

免疫不全者における COVID-19の 臨床対応指針案

第 1.0 版

執筆者一覧

執筆者一覧

大曲貴夫 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター
石金正裕 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター
岩元典子 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター
亀谷航平 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター
伊東直哉 名古屋市立大学大学院医学研究科 感染症学
荒岡秀樹 虎の門病院 臨床感染症科
酒匂崇史 虎の門病院 臨床感染症科
原口瑞樹 虎の門病院 臨床感染症科
森島雅世 虎の門病院 臨床感染症科
内田直之 虎の門病院 血液内科
高橋健一郎 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター
平田雄一郎 国立感染症研究所 感染病理部
宮本 翔 国立感染症研究所 感染病理部
鈴木忠樹 国立感染症研究所 感染病理部

外部査読者一覧 (五十音順)

足立拓也 東京都立豊島病院 感染症内科
猪狩英俊 千葉大学医学部附属病院 感染制御部・感染症内科
伊豆津宏二 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
今村顕史 東京都立駒込病院 感染症科
冲中敬二 国立がん研究センター東病院 感染症科
笠原 敬 奈良県立医科大学 感染症内科学講座
加藤康幸 国際医療福祉大学成田病院 感染症科
神田善伸 自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科
木村俊一 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科
忽那賢志 大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学
倉井華子 静岡県立静岡がんセンター 感染症内科
樽本憲人 埼玉医科大学医学部 感染症科・感染制御科
中村ふくみ 東京都立墨東病院 感染症科
成田 雅 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 感染症内科
馳 亮太 成田赤十字病院 感染症科
福島一彰 東京都立駒込病院 感染症科
末永孝生 亀田総合病院 血液・腫瘍内科
丸茂義晃 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
倭 正也 りんくう総合医療センター 感染症センター
山本和子 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)
吉岡大介 川崎医科大学 臨床感染症学
吉村幸浩 横浜市立市民病院 感染症内科

編集

高橋健一郎 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター
鈴木忠樹 国立感染症研究所 感染病理部

目次

■執筆者一覧 2

■用語の説明 4

はじめに 免疫不全者における COVID-19 とは 6

1 総論 I. 免疫不全状態の分類の考え方 8

2 総論 II. 各国の免疫不全者の COVID-19 に対するガイダンス, ガイドライン 14

3 総論 III. 免疫不全者の COVID-19 に対する病原体検査 21

4 各論 I. 固形腫瘍による免疫不全者の COVID-19 27

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過） 27

2. 感染予防戦略 28

3. 治療 29

4. 感染管理, 二次感染予防対策 30

5. 現在の対応と課題 31

5 各論 II. 血液疾患による免疫不全者の COVID-19 36

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過） 36

2. 感染予防戦略 38

3. 治療 40

4. 感染管理, 二次感染予防対策 45

5. 現在の対応と課題 49

6 各論 III. その他の原因による免疫不全者の COVID-19 55

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過） 55

2. 感染予防戦略 56

3. 治療 57

4. 感染管理, 二次感染予防対策 59

5. 現在の対応と課題 60

■問い合わせ先 64

用語の説明

免疫不全者に関するさまざまな用語については、学術的に明確に定義されていなかったり、診療科や専門分野等の違いによって定義が異なったりする場合があります。したがって、混乱しやすい用語について本書内での定義について下記に定める。

【免疫不全者】

免疫不全を有する者のこと。Immunocompromised host の日本語訳に相当する。

【非免疫不全者】

上記の免疫不全者に該当しないすべての者を含み、下記の免疫正常者よりも含まれる者が多い。Non-immunocompromised host の日本語訳に相当する。

【免疫正常者】

免疫の抑制されるような因子が一切認められない健常者のこと。Immunocompetent の日本語訳に相当する。

【原疾患】

免疫不全状態を引き起こす原因となっている疾患のこと。

【感染可能期間】

感染者から感染性ウイルスが排出されており、二次感染を起こす可能性がある期間のこと。SARS-CoV-2 感染の場合は、上気道からの感染性ウイルスが排出されている期間が感染可能期間と考えられており、一般的には、この期間は二次感染防止対策（感染管理上の対応）が必要と考えられている。ただし、感染者から排出される感染性ウイルス量は、感染後経時的に大きく変動していくため、二次感染リスクも感染可能期間内で一定ではなく、排出されるウイルス量に応じて変動すると考えられる。また、免疫不全者だけでなく、免疫正常者の COVID-19 患者においても感染可能期間には個人差があり、すべての症例で同一であるわけではない。

【感染性ウイルス排出と二次感染リスク】

SARS-CoV-2 のように、呼吸器上皮に感染して上気道炎や肺炎を引き起こす呼吸器ウイルスは、呼吸器系の飛沫やエアロゾルによって伝播することから、感染者上気道の感染性ウイルス（培養可能なウイルス）の量が二次感染リスクの指標として重要と考えられている¹⁾。COVID-19 については、上気道のウイルス量は二次感染率と強い相関があり、ウイルス量が高いほど二次感染率が高くなることから、パンデミック初期の疫学研究により明らかにされている²⁾。ただし、二次感染は環境や感染者の行動、曝露者の感受性などの多因子に影響される現象であり、上気道での感染性ウイルスの存在やウイルス量から直接的に二次感染リスクが算出できるわけではないことに注意が必要である。

【感染管理期間】

感染者に対して、何らかの感染管理上の対応が必要と考えられる期間であり、原則としては感染可能期間に基づいて決定される。また、濃厚接触者等の感染成立前のウイルス曝露者に対して何らかの感染管理が必要となる状況においては（周囲にハイリスク者がいる環境など）、感染可能期間に加えて、ウイルス曝露後に感染が成立しウイルスが排出されるようになるまでの潜伏期間も含めて、感染管理期間とする場合がある。

【ブースター接種】

本書では、COVID-19 ワクチンの3回目以降の接種のこととし、変異株対応ワクチンや定期接種ワクチンなども含め初回接種シリーズ以外のすべての新型コロナワクチン接種のことをさす。

【長期ウイルス排出と持続感染】

本書では、SARS-CoV-2 感染後に長期間にわたり上気道から感染性ウイルスの排出が持続する病態を長期ウイルス排出と定義する。類似の用語として、持続感染という用語が使用されることもあるが³⁾、COVID-19 においては、持続感染と長期ウイルス排出は全く同一の意味をもっているわけではない。SARS-CoV-2 は、腸管などの非呼吸器で持続感染することが報告されているが、必ずしもすべての持続感染者が長期間にわたり呼吸器からのウイルス排出が持続するわけではない。すなわち、持続感染者の一部が長期ウイルス排出者となる。

【引用文献】

1. Puhach O, Meyer B & Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol* 21, 147–161 (2023).
2. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tobias A, Tebé C, Ballana E, Bassat Q, Baro B, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Prat N, Ara J, Clotet B, Mitjà O. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):629-636.
3. Machkovech HM, Hahn AM, Garonzik Wang J, Grubaugh ND, Halfmann PJ, Johnson MC, Lemieux JE, O'Connor DH, Piantadosi A, Wei W, Friedrich TC. Persistent SARS-CoV-2 infection: significance and implications. *Lancet Infect Dis.* 2024 Jul;24(7):e453-e462.

はじめに

免疫不全者における COVID-19 とは

国立感染症研究所 感染病理部 鈴木忠樹

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター 大曲貴夫

免疫不全者における COVID-19 の臨床像は、いくつかの特徴を有しています。

まず、免疫不全者が COVID-19 に罹患した場合には重症化しやすいことが明らかになっています¹⁾。特に造血幹細胞移植や固形臓器の移植を受ける患者、抗 CD 20 抗体を用いて治療を受けている患者等において、重症化のリスクが高いことが知られています。

次に免疫不全者が COVID-19 に罹患した場合に、感染性ウイルスが患者から長期間排出されることが報告されています²⁾。一方、この長期間のウイルス排出に対し、いつまで隔離予防策を行うべきかについては、その判断に資するような研究的な事実は得られていません。したがって、医療機関では各々専門家の意見を参考にし、個別の感染防止対策を定めています³⁾。

また、免疫不全者においては、COVID-19 罹患後、長期間にわたって、肺炎やこれに伴う呼吸不全の増悪を繰り返す場合があります。この場合、抗ウイルス薬の使用あるいはその併用、免疫調整薬などを用いて、そのつど治療を行うことが試されていますが、多くの場合このコントロールには難渋します。このような長期ウイルス排出について、有効な治療法も十分に確立されていません。問題は、その結果、悪性疾患などの原疾患の治療が行うことができず、結果的に原疾患の悪化をきたし、患者の予後を悪化させることです。

このように免疫不全者が COVID-19 に罹患すると原疾患への治療も含めて重大な影響が及ぶため、いかに感染させないかということも重要です。しかしながら、免疫不全者における mRNA ワクチンの効果は、非免疫不全者と比較した場合に低いことが報告されており、免疫不全者はワクチンへの反応が十分ではないことが知られています⁴⁾。ただし、ブースター接種の回数を重ねていくことでワクチンの効果が高まることも報告されており、WHO はこの点についてガイドラインを出しています⁴⁾。また、日本国内では COVID-19 の発症抑制目的で中和抗体薬の使用が薬事承認されていますが、流行するウイルスの抗原性が変化していく中で、中和抗体薬の有効性への影響が懸念されています。

このような背景があるために、免疫不全者の COVID-19 の臨床対応においては大きな困難を伴います。また、参考となる研究的事実が限られているため、各医療機関における感染防止対策指針の作成も簡単ではありません。本書は、これらの課題に対し、免疫不全者の COVID-19 を対象とした臨床観察研究を実施した AMED 研究班「長期ウイルス排出 COVID-19 患者の臨床的・ウイルス学的・免疫学的特徴解明と臨床対応指針案の作成」で得られた知見を参考に、2024 年 5 月現在までに分かっていることを整理し、「臨床対応指針案」として専門家の意見を取りまとめたものです。免疫不全状態を形成する要因は多種多様で患者背景は複雑である一方で、エビデンスは限定的であることから、臨床対応における「正解」としての『手引き』を取りまとめることができる段階ではないと考えています。また、本書をまとめる

にあたり、多くの専門家に貴重なご意見をいただきましたが、本書のみで多様な背景をもつ免疫不全者の COVID-19 のすべてを網羅することは簡単ではなく、今後、さらなる改訂・追補が必要になると考えています。

2024 年現在、社会認識としての「COVID-19 パンデミック」は収束しましたが、SARS-CoV-2 は今も世界中で大きな流行を繰り返し、変異を続けています。このような状況において、免疫不全者が COVID-19 に罹患するリスクはますます高まっており、免疫不全者 COVID-19 の臨床対応は、ポストパンデミック期 COVID-19 における重大課題として残され続けていくこととなります。パンデミック期に解決することができなかった COVID-19 対策における課題は、呼吸器ウイルス感染症による次のパンデミックにおいて再び最難関の課題として人類に突きつけられることとなります。すなわち、ポストパンデミック期 COVID-19 の重大課題の解決方法を探索することは、現存する課題を解決するだけでなく、次のパンデミックへの準備としても重要です。

本書を出発点として、ポストパンデミック期の医療や公衆衛生の現場における「免疫不全者の COVID-19」を取り巻く課題が広く共有され、多くの関係者が協力し、免疫不全者 COVID-19 臨床対応の改善をめざす取り組みが推進されていくこと、ならびに、それらが免疫不全者の COVID-19 だけでなく、次のパンデミックにおける免疫不全者への臨床対応と公衆衛生対応に活かされていくことを期待しています。

【引用文献】

1. Belsky JA, et al. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect*, 2021. 82 (3) : p. 329-338.
2. Kang SW, et al. Characteristics and risk factors of prolonged viable virus shedding in immunocompromised patients with COVID-19: a prospective cohort study. *J Infect*, 2023. 86 (4) : p. 412-414.
3. Itoh N, et al. A nationwide cross-sectional study using a web-based questionnaire survey of the duration of isolation of COVID-19 inpatients with cancer at Japanese cancer centers. *J Infect Chemother*, 2023. 29 (12) : p.1185-1188.
4. World Health Organization, W.H. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. 2021.
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons.

免疫不全状態の 分類の考え方

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター 亀谷航平, 岩元典子, 石金正裕, 大曲貴夫
名古屋市立大学大学院医学研究科 感染症学 伊東直哉
国立感染症研究所 高橋健一郎, 鈴木忠樹

Summary

- ・ COVID-19 診療における免疫不全者とは、免疫調節薬や抗悪性腫瘍剤の使用、悪性腫瘍、造血器悪性腫瘍の合併などのさまざまな背景により、COVID-19 の重症化や上気道からのウイルス排出の期間が長期化するリスクが高い患者群をさす。
- ・ 本邦におけるチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の投与基準に当てはまるような、B 細胞除去療法後の患者や造血器悪性腫瘍を有する患者など、重症化リスクならびにウイルス排出期間が延長するリスクがきわめて高い患者群を高度免疫不全者とする。
- ・ 上記以外の免疫不全者を原疾患と使用薬剤により中等度／軽度免疫不全者と分類し、個々の症例ごとに免疫不全状態の程度を検討する。
- ・ 抗悪性腫瘍剤の中にも、免疫チェックポイント阻害薬など免疫機能低下の影響が少ない薬剤も存在し、これらの使用者は軽度免疫不全者とする。

1. 免疫不全状態の分類

免疫不全者の COVID-19 は、重症化リスクが高く、長期間ウイルスを排出することから¹⁻⁴⁾、適切な治療や感染管理の方法を立案するために、各患者の免疫状態を把握する必要がある。免疫不全 COVID-19 患者とされる者の中において、重症化リスク、ならびに長期ウイルス排出のリスクは多様であることから、COVID-19 診療においては、免疫不全者を「軽度免疫不全者」「中等度免疫不全者」「高度免疫不全者」の 3 つのグループに分類し、免疫不全の程度に応じて対応を変更する。その際に、患者の原疾患や薬剤等は、それぞれが独立して相加的に免疫に影響することを理解し、個々の症例ごとに免疫不全状態の程度を検討することが重要である（図 1-1）。

原疾患による免疫抑制の程度については、それぞれの疾病の特性に依存する。一方、薬剤等による免疫抑制の程度については、使用する薬剤の種類と量、投与期間を考慮して判断する。例えば、固形腫瘍患者は、中等度免疫不全に相当する症例が多く、特に免疫不全状態の程度のカテゴリにおいては使用する抗がん剤の種類に着目する必要がある。造血器悪性腫瘍患者は、原疾患、使用薬剤ともに免疫を抑制する効果が大きく、高度免疫不全に相当する症例が多い。HIV/AIDS 患者は使用薬剤等による免疫抑制作用の影響は少なく、血液中の CD4⁺T リンパ球数が免疫抑制の程度を示す定量的指標となる。一方、多発性硬化症など自己免疫疾患患者では、疾患自体による免疫抑制への影響は少ないが、治療薬による免疫抑制作用の影響が大きいと考えられる（詳細は「各論 I～III」を参照）。現在のところ、HIV/AIDS 患者以外では、免疫不全者 COVID-19 において免疫不全状態の程度の把握に有用な定量的な指標はみつかっておらず、免疫不全状態の分類は、原疾患と使用薬剤等の影響を合わせ、症例ごとに総合的に判断する必要がある。以下に分類の考え方を整理する。

原疾患および使用薬剤等による免疫抑制作用の SARS-CoV-2 感染への影響を考える際には、SARS-CoV-2 感染を制御する免疫システムについて理解しておく必要がある。SARS-CoV-2 感染を制御する免疫には、樹状細胞や T 細胞、B 細胞、形質細胞など多くの免疫細胞が関わっている^{5,6)}。COVID-19 診療において考慮すべき免疫不全状態には、T 細胞、B 細胞、そして抗体産生のいずれか、もしくはすべての機能が低下している免疫不全状態があり、表 1-1 に示すような薬剤等により T 細胞、B 細胞、抗体産生が障害された状態が含まれる^{7,8)}。次に、免疫不全の程度を的確に把握する必要があるが、現在のところ薬剤等による免疫抑制作用の程度についても明確な指標があるわけではない。そこで、免疫抑制作用を有する薬剤等が使用されている COVID-19 患者において、ウイルス排出が長期化したという報告と当該薬剤使用者における mRNA ワクチン接種後抗体陽転率を調べた報告に基づき、COVID-19 において考慮すべき薬剤等による免疫抑制作用の程度を分類した (表 1-2)。薬剤等による免疫抑制の程度の判断基準の目安として、この表を活用しても良い。

