

富山県内における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の
臨床ウイルス学的検討(2020年3月30日～5月18日)

富山県衛生研究所

富山県 COVID-19 臨床疫学研究グループ

【背景・目的】

2019年12月末に、世界保健機関(WHO)は中国湖北省武漢市における原因不明の肺炎の集団感染の発生を報告した。その後、新規のコロナウイルスが同クラスターの肺炎患者から分離され、本ウイルスは SARS-CoV-2 と命名された。また、このウイルスが原因となる新型コロナウイルス感染症は Coronavirus Disease 2019(COVID-19)と呼称されている。富山県内では2020年3月30日に最初のCOVID-19症例が確認され、富山県衛生研究所(富山衛研)はその後の8月16日までに報告された308例についてその疫学所見を公表した¹⁾。また、富山衛研は県内のCOVID-19疫学研究グループと国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの共同研究として、3～5月の集積事例のウイルスゲノム解析所見についても報告した²⁾。同報告では、県内でのCOVID-19の3つのクラスターを含む集積例において、ほぼ同一のウイルス株により感染伝播が維持され、無症候や軽症の感染例が市中でのウイルス拡散に関与した可能性を示唆した。

本研究では、COVID-19疫学研究グループとの共同研究として、県内で発生したCOVID-19症例の臨床疫学所見とウイルス量との関連性を解析し、感染拡大に関与したリスク要因について検討することを目的とした。

【方法】

1. 対象症例

県内では2020年3月30日～5月18日の期間に、COVID-19疑い患者に対する定量リアルタイム RT-PCR法で陽性と検査診断された227例が報告された。1例は県外への入院例であったため、226例から調査票が回収された。226例中、222例において診断時の定量RT-PCRのCt値(threshold cycle)を得た。本研究ではこのCt値がウイルス量と逆相関する事実から³⁾、Ct値をウイルス量の指標とした。所定の調査票によって入院及び入所した患者の臨床情報を8医療機関、保健所、1施設から収集した。

2. 臨床病型と重症度

無症候感染は退院までの全経過において、症状、肺炎所見等を認めない症例とした。急性上気道炎は急性経過で喉の痛み、鼻水などの上気道の粘膜症状を呈し、胸部画像所見で異常陰影を認めない症例とした。肺炎は急性経過で下気道症

状(咳嗽、喀痰等)を伴い発症し、胸部画像所見で異常陰影を認める症例とした。重症度分類は厚生労働省新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる重症度分類に従って分類した⁴⁾。COVID-19 と死亡の関連性については医療機関の医師の判断に従った。

3. SARS-CoV-2 特異的な RT-PCR

国立感染症研究所病原体検査マニュアルに従って、鼻咽頭拭い液もしくは喀痰を検体としてリアルタイム RT-PCR 法を行なった⁵⁾。

4. 統計学的方法

年齢、症状発現期間、Ct 値、発症から検査診断までの期間については、中央値と四分位範囲を、他の項目については、該当者数(n)と割合(%)を算出した。統計検定において、2 群間の中央値の比較は Mann-Whitney の U 検定を行った。3 群間以上の比較は Kruskal-Wallis 検定を行い、多重比較は Bonferroni 法による補正を行った。2 群間の割合の比較は χ^2 検定を行った。有意確率 5%未満を有意とした。全ての統計検定は IBM SPSS Statistics 24.0 を使用した。

【結果】

1. 臨床疫学所見

COVID-19 症例の臨床疫学所見を表 1 に、症状の発現頻度と期間を表 2 に示した。症例の性別は女性(63.3%)が多かった。年齢(中央値)は 59.5 歳(四分位範囲: 37~84)で、65 歳以上が 42.9%を占めた。全体の 57.5%が基礎疾患(参考資料を参照のこと)を有しており、COVID-19 の重症化リスクとしては高血圧(28.8%)、糖尿病(11.9%)、心血管障害(8.8%)の順に多かった⁴⁾。

