

## SARS-CoV-2 オミクロン株感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査（第6報）：ウイルス学的・血清学的特徴

令和4年3月14日

国立感染症研究所

国立国際医療研究センター 国際感染症センター

### 【要旨】

2021年11月末以降、感染・伝播性や抗原性が従来株から大きく変化した変異株であるオミクロン株が出現し、我が国を含む全世界で主流となっている。オミクロン株感染者（オミクロン株症例）のウイルス学的特徴と血清学的特徴を迅速に把握することを目的に、感染症法第15条第2項の規定に基づき積極的疫学調査を実施した。本調査では、2021年11月29日から2022年1月13日までに本積極的疫学調査協力医療機関に入院し診療を行い、ゲノム解析により感染ウイルスがオミクロン株と確定した者を対象症例とした。登録された126症例（ワクチン接種者：63症例\*、ワクチン未接種者：61症例）の年齢中央値は31歳（四分位範囲18-47歳）、退院までの全経過における重症度は、無症状が27例（21.4%）、軽症が92例（73.0%）、中等症Ⅰが6例（4.8%）、中等症Ⅱが1例

（0.8%）であった。対象症例から得られた呼吸器検体662検体、血液検体190検体を用いてウイルス学的検査および血清学的検査を実施した。その結果、オミクロン株症例の呼吸器検体における感染性ウイルス検出率は、ワクチン接種者とワクチン未接種者ともに診断もしくは発症後5日目から10日目にかけて低下し、10日目以降は感染性ウイルスがほとんど検出されなくなることが示唆された。また、オミクロン株症例の血清学的特徴として、ワクチン未接種者では感染後にオミクロン株に特異的な中和抗体が誘導されるのに対して、ワクチン接種者では感染後に従来株とオミクロン株の双方に中和能を有する交差中和抗体が誘導される傾向があることが示唆された。なお、本調査では、ワクチンの有効性やワクチン接種後感染の発生割合については評価していない。

\*定義された規定接種回数を終了していない1症例、接種ワクチンが不明な1症例の計2症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

### 【背景・目的】

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）においては、感染・伝播性や抗原性が従来株から大きく変化した変異株であるオミクロン株が、2021年11月末以降、我が国を含む世界各地から報告され、主流となっている。新型コロナウイルス感染症の退院・隔離解除基準は疫学的知見や感染者からの感染性ウイルス排出期間に関するウイルス学的知見を参考として決定されているが、オミクロン株感染者（オミクロン株症例）のウイルス学的特徴の報告は限られている。また、既感染者の調査のために実施される血清疫学調査結果を正しく解釈するためには流行ウイルス株

感染者における血清学的特徴を理解しておく必要があるが、オミクロン株症例の血清学的特徴の報告も限られている。そこで、国内におけるオミクロン株症例のウイルス学的、血清学的特徴を迅速に把握することを目的として、厚生労働省、国立感染症研究所（感染研）において、国立国際医療研究センター国際感染症センター及び関係医療機関・自治体の協力のもと、感染症法第 15 条第 2 項の規定に基づき検疫及び国内にて、初期に探知されたオミクロン株症例の積極的疫学調査を行ってきた。これまで、この調査報告の第 1～3 報では、それぞれ（1）新型コロナワクチン接種者（ファイザー社製、モデルナ社製、アストラゼネカ社製ワクチンの接種者については 2 回以上接種、ジョンソン&ジョンソン社製ワクチンについては 1 回以上接種した例をワクチン接種者と定義し、以降「ワクチン接種者」と記載）、（2）新型コロナワクチン未接種者（以降、「ワクチン未接種者」と記載）、（3）無症状病原体保有者（以降、「無症状者」と記載）における呼吸器検体中のウイルス RNA 量の推移と感染性ウイルス排出期間を検討し報告してきた。令和 4 年 3 月 14 日現在、これら報告に基づき、オミクロン症例の退院・隔離解除基準は、有症状者については、非オミクロン株感染者（非オミクロン株症例）と同様とすること<sup>1-2</sup>、無症状者については、検体採取日から 7 日間経過後とすることになっている<sup>3</sup>。本報告では本調査で集積された全ての症例について呼吸器検体中ウイルス RNA 量の推移と感染性ウイルス排出期間、血清抗体応答を検討することにより明らかとなったオミクロン株症例のウイルス学的特徴と血清学的特徴について報告する。

## 【方法】

### 対象症例および検体採取

対象症例は以下の条件を全て満たすものとした。

- 1) 2021 年 11 月 29 日から 2022 年 1 月 13 日までに本積極的疫学調査協力医療機関に入院し診療を行った感染者
- 2) ゲノム解析により感染ウイルスがオミクロン株と確定した感染者

対象症例には検疫及び国内で確認された症例を含み、患者（有症状者）に加え、無症状者も含まれる。経過中に臨床目的もしくは研究目的で採取された（陰性を含む）すべての呼吸器検体（唾液もしくは鼻咽頭スワブ）の残余検体を用いてウイルス学的解析を実施した。SARS-CoV-2 感染の初回陽性検体の検体採取日（本稿では便宜的に「診断日」と定義する）を 0 日目とした。また、同様に臨床目的もしくは研究目的で採取された血液検体の残余検体を用いて、血清学的検査を実施した。血液検体は、診断 0-6 日以内かつ発症 0-6 日以内（有症状者の場合）に採取された血液検体を急性期検体、診断 7 日以降もしくは発症 7 日以降（有症状者の場合）に採取された血液検体を回復期検体とした。ワクチン接種歴を用いた解析では、ファイザー社製、モデルナ社製、アストラゼネカ社製ワクチンの接種者については 2 回以上接種、ジョンソン&ジョンソン社製ワクチンについては 1 回以上接種した例をワクチン接種者（ブースターワクチン接種を終了した者を含む）をワクチン接種者、いずれのワクチンも接種していない者をワクチン未接種者として解析した。

### 呼吸器検体からの核酸抽出および SARS-CoV-2 リアルタイム RT-PCR

感染研に送付された唾液および鼻咽頭拭い液検体を用いて SARS-CoV-2 を検出するリアルタイム RT-PCR を実施した。RNA 抽出は唾液および鼻咽頭拭い液検体 200  $\mu$ L から Maxwell RSC miRNA Plasma and Serum kit もしくは MagMAX Viral/Pathogen Nucleic Acid Isolation Kit を用いて実施した。新型コロナウイルス N2 領域をターゲットとしたプライマー/プローブセット (N2 セット) と One Step PrimeScript™ III RT-qPCR Mix を用いてリアルタイム RT-PCR によりウイルス RNA 量 (Cq 値) を測定した。陰性と判定された検体について Cq 値 45 を代入して解析した。

### ウイルス分離試験

リアルタイム RT-PCR が陽性となった検体については、ウイルス分離試験を実施した。検体と分離用培地を混和し、VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種/培養を行い、接種後 3 日、5 日に細胞変性効果の有無を評価した。また、細胞変性効果が見られた時点もしくは 5 日目に培養上清を回収し、リアルタイム RT-PCR にて SARS-CoV-2 の確認試験を実施し、ウイルス分離の判定を行った。