図 1-1 原疾患と薬剤等により形成される免疫不全状態：分類の考え方

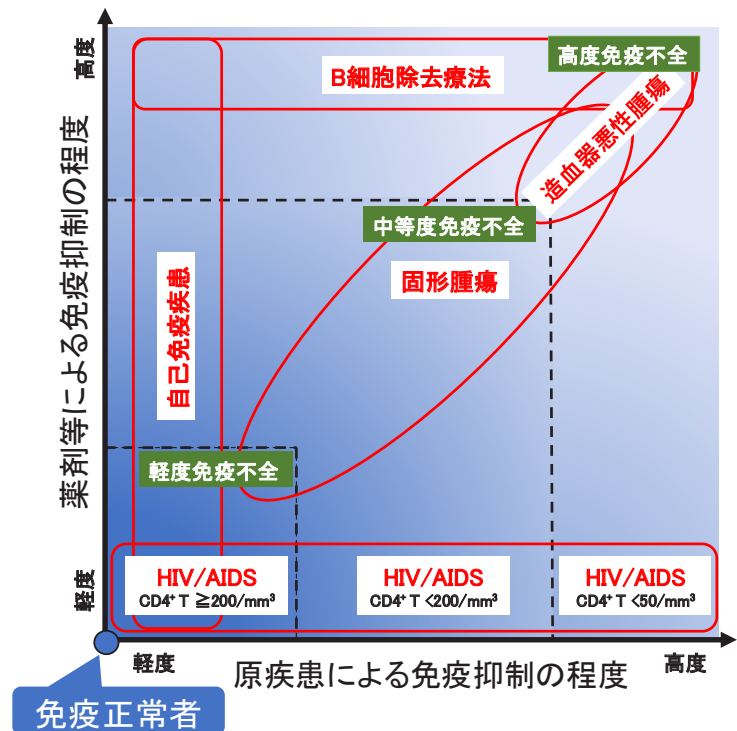


表 1-1 各種薬剤の T 細胞, B 細胞, 抗体産生に対する影響

	T 細胞	B 細胞	抗体産生
B 細胞除去療法	●	●	●
CTLA-4-Ig	●	▲	-
TNF 阻害薬	-	▲	●
IL-2 阻害薬	▲	-	-
IL-6 阻害薬	▲	▲	-
IL-17 阻害薬	-	-	-
IL-12/23 阻害薬	-	-	-
IL-23 阻害薬 害薬	-	-	-
代謝拮抗薬	▲	▲	-
カルシニューリン阻害薬	▲	-	-
JAK 阻害薬	▲	▲	-
ステロイド	▲	▲	▲
ミコフェノール酸モフェチル	▲	▲	●
インテグリン阻害剤害薬	-	-	-

●：確固たるエビデンスあり
 ▲：一部エビデンスあり
 -：エビデンスなし

表 1-2 各薬剤による免疫抑制の程度

程度	大分類	小分類	薬剤例
軽度	ステロイド ^{8,9)}	ステロイド	プレドニゾロン< 20mg/日 または < 2週 #
	免疫チェックポイント阻害薬 ¹⁰⁾	CTLA-4 阻害薬 PD-1 阻害薬 PD-L1 阻害薬	イピリムマブ+ ニボルマブ, ペムブロリズマブ アベルマブ, アテゾリズマブ, デュルバルマブ
	ホルモン治療 ¹¹⁾		タモキシフェン
	代謝拮抗薬 ^{9,10,12)}	葉酸代謝拮抗薬 (DNA 合成 阻害薬) プリン拮抗薬阻害薬	メトトレキサート (< 20mg/週 #) アザチオプリン (< 3mg/kg/日 #), メルカプトプリン (< 1.5mg/kg/日 #),
	インターロイキン阻害薬 ⁹⁾	IL-12/23 阻害薬 IL-17 阻害薬	ウステキヌマブ イクセキズマブ, セクキヌマブ
	DMARDs ¹³⁾	DMARDs	ヒドロキシクロロキン, サラゾスルファピリジン, イグラチモド, ブシラミン, レフルノミド, テリフルノミド
	腸管特異的インテグリン ¹⁰⁾ チロシンキナーゼ 阻害薬 (TKIs) ¹⁴⁾	抗 α 4 β 7	インテグリン ベドリズマブ, ナタリズマブ TKIs (JAK 阻害薬, ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬以外)
	全身性エリテマトーデス治療薬 乳がん治療薬 ¹⁴⁾	B 細胞刺激因子阻害薬 PARP 阻害薬	ベリムマブ ¹⁵⁾ オラパリブ
	多発性硬化症治療薬 ¹⁶⁾		フマル酸ジメチル, グラチラマー酢酸塩, インターフェロン β -1a
	中等度	細胞障害性薬剤	アルキル化剤 ^{9,12,13,14)}
代謝拮抗薬		代謝拮抗薬 (その他) ¹⁴⁾ プリン拮抗薬 阻害薬 ^{8,9,10)}	フルオロウラシル・テガフル, ゲムシタビン, カベシタビン, シタラビン アザチオプリン (\geq 3mg/kg/日 #), メルカプトプリン (\geq 1.5mg/kg/日 #), ミコフェノール酸モフェチル, ミゾリピン タクロリムス, シクロスポリン A メトトレキサート (\geq 20mg/週 #)
免疫調整薬		カルシニューリン阻害薬+ 葉酸代謝拮抗薬 (DNA 合成 阻害薬) ^{9,12)} 微小管阻害薬 ¹⁴⁾ トポイソメラーゼ阻害薬 ¹⁴⁾	パクリタキセル, ドセタキセル イリノテカン, ノギテカン
チロシンキナーゼ 阻害薬		CTLA-4 ⁸⁾ IL-6 阻害薬 † ¹⁴⁾ TNF- α 阻害薬 †	アバタセプト トシリズマブ, サリルマブ エタネルセプト, セルトリズマブ, ゴリムマブ, インフリキシマブ, アダリムマブ
分子標的薬		JAK 阻害薬 ⁸⁾	バリシチニブ, ペフィシチニブ, トファシチニブ, ルキシリチニブ
ステロイド		mTOR 阻害薬 ¹⁴⁾	エベロリムス, シロリムス, ラパリムス
乳がん治療薬 多発性硬化症治療薬 ¹⁶⁾		ステロイド ^{8,9)}	プレドニゾロン \geq 20mg/日 かつ \geq 2週 (またはそれに準じるステロイド積算量 #)
		CDK 4/6 阻害薬 ^{11,14)}	パルボシクリブ, アベマシクリブ
			フィンゴリモド, シポニモド
高度		B 細胞除去療法薬	抗 CD19 抗体 ¹⁷⁾ 抗 CD20 抗体 ^{17,18)} 抗 CD38 抗体* ¹⁹⁾ 抗 CD52 抗体* ¹⁷⁾
	チロシンキナーゼ 阻害薬	ブルトン型チロシンキナーゼ 阻害薬 ¹⁸⁾	イブルチニブ, アカラブルチニブ, チラブルチニブ
	抗悪性腫瘍薬	BCL-2 阻害薬 ²⁰⁾ プリンアナログアルキル化剤 ハイブリッド ²¹⁾	ベネトクラクス ベンダムスチン

#: ステロイド, メトトレキサート, アザチオプリン, メルカプトプリンについては, 中等度免疫不全に分類しうるカットオフ値を参考値として記載したが, 実際は原疾患や薬剤の投与期間や併用によって総合的に判断する。

*: CD38/52 阻害薬の免疫不全に対する寄与についてはわかっていない部分も多く, ウイルス排出期間についての考察を行うにはエビデンスに乏しい。しかし, 適応疾患が原則, 造血器悪性腫瘍のみであるため, 高度免疫不全へ分類した。

†: ウイルス排出延長リスクのリアルワールドデータについてエビデンスが乏しい。

‡: TNF- α や IL-6 阻害薬は, ワクチン反応性の低下についてのエビデンスが乏しい。B 細胞への影響が懸念されるため中等症に分類しているが, 短期間の使用であれば「軽度」と判断するのも考慮される。

2. COVID-19 診療における免疫不全者の定義

COVID-19 診療における免疫不全者の定義について、日本から発行されている文書においては具体的な記述がされていない。米国 NIH ガイドラインの COVID-19 診療において免疫不全者として扱うべき患者群 (表 1-3) が参考になる¹⁾。さらに、これらの免疫不全者を「軽度免疫不全者」「中等度免疫不全者」「高度免疫不全者」の 3 つのグループに分類する。

表 1-3 COVID-19 診療における免疫不全者

- ・ 固形腫瘍および造血器悪性腫瘍に対して積極的な治療を受けている者
- ・ 造血器悪性腫瘍 (例: 慢性リンパ球性リンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 多発性骨髄腫, 急性白血病) を有する者
- ・ 固形臓器移植または脾臓移植を受け、免疫抑制療法を受けている者
- ・ キメラ抗原受容体 T 細胞 (CART 細胞) 療法または造血細胞移植 (HCT) を受け、移植後 2 年以内である。または免疫抑制療法を受けている者
- ・ 中等度または重度の原発性免疫不全症 (重症複合免疫不全症, DiGeorge 症候群, Wiskott-Aldrich 症候群, 共通可変性免疫不全症など) を有している者
- ・ 進行性または未治療の HIV 感染症 (HIV 感染者で CD4⁺ T リンパ球数が 200 個/mm³ 未満, 免疫再構成を伴わない AIDS 指標疾患の既往, または症候性 HIV) の者
- ・ 高用量コルチコステロイド (1 日あたり 20mg 以上のプレドニゾンまたは同等品が 2 週間以上投与された場合), アルキル化剤, 代謝拮抗剤, 移植関連免疫抑制剤, 重度の免疫抑制に分類されるがん化学療法剤, または免疫抑制または生物学的製剤 (例: B 細胞枯渇剤) による積極的治療を受けている者

3. 高度免疫不全者に分類される患者

高度免疫不全の COVID-19 患者は、重症化リスクが高いだけでなく、長期ウイルス排出のリスクも高く、COVID-19 診療において最も対応が困難となる。日本では 2024 年 2 月現在、SARS-CoV-2 に対する十分な抗体応答を特に得にくい者に対して、チキサゲビマブ・シルガビマブ (エバシエルド[®]) を COVID-19 発症抑制薬として投与することが可能であるが、チキサゲビマブ・シルガビマブ (エバシエルド[®]) 投与対象として列記されているような患者群こそがウイルス排出期間延長のリスクが高い群として、「高度免疫不全者」とみなすことができる。表 1-4 に高度免疫不全者と考えられる患者の一覧を示す。

表 1-4 高度免疫不全に相当する者の一覧

*なお、作成にあたっては日本におけるチキサゲビマブ・シルガビマブ (エバシエルド[®]) の投与基準を参考とした。

- ・ 抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
- ・ B 細胞除去療法 (リツキシマブ等) を受けてから 1 年以内の患者
 - ① 治療導入時は入院から外来に移行するタイミング, ② 治療中または治療終了後 (1 年以内)
- ・ ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
- ・ キメラ抗原受容体 T 細胞レシピエント
 - ① 白血球アフェレーシス以降, ② CAR-T 投与後, 安定期に入った後から退院までのタイミング, ③ 投与後フォロー中で, B 細胞減少が遷延する患者
- ・ 慢性移植片対宿主病を患っている, または別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント * 同種造血細胞移植の患者
 - ① 移植前処置開始前, ② 移植後, 生着を確認後, 安定期に入った後から退院までのタイミング, ③ 移植後のフォロー中で, 免疫抑制剤を服用している患者
- ・ 積極的な治療を受けている造血器悪性腫瘍の患者
- ・ 肺移植レシピエント
- ・ 固形臓器移植 (肺移植以外) を受けてから 1 年以内の患者
- ・ 急性拒絶反応で T 細胞または B 細胞除去剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
- ・ CD4⁺ T リンパ球数が 50 cells/μL 未満の HIV 感染者

4. 中等度免疫不全者に分類される患者

中等度免疫不全者は、高度免疫不全者には該当しないが、B 細胞、T 細胞、抗体産生の機能不全を引き起こす原疾患を有したり、中等度以上の免疫抑制作用のある薬剤療法を受けたりしている者と考えられることができる。中等度免疫不全者と軽度免疫不全者の境界は明確ではなく、同じ薬剤の同じ使用歴であっても、原疾患の状態により免疫不全の程度が変動する可能性があることから、患者の免疫不全の程度を適時・適切に把握し、総合的に評価する必要がある。また、「免疫抑制薬または生物学的製剤」に含まれる薬剤として使用頻度が高い IL-6 阻害薬（トシリズマブ）、JAK 阻害薬（バリシチニブ、トファシチニブなど）、TNF 阻害薬については、直近の使用があっても mRNA ワクチン 2 回接種後の抗体陽転率は 90% 以上と保たれており、当該薬剤による免疫抑制の程度は軽度と考えられている⁹⁾。一方、これらの薬剤を一定期間使用することによりウイルス排出期間が長期化する可能性が指摘されており、その場合は中等度以上の免疫不全者に該当する。ただし、これらの薬剤をどの程度の期間使用した場合に、中等度以上の免疫不全者として対応すべきかについては、いまだコンセンサスが得られていない。

また、一般的に薬剤等による免疫抑制は、薬剤用量依存性が認められることから、免疫不全の程度の評価には 1 日あたりの薬剤投与量および累積投与量も考慮に入れる必要がある。2013 年にアメリカ感染症学会（IDSA）が公表した免疫不全者におけるワクチン応答性に関するガイドラインでは、ステロイド投与者のうち、プレドニゾロン換算量で 20mg/ 日以上かつ 2 週間以上の投薬を受けている者が免疫不全者とみなされている。他にも、DNA 合成阻害剤のメトトレキセートは 20mg/ 週以上、アザチオプリンは 3mg/kg/ 日以上、メルカプトプリンは 1.5mg/kg/ 日以上、投与されている者が免疫不全者とみなされており⁹⁾、これらに該当する者は、COVID-19 診療においても中等度免疫不全者と分類することが妥当と考えられる。また、IL-6 阻害薬（トシリズマブなど）、ステロイド、JAK 阻害薬（バリシチニブなど）などの COVID-19 の治療薬としても使用される薬剤については、短期間の使用となる COVID-19 治療薬としてではなく、COVID-19 罹患前の原疾患に対する長期的投薬実績に基づいて免疫抑制作用の影響を評価する必要がある。ただし、COVID-19 に起因する合併症に対して、これらの薬剤を長期にわたって投与した場合（例：器質化肺炎に対する長期ステロイド投与）は、当該薬剤による免疫抑制作用が大きくなり、中等度免疫不全者の COVID-19 として取扱うべき状態になりうることに注意が必要である。さらに、単剤では免疫抑制作用が小さいと考えられる薬剤（例えば、表 1-2 の軽度と分類される薬剤）であっても、複数の薬剤を併用使用する場合は、長期ウイルス排出や重症化のリスクを高める可能性があり、中等度以上の免疫不全者として取扱う必要性が生じる可能性が考えられ、症例ごとに総合的な判断が求められる。

5. 軽度免疫不全者に分類される患者

表 1-3 で示した免疫不全者の中で、高度免疫不全者、中等度免疫不全者に該当しない者は、軽度免疫不全者として取扱う。明確な免疫抑制を伴う原疾患を有する者や治療として何らかの免疫抑制薬を投与されている者の多くは、この分類に該当する。原則として、軽度免疫不全者の COVID-19 に対しては、通常の COVID-19 に対する対応と同等で問題なく、感染予防戦略、治療、感染管理、二次感染防止対策についても特別な配慮は必要ない。ただし、上述の通り、軽度免疫不全と中等度免疫不全の境界は明確ではなく、免疫不全状態はさまざまな要素が相加的に作用する可能性があることから、表 1-2 の軽度の免疫抑制作用を有する薬剤の使用者であっても、多剤併用などにより実質的にウイルス排出期間が長期化するリスクが高い中等度以上の免疫不全者として取扱うべき場合もあり、患者ごとの総合的な評価が求められる。

【引用文献】

1. National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines, Special considerations in people who are immunocompromised (last updated November 2, 2023, last accessed Feb 10 2024)
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/immunocompromised/>
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 : Living guideline, 18 August 2023. (last updated 18 August 2023, last accessed Feb 10 2024)
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
3. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (last updated 25 January 2024, last accessed Feb 10 2024)
4. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 10.1 版
<https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> (last accessed May 28 2024)
5. Apostolidis SA, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med.* 2021 Nov;27 (11) :1990–2001.
6. Grainger R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18 (4) :191–204.
7. Ross SH, Cantrell DA. *Annu Rev Immunol.* 2018 Apr 26; 36: 411–433. Signaling and function of Interleukin-2 in T lymphocytes. *Annu Rev Immunol.* 2018 Apr 26; 36: 411–433.
8. Jena A, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022 Jan;21 (1) :102927.
9. Rubin LG, et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the Immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 3, 1 February 2014, Pages e44–e100
10. Piening A, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 in vaccinated patients receiving checkpoint blockade immunotherapy for cancer. *Front Immunol.* 2022 Dec 13;13:1022732.
11. Terada M, et al. Efficacy and impact of SARS-CoV-2 vaccination on cancer treatment for breast cancer patients: a multi-center prospective observational study. *Breast Cancer Research and Treatment* volume 195, pages 311–323 (2022)
12. Araujo CSR, et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81 (6) :889–897.
13. Kashiwado Y, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in Japan: Interim analysis of a multicentre cohort study. *Mod Rheumatol.* 2023 Mar 2;33 (2) :367–372.
14. Ruggeri , et al. Antineoplastic treatment class modulates COVID-19 mRNA-BNT162b2 vaccine immunogenicity in cancer patients: a secondary analysis of the prospective Vax-On study. *ESMO Open.* 2022 Feb;7 (1) :100350.
15. Fabris M, et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. *J Autoimmun.* 2022 May;129:102827.
16. Pitzalis M, et al. Effect of different disease-modifying therapies on humoral response to BNT162b2 Vaccine in sardinian multiple sclerosis patients. *Front Immunol.* 2021;12:781843.
17. Jovicevic V, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 infection and vaccines against COVID-19 in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: Impact of immunosuppressive treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jun;62:103794.
18. Guven DC, et al. Impact of therapy in patients with hematologic malignancies on seroconversion rates after SARS-CoV-2 Vaccination. *Oncologist.* 2022 Apr 5;27 (4) :e357–e361.
19. Pimpinelli F, et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution *Journal of Hematology & Oncology* volume 14, Article number: 81 (2021)
20. Maneikis K, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 8 (8) , e583–e592. doi:10.1016/s2352-3026 (21) 00169-1
21. Vanni A, et al. Bendamustine impairs humoral but not cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated B-cell lymphoma-affected patients. *Front Immunol .* 2023 Dec 1:14:1322594.

