症 例

新型コロナウイルスの PCR 検査が退院後に再陽性となった 4 例の報告

1) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター, 2) 国際医療福祉大学成田病院感染症科, 3) JA 秋田厚生連由利組合総合病院内科, 4) 三重県立総合医療センター呼吸器内科,

5 大阪市立総合医療センター感染症内科, 6 市立旭川病院血液内科

氏家 無限¹⁾ 加藤 康幸²⁾ 黒木 淳³⁾ 寺島 俊和⁴⁾ 伊藤 稔之⁴⁾ 麻岡 大裕⁵⁾ 白野 倫徳⁵⁾ 柿木 康孝⁶⁾

(令和2年7月27日受付) (令和2年11月9日受理)

Key words: COVID-19, re-positive, RT-PCR

序 文

2019年12月31日に中国から世界保健機関に報告 のあった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、 本邦においても 2020 年1月28日に感染症の予防及び 感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) 上の指定感染症となり、法令に基づき蔓延防止のため 患者の感染症指定医療機関への入院勧告・措置等が必 要な疾患となった. 流行初期の退院基準は病原体消失 を確認する厳格なものであったが、5月29日以降に は病原体消失の確認が退院の必要要件から除外され、 症状の改善及び病日の経過から退院が可能となった. 一方で、退院後に再度 PCR 検査で新型コロナウイル ス (SARS-CoV-2) が陽性となり再び発生届が提出さ れる症例が散見される. 本稿では. 積極的疫学調査に より収集された臨床情報を用いて、2019年度の流行 初期に COVID-19 患者及び SARS-CoV-2 の無症状病 原体保有者が病原体消失の確認を含めた下記の退院基 準を満たした後に、PCR 検査で再陽性となった4例 について、中和抗体検査及び接触者調査等の結果によ る当該症例からの二次感染のリスク等に関する検討を 加え、報告を行う.

各症例に適応された当時の退院基準は、いずれも37.5 度以上の発熱が24 時間なく呼吸器症状が改善傾向である「症状が消失した状態」であることに加え、48 時間後以降に12 時間以上の間隔で2回のPCR 検査の

責任著者: (〒162-8655) 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター国際感染症センター 氏家 無限

E-mail: mgujiie@hosp.ncgm.go.jp

陰性が確認できたことと定義された.

また、国立感染症研究所で実施された中和抗体検査(マイクロタイター法)は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2 Japan/TY/WK-521/2020)を攻撃ウイルス(100 TCID50/0.05ml)として希釈した血清と混和し、TMPRSS2発現VeroE6細胞(VeroE6/TMPRSS2細胞株)を加えて培養後、顕微鏡下で細胞変性効果を確認し、100%感染阻止を示した血清の最高希釈倍率を中和抗体価とした。

本報告は、厚生労働省から新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「一類感染症等の感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究班」に対する SARS-CoV-2 再陽性事例等の科学的分析についての依頼に基づき、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会にて承認を得て行った(承認番号 NCGM-G-003592-00).

症 例

症例 1: 既往歴及び現病歴に特記事項のない 40 代, 女性.

X月A日に悪寒症状が出現、その後、発熱、関節痛、胸部CT検査でスリガラス状陰影を認め、A+12日に実施されたPCR検査にてCOVID-19と診断された. 対症療法にて症状軽快し、退院基準を満たしたためA+16日に退院となった. その後、外来診療にて胸部異常陰影の消失を確認. A+35日より軽度の咽頭違和感と胸痛を自覚し医療機関を受診. A+37日に実施したPCR検査でSARS-CoV-2陽性となり、再入院となった. 退院から再入院までに、明らかな接触歴なし. 再入院時には、身体所見、血液検査所見、胸

部画像に異常を認めなかった. 再入院時の血漿検体で SARS-CoV-2 に対する中和抗体の上昇 (32 倍) が確 認された. 入院後, 喀痰の検体で A+60 日まで PCR 検査陽性を認めた後, A+62 及び 64 日に PCR 陰性 となり, 再び退院基準を満たした. 積極的疫学調査では、再感染時の濃厚接触者は認めなかった.

症例 2:糖尿病,高血圧,脂質異常症で通院歴のある 60 代・男性.

Y月B日から下痢症状あり、B+3日にSARS-CoV-2のPCR 検査が陽性となり COVID-19 と診断された. 入院時に呼吸器症状を認めないものの、胸部 CT 検査では淡い多発陰影を認めた. 退院基準を満たしたことから、B+14日に退院. 画像経過観察目的に受診した1週間後の外来診療で、念のために施行された PCR検査結果が陽性となり同日再入院となった. 再入院から3日後まで PCR 検査の陽性が持続したが、B+26及び27日に PCR 検査の陰性を確認し退院となった. 積極的疫学調査において、再陽性時に15名の濃厚接触者が同定され、8名に PCR 検査が実施されたが陽性者なく、健康監視中の発症者も認めなかった.