### 血清学的検査

感染研に送付された血清もしくは血漿検体を用いて、新型コロナウイルスに対する抗体を測定した。抗ヌクレオカプシド (N) 抗体および抗スパイク (S) 抗体の測定はロシュ・ダイアグノスティックス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2、および Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S を用いて実施した。陽性判定については、メーカーの規定したカットオフ値 (抗 N 抗体カットオフインデックス (COI)  $\geq 1.0$ ; 抗 S 抗体  $\geq 0.8$  U/mL) に従った。中和試験は 2 倍階段希釈した血清を分離ウイルス (従来株 (WK-521) : Japan/TY/WK-521/2020, PANGO 系統 A、オミクロン株 (TY38-873) : hCoV-19/Japan/TY38-873/2021, PANGO 系統 BA.1) と混合し VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種し、5 日間培養後、細胞変性効果の有無により中和活性を評価した。細胞変性効果が見られなかった最大血清希釈倍率の逆数を中和抗体価とし、5 倍以上を陽性と判断した。中和試験については、3 検体以上の血液検体が提出された症例については、採血間隔が最大となる血清 2 検体を中和試験に供した。血清抗体陽転率については、急性期検体と回復期検体の 2 群に分け評価した。急性期と回復期の各期間に複数の血液検体が提出された症例については、急性期検体としては採血日が最も早い検体、回復期検体としては採血日が最も遅い検体の検査結果を解析に使用した。

### **【結果】**

#### 対象症例の属性

本調査の対象症例の属性を表 1 に、対象検体を表 2 に示す。本調査には 126 症例が登録された (ワクチン接種者 : 63 症例、ワクチン未接種者 : 61 症例、有症状者 : 99 症例、

無症状者 27 症例)。対象症例の入院期間は、診断後 2 日（中央値）[四分位範囲：1-4 日]から診断後 13 日（中央値）[四分位範囲：12-16 日]までであった。対象症例の感染ウイルスの PANGO 系統（定義ファイル 2022 年 2 月 28 日に基づく）については BA.1 が 61 例、BA.1.1 が 50 例、BA.2 が 5 例であった。オミクロン株であることは確定されているものの PANGO 系統が不明な症例が 10 例あった。男性 83 例（65.9%）、女性 43 例（34.1%）、年齢中央値 31 歳（四分位範囲 18-47 歳）であった。ワクチン接種の内訳は、3 回接種している者は 5 例であったが、うち 4 例は最終接種から 2 週間経過していなかった。2 回接種の内訳はファイザー社製が 29 例、モデルナ社製が 21 例、アストラゼネカ社製が 6 例、ジョンソンエンドジョンソン社製のワクチンの後にファイザー社製のワクチン 1 回接種した 1 例であった。1 回接種の内訳は、ジョンソンエンドジョンソン社製が 1 例、モデルナ社製 1 回のみ 1 例、種類不明を 1 回の 1 例であった。モデルナ社製 1 回のみ 1 例と種類不明を 1 回の 1 例の計 2 例はワクチン接種歴を用いた記述と解析から除外し、ワクチン接種歴を用いた記述と解析の対象となったワクチン接種者は 63 例であった。ワクチン未接種者は 61 例であった。退院までの全経過における重症度は、無症状が 27 例（21.4%）、軽症が 92 例（73.0%）、中等症 I が 6 例（4.8%）、中等症 II が 1 例（0.8%）であった。ICU 等に入室した者、人工呼吸器管理を要した者及び死亡例はいなかった。

呼吸器検体は 124 症例から合計 662 検体（唾液 72 検体、鼻咽頭検体 590 検体）が提出された。各症例から 5 検体（中央値、最頻値）[四分位範囲：4-6 検体]の呼吸器検体が提出された。2 検体以上の呼吸器検体の提出があった症例において呼吸器検体採取間隔は中央値 2 日[四分位範囲：1-3 日]であった。血液検体は 101 症例から 190 検体が提出された。79 症例から複数（2 検体[中央値、最頻値]）の血液検体が提出され、22 症例が 1 検体だけの提出だった。2 検体以上の血液検体の提出があった症例において採血間隔は中央値 7 日[四分位範囲：5-10.5 日]であった。急性期検体としては診断後 2 日（中央値）[四分位範囲 1-4.25 日]に、回復期検体としては診断後 10 日（中央値）[四分位範囲 8-13 日]に採血された血液が提出された。

表 1. オミクロン株症例の属性

		全症例 (n=126)	ワクチン接種* (n=63)	ワクチン未接種 (n=61)
男性		83 (65.9%)	44 (69.8%)	37 (60.7%)
年齢	中央値, 歳	31 (18-47)	41 (30-50)	18 (8-31)
	10 歳未満	24 (19.0%)	0 (0%)	24 (39.3%)
	10 代	11 (8.7%)	3 (4.8%)	8 (13.1%)
	20 代	23 (18.3%)	11 (17.5%)	12 (19.7%)
	30 代	24 (19.0%)	16 (25.4%)	8 (13.1%)
	40 代	22 (17.5%)	17 (27.0%)	4 (6.6%)

	50代	14 (11.1%)	10 (15.9%)	3 (4.9%)
	60歳以上	8 (6.3%)	6 (9.5%)	2 (3.3%)
入院の種類	検疫法	65 (51.6%)	49 (77.8%)	16 (26.2%)
	感染症法	61 (48.4%)	14 (22.2%)	45 (73.8%)
PANGO 系統	BA.1	61 (48.4%)	38 (60.3%)	22 (36.1%)
	BA.1.1	50 (39.7%)	20 (31.7%)	30 (49.2%)
	BA.2	5 (4.0%)	0 (0%)	4 (6.6%)
	判定不能	10 (7.9%)	5 (7.9%)	5 (8.2%)
ワクチン接種	3回接種		5 (7.9%)	
	2回接種		57 (90.5%)	
	1回接種		1 (1.6%)	
入院日	中央値, 日	診断後 2 日 (1-4)	診断後 3 日 (1.5-5)	診断後 2 日 (1-2)
退院日	中央値, 日	診断後 13 日 (12-16)	診断後 14 日 (12-16)	診断後 13 日 (11-15)
有症状期間	中央値, 日	6 (4-10)	6 (4-9)	8 (3-10)
重症度	無症状	27 (21.4%)	10 (15.9%)	16 (26.2%)
	軽症	92 (73.0%)	48 (76.2%)	43 (70.5%)
	中等症 I	6 (4.8%)	5 (7.9%)	1 (1.6%)
	中等症 II	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.6%)
抗体医薬の使用	カシリビマブ/ イムデビマブ	3 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
	ソトロビマブ	9 (7.1%)	9 (14.3%)	0 (0%)
新型コロナウイルス感染症既往歴	あり	5 (4.0%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)