各国の免疫不全者の COVID-19 に対する ガイダンス, ガイドライン

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター 亀谷航平, 岩元典子, 石金正裕, 大曲貴夫

Summary

- ・免疫不全者における COVID-19 に対しては抗ウイルス薬の早期使用が推奨されるが、治療内容に関しては非免疫不全者の COVID-19 患者と同様に COVID-19 の重症度に基づいて決定される。
- ・免疫不全者に対しては、3 回以上のワクチン接種による免疫ブーストを強く推奨する。
- ・中等度から高度免疫不全の COVID-19 患者の感染管理方法は、各国で基準が異なっており、いまだに確立されていない。

2024 年 7 月までに、国外では米国国立衛生研究所 (NIH)¹⁾ や世界保健機関 (WHO)²⁾、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE)³⁾ などからガイドラインが発行・アップデートされている。日本においては、厚生労働省研究班から『COVID-19 診療の手引き 10.1 版』⁴⁾、また治療薬について日本感染症学会から『COVID-19 に対する薬物治療の考え方』⁵⁾、日本環境感染学会から感染対策について『医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド』⁶⁾ が公表されている。しかし、これらのガイドライン、ガイダンス等においては、免疫不全者についての記述は限定的であり、免疫不全者の COVID-19 診療ガイドラインとして確立されたものは存在しない。免疫不全者の COVID-19 診療において特に問題となるのは、予防・治療方法、および感染管理・二次感染防止対策であることから、本章では、COVID-19 診療における免疫不全者に対する抗ウイルス薬、中和抗体薬、ワクチン接種、ならびに感染管理、二次感染防止対策について、現時点までの各国のガイダンス、ガイドライン等について、主に欧米と日本を比較する形で記述する。

1. 免疫不全者の COVID-19 に対する抗ウイルス薬

免疫不全者は一般的に COVID-19 の重症化リスクが高いため¹⁻⁴⁾、予防および治療が、免疫正常者と比較してより重要な意味をもつと考えられている。米国 NIH ガイドラインでは、すべての免疫不全者の COVID-19 に対して抗ウイルス薬の早期使用を推奨しているが¹⁾、治療内容に関する考え方は、免疫正常者と同様である。同ガイドラインでは免疫不全者における免疫抑制薬の減量や、高抗体価 COVID-19 回復者血漿の使用 (2024 年 2 月現在、日本国内では使用困難) について言及しているものの、エビデンスは確立されていない。また、B 細胞除去療法後や造血器悪性腫瘍を背景にもつような患者では、COVID-19 の重症化^{7,8)}、長期ウイルス排出のリスクが特に高いことが報告されている^{8,9)}。このような患者に対して、抗ウイルス薬や中和抗体薬の併用療法も治療としていくつかの試みが報告されている。小規模の後ろ向きコホート試験 (18 人中 17 人がオミクロン) では、レムデシビル (ベクルリー[®]) + ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド[®]) (腎機能低下の場合はモルヌピラビル (ラゲブリオ[®])) と中和抗体薬の併用で臨床的、ウイルス学的に有意差をもった効果が認められている¹⁰⁾。NIH ガイドラインでは十分なエビデンスがないとしているが¹⁾、今後エビデンスの蓄積により、このような治療が積極的に推奨される可能性がある。なお、執筆時点では、ハイリスク者におけるエンシトレ

ルビル（ゾコーバ[®]）に関するエビデンスが不足していることから、本書ではエンシトレルビル（ゾコーバ[®]）については言及しない。

2. 免疫不全者の COVID-19 に対する中和抗体薬

日本において COVID-19 に対する薬物療法に関して、2024 年 2 月現在、予防目的の投与（以下、すべて発症抑制目的）が認められているのはチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）、カシリビマブ・イムデビマブ（ロナプリーブ[®]）があげられる^{4,5)}。2020 年 11 月～2021 年 3 月まで欧米で行われた第 3 相ランダム二重盲検化比較試験（PROVENT 試験）において、チキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の曝露前の発症抑制目的での投与の有効性が検証された。対象は重症化リスクを有している、もしくは住環境や職場環境で感染リスクが高いと見積もられている、もしくはその両方の要素を有しており、かつワクチン未接種かつ COVID-19 罹患歴のない 5,197 人であった。6 カ月間のフォローアップで症候性 COVID-19 の発症について、投与群において 82.8% の相対リスク減少が示された¹¹⁾。また 2021 年 2 月～同年 9 月まで実施された COVID-19 入院患者 1,417 人に対して行われたチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の治療効果を検証した第 3 相ランダム二重盲検化比較試験（ACTIV-3）において、発症から 90 日間の推定累積回復率は投与群で 89%、プラセボ群で 86% と有意差がなかったものの、死亡率は投与群 9%、プラセボ群 12%（ハザード比 0.70, $p=0.032$ ）と有意に低下し、安全性にも差がなかったと報告された¹²⁾。非重症 COVID-19 外来患者を対象とした第 3 相国際共同試験（TACKLE）では、2021 年 1 月～同年 7 月までに組み入れられた 1,014 人に対して行われ、Day29 までの COVID-19 重症化または理由を問わない死亡の発現割合は、投与群 4.4%、プラセボ群 8.9% であり、50.5% の相対リスク減少が示された¹³⁾。なお、前述の 3 試験はいずれも、オミクロンの流行前に実施されたものであった。

日本においては、2024 年 7 月現在、チキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）は特に高度の免疫不全をきたすと判断される患者群に対してのみ発症抑制目的での投与が考慮される。『COVID-19 に対する薬物治療の考え方』⁵⁾、日本血液学会¹⁴⁾、日本造血・免疫細胞療法学会¹⁵⁾ および日本移植学会¹⁶⁾ から投与適応群についてのガイダンスが発行されている。注意点としては、他の中和抗体薬（カシリビマブ・イムデビマブ（ロナプリーブ[®]）、ソトロビマブ（ゼビュディ[®]）同様、オミクロンに対する効果が減弱する恐れがある点である¹⁷⁻¹⁹⁾。このため、米国 NIH¹⁾、WHO²⁾、NICE³⁾ のガイドラインでは、チキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の使用を推奨していない。本薬剤の使用時は、そのリスクとベネフィットを十分に評価することが望ましい。また、中和抗体薬の発症抑制目的での投与は、ワクチンによる予防に取って代わるものではないことは強調しておく必要がある。さらに、今後の主流になる変異株の種類によって、中和抗体薬の有効性も異なってくることに注意が必要である。現在、オミクロン以降に出現した変異株に対しても幅広く効果を発揮するようにデザインされた後継品の開発も進められており、発症抑制目的での有効な、新たな中和抗体薬の登場が期待される。

3. 免疫不全者に対する COVID-19 ワクチン

ワクチン接種により重症化リスクならびに長期ウイルス排出のリスクの軽減が期待できることから、米国 NIH ガイドラインでは、免疫不全者に対する 3 回以上のワクチン接種（「1 シリーズ」と呼ぶ）が強く推奨されている¹⁾。また免疫不全者は少なくとも年 1 回の接種が推奨されている²⁰⁾。2024 年 7 月現在、米国内で使用されている COVID-19 ワクチンは mRNA ワクチンの Pfizer-BioNTech Bivalent Vaccine（以下 Pfizer Updated ワクチン）、Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent（以下 Moderna Updated ワクチン）、ならびにタンパクサブユニットワクチンの Novavax Vaccine（以下

Novavax updated ワクチン) の 3 種類である²¹⁾。米国疾病予防管理センター (以下, 米国 CDC) が公開している免疫不全者に対するワクチンガイドランスでは, 免疫不全者に対するワクチン接種は表 2-1 のように規定されている²¹⁾。さらに中等度または高度の免疫不全状態にある生後 6 カ月以上のすべての人に, 2023-2024 年版, さらに, 2024 年秋から冬にかけては 2024-2025 版 COVID-19 ワクチン²²⁾ の 1 回接種を推奨している。ワクチン接種における注意点として, 免疫調節薬の投与でワクチン効果が減弱するおそれがあることに留意する。後述の通りだが, NIH ガイドラインでは免疫が抑制されるような治療の開始もしくは再開の 2 週間前までにワクチン 1 シリーズを完了させておくことが推奨されている。また造血幹細胞移植やキメラ抗原受容体-T 細胞 (CAR-T) 療法を受けた患者は, それ以前または治療中にワクチン接種歴があっても治療終了 3 カ月後以降のワクチン 1 シリーズの再接種が推奨されている¹⁾。

表 2-1 米国における免疫不全者に対するワクチンガイドランス¹⁹⁾

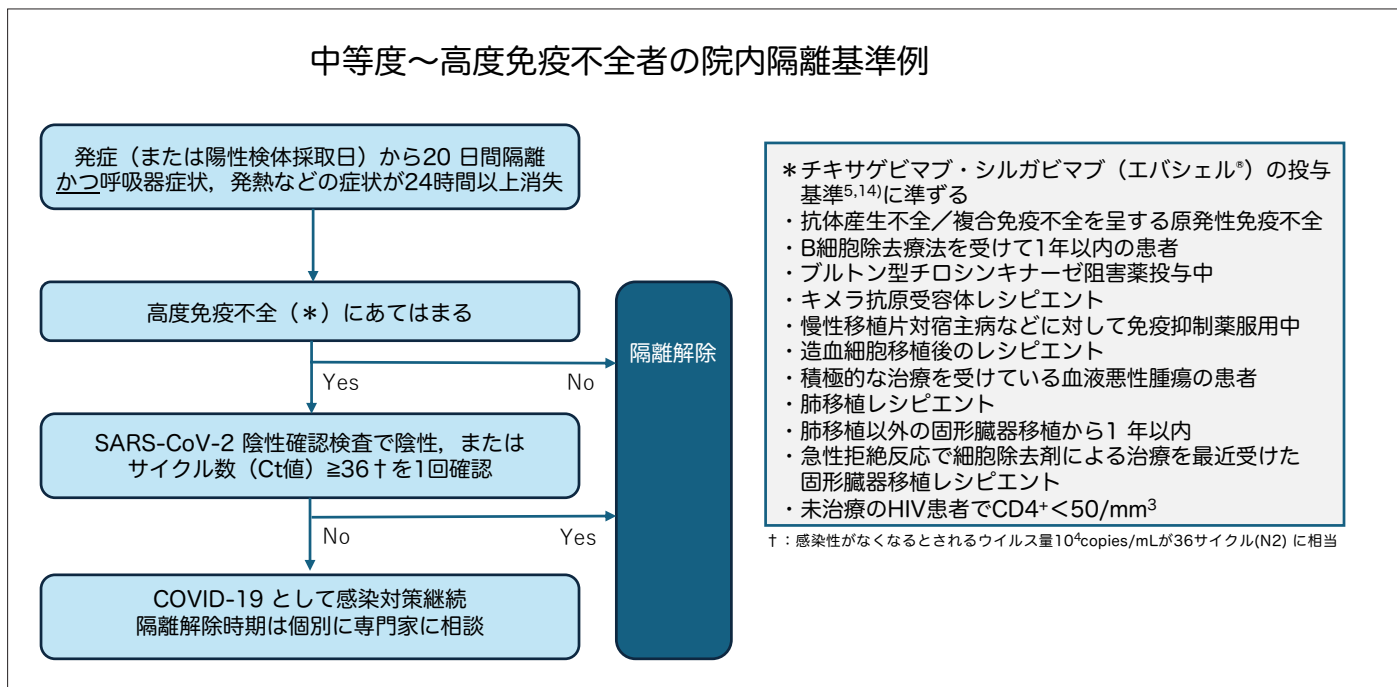
対象年齢	ワクチンの種類	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目以降のブースター接種
6 カ月～4 歳	Pfizer-BioNTech	1 回目接種	1 回目から 3 週間後	2 回目から 8 週以上後	
6 カ月～5 歳	Moderna	1 回目接種	1 回目から 4 週間後	2 回目から 4 週間以上後	3 回目から 2 カ月以上後 (5 歳以上は Pfizer で代用可)
5 歳～成人	Pfizer-BioNTech	1 回目接種	1 回目から 3 週間後	2 回目から 4 週間以上後	3 回目から 2 カ月以上後 (6 歳以上は Moderna で代用可, 12 歳以上は Novavax で代用可)
6 歳～成人	Moderna	1 回目接種	1 回目から 3 週間後	2 回目から 4 週間以上後	3 回目から 2 カ月以上後 (6 歳以上は Moderna で代用可, 12 歳以上は Novavax で代用可)
6 歳～成人	Novavax	1 回目接種	1 回目から 3 週間後	2 回目から 4 週間以上後	3 回目から 2 カ月以上後 (Pfizer 代用可, 12 歳以上は Novavax で代用可)

4. 免疫不全 COVID-19 患者の感染管理, 二次感染防止対策

免疫不全者が COVID-19 に罹患すると, 非免疫不全者に比べてより長い期間, 上気道にウイルスが排出され続ける可能性がある²³⁾。免疫不全者のうち, 特に B 細胞, T 細胞といったリンパ球が司る免疫の低下が, ウイルス排出の延長に影響を及ぼすことがわかっている²⁴⁾。単にリンパ球が関与する免疫不全者といってもその内容は多岐にわたる。例えば, B 細胞除去療法後²⁵⁻²⁹⁾ やブルトン型チロシンキナーゼ投与後の造血器悪性腫瘍疾患患者³⁰⁾ のように数カ月以上にわたってウイルス排出期間が延長し, ワクチン接種後の抗体陽転率も著しく低い者が存在する^{31,32)}。一方, 固形悪性腫瘍患者など, 免疫正常者に比してウイルス排出期間が不変, もしくはわずかな延長が見込まれる者^{33,34)}。さらに COVID-19 ワクチンへの反応性を変化させず, ウイルス排出期間に影響がないとされる免疫チェックポイント阻害薬の投与者³⁵⁾ など多種多様である。

2024 年 7 月現在, 日本の免疫不全者の COVID-19 患者の病院内における隔離に関するガイドラインは確立されたものがなく, 『COVID-19 診療の手引き 10.1 版』には「感染管理部門とも相談し, 必要に応じて核酸増幅検査または抗原定量検査を実施し, その結果を踏まえて判断することも検討する」と記載されている^{4,5)}。また, 日本においては, 国立国際医療研究センターから, 中等度～高度免疫不全者の院内隔離基準のフローチャートが報告されている³⁶⁾ (図 2-1)。