症例 3:高血圧,脂質異常症,肺気腫の基礎疾患がある70代・男性.

Y月C日、接触者調査の対象者となり施行された PCR 検査が陽性となり無症状病原体保有者として、C +4日に医療機関に入院となった。入院後も症状なく 経過し、C+14日まで PCR 検査で陽性が持続するも、2回の陰性確認を経て、C+19日に退院となった。その後、C+28日に寒気を自覚し、 40° C の発熱を認めた。呼吸器症状や胸部画像検査での異常を認めないものの、その後も発熱が持続することから、C+30日に実施された PCR 検査が陽性となった。入院後、対症療法で解熱し、C+34及び+35日に実施された PCR 検査が陰性のため退院となった。C+31日に採取された血漿検体から中和抗体の上昇(10倍)が確認された。積極的疫学調査にて2名の接触者が同定され PCR 検査を受けたが陰性の結果であり、発症を認めなかった。

症例 4: アレルギー性鼻炎,喘息及び肺気腫に対する治療中の70代・男性.

Y月D日より、頭痛、倦怠感、夜間の咳嗽、37.5℃の発熱が出現。D+4日に医療機関を受診し、施行されたPCR 検査が陽性となり COVID-19と診断された。同日施行された胸部レントゲン検査で右下肺野に肺炎像あり、入院後、喘息の影響を考慮し、メチルプレドニゾロン 40mg/日の点滴治療を開始、計8日間使用した。対症療法にて加療も38℃台の発熱が持続、D+6日には3L/minの酸素需要を認め、ロピナビル/リトナビル 400mg/100mgx2/日を開始した。開始後、

軽度の嘔気及び膨満感を認めたが10日間の内服治療を完遂した. 呼吸状態は徐々に改善し, D+13日に酸素吸入を中止. D+24日に基準を満たしたことから退院となった. 退院後, D+36日の外来にて, D+27日頃から咳嗽が持続すると訴えがあったが, 既存疾患の喘息による影響とされ, ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入治療が追加され経過観察となった. D+39日に施行された胸部CT検査で以前からのスリガラス陰影に加えて新たな肺炎像を指摘され, 同日に施行された PCR 検査結果が陽性のため再入院となった. PCR 検査は D+57日まで陽性となり, D+64及び65日の検査で基準を満たし, 退院となった. 積極的疫学調査において, 1名の濃厚接触者に対して PCR 検査が実施されたが陰性の結果であり, 健康監視中の発症もなかった.

考 察

PCR 検査は検体に含まれるウイルス遺伝子の一部の領域を増幅させ検出する特性から、感度に優れるものの、不活化後の感染性のないウイルス断片が含まれる検体でも陽性の結果となる。そのため、PCR 検査陽性の結果は、必ずしも感染性があることを意味しない

隔離解除後に PCR 陽性の結果が持続する期間の観点からは、韓国において、COVID-19 の隔離解除後に PCR 検査が再陽性となった 226 例では、発症から平均 44.9 日間、最長で 82 日後まで陽性の結果を認めた¹⁾. また、同検討において、再陽性者 285 例に対する接触者調査で、790 例の接触者において二次感染例の報告を認めず、再陽性例の多くは中和抗体が陽性となっていること等から、再陽性事例に隔離等の患者対応は不要と判断された。本稿で報告した 4 例においては、発症から 40 日以内の PCR 検査再陽性で届け出が提出されており、最長の陽性持続期間は発症から 60日であった。これは初回の発症からウイルスの排泄が持続する期間として、前述の報告との矛盾を認めない(Table 1). また、積極的疫学調査において、計 18 人の接触者に発症者及び感染者は認められなかった。

また、患者病日と平均 Ct 値には高い相関を認め、 患者上気道検体中のウイルス量は発症後時間経過に伴い低下すると報告されている²⁾. 低い Ct 値は高ウイルス量を示唆し、第 8 病日以降に Ct 値が 24 より大きい値の場合には培養検査でウイルスが分離されないことから、Ct 値が感染性に関連する可能性が指摘されている³⁾. 同様に米国疾病予防管理センター (CDC)も、Ct 値が 33~35 以上となる検体ではウイルス分離が不可能であったことを報告している⁴⁾. 本稿における 4 症例においても、再陽性時の Ct 値は全て 33~35 以上と高く、ウイルスは分離できない可能性が高いと

Table 1 Information to assess the infectivity of COVID-19 cases with a repeat-positive PCR test for SARS-CoV-2