頻度の高い臨床症状は 37.5°C以上の発熱(65.0%)に続き、咳嗽(46.5%)、味覚嗅覚障害(30.1%)等であった(表 2)。発熱、咳嗽は各年齢層に認められたが、0~19 歳群では発熱(37.5%)、咳嗽(8.8%)と低頻度であった(図 1)。発熱、咳嗽の発現期間はそれぞれ 6 日、8 日であった。味覚嗅覚障害は主に 20~64 歳群に分布し、その発現期間は 9.5 日であった。

臨床病型では無症候感染(n=39)は 65 歳以上群(n=17)、20~64 歳群(n=13)、0~19 歳群(n=9)の順に多かった(図 2)。急性上気道炎は 20~64 歳群で最も多かった。肺炎は 117 例(51.8%)に認められ、20~64 歳群(n=57)、65 歳以上群(n=58)に多く、0~19 歳群では 1 例のみであった。

軽症は 20~64 歳群に多く、中等症 I は 20~64 歳群、中等症 II と重症は 65 歳以上群に多かった(図 3)。肺炎症例の重症度は中等症 I が 63 例(27.9%)、中等症 II が 41 例(18.1%)、重症 13 例(5.8%)であった(表 1 脚注)。人工呼吸器使用

は3例(1.3%)、ECMO使用は2例(0.9%)であり(重複あり)、呼吸不全を伴う肺炎を発症した54例のうち、50例(93%)の呼吸補助は酸素吸入のみで対処されていた。二次感染の有無を評価できた56症例のうち、二次感染は16例に認められた。また、27例が死亡したが、5例はPCR陰性化確認後の死亡であった。結果的に22例がCOVID-19に関連した死亡と判断された。

表1 COVID-19症例の臨床疫学所見

	n	%
n	226	100
男性	83	36.7
女性	143	63.3
年齢 ^{※1}	59.5 (37~84)	
0~19歳	16	7.1
20~64歳	113	50.0
≥65歳	97	42.9
基礎疾患有	130	57.5
臨床病型		
無症候	39	17.3
急性上気道炎	70	31.0
肺炎 ^{※2}	117	51.8
重症度(無症候感染者は除く) ^{※3}		
軽症	68	30.1
中等症I	65	28.8
中等症II	41	18.1
重症	13	5.8
酸素吸入	55	24.3
人工呼吸器使用	3	1.3
ECMO使用	2	0.9
死亡	22	9.7
診断時Ct値 ^{※1,4}	27.9 (22.3~33.6)	
発症~検査期間(日) ^{※1,5,6}	4 (1~8)	

※1: 中央値(四分位範囲)

※2: 中等症I 63例(27.9%)、中等症II 41例(18.1%)、重症13例(5.8%)

※3: 文献3の重症度分類参照

※4: 226例の内、診断時PCR検査Ct値が得られた222例

※5: 発症日から診断時検体採取日までの期間

※6: 226例の内、無症候感染者(39例)、発症日不明者(2例)を除く185例

表2 COVID-19症例の症状発現頻度と期間

	全体		症状発現~消失期間が確認できたもの ^{※1}	
	n	%	n	症状発現期間(日) ^{※1}
n	226	100		
発熱(≥37.5℃)	147	65.0	123	6 (2~10)
咳嗽	105	46.5	79	8 (3~14)
咽頭痛	24	10.6	21	6 (3~8)
鼻汁	13	5.8	8	8 (1~10)
味嗅覚障害	68	30.1	54	9.5 (6~13)
呼吸困難	44	19.5	31	2 (1~4.5)
下痢	25	11.1	25	3 (1~5)
他	29	12.8	-	-

※1: 中央値(四分位範囲)

