

Vol.18(2020) No.16(08/05)L01

SARS-CoV-2無症状感染者の臨床的特徴と免疫応答

[Clinical and Immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections](#)

Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al.

【Nat Med. 2020 Jun 18】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2感染者の多くは、曝露から2～14日後に、発熱、咳、および息切れなどの症状を伴う軽症～重症の呼吸器疾患を呈するが、RT-PCR検査が陽性であっても無症状または最小限の症状しか示さない感染者も存在する。無症状感染者がSARS-CoV-2を拡散し得ることを示すエビデンスも集積されており、これらサイレント・スプレッダーの出現により流行を抑えることが困難になっている。しかし、SARS-CoV-2無症状感染者の臨床的特徴および免疫応答についての知見は限られている。

#### ◇方法

##### ◇研究デザインと参加者

中国・重慶市で、RT-PCR検査にもとづき確定診断されたSARS-CoV-2有症状感染者25例の濃厚接触者および武漢滞在歴のある人を含め計2,088人を検疫のため隔離し、大規模なRT-PCR検査が行われた。そのうち93人は症状があり、SARS-CoV-2陽性であった。RT-PCR検査陽性であるが無症状の感染者は、集中隔離のため政府が指定した病院に入院した。最終的に、入院前の14日間および入院中に関連症状を示さなかった無症状者37人を研究対象とした。無症状者と比較するため、性別、年齢、および併存疾患をマッチングさせた有症状(軽症)者37例、およびRT-PCR結果が陰性で、性別、年齢をマッチングさせた健康な非感染者37人を抽出した。肺疾患、肝疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝性疾患、または免疫不全症のある患者は除外した。

#### ◇結果

##### ◇人口動態学的特徴

本研究でSARS-CoV-2感染が確定された患者は計178人であった。本研究での無症状感染者の割合は20.8%であった。

無症状感染者37例の年齢中央値は41歳で、うち22例は女性であった。

##### ◇画像所見および検査所見

無症状感染者37例中3例にリンパ球減少症、1例に血小板減少症がみられた。6例でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)上昇、11例でC反応性タンパク質(CRP)上昇がみられた。入院時の胸部CT検査では、無症状感染者37例のうち29.7%に限局性のすりガラス様陰影、27.0%に線状影および/またはびまん性浸潤影がみとめられたが、43.2%には異常はみられなかった。また5例では、入院5日目までに撮影された胸部CT画像において、限局性のすりガラス状陰影または線状影がみとめられた。放射線診断による異常は、その66.7%が片肺に、また33.3%が両肺にみとめられた。

#### ◇ SARS-CoV-2のウイルス量

無症状者37人と有症状者37人について、初回陽性判定時の鼻咽頭スワブのRT-PCRサイクル閾値(Ct)を比較したところ、両群に有意な差はなかった(*ORF1ab*<sup>A</sup>遺伝子で無症状群:32.8対有症状群:31.7,  $p=0.336$ ; *N*<sup>B</sup>遺伝子でそれぞれ32.6対33.5,  $p=0.126$ )。ウイルス排出期間<sup>C</sup>の中央値は、無症状群で19日、有症状群で14日であり、無症状群では有症状群に比べてウイルス排出期間が有意に長かった( $p=0.028$ )。

#### ◇SARS-CoV-2特異的IgGおよびIgM

曝露後3～4週間(急性期)に無症状者および有症状者の血清中のSARS-CoV-2特異的IgGおよびIgMを測定したところ、IgG陽性者の割合は、無症状群で81.1%、有症状群で83.8%であり、IgM陽性者の割合は、無症状群で62.2%、有症状群で78.4%であった。SARS-CoV-2特異的IgGの抗体価(中央値)は、無症状群(S/CO<sup>D</sup> 3.4)に比べ、有症状群(S/CO 20.5)の方が有意に高かった( $p=0.005$ )。

退院後8週間(回復期早期)時点でも無症状群に比して有症状群のIgG抗体価が有意に高い傾向は続いていたが、急性期と比較すると、無症状者の93.3%および有症状者の96.8%でIgG抗体価が回復期早期には低下した。IgG抗体価の低下率(中央値)は、無症状群で71.1%、有症状群で76.2%であった。さらに、SARS-CoV-2の疑似ウイルスを用いた中和アッセイでも、無症状者の81.1%および有症状者の62.2%で回復期早期に中和抗体レベルの低下がみられた。また、回復期早期のIgG血清反応は、無症状者の40%で陰性であったのに対し、有症状者での陰性は12.9%のみであった。

#### ◇血中サイトカインレベル

有症状者では無症状者と比較して、18種類の炎症性または抗炎症性のサイトカイン濃度が高かった<sup>E</sup>。さらに、無症状感染者と健康な非感染者の比較では、サイトカイン32種類の血漿中濃度は両群で概ね同等であり、SCF, IL-13, IL-12(p40)およびLIFについては、無症状感染者の方が有意に高かった。

#### ◇考 察

本研究での無症状感染者の割合は20.8%であったが、感染リスクの高い集団(濃厚接触者および武漢滞在歴のある人)での確認であったことから、一般集団における無症状感染者の割合を正確に推定することはできないと考えられる。有症状者と比較して無症状者ではウイルス排出期間が有意に長かった(19日間)が、検体中のウイルスRNAの検出が必ずしも感染性ウイルスの存在を意味するとは限らないことに留意が必要である。

#### ◇結 論

本研究により、無症状感染者はSARS-CoV-2感染に対する免疫応答が低いことが示唆された。回復期早期にIgGおよび中和抗体のレベルが低下することは、免疫戦略および血清学的調査に影響を及ぼす可能性がある。

<sup>A</sup> open reading frame 1ab

<sup>B</sup> nucleocapsid protein

<sup>C</sup> 鼻咽頭スワブ検体で、最初に陽性と判定されてから最後に陽性と判定されるまでの期間として定義。

<sup>D</sup> sample値/cut off値(カットオフインデックス)。S/CO値が高いほど、抗体力価が高いことを示す。

<sup>E</sup> 特にTRAIL, M-CSF, GRO- $\alpha$ , G-CSF, およびIL-6で両群の差が顕著であった。