソンの相関係数 | -0.29 (n=66) | -0.18 (n=67) | 0.06 (n=198) | -0.02 (n=648) | -0.05 (n=1,110) | -0.15 (n=320) | -0.02 (n=720) | -0.05 (n=902) | | | |
| 検体種別と Ct 値 | Welch の t 検定 | — (n=0) | — (n=0) | — (n=0) | <0.001 (n=649) | <0.001 (n=1,116) | — (n=3) | <0.001 (n=713) | <0.001 (n=887) | | | |
| 無症状者と有症者の男女比 | Fisher の正確確率検定 | 0.19 (n=66) | 0.04 (n=64) | 0.06 (n=194) | 0.55 (n=648) | 0.82 (n=1,063) | 0.003 (n=273) | 0.45 (n=600) | 0.99 (n=822) | | | |
| 無症状者と有症者の Ct 値 | Welch の t 検定 | 0.36 (n=66) | 0.72 (n=58) | 0.26 (n=193) | <0.001 (n=648) | <0.001 (n=1,063) | 0.12 (n=273) | <0.001 (n=609) | <0.001 (n=822) | | | |
| 発症日～検体採取日までの日数と Ct 値 | ピアソンの相関係数 | 0.02 (n=54) | 0.69 (n=43) | 0.36 (n=118) | 0.20 (n=415) | 0.21 (n=817) | 0.35 (n=162) | 0.11 (n=401) | 0.19 (n=505) | | | |
| 入院から退院までの日数と Ct 値 | ピアソンの相関係数 | -0.55 (n=44) | -0.15 (n=58) | -0.09 (n=118) | -0.07 (n=415) | 0.10 (n=817) | -0.15 (n=209) | -0.01 (n=325) | -0.08 (n=264) | | | |
| 入院から退院までの日数と年齢 | ピアソンの相関係数 | 0.59 (n=44) | 0.53 (n=58) | 0.55 (n=132) | 0.46 (n=75) | 0.28 (n=61) | 0.55 (n=209) | 0.35 (n=89) | 0.32 (n=31) | | | |
| 解析内容 | | | | | 野生 α | α δ | 野生 δ | | | | | |
| 変異株の種類と Ct 値 | Kruskal-Wallis 検定 (Bonferroni 法) | 0.064 | <0.001 | <0.001 | | | | | | | | |
| | | | | | 野生株 (n=321) | α 株 (n=727) | δ 株 (n=909) | | | | | |
| 解析内容 | | | | | 全期間 | 野生株 | α 株 | δ 株 | | | | |
| 基礎疾患の有無と入院日数 | Mann-Whitney の U 検定 | 0.018 (n=65) | — | — | — | | | | | | | |
| 基礎疾患の有無と症状の有無 | Fisher の正確確率検定 | 0.52 (n=493) | 0.35 (n=21) | 0.40 (n=242) | >0.99 (n=212) | | | | | | | |
| 基礎疾患の有無と Ct 値 | Welch の t 検定 | 0.40 (n=494) | 0.44 (n=21) | 0.26 (n=242) | 0.28 (n=212) | | | | | | | |
| ワクチン接種の有無と Ct 値 | Welch の t 検定 | 0.80 (n=1,188) | — | 0.52 (n=228) | 0.39 (n=193) | | | | | | | |

| t 検定・正確確率検定 | 相関係数の絶対値が | |
|------------------------|-------------|----------|
| Kruskal-Wallis 検定 | 0 から 0.2 の間 | 相関関係なし |
| Mann-Whitney U 検定 | 0.2～0.4 | 弱い相関関係あり |
| p 値 ≤ 0.05 平均値の差に有意差あり | 0.4 から 0.7 | 相関関係あり |
| p 値 > 0.05 平均値の差に有意差なし | 0.7 以上 | 強い相関関係あり |

陽性判明時の Ct 値と退院までの日数は相関関係がみとめられず、年齢との相関関係が認められたことから、感染症対策は若年層よりも高齢者層においてより重要であることがわかった。また、入院日数について、今回の解析においては、発症日から採取日についての解析は実施していないことから、次回流行時の解析はより詳細な情報収集と解析の必要性が示唆された。

さらに、今回の解析では基礎疾患がある患者の方が入院期間は長くなることが示唆された一方、Ct 値や症状の有無、ワクチン接種による Ct 値の変化については有意差が認められなかったが、新型コロナウイルスへの感染歴やワクチン接種歴がある人の方が、免疫応答が早まり、感染性ウイルスの排出期間が短くなるという報告²⁰⁾やワクチン接種により重症化率の減少やウイルス遺伝子排出