連続変数は中央値 (median) と四分位範囲 (interquartile range: IQR) で示し、カテゴリ変数は絶対および相対的な頻度 (%) で示した。

\*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

## 表 2. 解析対象検体

### (A) 呼吸器検体の提出があった症例数

提出された呼吸器検体数	全症例 (124 症例)	ワクチン 接種* (61 症例)	ワクチン 未接種 (61 症例)	有症状 (97 症例)	無症状 (27 症例)

1 検体	6	2	4	5	1
2 検体	11	3	7	10	1
3 検体	11	1	10	8	3
4 検体	17	5	11	13	4
5 検体	32	19	13	23	9
6 検体	18	10	8	12	6
7 検体	13	9	4	12	1
8 検体	5	3	2	4	1
9 検体	3	2	1	3	0
10 検体	1	0	1	1	0
11 検体	2	2	0	2	0
14 検体	2	2	0	1	1
15 検体	1	1	0	1	0
16 検体	2	2	0	2	0

(B) 症例分類毎の呼吸器検体数

症例分類	全検体数 (124 症例分)	鼻咽頭検体数 (122 症例分)	唾液検体数 (64 症例分)
全症例	662	590	72
ワクチン接種者*	388	338	50
ワクチン未接種者	268	247	21
有症状者	524	473	51
無症状者	138	117	21

(C) 血液検体の提出があった症例数

提出された血液検体数	全症例 (101 症例)	ワクチン 接種* (63 症例)	ワクチン 未接種 (36 症例)	有症状 (83 症例)	無症状 (18 症例)
1 検体	22	14	8	17	5
2 検体	74	47	25	62	12
3 検体	2	1	1	2	0
4 検体	2	1	1	1	1
6 検体	1	0	1	1	0

(D) 症例分類毎の急性期および回復期血液検体数

症例分類	全検体数 (101 症例分)	急性期検体数	回復期検体数
		(90 症例分) 診断後日数中央値 2 日 (IQR 1-4.25)	(80 症例分) 診断後日数中央値 10 日 (IQR 8-13)
全症例	170	90	80
ワクチン接種者*	108	58	50
ワクチン未接種者	58	30	28
有症状者	140	73	67
無症状者	30	17	13

\*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

**SARS-CoV-2 リアルタイム RT-PCR**

診断後、呼吸器検体中のウイルス RNA 量は診断 4 日後まで高く維持され、診断 5 日以降に、日数の経過とともに減少したが、10 日以降も Cq 値 30 未満の比較的ウイルス RNA 量が高い検体があった (図 1A)。この傾向はワクチン接種者、ワクチン未接種者で変わらなかった (図 1B-C)。また、有症状者では発症 4 日後までのウイルス RNA 量が高く、発症 5 日以降に日数の経過とともに減少したが、症状消失後も 6 日程度は Cq 値が 30 未満の比較的ウイルス RNA 量が高い検体があった (図 1D-E)。また、無症状者においては、ウイルス RNA 量は診断 6 日以降、日数の経過とともに急速に減少したが、全体の傾向としては症状の有無により呼吸器検体中のウイルス RNA 量の推移は変わらなかった (図 1F)。

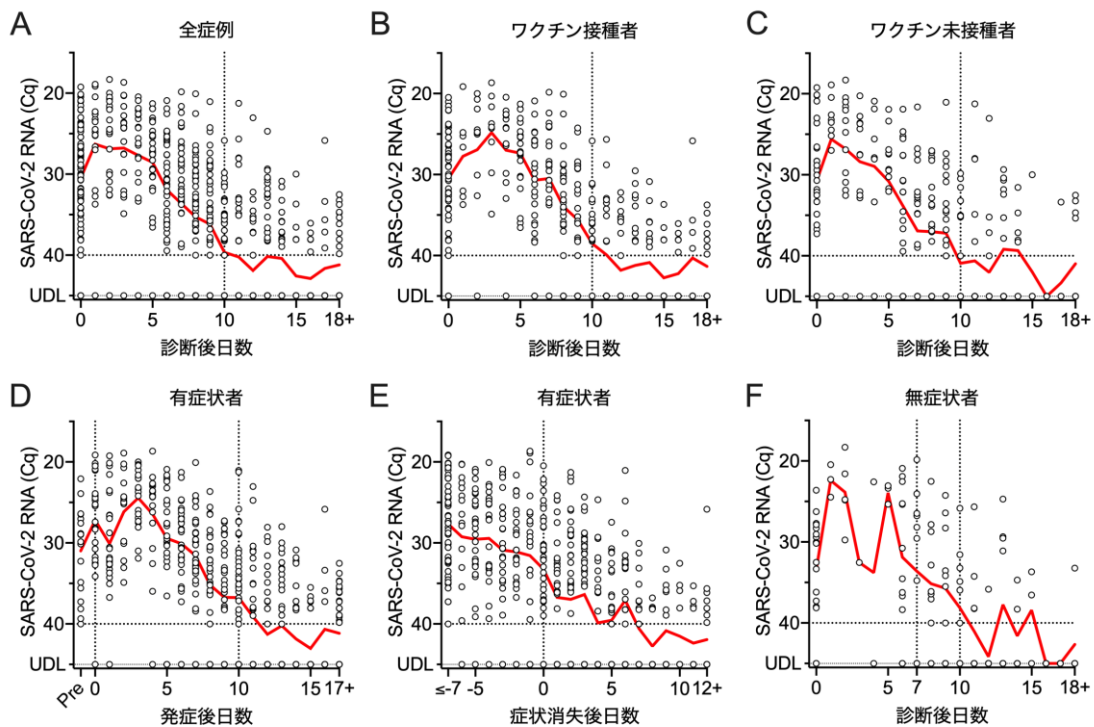


図1. オミクロン株症例における呼吸器検体中のウイルス RNA 量 (Cq 値) の日数別推移  
 赤線は平均値を示す。検出限界以下；under detection limits(UDL) (A) 全症例の呼吸器  
 検体中のウイルス RNA 量の診断後の経日的変化。(B) ワクチン接種者の呼吸器検体中の  
 ウイルス RNA 量の診断後の経日的変化。(C) ワクチン未接種者の呼吸器検体中のウイル  
 ス RNA 量の診断後の経日的変化。(D) 有症状者の呼吸器検体中のウイルス RNA 量の発  
 症後の経日的変化。(E) 有症状者の呼吸器検体中のウイルス RNA 量の症状消失後の経日  
 的变化。(F) 無症状者の呼吸器検体中のウイルス RNA 量の診断後の経日的変化。  
 \*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2  
 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

### ウイルス分離試験

診断日から診断後 4 日目までに採取された呼吸器検体におけるウイルス分離効率は 45.6%  
 であった。その後、ウイルス分離効率は減少していき、診断後 5 日目から 9 日目に採取さ  
 れた検体では 21.1%、診断後 10 日目から 14 日目までに採取された検体では 2.1%であ  
 り、診断後 15 日以降に採取された検体ではウイルスが分離されなかった (表 3A、図 2  
 A)。この傾向は、ワクチン接種の有無により大きく変化しなかった (表 3A、図 2 B-C)。  
 次に有症状者において発症前後のウイルス分離効率の経時的变化を評価した。発症日から  
 発症後 4 日目までに採取された検体および発症後 5 日目から 9 日目までに採取された検  
 体、発症後 10 日目から 14 日目までに採取された検体におけるウイルス分離効率はそれぞ