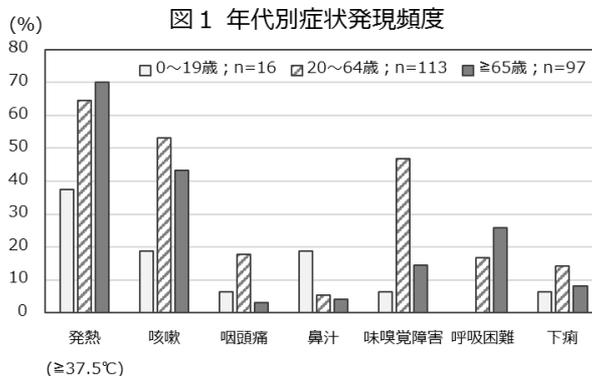


図2 年代別臨床病型

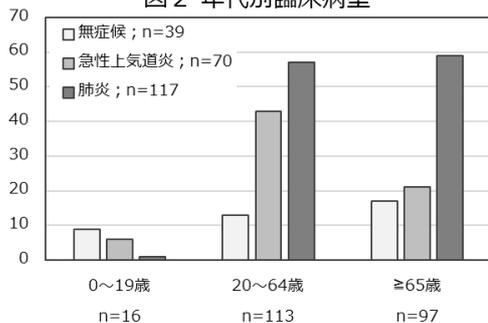
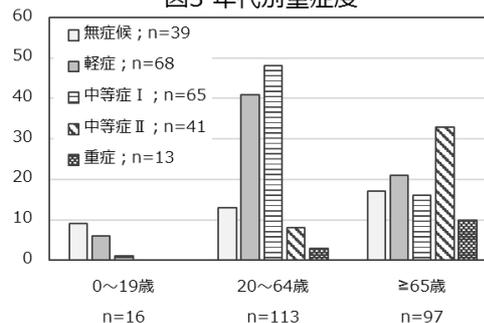


図3 年代別重症度



2. Ct 値と感染性、臨床像の相関

Ct 値が得られた 222 例について、症例の各パラメーターと診断時点での Ct 値との相関についての解析結果を表 3(左)に示した。年齢階層と Ct 値について、0～19 歳群と比較して 20～64 歳群と 65 歳以上群の Ct 値は有意に低かった ($P < 0.001$)。臨床病型別では無症候感染例(全経過を通じて)の Ct 値は有意に高かった ($P < 0.001$)。臨床症状では、発熱有の症例で有意に Ct 値が低かった ($P < 0.001$)。重症度、転帰(死亡)、二次感染の有無と Ct 値に有意な相関は認めなかった。表 3(右)に各パラメーターと発症から検査までの期間との相関を示した。発症から検査までの期間は呼吸補助の有無 ($P = 0.005$)、死亡 ($P < 0.001$) と有意に相関したが、性別、年代、臨床病型、重症度、二次感染の有無との相関は認めなかった。

図 4 には 184 例における発症から検査までの期間と診断時の Ct 値の関連を示した。症状発現前診断例(presymptomatic infection)では症状発現後 0～4 日の患者と比較して有意に Ct 値が高かった ($P < 0.05$)。また、症状発現後の患者では病日の経過日数で、Ct 値は有意に高くなった ($P < 0.001$)。