図 2-1 国立国際医療研究センターにおける中等度～高度免疫不全者の院内隔離基準のフローチャート



本フローチャートによれば、免疫不全者が COVID-19 に罹患した場合、まず当該患者が「軽度免疫不全者」「中等度免疫不全者」「高度免疫不全者」のいずれに該当するかを検討する(「総論Ⅰ. 免疫不全状態の分類の考え方」を参照)。次に、後述する米国 CDC や欧州疾病予防管理センター(以下、ECDC)による隔離解除基準^{37,38)}を参考に、中等度以上の免疫不全者においては発症(無症状の場合陽性となった検体の採取日)から 20 日間を経過するまで通常の COVID-19 に準じた隔離対策を検討する。高度免疫不全者の場合は、20 日間経過以降に、ウイルス RNA 検査を可能であれば施行し、検査陰性または定量的 RT-PCR 検査で サイクル数 (Ct 値) ≥ 36 を 1 回確認できれば、隔離解除を検討する。感染性ウイルスを検出するウイルス分離試験で陰性となる定量的 RT-PCR 検査の Ct 値は検査系によって異なるため報告により異なるが、一般的に 30 ~ 35 が境界域とされており^{23,39)}、同検査で Ct 値 ≥ 36 となれば感染性ウイルスの存在する可能性は低いと考えられる。高度免疫不全については、感染性ウイルス排出期間が症例ごとに大きく変わることから、慎重に症状の経過を観察するとともに、適宜、検査結果を参考にし、隔離期間を決定するのが現実的である。一方、中等度免疫不全については、20 日間隔離を必要とする確固たるエビデンスが報告されているわけではなく、20 日間は過剰であるという専門家の意見もある。今後の知見に伴って隔離が必要な日数が 20 日より短縮される可能性もあり、短い期間で繰り返し検査を行い、隔離期間を決定することの患者へのメリットは乏しく、非免疫不全者と同様に、感染性ウイルス排出期間に関するエビデンスに基づいた日数が決定されることが望まれる⁴⁰⁾。また、免疫不全の原疾患により免疫不全の程度は異なるだけでなく、当該患者の入院病棟等の環境の違いなどから、感染管理期間に関する考え方が変わってくることに留意する必要がある(表 2-2, 詳細は「各論Ⅰ~Ⅲ」参照)。

欧米の免疫不全 COVID-19 患者の感染管理に関するガイドラインには、米国 CDC³⁷⁾ ならびに ECDC³⁸⁾ の 2 種類が存在する(図 2-2)。両者とも、「中等度ならびに高度の免疫不全者」に対して、免疫正常者とは異なる隔離戦略を推奨している。現在のところ、米国 CDC では「発症から 20 日間隔離を行い、かつ解熱ならびに諸症状の改善がみられた段階で SARS-CoV-2 抗原検査または PCR 検査を行い、24 時間以上あけて 2 回連続で陰性となった段階での隔離解除」と検査結果に基づいた隔離解除を基準としている。一方で、ECDC では、「解熱ならびに諸症状の改善」がみられたことを前提とし

図 2-2 各国（米国 CDC/ECDC）の免疫不全者の隔離解除のガイドライン比較

各国ガイドライン比較 中等度～重度免疫不全者の隔離解除基準は定まっていない	
米国 CDC (update Aug 2022)	ECDC (update Jan 2022)
解熱+他の症状改善+ 20 日の隔離 かつ 抗原 /PCR が 24h 以上あけて 2 回連続で陰性	24 時間以上の解熱+他の症状改善 かつ 抗原 /PCR が 24h 以上あけて 2 回連続で陰性 または 発症から 20 日間経過
中等度～重度免疫不全の定義	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 固形癌および血液悪性腫瘍の治療中 ・ 特に COVID-19 ワクチンの反応性が悪い血液悪性腫瘍 (例：慢性リンパ性白血病, 非ホジキンリンパ腫, 多発性骨髄腫, 急性白血病) ・ 固形臓器移植または臍島移植を受け, 免疫抑制療法中 ・ CAR-T 細胞療法または造血細胞移植を受けた方 (移植後 2 年以内) ・ 中等度または重度の原発性免疫不全症 ・ 進行した, または未治療の HIV 感染 ($CD4^+ < 200/mm^3$, AIDS, 症候性 HIV) ・ 中等度～重度の免疫抑制剤使用中 (プレドニゾロン 20mg /日 (相当量) を 2 週間以上, B 細胞除去療法) 	

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#immunocompro>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidancedischarge-and-ending-iso>

て、「SARS-CoV-2 抗原検査または PCR 検査を行い, 24 時間以上あけて 2 回連続で陰性」もしくは「発症から 20 日間」のどちらかを満たすまでの隔離とする検査結果と症状改善を組み合わせた隔離解除を基準としており, 現状では各国で方針が異なっている。しかし, 上述のように免疫不全 COVID-19 患者の中でも, その背景によりウイルス排出期間は大きく異なり, 一括りにすることで不必要な隔離が発生することにより患者の QOL の低下や医療費の増大につながる可能性が危惧されている。また, 隔離解除基準として検査を実施することは, 直接, 患者個別の評価ができ, 客観的指標が得られるメリットがあるが, 定量的 RT-PCR の検査ができる医療機関のみでしか対応できず, 検査に際しての侵襲と検査費用が発生するなどのデメリットがあり, 検査結果に基づいた隔離解除が必要となる免疫不全 COVID-19 患者を事前に特定することが求められている。現状, 免疫不全 COVID-19 患者の感染管理についてガイドラインを示している数少ない機関である米国 CDC と ECDC で隔離解除基準が異なっていることこそが, 免疫不全 COVID-19 患者の感染管理におけるエビデンス不足を示している。このような状況において, 医療機関や担当医によって感染管理方法の齟齬がなく, かつ過不足のない対応を実現していくために, 免疫不全 COVID-19 患者において免疫不全の程度の分類に基づいた感染性ウイルス排出期間に関するエビデンスの蓄積が求められている。

表 2-2 免疫不全の原疾患による感染管理期間設定に関する考え方

免疫不全の原疾患	免疫不全の程度	感染管理期間に関する考え方
固形腫瘍による免疫不全 (各論Ⅰ)	中等度免疫不全者が比較的多い	感染管理の原則は非免疫不全者と同様であり、多くの中等度免疫不全に相当する固形腫瘍患者 COVID-19 の感染管理期間は症状経過を観察しつつ非免疫不全者とほぼ同様として問題ない可能性がある。
血液疾患による免疫不全 (各論Ⅱ)	高度免疫不全者が多い	血液病棟での高度免疫不全血液疾患患者の COVID-19 への対応については、慎重に症状の経過を観察して感染管理期間を設定する必要がある。適宜検査結果を参考にしてもよい。
その他の原因による免疫不全 (各論Ⅲ)	原疾患と使用薬剤によって中等度～高度まで、さまざまな免疫不全者がいる	感染管理の原則は非免疫不全者と同様だが、免疫不全の程度(中等度・高度)によって、感染管理期間の設定方法を変更する必要がある。

【引用文献】

- National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines, special considerations in people who are Immunocompromised (last updated November 2, 2023, last accessed Feb 10 2024)
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/immunocompromised/>
- World Health Organization. Clinical Management of COVID-19 : Living guideline, 18 August 2023. (last updated 18 August 2023, last accessed Feb 10 2024)
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (last updated 08 May 2024, last accessed July 22 2024)
- 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 10.1 版
<https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> (last accessed May 28 2024)
- 日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版」(last updated Feb 14, 2023, last accessed Feb 10 2024)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf
- 日本環境感染学会「医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 5 版」(last updated January 17, 2023, last accessed Jun 1 2023)
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide5.pdf
- Jones JM, et al. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: A scoping review. Pathog Immun. 2021; 6 (1) : 76–103.
- Langerbeins P, et al. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. Blood. 2022 Jul 21;140 (3) :236-252.
- Aydillo T et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive therapy for cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 24;383 (26) :2586-2588.
- Mikulska M, et al. Triple combination therapy with two antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2023 Mar 28;ciad181.
- Levin MJ, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. N Engl J Med 2022 Jun 9;386 (23) :2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20.
- Therapeutics for inpatients with COVID-19 (TICO) study group collaborators. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial ACTIV-3. Lancet Respir Med. 2022 Oct;10 (10) :972-984. doi: 10.1016/S2213-2600 (22) 00215-6. Epub 2022 Jul 8.
- Montgomery H, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;10 (10) :985-996.
- 日本血液学会『新型コロナウイルス感染症予防のための中和抗体薬「チキサゲビマブ / シルガビマブ (エバシエルド筋注セット)」の血液腫瘍患者への投与について』(last updated September 13, 2022, last accessed Jun 1 2023)
https://www.jstct.or.jp/modules/news/index.php?content_id=457
- https://www.asas.or.jp/jst/news/2022/20221021_2.php
- VanBlargan LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med. 2022;28 (3) :490-495.
- Dejnirattisai W, et al; OPTIC consortium; ISARIC4C consortium. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. Cell. 2022;185 (3) :467-484.e15.

19. Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*. 2022;602 (7898) :676-681.
20. Ministry of health Singapore. FAQs on general Vaccine recommendations <https://www.moh.gov.sg/covid-19/vaccination/faqs-on-general-vaccine-recommendations> (last accessed July 2023 2024)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines for Moderately or Severely Immunocompromised People https://www.cdc.gov/covid/vaccines/immunocompromised-people.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html (last updated July 1 2024, last accessed July 23 2024)
22. Centers for Disease Control and Prevention. Recommends updated 2024-2025 COVID-19 and flu Vaccines for Fall/Winter virus season. <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s-t0627-vaccine-recommendations.html> (last updated June 27 2024, last accessed July 23 2024)
23. Qutub M, et al. Duration of viable SARS-CoV-2 shedding from respiratory tract in different human hosts and its impact on isolation discontinuation policies revision: a narrative review. *Clin Infect Pract*. 2022;13:100140.
24. Grainger R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18 (4) :191-204.
25. Nakamura K, et al. Prolonged infective SARS-CoV-2 omicron variant shedding in a patient with diffuse large B cell lymphoma successfully cleared after three courses of remdesivir. *J Infect Chemother*. 2023 May 12;S1341-321X (23) 00113-7. doi: 10.1016/j.jiac.2023.05.003.
26. Sung A, et al. Isolation of SARS-CoV-2 in viral cell culture in Immunocompromised patients with persistently positive RT-PCR results. *Front cell infect microbiol* . 2022 Feb 2;12:804175. doi: 10.3389/fcimb.2022.804175. eCollection 2022.
27. Arai T, et al. Persistent viral shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after treatment with bendamustine and rituximab: A case report. *J Infect Chemother* . 2022 Jun;28 (6) :810-813. doi: 10.1016/j.jiac.2022.01.014. Epub 2022 Jan 31.
28. Thornton CS, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection following rituximab treatment: clinical course and response to therapeutic interventions correlated with quantitative viral cultures and cycle threshold values. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Feb 5;11 (1) :28. doi: 10.1186/s13756-022-01067-1.
29. Sepulcri C, et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an Immunocompromised patient-A case study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Apr 28;8 (11) :ofab217.
30. Nagasaki Y, et al. A Case of a malignant lymphoma patient persistently infected with SARS-CoV-2 for more than 6 months. *Medicina (Kaunas)* . 2023 Jan 4;59 (1) :108.
31. Jovicevic V, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 infection and vaccines against COVID-19 in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: Impact of immunosuppressive treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jun;62:103794.
32. Guven DC, et al. Impact of therapy in patients with hematologic malignancies on seroconversion rates after SARS-CoV-2 vaccination. *Oncologist*. 2022 Apr 5;27 (4) :e357-e361.
33. Kashiwado Y, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in Japan: Interim analysis of a multicentre cohort study. *Mod Rheumatol*. 2023 Mar 2;33 (2) :367-372.
34. Ruggeri EM, et al. Antineoplastic treatment class modulates COVID-19 mRNA-BNT162b2 vaccine immunogenicity in cancer patients: a secondary analysis of the prospective Vax-On study. *ESMO Open*. 2022 Feb;7 (1) :100350.
35. Piening A, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 in vaccinated patients receiving checkpoint blockade immunotherapy for cancer. *Front Immunol*. 2022 Dec 13;13:1022732.
36. Kamegai K, et al. A novel protocol for de-isolating moderately and severely immunocompromised COVID-19 patients. *Glob Health Med*. 2023; 5 (6) : 366-371.
37. Centers for disease control and prevention. ending isolation and precautions for people with COVID-19: Interim guidance (last updated Aug 31, 2022, last accessed Jun 5 2023) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
38. Guidance on ending the isolation period for people with COVID-19, third update (last updated Jan 28, 2022, last accessed Jun 5 2023) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
39. IDSA and AMP joint statement on the use of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold (Ct) values for clinical decision-making. Updated March 12, 2021. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-amp-statement.pdf>. (accessed Jun 6, 2023)
40. Kamegai K, et al. 480. Duration of Infectious virus shedding by SARS-CoV-2 Omicron variant among Immunocompromised patients, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 10, Issue Supplement_2, December 2023, ofad500.550.

3. 総論 III

免疫不全者の COVID-19 に対する 病原体検査

国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター 高橋健一郎
国立感染症研究所 感染病理部 平田雄一郎, 宮本翔, 鈴木忠樹

Summary

- ・免疫不全者の COVID-19 診療において、再感染と再燃の区別や感染性ウイルス排出の評価のための検査として、ウイルス解析検査（ウイルスゲノム解析、ウイルス分離試験）および宿主免疫状態評価のための検査として抗体検査が有用な場合がある。
- ・上記のウイルス解析検査や抗体検査の結果は、臨床症状の経過や治療内容に影響されることから、臨床経過とあわせて総合的な評価が必要になる。
- ・上記のウイルス解析検査に用いる検体には、臨床現場で日常的に実施されるウイルス検出検査の残余検体を用いることができるが、検査キットに含まれる成分などによりウイルス解析検査が実施不可能になる場合があることに注意する。

COVID-19 は SARS-CoV-2 によって引き起こされる急性呼吸器ウイルス感染症である。ウイルス感染症における病原体検査には、病原体の存在・感染を直接証明する方法と、感染した宿主の反応から証明する方法に分けられる¹⁾。前者には①ウイルス核酸を検出する核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Tests: NAAT)、②ウイルス抗原の一部を検出する抗原検査、③ウイルスを分離して同定するウイルス分離試験、の3つの方法があげられる。後者にはウイルス特異的抗体価の上昇によりウイルス感染を証明する抗体検査などが含まれる。

前者の検査は、患者体内に存在するウイルスを検出する検査であるが、同一患者でも、感染後、経時的にウイルス量は変動していくため、ウイルス RNA コピー数などの定量的な検査結果の解釈については臨床経過とあわせて総合的な評価が必要になる²⁾。このようなウイルス検出検査の前提は、免疫不全者の COVID-19 でも変わらない。免疫不全者の COVID-19 においては、SARS-CoV-2 に対する免疫が機能せず、長期間ウイルスが持続的に感染し続けることによりウイルス性状が変化していくことが懸念されている。さらに、通常の COVID-19 患者と異なり、上気道中のウイルス量は高く維持され、感染性ウイルスが排出され続ける。このようなウイルスは、新たな変異株の起源となることも危惧されており、状況によってはウイルスゲノム解析や経時的なウイルス RNA 定量検査、ウイルス分離試験などの詳細なウイルス解析を実施することが望ましい。特に、長期ウイルス排出者においては経過の中で症状の軽快と増悪を繰り返すことがあり、そのような場合には、新たに異なるウイルス株による再感染が起こったのか、それとも患者体内で持続的に感染しているウイルス株により病態が再燃したのかの区別が必要となる。この両者を区別するためには、ウイルスゲノム解析が有用である。

後者の抗体検査は、病原体検査としてではなく、宿主の免疫状態を簡易的に評価する目的でも使用される。宿主の免疫状態を適切に把握することは、免疫不全者の COVID-19 の対応を考慮する上で有用と考えられる。