れ 62.0%、23.8%、4.1%であり、発症後 5 日目からウイルス分離効率は低下した（表 3B、図 2D）。また、発症後 15 日目以降に採取された検体ではウイルスが分離されなかった（表 3B、図 2D）。本調査では診断日に採取された検体の多くが唾液検体であり、鼻咽頭検体と唾液検体でのウイルス分離効率が異なる可能性が考えられたことから、検体種ごとにウイルス分離効率を比較した。発症日から発症後 4 日目に採取された鼻咽頭検体のウイルス分離効率は 81.5%と高かったのに対して、同時期に採取された唾液検体のウイルス分離効率は 14.8%と低かった（表 3C、図 2E-F）。発症前に採取された検体においては、1 検体（6.3%）のみから感染性ウイルスが検出されたが（表 3B、図 2D）、発症前検体の 16 検体中 15 検体が唾液検体であり、感染性ウイルスが検出された 1 検体も唾液検体であった。前述のようにウイルス分離効率が低い発症日から発症後 4 日目に採取された唾液検体におけるウイルス分離効率（27 検体中 4 検体においてウイルス分離陽性）は、同時期の鼻咽頭検体よりも低い。発症前の唾液検体におけるウイルス分離効率は発症日から発症後 4 日目に採取された唾液検体よりも、さらに低い傾向があった（表 3C）。次に有症状者における症状消失日前後のウイルス分離効率の経時的变化を評価した。症状消失前に採取された検体のウイルス分離効率は 39.2%であったが、症状消失日以降、ウイルス分離効率は経時的に減少し、症状消失日から症状消失後 3 日目までに採取された検体のウイルス分離効率は 16.4%、症状消失後 4 日目以降に採取された検体のウイルス分離効率は 3.4%であった（表 3D、図 2G）。観察期間中に症状がなかった無症状者では、診断日から診断後 5 日目までに採取された検体のウイルス分離効率は 41.9%であったが、診断後 6 日目から 7 日目までに採取された検体のウイルス分離効率は 9.5%と低下し、8 日目以降に採取された検体からはウイルスが分離されなかった（表 3E、図 2H）。

### 表 3. オミクロン株症例におけるウイルス分離の可否

(A) 全症例（ワクチン接種状況により層別化）におけるウイルス分離可能検体数および割合（診断からの日数別）

	全症例	ワクチン接種者*	ワクチン未接種
0-4 日目	67/147 (45.6%)	36/88 (40.9%)	30/57 (52.6%)
5-9 日目	43/204 (21.1%)	26/119 (21.8%)	17/84 (20.2%)
10-14 日目	4/190 (2.1%)	1/119 (0.8%)	3/71 (4.2%)
15 日目以降	0/80 (0%)	0/54 (0%)	0/26 (0%)

(B) 有症状者（ワクチン接種状況により層別化）におけるウイルス分離可能検体数および割合（発症からの日数別）

	全ての有症状者	ワクチン接種者*	ワクチン未接種者
発症前	1/16 (6.3%)	1/15 (6.7%)	0/1 (0%)
0-4 日目	57/92 (62.0%)	33/63 (52.4%)	24/28 (85.7%)

5-9 日目	34/143 (23.8%)	20/87 (23.0%)	14/55 (25.5%)
10-14 日目	7/169 (4.1%)	2/105 (1.9%)	5/64 (7.8%)
15 日目以降	0/72 (0%)	0/52 (0%)	0/20 (0%)

(C) 有症状者から採取された鼻咽頭検体と唾液検体のウイルス分離可能検体数および割合（発症からの日数別）

	鼻咽頭検体のみ	唾液検体のみ
発症前	0/1 (0%)	1/15 (6.7%)
0-4 日目	53/65 (81.5%)	4/27 (14.8%)
5-9 日目	34/140 (24.3%)	0/3 (0%)
10-14 日目	7/166 (4.2%)	0/3 (0%)
15 日目以降	0/72 (0%)	0/0 (0%)

(D) 有症状者（ワクチン接種状況により層別化）におけるウイルス分離可能検体数および割合（症状消失からの日数別）

	全ての有症状者	ワクチン接種者*	ワクチン未接種者
症状消失前	71/181 (39.2%)	41/118 (34.7%)	30/62 (48.4%)
0-3 日目	22/134 (16.4%)	12/85 (14.1%)	10/48 (20.8%)
4 日目以降	6/177 (3.4%)	3/119 (2.5%)	3/58 (5.2%)

(E) 無症状者（ワクチン接種状況により層別化）におけるウイルス分離可能検体数および割合（診断からの日数別）

	全ての無症状者	ワクチン接種者*	ワクチン未接種者
0-5 日目	13/31 (41.9%)	6/15 (40.0%)	6/15 (40.0%)
6-7 日目	2/21 (9.5%)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)
8 日目以降	0/77 (0%)	0/33 (0%)	0/42 (0%)

