

### 3 7 免疫抑制状態の白血病患者で無症候性に感染性のある SARS-CoV-2 を長期に排出した例

慢性リンパ性白血病(CLL)と先天性低ガンマグロブリン血症のある 71 歳の無症候性 COVID-19 患者で、診断後 15 週にわたって鼻咽頭液から SARS-CoV-2 ウイルスが検出された例を、米国国立衛生研究所(NIH)の Munster ら<sup>1)</sup>が報告しています(症例報告としては珍しく Cell 誌に掲載されています)。

SARS-CoV-2 の RNA は、鼻孔、鼻咽頭、咽頭、気管支肺洗浄液(BAL)、糞便、血液などから検出される。これらのウイルス排泄期間は一般的には 3 から 46 日であり、これは無症候性患者においても排泄期間、ウイルス量に関しては同様である。ウイルス排泄が長期化する例は、qRT-PCR 陽性が 63 日続くことが報告されている。さらに、一旦陰性が確認された後に再度陽性が確認された例も、有症状、無症状患者で確認されている。PCR はウイルスの RNA を検出するだけなので、それが本当に感染性のあるもので、どれくらいの期間続くのかということを、有症状と無症状患者で検討する必要がある。

これまでに、ウイルスの感染性は、疫学的検討から発症 2.3 日前から発症後 7 日以内であることが報告されている。また、感染性のある SARS-CoV-2 は、発症から 8 日間まで検出され、それ以降では通常見られない。感染性のあるウイルス排出で最も長いものは、診断確定から 20 日までと報告されている。15 日を過ぎるとウイルス量の減少と中和抗体の出現により、SARS-CoV-2 の分離は減少する。

今回、CLL の患者で無症状 COVID-19 患者のウイルス検査および培養検査により、感染性のあるウイルス排泄が 49 日目と 70 日目に検出され、回復期血漿療法を行ったが、105 日目まで RNA が残存した症例を報告する。

患者は、原疾患による脊椎骨折と狭窄による疼痛のため手術を受け、リハビリ病院に転院した。その病院で COVID-19 の感染拡大があったため SARS-CoV-2 のウイルス検査を受けたところ陽性であり(確定日 0 日目)、隔離された。患者は全経過を通じて無症状であり、胸部レントゲン検査と CT 検査でも異常はなかった。なお、患者は原疾患のため定期的にガンマグロブリンの静注療法を受けていた(最終は、70 日目の一回目の回復期血漿投与の 6 日前)。最初の陽性から 49, 70, 77, 85, 105 日目まで SARS-CoV-2 RNA が陽性であり、

培養検査は 49 日目と 70 日目まで陽性だった。回復期血漿療法は、71 日目と 82 日目に施行した。

ゲノム RNA (gRNA) とサブゲノム RNA (sgRNA) を用いて PCR 検査を行ったが、Ct 値およびウイルスコピー数は上昇を続け、71 日目の血漿療法により一旦は減少したが再度上昇し、105 日目まで増加したが、その後は検出されなかった。この患者の場合、回復期血漿の静脈注射によって鼻咽頭からのウイルス RNA の急速な消失はおこらなかった。しかし、感染能力のあるウイルスは 77 日目以降検出されなかった。スパイクタンパク全体に対する抗体価は、71 日目の回復期血漿投与により一旦は上昇したが再度減少し、77 日目以降自然に漸増し、82 日目の投与後に再上昇し、その後は継続した。

49 日目と 70 日目に分離されたウイルスによる Vero E6 細胞による培養実験での電子顕微鏡写真により、SARS-CoV-2 が確認された。

49, 70, 85, 105 日に採取された遺伝子の系統発生を検索した結果、元になっているのは中国武漢からワシントン州に移入し、感染拡大した SARS-CoV-2A.1 株であり、経過とともに同一患者内で変異をしていた。その変異は、49 日目に S1 の N 末端 (NTD) の欠失 (アミノ酸 7 つ)、70 日目に S1 の N 末端 (NTD) の欠失 (アミノ酸 4 つ) であり、これまで報告されていた S1/2 や S2 欠失とは別であった。

49 日目より分離された変異を持つウイルスの増殖動態を Vero E6 細胞とヒト肺胞上皮細胞を用いて検討したが、USA/WA1/2020 株 (米国で最初にワシントン州で確認されたもの) との差は見られなかった。

今回の検討により、ある種の免疫抑制状態にある患者では、感染力のある SARS-CoV-2 ウイルスを、今まで言われていた以上に長期間排出することが明らかになった。継続的に SARS-CoV-2 検査が陽性である患者では、感染力のあるウイルス排泄をみる代わりとして、sgRNA 検査を行うことが推奨される。

#### 文献

- 1) Avanzato V, et al. Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. Cell 2020  
doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049