免疫不全者の COVID-19 診療における検査の中で、臨床現場で日常的に実施されるウイルス検出検査の範疇を超えるウイルス解析検査や抗体検査は、多くの医療機関の検査室では対応が困難であり、次世代シーケンサーや BSL-3 実験室などを備えた国立感染症研究所や地方衛生研究所、大学などの研究機関に検査を依頼する必要がある。このような医療機関以外の外部機関で検査を実施する場合に最も重要となるのが、検査に適した各種検体を医療機関内で適切に保管しておくことである。特にウイルスゲノム解析については、検査結果の解釈のために発症早期に採取された検体を用いた解析が必須になることが多く、日常的に検査検体の残余を適切に保管管理しておく必要がある。

本章では、日常的に臨床現場で実施されているウイルス検出検査を踏まえ、免疫不全者の COVID-19 に対する病原体検査として、ウイルス分離試験とウイルスゲノム解析および抗体検査について概説する。また、免疫不全者の COVID-19 に対する病原体検査を実施する際に必要となる検体の種類と保管方法について、臨床現場で日常的に実施されるウイルス検出検査の残余検体の利用の可能性についても整理する。

1. 臨床現場で実施されるウイルス検出検査

1) 核酸増幅検査 (NAAT)

核酸増幅検査は、SARS-CoV-2 の RNA を特異的に増幅して検出する方法である。

Reverse transcription PCR 法 (以下 RT-PCR 法) は、COVID-19 の病原体検査において最も感度と特異度の高い検査方法であり、標準検査として推奨されている³⁾。RT-PCR 法には従来の定性的な conventional PCR と定量的な quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) がある。感度は RT-PCR 法と比較すると落ちるが⁴⁾、等温で核酸増幅することで概ね 1 時間以内で結果が判明する NEAR (Nicking Endonuclease Amplification Reaction) 法や LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法も臨床現場では用いられている。呼吸器検体中のウイルス RNA として検出されるものには、感染性ウイルス粒子の他に、感染細胞由来のウイルス RNA 断片、分解や宿主免疫によって非感染性となったウイルス粒子が含まれると考えられる。このため、いずれの核酸増幅検査を用いてもウイルス RNA 検出検査は感染性ウイルス量を測定しているわけではなく、ウイルスの感染性の有無を直接評価はできない。しかし、一般的に感染性ウイルスが含まれる検体中のウイルス RNA 量は高い傾向にあることから、ウイルス RNA 検出検査結果に一定の基準を設定することで感染性ウイルスの存在可能性を推定できる⁵⁾。

2) 抗原検査

抗原検査には定性検査と定量検査がある。定性検査は、抗原抗体反応を利用したイムノクロマト法によるキットが代表的である。日本ではこれまでにインフルエンザをはじめとした他の呼吸器ウイルス感染症の病原体検査に汎用されてきたため、医療従事者も使用に慣れていること、迅速性・利便性に富むことが特徴であり、臨床現場における迅速検査 (Point of care testing ; POCT) として頻用されている。ただし、核酸増幅検査とは異なり検出されるターゲットの増幅がないため、一般的に核酸増幅検査と比べると感度が低い。また、核酸増幅検査と比較した各種抗原検査の感度は検査キットごとにバラツキが大きいが、一貫して特異度は高い^{2,6)}。COVID-19 の病原体検査においては、発症初期のウイルス量が多い時期の検査と比較して、発症から時間が経過しウイルス量が低下した時期の検査では感度が低下する⁷⁾。一方で、抗原定性検査とウイルス分離試験における COVID-19 発症後日数別の陽性割合は核酸増幅検査と比べて良く一致することが報告されており⁸⁾、迅速に試験することが困難なウイルス分離試

験の代替として、感染管理の解除基準に用いられることがある。これらの検査特性を理解し状況に応じて使用することで、抗原定性検査は、臨床現場における有用なツールとなる。

抗原定量検査は、専用の測定機器による化学発光酵素免疫測定法などを用いたものが代表的である。定性検査より高い感度・特異度を有しており、核酸増幅検査より短時間で結果を得ることができることが特徴である。定量的な検査結果が得られることから、上述の核酸増幅検査と同様に、一定の基準を設定することで感染性ウイルスの存在可能性を推定できる。

2. 免疫不全者の COVID-19 に対するウイルス解析検査

1) ウイルス分離試験

ウイルス分離試験は、臨床検体とウイルス感受性の培養細胞を混和して一定期間培養し、ウイルスの増殖を検出することで感染性ウイルスの存在を評価できる検査法である。核酸増幅検査に比べて長期間（約 1 週間）を要し、また適切なバイオセーフティーレベル（2024 年 6 月現在、国立感染症研究所では SARS-CoV-2 病原体は BSL3/ABSL3 取り扱い、感染疑い患者由来の臨床検体は BSL2 取り扱いとなっている）を有した施設でしか検査を行えないが、感染性のあるウイルスの存在を直接評価できるという点は、他の検査との大きな違いである。これまでの報告から感染性ウイルス量が多いほど二次感染の危険性が高いことが示され⁹⁾、SARS-CoV-2 感染者の隔離期間、感染管理期間は、上気道からの感染性ウイルス排出期間に基づき決定されてきた。感染性ウイルス排出期間は、患者の SARS-CoV-2 に対する獲得免疫の状態に関連して異なり、過去に SARS-CoV-2 感染履歴のある者が再感染した場合は、感染性ウイルス排出期間が短いことが報告されている⁵⁾。しかし、免疫不全 COVID-19 患者の感染性ウイルス排出動態に関しては、排出期間が非免疫不全者と比べて延長することが報告されているのみで、その制御に関わる免疫については不明な点が多く、今後の研究が待たれる。

2) ウイルスゲノム解析

SARS-CoV-2 は、一本鎖のプラス鎖 RNA をウイルスゲノムとして持ち、そのゲノム RNA 全長は約 30kb である。SARS-CoV-2 のゲノム解析の手順は、一般的には呼吸器検体等から抽出された RNA を鋳型として逆転写により相補的な complementary DNA (cDNA) を合成し、その cDNA を鋳型にして複数の短いウイルスゲノム断片領域を増幅する。増幅産物の塩基配列を次世代シーケンサーで読み取り、コンピューター上でウイルスゲノム全長を再構築する。得られた配列は Pangolin COVID-19 Lineage Assigner (<https://pangolin.cog-uk.io/>) や Nextclade (<https://clades.nextstrain.org/>) といった解析ツールによりウイルスゲノム系統の判定を行うことが可能で、さらに the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID; <https://www.gisaid.org/>) などの公開ウイルスゲノムデータと比較することで公衆衛生的考察を行うことができる。

特に、免疫不全者の COVID-19 においては、発症後、一旦ウイルス RNA が検出されなくなった後に時間を置いて再度ウイルス RNA が検出されることがある。この場合、発症直後と再検出後の 2 時点間でのウイルスゲノムの系統判定を行い、同時期に流行していた系統についても検討に入れることで、患者体内で保持されていた同じウイルス株による再燃なのか、異なる市中流行株による再感染かの判断の一助とすることができる。また、異なる時点のウイルスゲノム間の変異が認められた際に、当該患者の臨床経過の中で投与された SARS-CoV-2 の中和抗体薬や抗ウイルス薬の既知の作用部位との関連性についても考察することができる¹⁰⁾。ただし、個々の症例において、これらの経過中に出現した変異がどこまで患者病態に影響しているのかを評価することは簡単ではなく、結果の解釈には臨床経過と合

わせた慎重な評価を要する。また、ウイルスゲノム変異の意義を理解するためには、ゲノム解析結果だけでなく、実際の変異ウイルス株を用いた細胞感染実験や動物感染実験などにより多面的な情報を収集する必要がある。

さらに、次世代シーケンサーによる全塩基配列の決定は、必ずしも一意的に塩基配列が決まるわけではないことにも留意が必要である。解析の結果として得られるウイルスゲノム配列情報は、検体中に含まれる本来のウイルス株のゲノム配列だけでなく、核酸増幅検査のプライマーセット、使用する次世代シーケンサーの種類、データ解析手法など、さまざまな技術的要因により変化する可能性がある。また、次世代シーケンサーで読み込んだ塩基配列断片において、異なる変異を有するウイルス株が一定の割合で含まれる quasispecies として存在する場合には、一意的な配列の決定が困難となる。特に、免疫不全者の COVID-19 においては、このような変異が多数認められ、結果の解釈は複雑となる。さらに、ウイルスゲノム全塩基配列の解析には、比較的ウイルス量の多い検体が必要であり、ウイルス量の少ない検体中のウイルスゲノムを解析することは技術的に困難である。一般的には、抽出核酸の定量的 RT-PCR 法 (RT-qPCR) により Ct 値 30 以上の検体では、ウイルス RNA 量が少なすぎて全塩基配列解析が困難となる。市中流行株の監視の目的で、各自治体の地方衛生研究所でもウイルスゲノム解析を実施しているが、国立感染症研究所感染病理部では、免疫不全 COVID-19 患者に対して診療上の必要性に応じてウイルスゲノム解析を実施している。

(問い合わせ先：国立感染症研究所 感染病理部 pathology@nih.go.jp)

3) ウイルス分離試験とウイルスゲノム解析に適した検体

ウイルス分離試験やウイルスゲノム解析など、ウイルス性状を解析する検査は、いずれもウイルス量が多い検体で解析精度が高くなる (ウイルス量が少ない検体の検査結果は解釈が困難になることが多い)。そのため、免疫不全者の COVID-19 に対する病原体検査として実施されるウイルス解析検査では、唾液や鼻腔検体よりも、呼吸器検体で最もウイルス量が多い鼻咽頭拭い液検体が望ましい。ただし、下気道に病変が現局する症例では、採取可能であれば、気管支洗浄液を用いてウイルス解析検査が実施できる場合がある。患者から採取した鼻咽頭拭いは、市販のウイルス輸送用培地に浸漬し、 -80°C の冷凍庫内で保管することが望ましいが、 -80°C の冷凍庫が利用できない場合は、施設内のできる限り低い温度で冷凍保管し、凍結融解を避けることが検査精度の向上に重要である。唾液検体しか採取できない場合は、唾液を密封容器に入れ、同様に -80°C の冷凍庫内で保管する。ただし、唾液検体を用いたウイルス分離試験の陽性割合は、同症例の鼻咽頭拭い液を用いた試験の陽性割合よりも低い。また、免疫不全者の COVID-19 におけるウイルスゲノム解析については、経過中のウイルスゲノム変異を検出するために、発症直後のウイルスゲノムを対照とした比較解析が必要となることが多く、初診時検体を適切に保管しておくことが重要である。初診時のウイルス検出検査に使用した検査の残余がそれぞれのウイルス解析検査に使用できる場合もあるが、抗原検査キットや核酸増幅検査の前処理工程で使用することがあるウイルス抗原/RNA 抽出試薬にはウイルスを不活化する成分が含まれているため、これらの試薬を含む検体はウイルス分離試験に用いることはできず、ウイルスゲノム解析についても影響を受ける場合がある。キットによっては、抽出試薬を含む検体をウイルスゲノム解析に用いることができる場合もあるため、各機関で使用している検査キットについて、各メーカーに問い合わせるなどして、詳細を把握しておくことが有用である。検体 (キットの残余検体含む) と検査の関係を表 3-1 にまとめる。

図 3-1 検体の種類と 各ウイルス解析検査への適正

検体の種類	ウイルス分離試験	ウイルスゲノム解析
鼻咽頭拭い液（ウイルス輸送用培地に浸漬しているもの）	◎	◎
唾液検体	○	○
抗原検査キットの抗原抽出試薬を含む検体	×	検査キットにより異なる
核酸増幅検査の RNA 抽出試薬を含む検体	×	検査キットにより異なる

◎：最も適している，○：検査可能である，×：不適

3. 免疫不全者の COVID-19 に対する抗体検査

抗体検査は、病原体感染により血液中に誘導された病原体に対する抗体の有無を検査するものである。

イムノクロマト法による抗体定性検査キット、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)、CLIA (化学発光酵素免疫測定法; chemiluminescent immunoassay)、ECLIA (電気化学発光免疫測定法; electrochemiluminescence immunoassay)、中和試験などの方法がある¹¹⁾。

抗体定性検査キットは、抗原定性検査キット同様に簡便で迅速（15分程度）に結果が判明することは利点だが、感度・特異度ともに他の方法と比較して低く、製品ごとのばらつきも大きい。ELISA は、市販の製品から各研究室で自家製 (in-house) のアッセイ系までさまざまであり、どの抗原を使用するかなどで感度・特異度が大きく異なる。CLIA や ECLIA は市販の製品が主であり、スループット性が高く、感度・特異度は一般的に高い。CLIA や ECLIA は、大規模な血清疫学調査に活用されており、無症候性感染を含めて過去の感染履歴を評価に有用であり、多くの民間検査機関で検査を実施することが可能である。中和試験は感染性ウイルスを用いて評価するため、SARS-CoV-2 を取扱うことができる BSL-3 実験室が必要となるが、ウイルスを直接中和する抗体を検出することで特異度は高く、抗体の機能的な評価が可能となる点は大きな利点である。

いずれの方法にも共通するが、感染後、ある一定期間経過しないと病原体に対する抗体は産生されないため、急性期（感染早期）の診断には不適であり、また、抗体検査が評価しているのは液性免疫の一部であり、細胞性免疫などを含めた宿主の抗ウイルス免疫能のすべてを評価しているわけではないということにも留意が必要である。

COVID-19 において、上記の方法で検出される抗体としては、抗スパイク (S) タンパク質抗体、抗ヌクレオカプシド (N) タンパク質抗体、祖先株や変異株に対する中和抗体があげられる。

S タンパク質は SARS-CoV-2 ウイルス粒子表面に露出するウイルス糖タンパク質であり、気道上皮細胞表面などに発現しているレセプター (ACE2 など) に結合することでウイルス感染を成立させる因子として機能している。N タンパク質は SARS-CoV-2 ウイルス粒子内部のウイルスゲノムと結合しているタンパク質である。S タンパク質、N タンパク質に結合する抗体が、それぞれ抗 S 抗体、抗 N 抗体として検出される。中和抗体は S タンパク質などのウイルス粒子表面タンパク質に結合することで、細胞表面レセプターなどとウイルスとの結合を阻害し、感染を阻害する活性をもつ抗体をさす。抗 S 抗体には非中和抗体と中和抗体が含まれるため、抗 S 抗体価と中和抗体価は必ずしも一致はしないが、強い正の相関が認められることが知られている。また、現行の抗 S 抗体価測定キットの多くは祖先株の S タンパク質を標的とした抗 S 抗体を検出する。ワクチン接種者やワクチン接種後感染者における祖先株に対する抗 S 抗体価とオミクロン系統の変異株の S タンパク質に対する抗体価は正の相関を示すが、その相関の程度は、ワクチンの種類や回数、ワクチン接種後に感染したウイルス株、感染したタイミングなど、さまざまな要因により変動することが分かっており、祖先株に対する抗 S 抗体価が変異株に対する抗 S 抗体の量を必ずしも反映していない。そのため変異株の抗体価測定には、当該変異株の分離ウ

ウイルス株を用いて中和抗体価を測定する必要がある。市中流行している変異株の感染者において、変異株に対する中和抗体価が誘導されることは、その感染に対して液性免疫が応答していることを示唆している。しかし、免疫不全者の COVID-19 では、中和抗体薬の投与により、患者自身の液性免疫応答を覆い隠す可能性があるため、中和抗体価の検出が、必ずしも宿主免疫の誘導を反映しているわけではない点に注意が必要である。

N タンパク質は中和抗体の標的抗原ではなく、国内で現在までに使用されているワクチン（mRNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン、組換えタンパク質ワクチン）は、いずれもスパイク（S）抗原をコードする配列以外のウイルスゲノム配列を有していないことから、ワクチン接種では抗 N 抗体は誘導されず、抗 N 抗体はウイルス感染のみで誘導される。したがって、非免疫不全者の SARS-CoV-2 感染歴は抗 N 抗体の有無で検出することができる。免疫不全者の COVID-19 においても、抗 N 抗体の陽転化が認められれば、何らかの液性免疫が応答していることを示唆している。ただし、抗 N 抗体陽転化は必ずしも感染防御に有効な免疫の誘導を保証するものではない。また、S タンパク質と比較して N タンパク質は抗体逃避の変異が選択されない傾向にあり、変異株の N タンパク質に対する抗 N 抗体も祖先株の N タンパク質に対する抗 N 抗体検出試薬で測定することができる。