COVID-19 Cases	Case 1	Case 2	Case 3*	Case 4
Age/Sex	40s/Female	60s/Male	70s/Male	70s/Male
Clinical symptoms at initial diagnosis	Fever, arthralgia	Diarrhea	None	Fever, cough, malaise, headache
Days from initial symptom onset to discharge	16days	14 days	19 days	24 days
Days from initial symptom onset to repeat-positive PCR test after discharge	37 days	21 days	30 days	39 days
Clinical symptoms at the time of repeat-positive PCR test	Discomfort in the throat, chest pain	None	Fever	Cough
Ct values at the repeat-positive PCR test	35-36	33-35	36	37.4
Days from initial symptom onset to last positive PCR test	60 days	24 days	30 days	57 days
Neutralizing antibody test (Days from initial symptom onset to sample collection)	Negative (12 days) Positive 1: 32 (37 days)	Positive 1: 160 (24 days)	Positive 1: 10 (31 days)	Negative (12 days) Positive 1: 320 (39 days)
Drugs used to treat COVID-19 at the 1st hospitalization	None	None	None	Lopinavir/Ritonavir 400/100mg×2/day for 10days Methylprednisolone 40mg/day for 8 days
Positive PCR test of close contacts in the epidemiological survey conducted at the time of the repeat-positive PCR test	0/0	0/8	0/2	0/1

^{*}replace initial symptom onset with initial diagnosis

考えられる.

加えて、抗体の存在に基づく感染性の検討においては、SARS-COV-2に対する IgM/IgG 抗体の検出率は発症から8~14日で72.2%と高くなり、15~21日目に91.4%に達するとされる⁵⁾. SARS-CoV-2の排泄動態について検討した研究のレビュー報告では、ウイルス培養が可能な期間は発症から20日までとされ⁶⁾, 抗体が検出される期間と一致する。本稿で報告した4症例においても、再陽性時から3日以内には全例で中和抗体が確認されており、発症から一定期間が経過しているため、感染性のあるウイルスが分離される可能性は低いと考えられる.

米国 CDC は診断から3カ月間は PCR 検査で再陽性となった場合にも2次感染のリスクはないとし、同様に同期間においては異なる SARS-COV-2による再感染が確認された報告はないとしている7.一方で、無症状であるものの発症から142日及び93日後に初回の感染時とは遺伝子系統の異なる SARS-CoV-2の感染が確認された症例が報告されている899.加えて、査読中であるものの、発症から72日後に異なるウイルスへの再感染症例も報告されていることから100、発症から3カ月以内の期間においても、異なるウイルスへの感染が生じる可能性は否定できない。加えて、再感染事例での感染性を証明した報告はないが、今後の知見の集積を注意深く見守る必要がある.

上記で検討した,発症から再陽性までの期間,再陽性時の Ct 値及び中和抗体の存在,接触者調査の結果等から,本稿に報告する 4 例について,二次感染のリスクは低いと考えられる.

社会活動の再開や季節の変化に伴い、COVID-19 患

者数の増加が報告されており、COVID-19の既往があ る患者が病原体検査で再陽性となった場合の取り扱い について、感染対策及び再感染症例の評価の観点から 事前に定めておくことが望ましい. これまでの知見に おいては、①発症から約3カ月以内の期間109、②発症 から9日、症状軽快から3日以上が経過している状態 ⁴⁾⁵⁾, ③陽性となった PCR 検査の Ct 値が 33~35 以上 2)~4)等の条件下では、PCR 検査再陽性症例は、初感染 時のウイルス遺伝子の排出が持続していることによる 再陽性である可能性が高く、二次感染のリスクは低い ことが示唆されている. 一方で、SARS-CoV-2 に対す る免疫応答は不明な点も多く, 異なるウイルスへの再 感染症例も報告されていることから、PCR 検査で再 陽性時の感染性のリスクについて、条件に応じた更な る検討が必要となる. 再感染症例の評価には. 抗体検 査やウイルス培養等の特殊な検査に基づく評価が必要 となることから、異なるウイルスの再感染が疑われる 症例については、保健所等を通じて国立感染症研究所 に行政検査の適応を相談することが望ましいと考えら

本稿では退院後に再度 PCR 検査が陽性となった新型コロナウイルス感染症の 4 症例について報告の上,感染性について検討を行った. 結果,発症からの再陽性時までの期間, PCR 検査の Ct 値,中和抗体の存在,積極的疫学調査の結果から,二次感染のリスクは低いものと考えられた.一方で,初感染時の検体は保存されておらず,ウイルス培養検査等の更なる評価は実施できなかった.再感染症例の感染性を評価するために必要となる検査体制及び医療機関との連携体制については課題も残る.今後も,更に新興感染症である

COVID-19の病態を解明し、適切な医療を提供するため、引き続き、PCR 検査再陽性者における感染性の評価及び知見の蓄積が望まれる.