期間の短縮、症状の持続時間の短縮等の効果が見られるといった報告²⁰⁾もあるため、基礎疾患やワクチン接種による影響についても考慮が必要であることが考えられる。

また、Ct 値の変遷は患者により差異が認められ、年齢の高い人の方が長期間にわたり Ct 値が低いまま推移する人がいること、基礎疾患がある人の方が入院期間は長くなったことから、全年齢層一律に感染対策を行うよりも、リスクの高さによって対策を考える必要性が示唆された。

謝辞

本報の執筆にあたり、山梨大学の井上修教授から解析内容についてご助言をいただきました。深謝の意を表します。

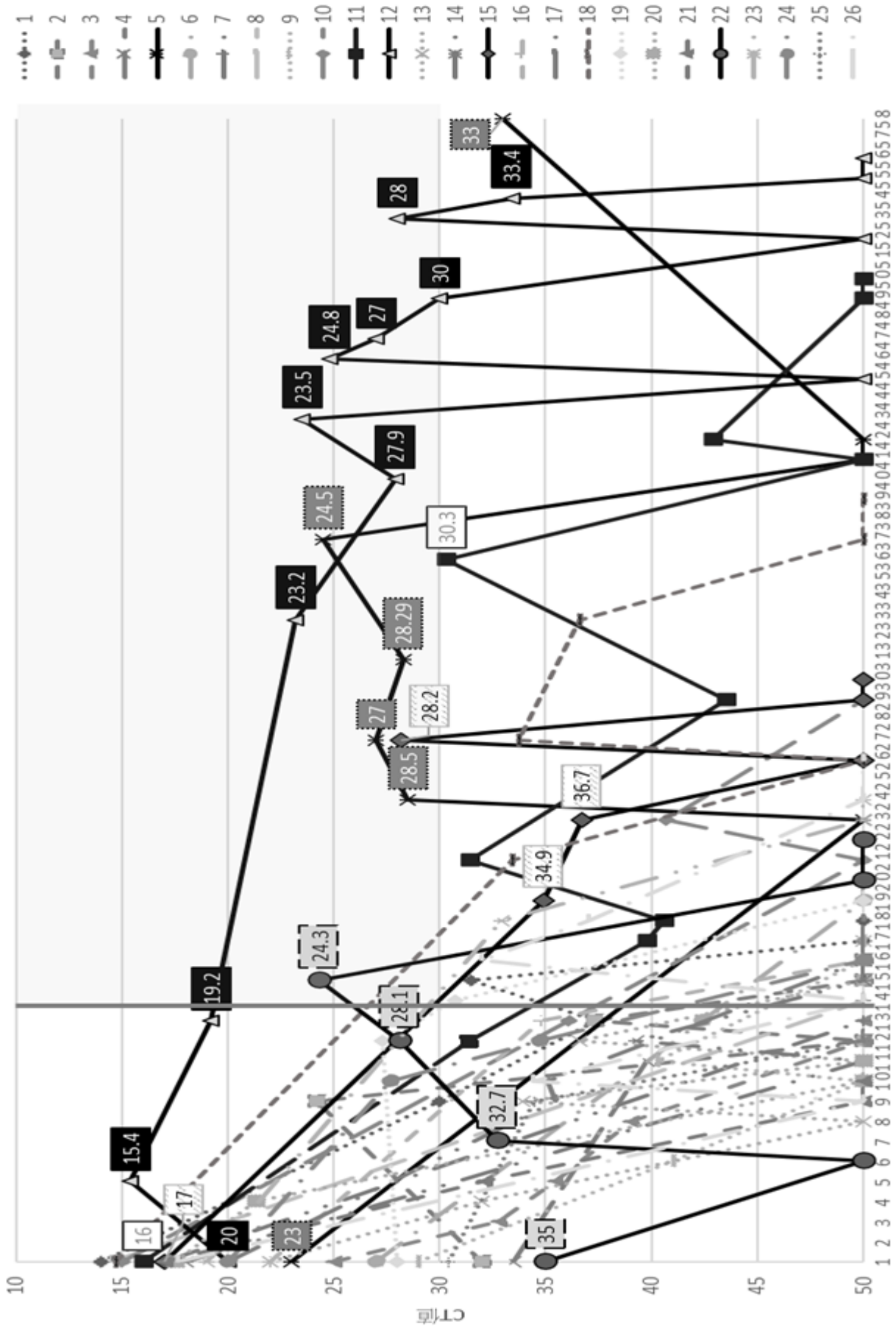


図 15 陰性までの日数と Ct 値の変遷

参考文献

- 1) 岡部信彦:新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行状況-日本と世界-, 獣医公衆衛生研究, **23**:27-31(2021)
- 2) やまなし感染症ポータルサイト 分析・発信資料 (YCDC レポート)
[<https://www.pref.yamanashi.jp/kansensho/ycdc-report.html>] (最終検索日 2024 年 10 月 31 日)
- 3) やまなし感染症ポータルサイト 5 月 8 日プレスリリース
[https://www.pref.yamanashi.jp/documents/94040/230508_press.pdf] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 4) 富山県内新型コロナウイルス感染症患者からのウイルス分離解析—富山県衛生研究所 IASR **Vol. 42** :84-86(2021 年 4 月号)
- 5) 永田 瑞絵ら:京都府における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のリアルタイム PCR 検査状況と SARS-CoV-2 陽性例の疫学的特徴 (第 1 報)、京都府保環研年報、第 65 号、1-5 (2020)
- 6) 国立感染症研究所:「感染研、地衛研専用」SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver. 1.1
- 7) Madeleine J Bunders, Marcus Altfeld: Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions, *Immunity*, **53**(3): 487-495(2020)
- 8) Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao: Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens, *JAMA*: **323** (18): 1843-1844 (2020)
- 9) Lisa Caulley, Martin Corsten, Libni Eapen, et al : Salivary Detection of COVID-19, *Ann Intern Med*, **174**(1): 131-133 (2020)
- 10) Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiler I, et al: Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2, *JAMA Internal Medicine*, **181** (3): 353-360 (2021)
- 11) David N. Fisman, Ashleigh R. Tuite: Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada: medRxiv preprint doi: 10.1503/cmaj.211248 (2021)
- 12) Yang Liu, Jianying Liu, Kenneth S Plante, et al: The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission, *Nature*, **602** (7896): 294-299 (2021)
- 13) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 の変異株 B.1.617 系統の検出について, 2021 年 4 月 26 日 [<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-lab-2/10326-covid19-43.html>] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 14) 遺伝子検査における Ct 値活用の方向性について～ウイルス量および感染性との関連を中心に～ [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000856819.pdf>] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 15) Sean Wei Xiang Ong, Calvin J Chiew, Li Wei Ang, et al: Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta), *Clinical Infectious Diseases*, **75** (1): e1128-e1136 (2022)