\*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

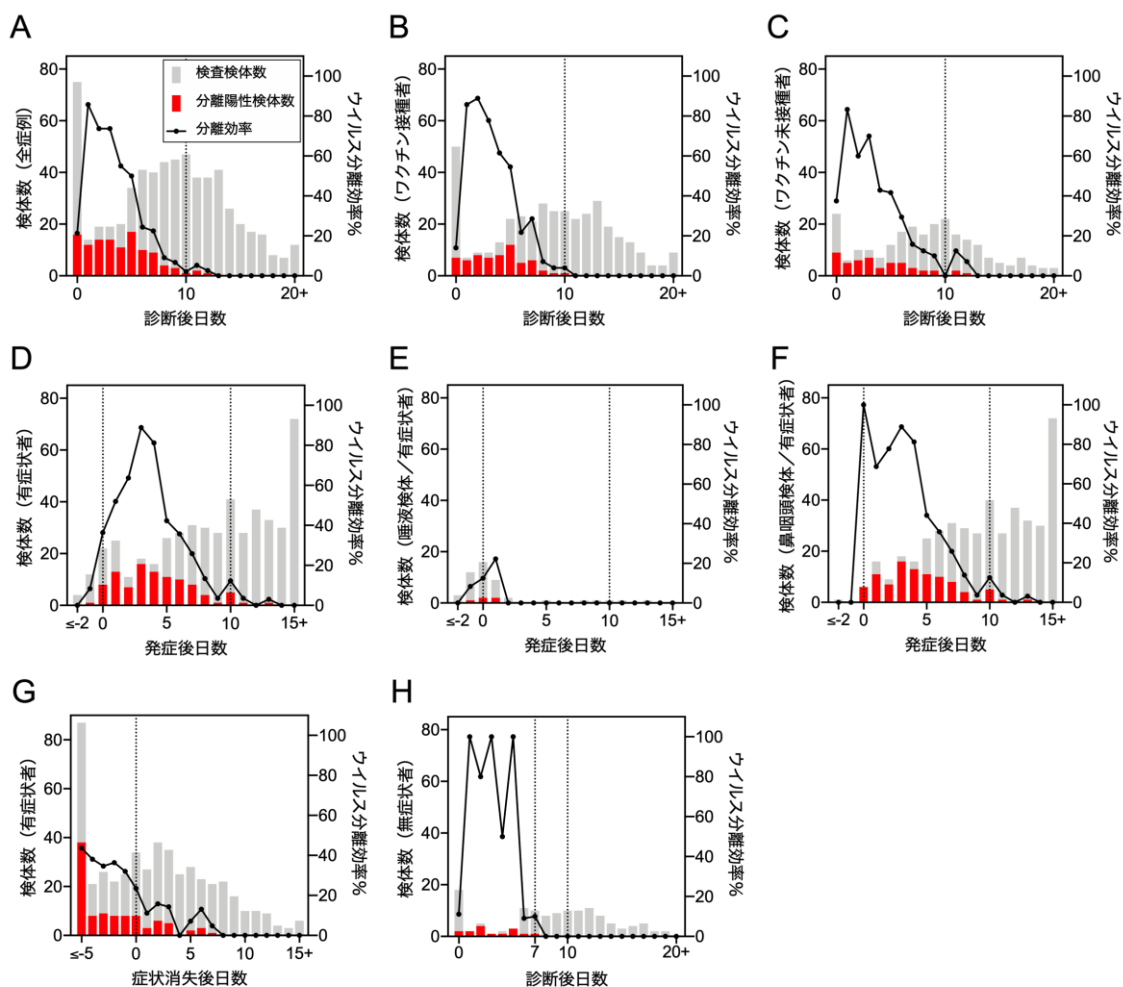


図2. オミクロン株症例の呼吸器検体におけるウイルス分離可能検体の日数別推移

棒グラフの灰色は検査検体数、赤色が分離陽性検体数、黒線が分離効率を示す。(A) 全症例の呼吸器検体のウイルス分離効率の診断後の経日的変化。(B) ワクチン接種者の呼吸器検体のウイルス分離効率の診断後の経日的変化。(C) ワクチン未接種者の呼吸器検体のウイルス分離効率の診断後の経日的変化。(D) 有症状者の呼吸器検体のウイルス分離効率の発症後の経日的変化。(E) 有症状者の唾液検体のウイルス分離効率の発症後の経日的変化。(F) 有症状者の鼻咽頭検体のウイルス分離効率の発症後の経日的変化。(G) 有症状者の呼吸器検体のウイルス分離効率の症状消失後の経日的変化。(H) 無症状者の呼吸器検体のウイルス分離効率の診断後の経日的変化。

\*定義された規定接種回数を終了していない1症例、接種ワクチンが不明な1症例の計2症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

### 血清学的検査

本調査で得られた血液検体について抗N抗体と抗S抗体、WK-521株（最初に武漢で検出されたA系統、新型コロナワクチンに使用されているウイルスSタンパク質と同一の抗原

性を有する) に対する中和抗体、オミクロン株に対する中和抗体を評価したところ、いずれの抗体も診断後日数が経過するに従い上昇した (図 3 A, D, G, J)。ワクチン未接種者に比べてワクチン接種者では、抗 S 抗体と中和抗体の増加の程度が高い傾向が見られた (図 3 B, C, E, F, H, I, K, L)。次に血液検体を急性期と回復期検体に分類し、各抗体の陽性率の変化を評価した。

抗 N 抗体については、本調査の登録症例のうち新型コロナウイルス感染症の罹患歴ありと申告した症例が 5 例 (126 例中 5 例、4%) であり、このうち 4 例を含む 15.6% (90 例中 14 例) の症例において急性期検体の抗 N 抗体陽性であった。回復期検体では 61.3% (80 例中 49 例) の症例において抗 N 抗体陽性となり、急性期から回復期にかけて抗 N 抗体陽性率が高くなった。この傾向はワクチン接種者、未接種者で変わらなかった (表 4、図 4 A-C)。

抗 S 抗体については、急性期検体では 74.4% (90 例中 67 例) の症例で抗体陽性であり、回復期検体では 80% (80 例中 64 例) の症例で抗体陽性となり、急性期と回復期で抗体陽性率は大きく変わらなかったが、抗体価は急性期から回復期にかけて上昇した (表 4、図 4 F)。ワクチン接種者では急性期、回復期ともに 100% の症例で抗 S 抗体陽性であったが、急性期から回復期にかけて抗体価は上昇した (表 4、図 4 G)。一方、未接種では急性期は 23.3% (30 例中 7 例)、回復期では 42.9% (28 例中 12 例) の症例が陽性であり、抗体陽性率の軽度増加を認めたが、急性期から回復期にかけての抗体価の上昇は限定的であった (表 4、図 4 H)。

WK-521 株に対する中和抗体については、抗 S 抗体と同様に、急性期検体では 68.9% (90 例中 62 例) の症例で中和抗体陽性、回復期検体では 73.8% (80 例中 59 例) の症例で中和抗体陽性であり、急性期と回復期で抗体陽性率は大きく変わらなかったが、抗体価は急性期から回復期にかけて上昇した (表 4、図 4 K)。ワクチン接種者では、急性期検体では 94.8% (58 例中 55 例) で陽性、回復期検体では 100% (50 例中 50 例) で陽性となり、中和抗体価は急性期から回復期にかけて上昇した (表 4、図 4 L)。一方、未接種者では、急性期は 20.0% (30 例中 6 例)、回復期では 25.0% (28 例中 7 例) の症例が陽性であり、抗体陽性率と抗体価の上昇がほとんど見られなかった (表 4、図 4 M)。

オミクロン株に対する中和抗体は、急性期検体では 41.1% (90 例中 37 例) の症例で中和抗体陽性であり WK-521 株に対する中和抗体陽性症例よりも少なかったが、回復期検体では、中和抗体価が大きく上昇し、92.5% (80 例中 74 例) で中和抗体陽性となり、WK-521 株に対する中和抗体陽性症例よりも多かった (表 4、図 4 P)。この傾向は、ワクチン接種者と未接種者ともに観察された (表 4、図 4 Q-R)。特に、未接種者においては、急性期検体で中和抗体陽性となる症例は 13.3% (30 例中 4 例) のみであったが、回復期検体では中和抗体価が高度に上昇し、78.6% (28 例中 22 例) の症例において中和抗体陽性となり、WK-521 株に対する中和抗体よりもオミクロン株に対する中和抗体価が高かった (表 4、図 4 R)。