最近、研究レベルでは、高感度な ECLIA 法を用いることにより、血液中ではなく、ウイルス感染部位である気道粘膜中の抗ウイルス抗体の測定の試みが報告されている。その結果、非免疫不全者の COVID-19 において鼻咽頭粘膜中のスパイクタンパク質に対する分泌型 IgA 抗体の誘導により感染性ウイルス排出が制御されている可能性が指摘されている⁵⁾。今後、感染性ウイルス排出期間が長期化する免疫不全者の COVID-19 における鼻咽頭粘膜中の分泌型 IgA 抗体についての検討が進み、長期ウイルス排出に関連する免疫の指標として気道粘膜中の分泌型 IgA 抗体測定の有用性が明らかにされることが期待されている。

【引用文献】

1. 国立感染症研究所, 他. 新型コロナウイルス感染症 病原体検査の指針 第 6 版. 2022.12.26.
2. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf?sequence=1>.
3. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng>.
4. Tanimoto Y, et al. Comparison of RT-PCR, RT-LAMP, and Antigen Quantification Assays for the Detection of SARS-CoV-2. *Jpn. J. Infect. Dis.* 75, 249–253 (2022) .
5. Miyamoto S, Nishiyama T, Ueno A, et al. Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Dec 26;120 (52) :e2314808120. doi: 10.1073/pnas.2314808120.
6. Dinnes J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD013705 (2022) .
7. Brümmer LE, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 18, e1003735 (2021) .
8. Chu VT, et al. Comparison of Home Antigen Testing With RT-PCR and Viral Culture During the Course of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Intern. Med.* 182, 701–709 (2022) .
9. Puhach O, Meyer B & Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat. Rev. Microbiol.* 21, 147–161 (2023) .15.
10. Li Y, et al. SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by type and severity of immunodeficiency. *Sci. Transl. Med.* 16, eadk1599 (2024) .
11. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2516. doi:10.1136/bmj.m2516

固形腫瘍による 免疫不全者のCOVID-19

名古屋市立大学大学院医学研究科 感染症学 伊東直哉

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過）

Summary

- ・ COVID-19 ワクチンと治療の進歩およびウイルスの変異の影響によって、固形腫瘍患者 COVID-19 の予後はパンデミック初期よりも大幅に改善した。
- ・ 固形腫瘍患者 COVID-19 において、肺がん、1年以内の診断、進行期、3カ月以内の細胞傷害性抗がん剤投与は重症化リスク因子である。
- ・ 固形腫瘍患者には、高齢患者が多く、固形腫瘍以外の COVID-19 重症化リスク因子となる併存症を多数もっていることが多い。

がん患者の免疫抑制の程度は、がん種や治療内容、あるいはその両方によって患者ごとに異なる。カナダ・ブリティッシュ・コロンビア州 CDC は、過去6カ月以内に化学療法または3カ月以内に放射線治療を行っている固形腫瘍患者を、中等度免疫不全者と定義している¹⁾。本書では、中等度免疫不全者は、「高度免疫不全者には該当しないが、B細胞、T細胞、抗体産生の機能不全を引き起こす原疾患を有したり、中等度以上の免疫抑制作用のある薬剤療法を受けたりしている者」と定義しているが（「総論I」を参照）、固形腫瘍患者には、がん種や治療内容により中等度から高度免疫不全者に該当する者が含まれる。がん患者は、非がん患者よりも COVID-19 の発症リスクが高く²⁾、さらに重症化リスクも高い³⁻⁶⁾。そのため、がん患者にとって COVID-19 は大きな脅威となり、COVID-19 のパンデミック期においては、がん治療の専門家は、遠隔診療、化学療法の治療強度を落とすこと、発熱性好中球減少症リスクの高い患者で顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）を使用することを推奨していた^{7,8)}。しかしながら、がん患者の COVID-19 についての研究のほとんどは、ワクチン接種や SARS-CoV-2 感染の既往がない患者を登録した研究から得られたものが多い。2024年7月時点では、COVID-19 に対する有効なワクチンと治療が利用可能であり、実際にがん患者、特に固形腫瘍患者の COVID-19 の転帰はパンデミック初期よりも大幅に改善している⁹⁾。ただし、ワクチン未接種もしくは必要な回数を接種していない者の場合、または、悪性腫瘍の種類、進行度、治療内容によっては、非がん患者と異なり、再燃および重症化など典型的な COVID-19 とは異なる非典型的な経過をきたすことがあるため、注意が必要である。さらに、従来株よりも病原性が低いとされるオミクロンの感染においても、固形腫瘍を含むがん患者は、3回以上のワクチン接種を行っていたとしても重症化率が高いことにも注意する必要がある¹⁰⁾。

表4-1に固形腫瘍に関連した重症化リスク因子を示す^{2,11-19)}。なお、造血器悪性腫瘍は重症化リスクの最たるものであり、「各論II．血液疾患による免疫不全者の COVID-19」で解説する。該当するリスク因子がなく、かつ必要な回数のワクチン接種を実施しており、最終ワクチン接種からの期間が6カ月以内であれば²⁰⁾、非がん患者の COVID-19 と同様の臨床経過をきたすことが多いと考えられる。

表 4-1 固形臓器腫瘍患者の重症化リスク因子

リスク因子	参考文献
肺がん	2,11-13
1 年以内に診断されたがん	2,14
進行期のがん, 全身状態不良 (ECOG Performance Status ≥ 2)	15-17
3 カ月以内の細胞障害性抗がん薬 (免疫療法単剤, 内分泌療法, 分子標的薬を含まず)	13,18,19

2. 感染予防戦略

Summary

- ・固形腫瘍患者では、COVID-19 ワクチンの初回およびブースター接種が推奨される。
- ・固形腫瘍患者では、ワクチン効果が低下する可能性があり、ワクチン効果を最大化するために、化学療法開始の少なくとも 2 週間前に COVID-19 ワクチンを接種する。
- ・免疫正常者と比べて COVID-19 ワクチンの副反応に大きな差はない。
- ・COVID-19 流行期において、発熱性好中球減少症をきたす可能性が高い化学療法レジメンでは、G-CSF の一次予防目的の使用が考慮される。

1) 一般的な感染予防戦略

SARS-CoV-2 に対する感染予防の原則は、非免疫不全者と同様である。リスクの高い固形腫瘍患者に対しては積極的な COVID-19 ワクチン接種が推奨される²⁰⁻²³⁾。

2) ワクチンの効果

がん自体およびがん治療に伴って、ワクチン効果の低下が指摘されている。ほとんどの固形腫瘍患者では、ワクチン接種後のセロコンバージョン（抗体が陽性になること）を達成することができるが、がん患者において mRNA ワクチン接種によって誘導されるウイルス抗体価は、健康なワクチン接種者のウイルス抗体価よりも有意に低く²⁴⁾、ワクチン効果の低下が懸念されている。実際にデルタ流行期のがん患者におけるワクチン（BNT162b2（ファイザー／ビオンテック社）、ChAdOx1 nCov19（アストラゼネカ社））の研究では、対象集団での 3～6 カ月後のワクチンの発症予防の有効率が 61% であったのに対して、がんコホートでは 47% に留まり²⁵⁾、がん患者では免疫正常者と比較して、ブレイクスルー感染が多い²⁶⁾。

一方、固形腫瘍患者を含む免疫不全者への mRNA ワクチンによる 2 回目ブースター接種の効果を評価した研究では、ワクチン接種後 30～53 日目において、全感染に対する 2 回目ブースター接種のワクチン効果（vaccine effectiveness；VE）は 22.28%、重症化に対する VE は 56.95%、致命的転帰に対する VE は 62.96% であり、これらの高リスク集団において 2 回目ブースターワクチンは感染と死亡に対するリスクを大幅に減少させた²⁷⁾。また、オミクロン流行期のがん患者における mRNA ワクチンの効果を評価した研究では²⁸⁾、固形腫瘍患者において 3 回接種者はワクチン未接種者および 2 回接種者と比べて入院率が有意に低かった。このように固形腫瘍患者においては、免疫正常者よりもワクチン効果は低下するもののブースター接種は有効である。さらにながん患者においても 2 回のワクチン接種および 1 回のワクチン接種によって COVID-19 後遺症を減らすことが報告されている²⁹⁾。なお、ワクチン接種後も引き続き感染対策を継続することが推奨され、感染の機会を減らすために固形腫瘍患者と同居している家族や介護者への積極的なワクチン接種が推奨される³⁰⁾。

3) ワクチン接種のタイミング

ワクチン接種直前の細胞傷害性抗がん剤の投与は、固形臓器腫瘍患者のワクチン効果を低下させる²⁴⁾。そのため、ワクチン効果を最大化するために、可能であれば、化学療法を開始する少なくとも2週間前までに COVID-19 ワクチンの接種を受けることが推奨される^{31,32)}。

4) ワクチンの副反応

ワクチンの副反応に関して、がん患者に特有の問題は報告されていない³³⁻³⁵⁾。

5) G-CSF の使用

好中球減少のあるがん患者が COVID-19 を発症すると、死亡率が高くなる³⁶⁾。そのため、National Comprehensive Cancer Network (以下、NCCN) では、COVID-19 流行期において、発熱性好中球減少症のリスクが中程度 (10 ~ 20%)、または高い (20%以上) 化学療法レジメンを用いる場合は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与を推奨している³⁷⁾。G-CSF の予防投与により化学療法による好中球減少症を予防することで、発熱性好中球減少症のリスク、救急外来受診や入院のリスクを低下させることが期待されている。なお、好中球減少を伴う COVID-19 患者に対して、G-CSF を使用すると、炎症性サイトカイン増加と肺の炎症を悪化させる可能性があるため使用は推奨されない (後述)。

3. 治療

Summary

- ・固形腫瘍患者の COVID-19 治療に関する推奨は、非免疫不全者と同じである。
- ・ワクチン接種状況および重症化リスク因子を評価して、COVID-19 に対する薬物治療を判断する。
- ・好中球減少を伴う COVID-19 患者に、盲目的に G-CSF を投与すべきではない。
- ・がん治療中に COVID-19 を発症した場合は、原則としてがん治療を中断するべきである。
- ・COVID-19 によりがん治療を中断した患者の治療再開は、がん治療医と相談する。

1) 固形腫瘍患者の COVID-19 に対する抗ウイルス療法

固形腫瘍患者における COVID-19 の治療に関する推奨は、非免疫不全者に対するものと同じである²¹⁾。ただし、推奨される治療法の使用を裏づけるデータのほとんどは、ワクチン未接種であったり、過去の SARS-CoV-2 感染履歴がない患者 (SARS-CoV-2 に対する既存免疫がない者) や、重症化リスクが高い患者を登録した臨床試験から得られたものである。そのため、固形腫瘍患者の COVID-19 の薬物治療は、①ワクチン接種状況、②がん関連および一般の重症化リスク因子、を考慮して判断する。ただし、現実的には固形臓器腫瘍患者の多くは高齢患者 (重症化リスク因子である 50 歳以上、特に 65 歳以上) であり²⁰⁾、多数の特定の併存症を有していることが多いことから、ほとんどの患者が治療対象となることが想定される。

軽症から中等症 I の COVID-19 患者では、ニルマトレルビル / リトナビル (パキロビッド[®]) が第一選択薬となるが⁴⁰⁻⁴²⁾、固形腫瘍患者では、常用薬 (一般薬、腫瘍用薬) が多く、処方時における薬剤相互作用の評価が重要となる。ニルマトレルビル / リトナビルの薬剤相互作用については、多岐にわたるためメーカーが提供する薬物相互作用検索ツール (<https://www.covid19oralrx-hcp.jp/interactions-finder>) や最新の添付文書を確認することが必要である。なお、再燃・再発例の報告の多くは、造血器悪性腫瘍患者が中心であり、固形臓器悪性腫瘍患者での再燃・再発例は相対的に少ないと考えられる⁴¹⁻⁴³⁾。

2) 固形腫瘍患者の COVID-19 に対するその他の薬物治療

好中球減少を伴う COVID-19 患者に対して、G-CSF を使用すると、炎症性サイトカイン増加と肺の炎症を悪化させる可能性がある^{44, 45)}。そのため、NCCN は、細菌または真菌の二次感染がない場合、がん患者の COVID-19 に G-CSF を使用しないことを推奨している⁴⁸⁾。

3) 固形腫瘍患者の COVID-19 に対する抗凝固療法

がん患者の COVID-19 に対する治療的抗凝固療法は、非免疫不全者の COVID-19 患者に対する抗凝固療法と同様に管理する必要がある。ただし、血小板数が 50,000/ μ L 未満のがん患者の COVID-19 では、COVID-19 の治療としての抗凝固療法を受けるべきではない²¹⁾。

4) がん治療の中断と再開

化学療法が予定されている固形腫瘍患者もしくは化学療法中の固形腫瘍患者が、COVID-19 に罹患した場合は、原則がん治療を中断することが望ましい。ただし、がんの進行のために化学療法を継続しなければならない場合、ホルモン療法（抗エストロゲン薬）や一部の非免疫抑制的な分子標的治療薬（BRAF/MEK 阻害剤、VEGF 阻害剤、EGFR 阻害剤など）であれば、治療を継続することができる⁴⁷⁻⁵¹⁾。

COVID-19 によりがん治療を中断した固形腫瘍患者のがん治療の再開は、がん治療医と相談して決定する。

4. 感染管理，二次感染予防対策

Summary

- ・固形腫瘍患者の COVID-19 に対する感染管理の原則は、非免疫不全者と同様である。
- ・固形腫瘍患者の COVID-19 の感染可能期間は、非免疫不全者と同様の可能性がある。

1) 固形腫瘍患者の COVID-19 に対する抗ウイルス療法

固形腫瘍患者の COVID-19 に対する感染管理の原則は、非免疫不全者と同様である。2024 年 5 月現在の日本の指針では³⁸⁾、医療施設内で二次感染予防対策を実施する期間の基準が示されなくなったが、新型インフルエンザ等感染症に指定されていた際の退院基準を参考にし、医療機関ごとに対応を求めるものと記載している。それによれば、症状がある COVID-19 入院患者の隔離は、症状発現から 10 日経過後、さらに症状軽快後 72 時間経過すれば、再検査せずに終了することが推奨されている³⁹⁾。機械換気やその他の治療を受けた患者については、症状発現から 15 日後、症状が消失してから 72 時間後に隔離を終了することができる。また、無症状の COVID-19 入院患者は、検体採取から 7 日後に再検査を行わずに隔離を解除可能である。しかし、免疫不全者に対する明確な記載はなく、感染管理部門とも相談し、必要に応じて核酸増幅検査または抗原定量検査を実施し、その結果を踏まえて判断することとされている。そのため、非免疫不全者に適用されるのと同じ隔離期間が、固形腫瘍患者を含む免疫不全者に適用されている可能性がある。米国 CDC は、積極的ながん治療が行われている固形腫瘍患者を含む“重症または中等度の免疫不全者”に対して、無症状または症状のある患者は、少なくとも 48 時間の間隔で 2 回連続して抗原または核酸増幅検査が陰性であれば隔離を終了することを推奨している⁵²⁾。これらのガイダンスでは感染症専門医に相談することと記載されているが、免疫不全の COVID-19 患者に対する最適な感染管理期間については、現在のところ感染症専門医の間でコンセンサスがない。

2) 免疫不全者における感染性ウイルス排出期間

免疫不全者では長期ウイルス排出することが報告されている^{53,54)}。そもそも、COVID-19 患者の感染可能期間は、変異株、患者の免疫状態、曝露したウイルス量、接触状況、ワクチン接種状況などによっても変化するものと考えられ、患者ごとに正確な感染可能期間を推定することは困難である。現時点では、上気道検体中のウイルス RNA 量とウイルス分離試験成否が感染可能期間を推定するための指標として用いられている。ウイルス RNA 量定量法である定量的 RT-PCR で得られる Ct 値 (Cq 値) とウイルス分離試験の結果には明確な相関関係があり、Ct 値が大きくなる (ウイルス RNA 量が低下する) ほどウイルス分離試験が陰性となりやすくなる⁵⁵⁾。定量的 RT-PCR 法は、検査キットによって得られる Ct 値あたりのウイルス RNA コピー数が異なることから、正確には、定量済みウイルス RNA をキャリブレーターとしてウイルス RNA コピー数を算出する必要があるが、一般的な検査キットでは Ct 値 30 ~ 35 を境界としてウイルス分離陰性となる報告が多く、隔離期間決定の代替指標として Ct 値を用いている医療機関もある⁵⁶⁻⁵⁸⁾。ただし、ウイルス RNA 量が常に感染性ウイルス量の正確な代替指標となるわけではないことから、結果の解釈には注意が必要である。