謝辞:行政検査の実施及び症例の検討に際してのご助言等をいただいた国立感染症研究所の鈴木忠樹先生及び黒田 誠先生に深謝致します。また、診療情報についてご教示いただいた市立旭川病院小児科の中嶋雅秀先生に感謝申し上げます。最後に、本症例の積極的疫学調査にご尽力いただいた保健所、県庁及び厚生労働省の職員の方々にお礼申し上げます。

尚,本報告は令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金,新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究(20HA2002)」の一環として実施した

利益相反自己申告:申告すべきものなし.

文 献

- Korean Centers for Disease Control & Prevention: Findings from investigation and analysis of re-positive cases [Internet]. 2020 May 19 [cited 2020 Jun 30]. Available from: http://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a3040200000 0&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage =34
- 2) 蜂巣友嗣, 門倉圭佑, 吉田智也, 太田茉里, 藤 沼裕希, 西嶋陽奈, 他: 患者病日とリアルタイム PCR Ct 値の相関について. IASR 2020; 41:
- 3) Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al.: Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. 2020 May 22: ciaa638 doi: 10.1093/cid/ciaa638. Online ahead of print.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Symptom-Based Strategy to Discontinue Isola-

- tion for Persons with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: https://www.hsdl.org/?view&did=837595.
- 5) Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al.: Antibody Tests for Identification of Current and Past Infection With SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020: 6: CD013652.
- 6) Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC: Understanding Viral Shedding of SARS-CoV-2: Review of Current Literature. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Oct 20: 1–10 doi:10.1017/ice.2020.1273. Online ahead of print.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention: When to Quarantine [Internet]. [cited 2020 Sep 9]. Available from: https://www.cdc.gov/coron avirus/2019-ncov/if-you-are-sick/quarantine.htm l?referringSource=articleShare.
- 8) To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al.: COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 2020 Aug 25; ciaa1275 doi: 10.1093/cid/ciaa1275. Online ahead of print.
- 9) Elslande JV, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al.: Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis. 2020 Sep 5; ciaal330 doi: 10.1093/cid/ciaa 1330. Online ahead of print.
- 10) Tillett R, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al.: Genomic evidence for a case of reifection with SARS-CoV-2. SSRN [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 9]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers. cfm?abstract_id=3680955.

A Review of Four Cases of COVID-19 with a Repeat-positive PCR Test for SARS-CoV-2 after Hospital Discharge

Mugen UJIIE¹⁾, Yasuyuki KATO²⁾, Jun KUROKI³⁾, Toshikazu TERASHIMA⁴⁾, Toshiyuki ITO⁴⁾, Tomohiro ASAOKA⁵⁾, Michinori SHIRANO⁵⁾ & Yasutaka KAKINOKI⁶⁾

¹⁰Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, ²⁰Department of Infectious Diseases, International University of Health and Welfare Narita Hospital, ³⁰Department of Internal Medicine, Yuri-Kumiai General Hospital, ⁴⁰Department of Respiratory Disease, Mie Prefectural General Medical Center, ⁵⁰Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital, ⁶⁰Department of Hematology, Asahikawa City Hospital

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first reported to the World Health Organization by the WHO country office in China in December 2019 and has since become a worldwide pandemic. In Japan, COVID-19 is a designated infectious disease under the Infectious Disease Control Act, meaning that hospitalization or isolation measures are required for infected persons. It has been noted that in some cases, patients show positive PCR test results even after discharge from the hospital upon meeting the discharge criteria for COVID-19. However, so far, there is a lack of substantial evidence on the pathogenesis of reinfection or relapse in patients with COVID-19. We report 4 cases of COVID-19 who showed repeat-positive PCR test results for SARS-COV-2 after discharge from the hospital, and assessed their infectivity using clinical information collected via a public epidemiological survey.

All 4 cases showed a repeat-positive PCR test results within 40 days of the initial onset of symptoms. All the PCR test results showed high Ct values of 33 or higher in the repeat-positive test. In addition, neutralizing antibodies were detected in all cases within 3 days from the date of the repeat-positive test. Furthermore, an epidemiological survey was conducted in 18 persons who were in close contact with the 4 cases, and 11 of them tested negative by the PCR test, and no case of secondary infection was found. Based on these findings, the risk of secondary infection from the 4 cases was considered as low.

No specimens collected at the time of the first infection or virus culture test results were available for further evaluation. Issues remain to be resolved in respect of the systems needed for cooperation with healthcare providers and the laboratory testing required for the evaluation of re-infection. In order to further elucidate the pathogenesis of COVID-19, and to provide appropriate medical care, it is essential to evaluate the infectivity of patients with a repeat-positive PCR test and to accumulate further knowledge about the disease.

[J.J.A. Inf. D. 95: 32~36, 2021]