症状の有無により抗体応答が変わる可能性を考慮し、有症状者と無症状者に分けて抗 N

抗体、抗 S 抗体、WK-521 株に対する中和抗体、オミクロン株に対する中和抗体の応答を評価したところ、無症状者では有症状者にくらべて急性期検体の抗 N 抗体の陽性率が高い傾向が見られたが、症状の有無に関わらず急性期から回復期にかけて抗 N 抗体の陽性率は上昇した (表 4、図 4 D, E)。抗 S 抗体、WK-521 株に対する中和抗体、オミクロン株に対する中和抗体の陽性率については、急性期検体、回復期検体ともに有症状者と無症状者で差は認められなかった (表 4、図 4 I, J, N, O, S, T)。

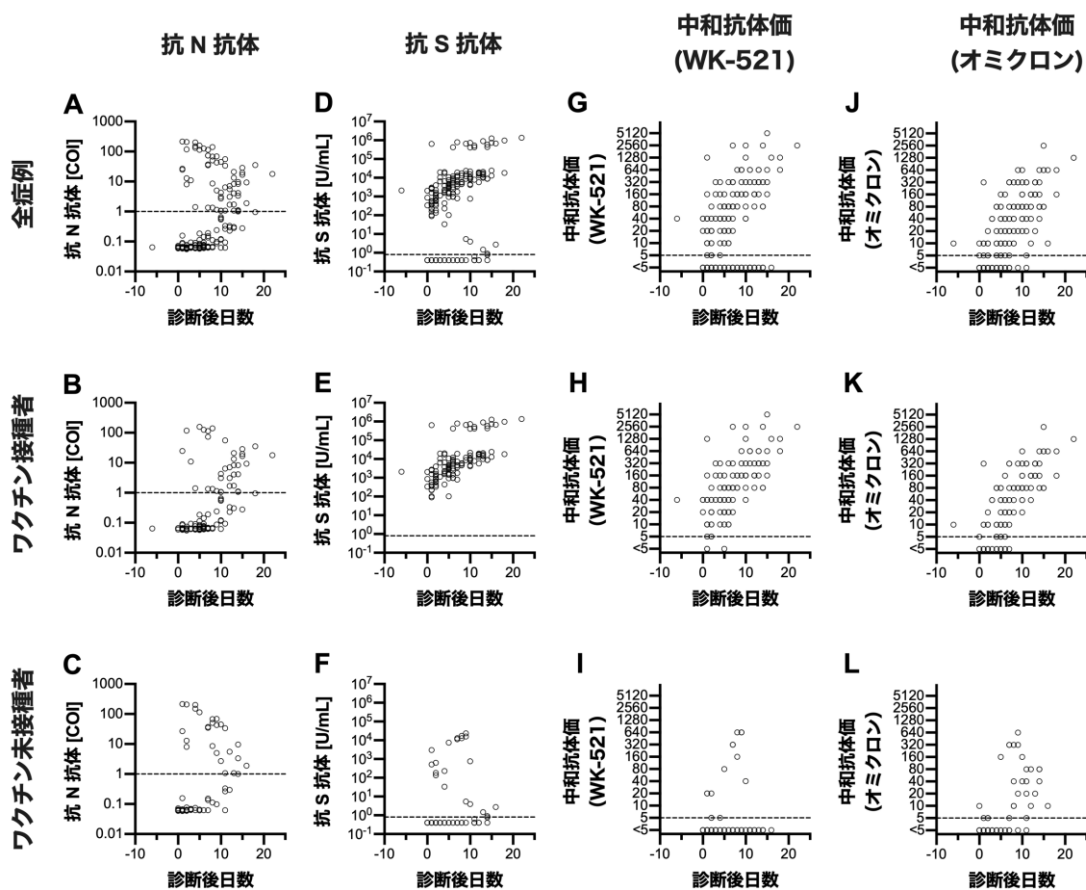


図 3. オミクロン株症例における血清抗体価の経時的推移

点線はカットオフ値を示す (抗 N 抗体カットオフインデックス(COI)  $\geq 1.0$  ; 抗 S 抗体  $\geq 0.8$  U/mL ; 中和抗体 5 倍) (A-C) 抗 N 抗体の診断後経時的变化。全症例(A)、ワクチン接種者(B)、ワクチン未接種者(C)。(D-F) 抗 S 抗体の診断後経時的变化。全症例(D)、ワクチン接種者(E)、ワクチン未接種者(F)。(G-I) WK-521 株に対する中和抗体価の診断後経時的变化。全症例(G)、ワクチン接種者(H)、ワクチン未接種者(I)。(J-L) オミクロン株に対する中和抗体価の診断後経時的变化。全症例(J)、ワクチン接種者(K)、ワクチン未接種者(L)。

\*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

表 4. オミクロン株症例における抗体応答

	全症例		ワクチン接種者*		ワクチン未接種者		有症状者		無症状者	
	急性期	回復期	急性期	回復期	急性期	回復期	急性期	回復期	急性期	回復期
抗 N 抗体	14/90 (15.6%)	49/80 (61.3%)	6/58 (10.3%)	30/50 (60.0%)	7/30 (23.3%)	18/28 (64.3%)	8/73 (11.0%)	38/67 (56.7%)	6/17 (35.3%)	11/13 (84.6%)
抗 S 抗体	67/90 (74.4%)	64/80 (80.0%)	58/58 (100%)	50/50 (100%)	7/30 (23.3%)	12/28 (42.9%)	55/73 (75.3%)	53/67 (79.1%)	12/17 (70.6%)	11/13 (84.6%)
WK-521 株 に対する中 和抗体	62/90 (68.9%)	59/80 (73.8%)	55/58 (94.8%)	50/50 (100%)	6/30 (20.0%)	7/28 (25.0%)	51/73 (69.9%)	49/67 (73.1%)	11/17 (64.7%)	10/13 (76.9%)
オミクロン 株に対する 中和抗体	37/90 (41.1%)	74/80 (92.5%)	32/58 (55.2%)	50/50 (100%)	4/30 (13.3%)	22/28 (78.6%)	28/73 (38.4%)	62/67 (92.5%)	9/17 (52.9%)	12/13 (92.3%)

急性期：診断 0-6 日目かつ発症 0-6 日目（有症状者）、回復期：診断 7 日目以降もしくは発症 7 日目以降（有症状者）

WK-521 株（最初に武漢で検出された A 系統、新型コロナワクチンに使用されているウイルス S タンパク質と同一の抗原性を有する）

\*定義された規定接種回数を終了していない 1 症例、接種ワクチンが不明な 1 症例の計 2 症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