筆者らは、2022 年 7 月 8 日 ~ 2023 年 1 月 30 日に、がん治療中の造血器悪性腫瘍を有する COVID-19 患者 9 人から採取した 47 検体と、28 人の固形腫瘍を有する COVID-19 患者を含む中等度免疫不全 COVID-19 患者 32 人から採取した 116 検体を用いて、上気道中の感染性ウイルス排出期間を評価した⁵⁹⁾。ウイルス分離試験陽性となった 62 検体のうち、発症 20 日目以降に陽性となった検体は 5 検体 (8.1%) のみであり、すべて高度免疫不全 COVID-19 患者から採取した検体であった。また、中等度免疫不全 COVID-19 患者から採取した検体では発症 10 日目以降にウイルス分離試験陽性となった検体はほとんどなかった。この結果は、固形臓器腫瘍患者の非重症 COVID-19 においては、感染可能期間として、通常の COVID-19 と同様に³⁷⁾、発症日から 10 日間経過し、かつ、症状軽快後 72 時間経過した後は、二次感染リスクは低く、それ以上の感染管理は必要ない可能性を示唆している。

5. 現在の対応と課題

Summary

- ・がん患者の COVID-19 における最適な感染管理期間は不明であるが、固形腫瘍患者の COVID-19 では非免疫不全者の COVID-19 と同様の対応で問題ない可能性がある。

前述の通り、免疫不全の COVID-19 患者に対する最適な感染管理期間については、現在のところ専門家の間でもコンセンサスが得られていない。筆者らは、2023 年の 3 月にがん患者の COVID-19 の隔離期間について、国内 8 施設のがんセンターでアンケート調査を実施した⁶⁰⁾。高度免疫不全は、積極的な治療を受けている造血器悪性腫瘍の患者を含む日本感染症学会の『COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版』⁶¹⁾ のチキサゲビマブ・シルガビマブ (エバシエルド[®]) の投与適応患者と定義した (固形腫瘍患者を含まない)。すべての施設が隔離解除にあたり症状軽快後 3 日経過していることを要件にしていた。高度免疫不全のない無症状から重症の COVID-19 入院患者に対して、検査なしで 10 日以上隔離する施設が 4 施設、20 日以上とする施設が 2 施設あった (表 4-2)。2 施設では、高度免疫不全のない入院患者の隔離を終了する基準として、核酸増幅検査を取り入れていた。高度免疫不全の COVID-19 入院患者に対しては、重症度にかかわらず、7 施設で少なくとも 20 日間の隔離を必要としていた (表 4-3)。さらに、7 施設では、高度免疫不全の入院患者の隔離解除の基準として、核酸増幅検査または抗原定量検査の値を設定していた。また、これらの隔離解除基準に基づいて隔離を解除した後に、すべての施設において院内感染の発生はなかった。この知見は、各施設における最適な感染管理期間を決める際の参考になると考えられる。

表 4-2 日本のがんセンター 8 施設における COVID-19 の隔離基準（高度免疫不全者以外）

	A	B	C	D	E	F	G	H
基準制定日	2022/5	2022/9	2023/1	2022/9	2022/11	2022/11	2022/2	2022/9
無症候	10日	10日	10日	20日	10日	7日	7日	20日 or 10日 +PCR陰性
軽症								
中等症 I						治療完了後		
中等症 II								
重症	20日	20日	20日		20日	15日+Ct 値>35 or 陰性	15日+治 療終了の翌 日（抜管し ている場合	

* 8施設には、愛知県がんセンター，静岡県立静岡がんセンター，大阪国際がんセンター，北海道がんセンター，国立がん研究センター東病院，がん研有明病院，国立がん研究センター中央病院，都立駒込病院が含まれる。

表 4-3 日本のがんセンター 8 施設における COVID-19 の隔離基準（高度免疫不全者）

	A	B	C	D	E	F	G	H	
基準制定日	2022/5	2022/9	2023/1	2022/9	2022/11	2022/11	2022/2	2022/9	
無症候	20日 + ≥24時間 の間隔を あけて2 回連続Ct 値>35 or 陰性	20日 + ≥24時間 の間隔を あけて2 回連続Ct 値上昇 or 陰性	20日 + Ct値>30 or 陰性	20日 + Ct値>35 or 陰性	20日	20日	7日 + 抗原 定量検査 <10 pg/mL	20日 or 10日 +PCR陰性	
軽症							20日 + Ct 値>35 or 陰性		10日 + 抗 原定量検査 <10 pg/mL
中等症 I									20日 + 抗 原定量検査 <10 pg/mL
中等症 II									
重症									

* 8施設には、愛知県がんセンター，静岡県立静岡がんセンター，大阪国際がんセンター，北海道がんセンター，国立がん研究センター東病院，がん研有明病院，国立がん研究センター中央病院，都立駒込病院が含まれる。

【引用文献】

1. BC Centre for Disease Control. PracticeTool2_CEVCriteria.
http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID-treatment/PracticeTool2_CEVCriteria.pdf
Accessed February 8, 2024.
2. Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7 (2) :220-227.
3. Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer* 2021; 127:266.
4. Bertuzzi AF, Ciccarelli M, Marrari A, et al. Impact of active cancer on COVID-19 survival: a matched-analysis on 557 consecutive patients at an academic hospital in lombardy, Italy. *Br J Cancer* 2021; 125:358.
5. Fu C, Stoeckle JH, Masri L, et al. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer* 2021; 127:3466.
6. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol* 2021; 22:1669.
7. Lou E, Beg S, Bergsland E, et al. Modifying practices in GI oncology in the face of COVID-19: Recommendations from expert oncologists on minimizing patient risk. *JCO Oncol Pract.* 2020 Jul;16 (7) :383-388.
8. Vecchione L, Stintzing S, Pentheroudakis G, et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer. *ESMO Open.* 2020 May;5 (Suppl 3) :e000826.
9. OnCovid Study Group; Pinato DJ, Patel M, Scotti L, et al. Time-dependent COVID-19 mortality in patients with cancer: An updated analysis of the OnCovid registry. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1;8 (1) :114-122.
10. Evans RA, Dube S, Lu Y, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Oct 13;35:100747.
11. Várnai C, Palles C, Arnold R, et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5 (2) :e220130.
12. Han X, Hu X, Zhao J, et al. Identification of deaths caused by cancer and COVID-19 in the US during March to December 2020. *JAMA Oncol.* 2022 Nov 1;8 (11) :1696-1698.
13. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21 (7) :904-913.
14. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat Cancer.* 2020 Oct;1 (10) :965-975.
15. Albiges L, Foulon S, Bayle A, et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat Cancer.* 2020 Oct;1 (10) :965-975.
16. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19) : a cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395 (10241) :1907-1918.
17. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21 (7) :893-903.
18. Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, et al. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1;8 (1) :69-78.
19. Bakouny Z, Labaki C, Grover P, et al. Interplay of immunosuppression and immunotherapy among patients with cancer and COVID-19. *JAMA Oncol.* 2023 Jan 1;9 (1) :128-134.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> Accessed February 8, 2024.
21. National Institutes of Health (NIH) . Special considerations in adults and children with cancer. available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/cancer/> Accessed February 8, 2024.
22. American Society of Clinical Oncology (ASCO) . COVID-19 vaccines & patients with cancer. <https://old-prod.asco.org/covid-resources/vaccines-patients-cancer> Accessed February 8, 2024.
23. European Society for Medical Oncology (ESMO) . COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination> Accessed May 14, 2023.
24. Barrière J, Carles M, Audigier-Valette C, et al. Third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine for patients with cancer: Should humoral responses be monitored? A position article. *Eur J Cancer.* 2022 Feb;162:182-193.
25. Lee LYW, Starkey T, Ionescu MC, et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP) : a population-based test-negative case-control study. *Lancet Oncol.* 2022 Jun;23 (6) :748-757.

26. Song Q, Bates B, Shao YR, et al. Risk and outcome of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated patients with cancer: Real-world evidence from the national COVID cohort collaborative. *J Clin Oncol*. 2022 May 1;40 (13) :1414-1427.
27. Kim YY, Choe YJ, Kim J, et al. Effectiveness of second mRNA COVID-19 booster vaccine in immunocompromised persons and long-term care facility residents. *Emerg Infect Dis*. 2022 Nov;28 (11) :2165-2170.
28. Bahremand T, Yao JA, Mill C, et al. COVID-19 hospitalisations in immunocompromised individuals in the Omicron era: a population-based observational study using surveillance data in British Columbia, Canada. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Mar 6;20:100461.
29. Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) -related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol*. 2023 Apr;24 (4) :335-346.
30. Woodfield MC, Pergam SA, Shah PD. Cocooning against COVID-19: The argument for vaccinating caregivers of patients with cancer. *Cancer*. 2021 Aug 15;127 (16) :2861-2863.
31. American Society of Hematology. General principles of COVID-19 vaccines for immunocompromised patients. 2022. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>. Accessed February 8, 2024.
32. American Society of Hematology. ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients: frequently asked questions. 2022. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>. Accessed February 8, 2024.
33. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22 (6) :765-778.
34. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39 (8) :1081-1090.e2.
35. Wanchaijiraboon P, Sainamthip P, Teeyapun N, et al. Safety following COVID-19 booster vaccine with BNT162b2 compared to mRNA-1273 in solid cancer patients previously vaccinated with ChAdOx1 or coronaVac. *Vaccines (Basel)* . 2023 Feb 3;11 (2) :356.
36. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer*. 2020 Aug;135:242-250.
37. Griffiths EA, Alwan LM, Bachiashvili K, et al. Considerations for use of hematopoietic growth factors in patients with cancer related to the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Sep 1:1-4.
38. 厚生労働省 . 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 10.1 版 . <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> Accessed May 28, 2024.
39. The Centers for Disease Control and Prevention. General management of nonhospitalized adults with acute COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults-general-management/> Accessed February 8, 2024.
40. The Centers for Disease Control and Prevention. Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/> Accessed February 8, 2024.
41. Trottier CA, Wong B, Kohli R, et al. Dual antiviral therapy for persistent coronavirus disease 2019 and associated organizing pneumonia in an immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2023 Mar 4;76 (5) :923-925.
42. Baldi F, Dentone C, Mikulska M, et al. Case report: Sotrovimab, remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir combination as salvage treatment option in two immunocompromised patients hospitalized for COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1062450.
43. Blennow O, Vesterbacka J, Tovatt T, et al. Successful combination treatment for persistent SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 14:ciad085.
44. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: Is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol*. 2020 Aug;95 (8) :E210-E213.
45. Mohamed A, Zavoshi S, Mahmood R, et al. The impact of granulocyte colony-stimulating factor administration in a neutropenic cancer patient with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Cureus*. 2023 Feb 24;15 (2) :e35399.
46. NCCN. NCCN hematopoietic growth factors: short-term recommendations specific to issues with COVID-19 (SARS-CoV-2) . 2020. https://www.nccn.org/clinical_glguidelines/pdf/covid19-resources/nccn_hgf_covid-19_19may20.pdf. Accessed February 8, 2024.
47. Leonetti A, Facchinetti F, Zielli T, et al. COVID-19 in lung cancer patients receiving ALK/ROS1 inhibitors. *Eur J Cancer*. 2020 Jun;132:122-124.

48. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31 (10) :1320-1335.
49. Sullivan RJ, Johnson DB, Rini BI, et al. COVID-19 and immune checkpoint inhibitors: Initial considerations. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8 (1) :e000933.
50. Schmidt AL, Tucker MD, Bakouny Z, et al. Association between androgen deprivation therapy and mortality among patients with prostate cancer and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4 (11) :e2134330.
51. Elkrief A, Wu JT, Jani C, et al. Learning through a pandemic: The current state of knowledge on COVID-19 and cancer. *Cancer Discov*. 2022 Feb;12 (2) :303-330.
52. The Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Accessed February 8, 2024.
53. Walsh KA, Spillane S, Comber L, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Dec;81 (6) :847-856.
54. Leitão IC, Calil PT, Galliez RM, et al. Prolonged SARS-CoV-2 positivity in immunocompetent patients: Virus isolation, genomic integrity, and transmission risk. *Microbiol Spectr*. 2021 Dec 22;9 (3) :e0085521.
55. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39 (6) :1059-1061.
56. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581 (7809) :465-469.
57. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71 (10) :2663-2666.
58. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39 (6) :1059-1061.
59. Kohei Kamegai, Noriko Iwamoto, Naoya Itoh, et al. 480. Duration of infectious virus shedding by SARS-CoV-2 Omicron variant among Immunocompromised patients, open forum infectious diseases, volume 10, issue supplement_2, December 2023, ofad500.550, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.550>
60. Itoh N, Akazawa N, Kurai H, et al. A nationwide cross-sectional study using a web-based questionnaire survey of the duration of isolation of COVID-19 inpatients with cancer at Japanese cancer centers. *J Infect Chemother*. 2023 Dec;29 (12) :1185-1188.
61. 日本感染症学会 . COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版 . https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf Accessed February 8, 2024.

血液疾患による 免疫不全者のCOVID-19

虎の門病院臨床感染症科 酒匂崇史, 原口瑞樹, 森島雅世, 荒岡秀樹

虎の門病院血液内科 内田直之

国立国際医療研究センター 国際感染症センター 岩元典子

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過）

Summary

- ・血液疾患は COVID-19 重症化のリスク因子である。
- ・血液疾患患者の COVID-19 では、ウイルス排出が遷延し、一部の患者においては症状の再燃がみられる。
- ・現状、長期ウイルス排出や持続感染についてコンセンサスが得られた定義や臨床現場で利用可能な検査法は存在せず、患者背景や臨床経過から判断せざるをえない。

COVID-19 を発症した血液疾患患者は、致死経過となることが多いと報告されている。2020 年に行われた造血器悪性腫瘍患者 3,377 人を対象としたメタアナリシスによると成人における死亡率は 34% であった¹⁾。その背景として原疾患や、抗がん剤、造血幹細胞移植、その後の免疫抑制薬などによって、SARS-CoV-2 に対する宿主免疫応答が低下するためと考えられている²⁾。実際に血液疾患患者では、COVID-19 発症後の SARS-CoV-2 に対する抗体の陽転化率が低く、SARS-CoV-2 応答性 T 細胞数が少ないことが報告されている^{3,4)}。COVID-19 治療薬やワクチン接種、流行株の病原性の変化といった要因によって、SARS-CoV-2 流行初期と比較し改善はみられるが、依然として血液疾患患者の COVID-19 は入院や死亡のリスクとなっている^{5,6)}。本邦においては日本血液学会が主体となって、血液疾患患者における COVID-19 臨床像を明らかにするために、多施設共同前向き観察研究が実施された。その結果、2021 年 6 月～2022 年 5 月に 367 例が登録され、発症後 60 日時点における overall survival rate は 86.6% であった⁷⁾。

血液疾患患者のうち、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法やキメラ抗原受容体 T 細胞療法を受けている患者をはじめとした高度免疫不全者の一部においては、COVID-19 の治療経過が思わしくなく、肺炎が遷延する、一旦改善した肺炎が再燃する、といった非典型的な経過を辿ることが知られている⁸⁻¹⁵⁾。また、遷延するウイルス排出は、その後の原疾患の治療へ影響を与えることが懸念されている。それと関連し、一部の患者においては SARS-CoV-2 が持続的に体内で増殖し、症状・画像所見といった臨床的な増悪を伴うことから、複数回の治療を要することがある¹⁶⁻¹⁸⁾。このような病態について定義として明確なものはないが、ウイルス学的には、ウイルス RNA 量の指標である定量的 RT-PCR 検査結果の Ct 値が低値（高ウイルス RNA 量）で持続する、あるいは一旦 Ct 値が高値（低ウイルス RNA 量）となる / 核酸増幅検査陰性となるが再び Ct 値が低値（高ウイルス RNA 量）となる、といった現象がみ

られ¹⁹⁾、前者を持続感染 (persistent)、後者を再燃 (relapsed) と区別することもあるが、両者の厳密な区別にはウイルス学的な詳細解析が必要であり、臨床現場で利用可能な検査では鑑別困難である。

一方で、Johns Hopkins 大学のグループからは、持続感染の定義について暫定的な提案がなされており (表 5-1)、参考になる²⁰⁾。

(注: 当該グループの提案する「持続感染」は本書の「用語の説明」に記載の長期ウイルス排出に近似する概念である。他の研究グループが異なる定義で持続感染という用語を用いており、本書では混乱を避けるために表 5-1 の定義のウイルス学的基準に相当する病態を長期ウイルス排出として定義している。ただし、本書の定義としては具体的な日数についてはエビデンスが不足していることから明確には定めていない)。