表 3 各項目と PCR 検査診断時の Ct 値および発症から PCR 検査までの期間との関連

		n	%	診断時 Ct 値 ^{※1}	P	n	%	発症～検査 期間(日) ^{※1}	P	
n		222	100	27.9 (22.3～33.6)		184 ^{※5}	100	4 (0.8～8)		
性別	男性	82	36.9	27.5 (22.5～33.2)	0.573	70	38.0	4 (1～8)	0.552	
	女性	140	63.1	28.2 (22.0～34.4)		114	62.0	4 (0～8)		
年代	0～19歳	16	7.2	35.1 (33.0～38.0)	<0.001 ^{※2}	7	3.8	7 (3.5～11)	0.130	
	20～64歳	113	50.9	27.2 (22.0～33.2)		99	53.8	3 (0～7.5)		
	≥65歳	93	41.9	27.0 (22.1～32.8)		78	42.4	5 (1～10)		
臨床病型	無症候	36	16.2	34.0 (29.0～37.5)	<0.001 ^{※3}	-	-	-	0.621	
	急性上気道炎	70	31.5	28.2 (22.1～35.4)		70	38.0	3 (0～8)		
	肺炎	116	52.3	26.0 (22.0～31.2)		114	62.0	5 (1～8)		
重症度	軽症	68	30.6	28.0 (22.0～35.4)	0.492	68	37.0	3 (0～8.3)	0.050	
	中等症 I	64	28.8	25.1 (21.8～33.0)		62	33.7	2.5 (0～7)		
	中等症 II	41	18.5	27.5 (22.5～30.3)		41	22.3	6 (2～9)		
	重症	13	5.9	26.7 (22.0～29.8)		13	7.1	6 (5～9)		
発熱 (≥37.5℃)	無	75	33.8	32.8 (23.8～36.4)	<0.001	37	20.1	1 (0～5)	0.001	
	有	147	66.2	26.7 (22.0～31.9)		147	79.9	5 (1～9)		
呼吸補助 ^{※4}	無	166	74.8	28.2 (22.3～34.9)	0.045	128	69.6	3 (0～7.3)	0.005	
	有	56	25.2	26.9 (22.4～30.4)		56	30.4	6 (2～9.3)		
転帰	回復	200	90.1	28.2 (22.3～34.0)	0.084	162	88.0	3 (0～8)	0.001	
	死亡	22	9.9	26.6 (22.5～29.4)		22	12.0	7.5 (6～13.8)		
二次感染		56	100			51	100			
		無	40	71.4	27.4 (22.2～34.8)	0.814	35	68.6	3 (0～8)	0.358
		有	16	28.6	30.3 (22.6～34.0)		16	31.4	5 (2.8～7.3)	

※1：中央値(四分位範囲)

※2：多重比較($P < 0.05$)：0～19歳 vs 20～64歳、0～19歳 vs ≥65歳

※3：多重比較($P < 0.05$)：無症候 vs 急性上気道炎、無症候 vs 肺炎

※4：酸素吸入、人工呼吸器、ECMOの何れかを使用

※5：222例の内、無症候感染者(36例)、発症日不明者(2例)を除く184例

図4 発症～検査 期間と診断時Ct値の関連(n=184)

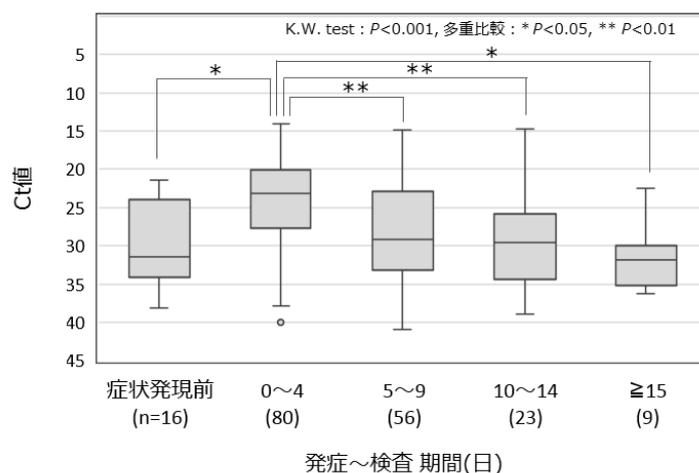


表4 症状発現前診断例(Presymptomatic infection)と無症候感染例の比較

	症状発現前		無症候感染		P
	n	%	n	%	
n	16	100	36 ^{※2}	100	
男性	5	31.3	12	33.3	0.881
年齢 ^{※1}	76 (48~86)		51 (18.8~80)		0.058
≥65歳	11	68.8	14	38.9	0.047
診断時Ct値 ^{※1}	31.5 (24.2~33.8)		34.0 (29.0~37.5)		0.148

※1：中央値(四分位範囲)