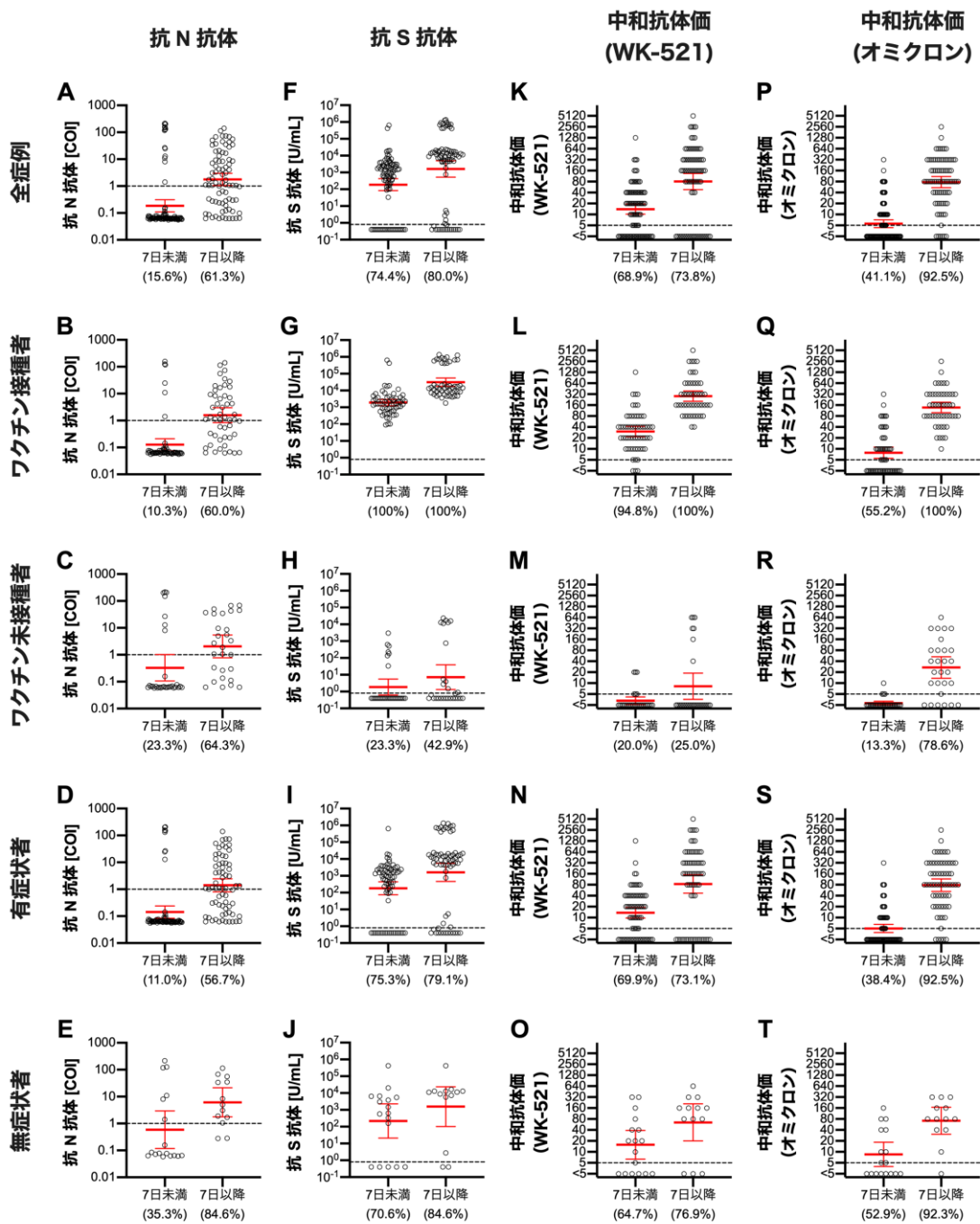


図4. オミクロン株症例における急性期（7日未満）および回復期（7日以降）の血清抗体価の比較

点線はカットオフ（抗 N 抗体でカットオフインデックス(COI)  $\geq 1.0$ ；高 S 抗体で  $\geq 0.8$  U/mL、中和抗体 5 倍）、陽性率を括弧内に示した。(A-E)抗 N 抗体の血清抗体価の急性期と回復期の比較。全症例(A)、ワクチン接種者(B)、ワクチン未接種者(C)、有症状者(D)、無症状者(E)。(F-J) 抗 S 抗体の血清抗体価の急性期と回復期の比較。全症例(F)、ワクチン接種者(G)、ワクチン未接種者(H)、有症状者(I)、無症状者(J)。(K-O)WK-521 株に対する中和抗体価の急性期と回復期の比較。全症例(K)、ワクチン接種者(L)、ワクチン未接

種者(M)、有症状者(N)、無症状者(O)。(P-T) オミクロン株に対する中和抗体価の急性期と回復期の比較。全症例(P)、ワクチン接種者(Q)、ワクチン未接種者(R)、有症状者(S)、無症状者(T)。

\*定義された規定接種回数を終了していない1症例、接種ワクチンが不明な1症例の計2症例はワクチン接種者の記述、解析からは除外した

### 【考察】

本報告ではオミクロン株症例のウイルス学的特徴と血清学的特徴を明らかにすることを目的とした積極的疫学調査においてオミクロン症例の呼吸器検体中ウイルス RNA 量の推移と感染性ウイルス排出期間、血清抗体応答について検討した。

オミクロン株症例においては、ワクチン接種歴に関わらず、呼吸器検体中のウイルス RNA 量は診断もしくは発症4日目程度までは変動が少ないが、その後、経時的に減少した。感染ウイルスの検出率もウイルス RNA 量と同様に診断もしくは発症4日目までは高く、診断もしくは発症5日目以降は、ウイルス RNA 量と感染性ウイルス検出率はともに経時的に減少していった。一方、診断または発症10日目以降は、ウイルス RNA が検出される検体は認められたものの、感染性ウイルスが検出された検体はわずかであった。無症状者については、症例数が少なく有症状者に比べると誤差が大きいと考えられるが、概ね診断5日目まではウイルス RNA 量と感染性ウイルス検出率は高く、いずれも診断6日目以降に急激に減少した。また、本調査の無症状者では診断8日目以降に感染性ウイルスが検出されなかった。本調査では発症前に採取された検体は限られているが、発症前に採取された呼吸器検体中の一部に感染性ウイルスが検出されたが、最もウイルス分離効率が高かった発症日から発症4日目に比べるとウイルス分離効率は低い傾向があり、発症前のウイルス排出量は発症直後に比べ比較的少ないと考えられた。ただし、発症前や無症状者の検体からも感染性ウイルスが検出されたことから、オミクロン症例においても症状の有無に関わらず感染から一定期間は感染性ウイルスを排出していると考えられた。これらの結果は、限られた症例数の解析結果から得られた知見を報告した積極的疫学調査第1~3報と同様であった。

本調査では、ワクチン接種の有無に関わらず感染性ウイルス排出期間に大きな差は認められなかった。一方で、非オミクロン株においては、ワクチン接種によりウイルス排出期間が短縮することや<sup>4</sup>、感染者の年齢により感染性ウイルス排出期間が異なり低年齢ではウイルス排出期間が短縮すること<sup>5</sup>が報告されている。本調査のワクチン未接種者群は約40%が10歳未満と、ワクチン接種者群よりも年齢層が低く、ワクチン未接種者群の感染性ウイルス排出期間へ年齢の因子が影響している可能性が考えられる。ワクチン接種による感染性ウイルス排出期間への影響を正しく理解するためには、年齢の影響を調整した解析が必要であり、今後さらなる研究が必要である。