- 16) 国立感染症研究所, 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第 10 報), 2021 年 7 月 6 日 [<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10501-covid19-48.html>] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 17) Meredith McMorrow, MD, MPH Co-lead, Vaccine Effectiveness Team Representing EPI Task Force, Improving communications around vaccine breakthrough and vaccine effectiveness [https://platform.vox.com/wp-content/uploads/sites/2/chorus/uploads/chorus_asset/file/22756090/CDC_report.pdf] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 18) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 10.1 版 [<https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf>] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 19) 厚生労働省, 第 49 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード (令和 3 年 8 月 25 日) 資料 4-3. [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000823697.pdf>] (最終検索日:2024 年 10 月 31 日)
- 20) 国立感染症研究所, 検体中の SARS-CoV-2 ウイルスコピー数とウイルス力価に係る考察, IASR **Vol. 42**p22-24:2021 年 1 月号
- 21) Yukiko Nakajima, Asuca Ogai, Karin Furukawa, et al: Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient, *Journal of Infection and Chemotherapy*, **27** (2): 387-389 (2021)
- 22) 国立感染症研究所感染症疫学センター, 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

[<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/coronavirus/2019-ncov/2484-idsc/10174-covid19-37.html>] (最終検索日:2024年10月31日)

- 23) Jeroen J. A. van Kampen, David A. M. C. van de Vijver, Pieter L. A. Fraaij, et al: Duration disease-2019 (COVID-19), *Nature Communications*, **12(1)**:267 (2021)
- 24) 厚生労働省, 新型コロナウイルス抗原検査の有用性・注意点, 活用方法について— ワクチン・検査パッケージの導入時期を迎えて—
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000858746.pdf>] (最終検索日:2024年10月31日)
- 25) 厚生労働省 新型コロナウイルス抗原検査の有用性・注意点, 活用方法について
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000858746.pdf>] (最終検索日:2024年10月31日)
- 26) 厚生労働省, 資料2-5 HER-SYS データに基づく報告
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000818356.pdf>] (最終検索日:2024年10月31日)
- 27) Di Tian, Zhen Lin, Ellie M. Kriner, et al: Ct Values Do Not Predict Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmissibility in College Students, *Journal of Molecular Diagnostics*, **23(9)**:1078-1084 (2021)
- 28) Lauren M. Kucirka, Stephen A. Lauer, Oliver Laeyendecker, et al: Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure, *Annals of Internal Medicine*; **173(4)**:262-267 (2020)
- 29) Sho Miyamotoa, Takara Nishiyama, Akira Ueno, et al: Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **120 (52)**:e2314808120 (2023)