※2：無症候感染者39例の内、診断時PCR検査Ct値が得られた36例

3. 症状発現前診断例と無症候感染例の比較

COVID-19 症例の接触者調査において検出された症状発現前診断例(n=16)と無症候感染例(n=36)の性別、年齢、検査診断時のCt値を比較した(表4)。症状発現前診断例では、無症候感染例と比較して65歳以上の割合が多かった($P = 0.047$)。一方、性別、Ct値には有意差を認めなかった。

【考察】

富山県内で2020年3~5月に集積したCOVID-19症例の臨床疫学的所見を検査診断時のCt値(ウイルス量)との関連を含めて解析した。患者年齢は幅広く分布したが、20歳未満の割合は7.1%と少なく、65歳以上の割合が42.9%を占めた。また、重症肺炎を13例(5.8%)に認め、COVID-19に関連した死亡は22例(9.7%)と判断された。この集積事例の高い死亡の割合には同時期にみられた高齢者施設におけるクラスターが関与した可能性が考えられた¹⁾²⁾。また、発症後の検査

までの期間が死亡割合に有意に相関した所見から、発症後の検査診断の遅れが死亡リスクとなったことが示唆された。この所見に関し、県内における3～5月の報告症例(n=173)と7～8月の報告症例(n=67)の比較では、後者において発症から検査までの期間は2日短縮したことが確認されている¹⁾。この理由としては、7～8月の期間には、1)受診・相談の目安が変更され、症状がある場合は4日間を待たずに受診・相談できるようになった点、2)一般医療機関で検査診断ができる体制が拡充されたことで、医療機関で速やかに検査診断ができるようになった点等が考えられた。

海外の研究論文では小児と成人の感染者のウイルス量には有意差がなかったとされている^{6,7)}。しかしながら、今回の調査では、0～19歳群と20～64歳群及び65歳以上群とのウイルス量の比較では有意差があり、既報の結果と乖離が認められた理由として、今回の調査では0～19歳群の症例数が16例と少なかったことが考えられた。また、本調査では無症候例と比較して、有症状者である急性上気道炎、肺炎の患者ではウイルス量が有意に高いことが判明した。この所見は、患者の高いウイルス量とより重篤な症状との関連性を示したLiu Y,らの報告と一致している⁸⁾。一方、診断時点でのウイルス量は二次感染の発生には影響しなかった。二次感染の発生には、患者鼻咽頭のウイルス量のみならず、マスク着用等の感染対策の有無、濃厚接触者との接触時間や距離など複数の要因が影響する可能性が推察される。また、発症から検査までのタイムラグは呼吸補助の必要性、転帰に影響することが示唆された。また、発症からの経過日数でウイルス量が低下した所見はHe等の研究報告と矛盾しない⁹⁾。

SARS-CoV-2による無症候感染の自然経過に関して、Sakurai等はSARS-CoV-2陽性と診断されたクルーズ船の乗客と乗組員のうち、全経過を通じた無症候感染者(n=90)と症状発現前診断例(n=11)を比較検討している。著者等は症状発現前診断例となるリスクは加齢とともに増加すると結論している¹⁰⁾。また、Arons等は米国の高齢者施設での集団感染事例を報告した。76名の居住者中48名(63%)がSARS-CoV-2陽性と診断され、うち27例は診断時に無症候例であった¹¹⁾。また、48名中24名(50%)はその後に症状が発現した症状発現前診断例であった。このことから、著者等は本集団感染における急速な感染拡大に無症候感染例が寄与したことを示唆し、有症状者のみを対象とした感染対策では同施設での感染拡大を防止することは困難であったとしている。

本研究において、症状発現前診断例では無症候感染例と比べて、65歳以上の高齢者の割合が多かった。また、県内で2020年3～5月に発生したクラスター3事例(計107例)において、無症候感染例が24例(22%; 24/107)、症状発現前診断例が8例(7%; 8/107)確認されたことから、前述のクラスター3事例では無症候感染者が感染拡大の一因となった可能性が推察された。