さらに、本調査では、血清疫学調査結果を正しく解釈するために必要となるオミクロン株症例の血清学的特徴を明らかにする目的でオミクロン症例における血清抗体応答を検討



した。ワクチン接種者においては、抗 N 抗体と抗 S 抗体、ワクチン株 (WK-521 株) に対する中和抗体、オミクロン株に対する中和抗体のいずれも急性期から回復期にかけて増加し、抗体陽性率は高くなった。興味深いことに、ワクチン接種者では、オミクロン株感染の回復期にオミクロン株に対する中和抗体だけでなく、ワクチン株に対する中和抗体も増加しており、オミクロン株感染により従来株も中和することが可能な交差中和抗体が誘導されていると考えられた。一方、ワクチン未接種者においては、抗 N 抗体の陽転率はワクチン接種者と同程度であったが、抗 S 抗体とワクチン株に対する中和抗体、オミクロン株に対する中和抗体の陽転率はワクチン接種者に比べて低かった。また、ワクチン未接種者では、オミクロン株に対する中和抗体の陽転率に比べて、ワクチン株に対する中和抗体の陽転率が低く、抗 S 抗体の陽転率が抗 N 抗体よりも低かった。このことより、ワクチン接種がない者においてオミクロン株感染のみで誘導される抗 S 抗体・中和抗体は、オミクロン株への特異性が高く、交差反応性、交差中和能が低い抗体であることが示唆された。さらに、抗 S 抗体の検出に使用している市販の検査キットの多くは、本調査で使用した検査キットと同様にワクチン株と同様の抗原性を有する S 抗原を検出試薬として使用していることから、オミクロン株の S 抗原に対する抗体の検出が難しくなっている可能性が考えられた。よって、既感染率の推定を目的とした血清疫学調査においては、抗 N 抗体を用いる方が良いと考えられる。ただし、診断から 10 日程度では 40% 程度のオミクロン症例で抗 N 抗体が陰性であり、一定数のオミクロン症例において抗 N 抗体が陽転化しない可能性があることにも注意が必要である。また、重症度は抗体応答を規定する重要な因子であることが知られていることから、症状の有無で抗体応答を比較したが、有症状者と無症状者でいずれの抗体応答も大きな差がなかった。本調査の有症状者のほとんどは軽症例であり、オミクロン症例における重症度と抗体応答の関係性を明らかにするためには、中等症、重症のオミクロン症例についても評価する研究が必要と考えられた。

### 【制限】

本調査および報告には複数の制限がある。1 つ目に調査対象の多くが若年者や軽症の症例であることが挙げられる。特にワクチン接種者とワクチン未接種者においては、年齢構成が大きく異なりワクチンによる感染性ウイルス排出期間への影響を正しく評価できていない可能性がある。2 つ目に、ウイルス分離試験の成否は、検体の採取方法・保管期間・保管状態等に大きく依存することから、陰性の結果が検体採取時の感染者体内に感染性ウイルスが存在しないことを必ずしも保証するものでないことが挙げられる。特に診断早期に採取された唾液検体は鼻咽頭検体に比較して分離効率が悪く、診断早期の感染性ウイルス検出率を過小評価している可能性がある。3 つ目に、本調査で評価しているものは呼吸器検体中の感染性ウイルスの有無のみであり、疫学的な評価は行っていないため、感染性ウイルスの検出率と実際の二次感染のリスクの関係性については不明であることが挙げられる。感染性ウイルスの検出が二次感染リスクにどのように影響するのかについては、本調査で実施した病原体解析のみからは評価不能であり、感染性ウイルス検出率の解釈には注

意が必要である。4つ目に、本調査では発症前に採取された検体の数が少なく、発症前の感染性ウイルス排出のリスクについて本調査結果のみから定量的な評価は困難であることが挙げられる。最後に、血清抗体応答については、既感染歴の申告がない者でも急性期検体で抗N抗体陽性（既感染が示唆される）となる者や、抗体医薬の使用患者を一部に含み、さらに観察期間が短いことからオミクロン症例における血清抗体応答の全体像を理解することが困難であることが挙げられる。感染者での抗体応答の理解には、ワクチン履歴だけでなく感染履歴や治療歴などの因子で調整するとともに長期間の観察が必要となる。なお、本調査は、ワクチン接種歴を考慮した上でのワクチン接種者と未接種者それぞれのウイルス学的・血清学的特徴の把握を目的としており、ワクチンの有効性やワクチン接種後感染の発生割合については評価していない。

### 【結語】

オミクロン株症例の呼吸器検体における感染性ウイルス検出率は、ワクチン接種者とワクチン未接種者ともに診断もしくは発症後5日目から10日目にかけて低下し、10日目以降は、感染性ウイルスがほとんど検出されなくなることが示唆された。また、オミクロン株症例の血清学的特徴として、ワクチン未接種者では感染後にオミクロン株に特異的な中和抗体が誘導されるのに対して、ワクチン接種者では感染後に従来株とオミクロン株の双方に中和能を有する交差中和抗体が誘導される傾向があることが示唆された。

### 【注意事項】

迅速な情報共有を目的とした資料であり、内容や見解は知見の更新によって変わる可能性がある。

### 【謝辞】

本調査にご協力いただいております各自治体関係者および各医療関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本稿は、次の医療機関からお送りいただいた情報を基にまとめています。

大阪市立総合医療センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、国際医療福祉大学成田病院、国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院、国立大学法人千葉大学医学部附属病院、国立病院機構沖縄病院、国立病院機構長良医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、市立ひらかた病院、東京都保健医療公社豊島病院、東京都立駒込病院、東京都立墨東病院、常滑市民病院、成田赤十字病院、横浜市立市民病院、りんくう総合医療センター（五十音順）

### 【参考文献】

1. 「B.1.1.529 系統（オミクロン株）の感染が確認された患者等に係る入退院及び濃厚接触者並びに公表等の取扱いについて」（令和3年11月30日付け（令和4年1月5日一部改

正) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000876461.pdf>)

2. 「B.1.1.529 系統 (オミクロン株) の感染が確認された患者等に係る入退院及び濃厚接触者並びに公表等の取扱いについて」(令和3年11月30日付け(令和4年1月14日一部改正) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000876461.pdf>)

3. 「B.1.1.529 系統 (オミクロン株) の感染が確認された患者等に係る入退院及び濃厚接触者並びに公表等の取扱いについて」(令和3年11月30日付け(令和4年2月2日一部改正) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000892312.pdf>)

4. Stephen MK, Joseph RF, Christina M, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *N Engl J Med* 2021 23;385(26):2489-2491. doi: 10.1056/NEJMc2102507.

5. Muge C, Matthew T, Ollie L et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021 2(1): e13-e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5

発出元

国立感染症研究所

国立国際医療研究センター 国際感染症センター