本研究の制限に関して、以下の3点が考えられる。1) COVID-19 感染例からの二次感染者の有無については、接触者調査において無症候感染例を十分に検出できなかった可能性がある。2) COVID-19 に関連した死亡とされた症例においてもその死因に COVID-19 以外(誤嚥性肺炎等)の要因が関与した可能性は否定できない。3) 全ての対象症例に対し肺炎の診断に必要な胸部X線や胸部 CT 撮影は実施できていない。

【結論】

1) 富山県内で COVID-19 として報告された 226 症例の臨床疫学所見の特徴として、その 42.9%が 65 歳以上であった。また、重症例は全体の 5.8%であり、COVID-19 に関連した死亡は 22 例(9.7%)であった。2) 発症後の検査診断時期の遅れは患者の重症化及び死亡のリスクとなったことが示唆された。3) 鼻咽頭のウイルス量は二次感染の発生との関連は明らかでなく、発症病日の経過で減少した。4) 無症候感染者が感染拡大の一因となった可能性が推察された。

【富山県 COVID-19 疫学研究グループ】

彼谷裕康(県立中央病院)、山本善裕、山城清二、森永芳智(富山大学医学部)、野村 智(富山市民病院)、竹田慎一(黒部市民病院)、廣田幸次郎(市立砺波総合病院)、伊藤博行(高岡市民病院)、市川智巳(富山赤十字病院)、浦風雅春(かみいち総合病院)、島多勝夫(射水市民病院)、梅 博久(金沢医科大学氷見市民病院)、明石拓也(厚生連滑川病院)、野田八嗣(済生会高岡病院)、堀江幸男(済生会富山病院)、狩野恵彦(厚生連高岡病院)

【協力機関・施設】

富山県厚生部健康課、新川厚生センター、高岡厚生センター、砺波厚生センター、中部厚生センター、富山市保健所

【文献】

- 1) 富山県における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の疫学所見.
富山県衛生研究所ホームページ. 2020年8月25日
(http://www.pref.toyama.jp/branches/1279/kansen/covid19/covid19_20200825.pdf)
- 2) 板持雅恵他. 富山県における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のゲノム解析所見(2020年3月30日~5月18日). IASR Vol. 41 p188-190: 2020. (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/9931-488d02.html>)

- 3) Zhou R, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J of Infect Dis.* 96:288-90, 2020.
- 4) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (第3版) .
2020年9月4日 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000668291.pdf>)
- 5) Shirato K, et al. Development of genetic diagnostic methods for detection for novel coronavirus 2019 (nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 73(4): 304-7, 2020.
- 6) Walsh KA, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 81: 357-71, 2020.
- 7) Baggio S, et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract infection of children and adults with early acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Aug 6:ciaa1157.
- 8) Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* March 19, 2020.
- 9) He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med.* 26(5):672-5, 2020
- 10) Sakurai A, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020 Aug 27;383(9):885-6.
- 11) Arons MM, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 2020 May 28;382(22):2081-90.

参考資料 基礎疾患別Ct値

	全体		診断時PCR検査Ct値が把握できた症例				
	n	%	n	%	Ct値	P	
	n	226	100	222	100	27.9 (22.3~33.6)	
基礎疾患							
慢性閉塞性肺疾患	無	219	96.9	215	96.8	27.9 (22.3~33.6)	0.955
	有	7	3.1	7	3.2	26.7 (24.0~32.7)	
慢性腎臓病	無	223	98.7	219	98.6	27.9 (22.3~33.6)	0.714
	有	3	1.3	3	1.4	23.5 (20.9~30.9)	
糖尿病	無	199	88.1	195	87.8	29.1 (22.4~33.9)	0.018
	有	27	11.9	27	12.2	24.9 (21.2~27.8)	
高血圧	無	161	71.2	158	71.2	28.9 (22.3~34.2)	0.203
	有	65	28.8	64	28.8	25.5 (22.4~32.0)	
心血管障害	無	206	91.2	202	91.0	27.8 (22.3~33.6)	0.971
	有	20	8.8	20	9.0	29.2 (23.2~31.4)	