こういった患者においては、治療終了後も長期に培養可能なウイルスが検出され、一度軽快した肺炎が再燃するなど非典型的な臨床経過をたどる場合もあるため注意が必要である。再燃を繰り返す COVID-19 については、造血器悪性腫瘍患者に限らず、B 細胞除去療法を受けている固形臓器移植患者においても、COVID-19 発症後のウイルス排出期間が長く、数カ月に及ぶこともあることが報告されている²¹⁾。さらに、原発性免疫不全症患者においては、液性免疫の低活性に起因してウイルス排出期間が最大 6 週間と長期化し、発症後の症状が 1～6 カ月続くとされる報告もある²²⁾。原発性免疫不全症のなかでも、X 連鎖無 γ グロブリン血症 (XLA) のような液性免疫不全の患者は、ウイルス排出期間がとくに長いとされている²³⁾。このような患者において長期ウイルス排出によってウイルスが宿主免疫や治療薬に対する抵抗性を獲得することも報告されており、さらなる治療戦略の構築が望まれている^{24,25)}。さらに、T 細胞と腫瘍細胞表面抗原の双方と結合する二重特性抗体などの新規治療薬も COVID-19 重症化や長期ウイルス排出のリスクとなる可能性が懸念されており、今後の知見の集積が望まれる^{26,27)}。

表 5-1 Johns Hopkins 大学のグループによる "Long persisters" の暫定的な定義の提案²⁰⁾

ウイルス学的基準

- ・SARS-CoV-2 PCR 陽性が 21 日以上持続する。

臨床的基準

- ・症状 (発熱, 呼吸困難, 低酸素) がその他の感染症の診断に至らず持続 / 再燃する。
- ・胸部 X 線検査や CT 検査の所見が、その他の感染症の診断に至らず持続 / 再燃する。

宿主基準

- ・背景となる免疫不全:
- ・造血幹細胞移植, キメラ抗原受容体 T 細胞のレシピエント
- ・慢性リンパ性白血病, びまん性大細胞型リンパ腫, その他のリンパ腫, B 細胞腫瘍
- ・固形臓器移植のレシピエント
- ・抗 CD19/20 抗体薬やその他の B/T 細胞に対する標的治療
- ・原発性, 後天性免疫不全

2. 感染予防戦略

Summary

- ・血液疾患患者，特にリンパ系腫瘍や抗 CD20 抗体などの B 細胞除去療法を受けた患者ではワクチン効果が減弱している。
- ・血液疾患患者でもワクチンのブースター接種を受けることで，抗スパイク抗体陽転化や細胞性免疫の誘導がみられることから，必要回数のワクチン接種が望ましい。
- ・発症抑制のために中和抗体薬が用いられることもあるが，変異株によっては有効性が減弱している可能性が考えられるため，市中流行株の状況に合わせた対応が必要である。

1) 一般的な感染予防戦略

SARS-CoV-2 に対する感染予防の原則は，手指衛生，マスクの使用，換気，密の回避，ワクチン接種など非免疫不全者と同様である²⁸⁾。

2) ワクチンの効果

血液疾患患者は，原疾患やその治療の影響によってワクチンの効果が低下している²⁹⁾。mRNA ワクチン接種による抗体応答，細胞性免疫を評価したシステマティックレビュー・メタアナリシスによると血液疾患患者において抗スパイク抗体陽転化率は 2 回目のワクチン接種後で 62～66%であった³⁰⁾。また，リンパ系腫瘍や抗 CD20 抗体などによる B 細胞除去療法はワクチンによる免疫応答を低下させるリスクであり，ワクチン接種によって抗スパイク抗体が十分に誘導されない可能性がある。さらにベネトクラクス，ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬，ルキソリチニブなどの JAK 阻害薬もワクチン接種の効果を減弱させるため注意が必要である^{31,32)}。これは，インフルエンザワクチンなどの接種でもワクチン効果減弱について同様の報告があり COVID-19 ワクチンに限ったことではない³³⁾。そのため，患者背景によって差はあるものの，血液疾患患者はワクチン接種を行っていても COVID-19 を発症した場合の重症化率が高い可能性が示唆されており，より積極的な早期治療が必要と考えられている^{34,35)}。しかし，2 回のワクチン接種では抗体陽転化がみられなかった血液疾患患者においても，ブースター接種によって 44～56% の患者において抗体陽転化がみられたことや，細胞性免疫の誘導がみられたことから，血液疾患患者においてもワクチンのブースター接種が推奨されている^{28,36-38)}。化学療法などの治療とワクチン接種のタイミングについては明確な推奨はされていないものの，American Society of Clinical Oncology はワクチン接種に関するガイドライン内で，治療開始前に可能であればワクチン接種を開始すること，ワクチン効果を弱める治療を受けている患者においては，2 カ月の間隔をあけて追加接種を行うこと，B 細胞除去療法を受けている患者では 6 カ月ワクチン接種を遅らせることが提案はされており，個々の患者ごとに流行状況などを加味してワクチン接種をスケジュールする必要がある³⁹⁾。また，ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) では，患者本人への感染機会を減少させるために，患者本人だけでなく，小児を含む家庭内で患者と接触のある者についてもワクチン接種が推奨されている²⁸⁾。

3) 中和抗体薬の発症抑制目的での投与

SARS-CoV-2 に対する中和抗体薬は，COVID-19 発症抑制のためにも用いられている。カシリビマブ・イムデビマブ (ロナプリーブ®) は，治療薬としてだけでなく，重症化リスク因子をもつ者の SARS-CoV-2 曝露後の発症抑制効果を有する⁴⁰⁾。また，チキサゲビマブ・シルガビマブ (エバシールド®)

は、ワクチン接種では十分な免疫応答が得られない可能性のある者に対する受動免疫として SARS-CoV-2 曝露前の発症抑制効果を有する。投与対象者として日本感染症学会より中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる免疫抑制状態にある者が示されている（表 5-2、本文書では表 5-2 に該当する者は高度免疫不全者と定義している）⁴¹⁾。チキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の曝露前投与を受けた免疫不全者において、COVID-19 の発症を評価した後方視的観察研究では、825 人中 29 人（3.5%）が COVID-19 を発症し、非投与群と比較して少なかった。また、発症者の中で入院、死亡した者は、いずれもチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）投与群で少なかった⁴²⁾。オミクロンの亜系統である BA.5 が流行していた 2022 年末～2023 年初頭にかけて行われた国内におけるチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の曝露前投与を受けた血液疾患患者の COVID-19 発症を解析した研究では、257 人中 18 人（7%）が COVID-19 を発症し、国外からの報告と大きな差はなかった⁴³⁾。また、国内でチキサゲビマブ・シルガビマブ（エバシエルド[®]）の曝露前投与を受けた造血器悪性腫瘍患者における 90 日後の COVID-19 累積発生率は 6.4%⁴⁴⁾、別の報告でも B 細胞リンパ腫患者における投与 100 日後の COVID-19 累積発生率は 7.6% であった⁴⁵⁾。これらの免疫不全患者に対する追加の発症抑制（予防）手段として、中和抗体薬の曝露前投与は有用である。しかし、COVID-19 予防の基本はワクチンによる予防であり、これらいずれの中和抗体薬も現行のワクチンに置き換わるものではないことに留意すべきである。また、流行している変異株によっては、中和抗体薬の有効性が減弱している可能性があることから、国内で流行する変異株の動向を注視しつつ、『新型コロナウイルス感染症 診療の手引き』や『COVID-19 に対する薬物治療の考え方』、米国国立衛生研究所の『COVID-19 Treatment guideline』などを参考に適応を判断していく必要がある。

表 5-2 中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる免疫抑制状態にある者

- ・抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
- ・B 細胞枯渇療法（リツキシマブなど）を受けてから 1 年以内の患者
- ・ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
- ・キメラ抗原受容体 T 細胞レシピエント
- ・慢性移植片対宿主病を患っている、又は別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント
- ・積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者
- ・肺移植レシピエント
- ・固形臓器移植（肺移植以外）を受けてから 1 年以内の患者
- ・急性拒絶反応で T 細胞、又は B 細胞枯渇剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
- ・CD4⁺T リンパ球数が 50 cells/ μ L 未満の未治療の HIV 患者

3. 治療

Summary

- ・血液疾患患者の COVID-19 であっても、COVID-19 治療の原則は、その他の患者と変わらない。
- ・抗 CD20 抗体などの B 細胞除去療法を受けた患者やリンパ系腫瘍患者では、長期ウイルス排出や再燃のリスクが高い。
- ・これら高リスク患者に対する治療戦略は確立されていないが、長期ウイルス排出時や再燃時には、抗ウイルス薬の併用を中心とした多剤併用治療が検討される。

1) 一般的な治療戦略

血液疾患患者に生じた COVID-19 であっても、治療の原則は不変であり、血液疾患患者の COVID-19 特異的な治療法はない。

2) 難治症例に対する治療戦略

2024 年 2 月時点で日本において流行しているオミクロンは、各種中和抗体薬（カシリムマブ／イムデビマブ、ソトロミマブ、チキサゲマブ／シルガビマブ）への感受性が低下していると考えられている。また、これらの中和抗体薬使用の臨床現場での実情（日本ではチキサゲマブ／シルガビマブは発症抑制目的のみ供給）から、抗ウイルス薬と中和抗体薬の 2 剤併用の有効性に焦点をあてた研究の紹介と議論については、この項でとりあげないが、直近、長期ウイルス排出や再燃などの複雑な経過を辿る症例に対する抗ウイルス薬併用療法の知見がいくつか報告されている。現時点で、前向きランダム化比較試験結果の報告はないが、抗ウイルス薬併用療法は、血液疾患患者の COVID-19 などの高リスク群における今後の重要な研究課題と考えられる。

現在の流行株中心の変異株感染による COVID-19 に対する、前向き非ランダム化比較試験の結果はいまだ報告されておらず、「どの集団に対して」「どのタイミングで」「どの併用療法を」「どの治療期間で」実施するのが最も良い併用療法の戦略であるのかについての結論は得られていない。しかし、確立された第一選択の治療法を施行したにもかかわらず、長期ウイルス排出／再燃した血液疾患症例（特に B 細胞除去療法を受けた患者群）に対しては、抗ウイルス薬併用療法や、抗ウイルス薬＋高力価回復期血漿／免疫グロブリン併用といった、抗ウイルス作用を期待する積極的な治療介入を引き続き検討していく必要がある。今後の研究結果を注視し、適宜、併用療法を用いた治療戦略をアップデートしていくことが求められている。また、COVID-19 再燃例に対して、抗ウイルス薬と COVID-19 回復期血漿（CCP）または中和抗体薬の併用療法が成功したいくつかの症例報告や症例シリーズが報告されている^{46,47}。以下に、難治例に対する治療戦略に関する報告（主に抗ウイルス薬の併用に注目して）について詳細を示し、さらに表 5-3 にまとめた。ただし、これらの治療戦略の有用性については、今後さらなる研究による検証が必要である。

a) 併用療法

抗ウイルス薬の併用は、RNA ウィルスによる多くの慢性感染症で成功している。SARS-CoV-2 の場合、*in vitro* のデータでは、ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）とレムデシビル（ベクルリー[®]）の併用による相加活性⁴⁸⁾やモルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）とニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）の併用による相乗／相加活性が示されている^{49,50)}。またアカゲザルモデルでは、モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）とレムデシビル（ベクルリー[®]）の併用療法が単剤療法と比較して有効であった⁵¹⁾。抗ウイルス薬と中和抗体薬の併用は、液性免疫がない場合、ウイルス増殖の阻害だけではウイルスクリアランスが不十分である可能性があるため、その異なる抗ウイルスメカニズムにより、より高い有効性が期待できる^{52,53)}。

① 複数の併用療法レジメンを解析した症例シリーズ

症例シリーズ・1

長期ウイルス排出あるいは再燃した免疫不全患者 22 例（17/18 がオミクロン）の治療経過報告である。19 例が造血器悪性腫瘍患者であり、9 例の造血幹細胞移植患者を含んでいた。22 例中 20 例がニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）＋レムデシビル（ベクルリー[®]）、2 例がモルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）＋レムデシビル（ベクルリー[®]）の投与を受けていた。また、22 例中 18 例でさらに中和抗体薬の追加投与を受けていた。14 日目、30 日目、最終フォローアップ時の奏効率は、それぞれ 75%（評価可能 15/20 例）、73%（16/22 例）、82%（18/22 例）であった。抗ウイルス薬併用に加え、中和抗体薬追加の有用性が示唆されると結論づけている⁵⁴⁾。

症例シリーズ・2

本研究は、多くの他の研究がリアルワールドで治療難治例に対する second line 以降に併用療法を行っているのに対し、いわゆる高リスク患者に対して first line therapy として併用療法を行ったデータを解析していることが特徴である。症例登録された 144 例中 41 例の造血器悪性腫瘍患者を含んでいる。併用の多く（96 例）は、抗ウイルス薬と中和抗体薬（29 例：抗ウイルス薬 2 剤併用、19 例：抗ウイルス薬 2 剤＋中和抗体薬）であり、抗ウイルス薬 2 剤の併用療法の有用性については本研究から結論づけることができない。サブグループ解析結果では、サンプル数が少ないものの、レムデシビル（ベクルリー[®]）＋モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）がウイルス量低下に良い影響がある可能性を示唆している⁵⁵⁾。

② レムデシビル（ベクルリー[®]）＋ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）の併用療法

症例シリーズ・3

B 細胞悪性腫瘍または B 細胞除去療法を受けている成人長期ウイルス排出患者に対し、レムデシビル（ベクルリー[®]）＋ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）併用療法を受けた症例シリーズが報告されている。14 例中 13 例が血液疾患患者であり、併用療法の治療期間の中央値は 10 日間であった。全例で改善し、症状消失までの中央値 6 日、ウイルス消失までの中央値 9 日であった⁵⁶⁾。

症例シリーズ・4

オミクロン期、全体として 15 例の長期ウイルス排出例（うち 10 例が血液疾患患者）の治療経過報告より、同時にニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）＋レムデシビル（ベクルリー[®]）の併用を行った 2 例を抽出し記載する。1 例はニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）10 日＋レムデシビル（ベクルリー[®]）10 日の併用で改善、もう 1 例はニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）20 日＋レムデシビル（ベクルリー[®]）10 日の併用を行い、COVID-19 以外の原因で死亡した⁵⁷⁾。

症例報告・5

慢性リンパ性白血病に対して、ベネトクラクス／オビヌツズマブ使用中の 64 歳男性における COVID-19 と器質化肺炎の再燃にレムデシビル（ベクルリー[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）、併用療法（20 日間）が著効（変異株不明）した⁵⁸⁾。

症例報告・6

濾胞性リンパ腫に対して、オビヌツズマブ／ベンダムスチン療法後の 80 歳男性に対して チキサゲマブ／シルガビマブ、回復期患者血漿、2 度のニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）療法で改善せず、レムデシビル（ベクルリー[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）14 日間併用療法が著効した（変異株は BA.2）⁵⁹⁾。

症例報告・7

B 細胞性急性リンパ性白血病に対して、リツキシマブ＋ hyper-CVAD を受けた 40 代男性では、カシビリマブとイムデビマブおよびソトロビマブで改善せずレムデシビル（ベクルリー[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）による長期抗ウイルス療法の併用により、数カ月にわたる SARS-CoV-2 の検出が消失した⁶⁰⁾。

③ モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）の併用療法**症例報告・8**

濾胞性リンパ腫の 73 歳男性、リツキシマブやベンダムスチンの治療歴があり、ニルマトルビル／リトナビル 5 日間、チキサゲマブ／シルガビマブの投与を受けるも長期ウイルス排出を認めため、モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）10 日間併用療法を行い、肺炎は消失した⁶¹⁾。

④ レムデシビル（ベクルリー[®]）＋ ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）＋ 中和抗体薬**症例報告・9**

非ホジキンリンパ腫の 47 歳男性で、リツキシマブ投与中の COVID-19 再燃例にソトロビマブ、ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）（5 日間）、レムデシビル（ベクルリー[®]）（7 日間）併用療法が著効（変異株：BA.1 の頻度が 80% 以上の時期）した⁶²⁾。

併用療法を行う際の注意点：ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）について

リトナビルの薬物相互作用の可能性が治療期間によって変化する可能性があり、リトナビルによるチトクローム P450（CYP）3A4 阻害が懸念されるにもかかわらず、リトナビルを 10 日間以上使用する場合、誘導特性が臨床的に重要になる可能性があることを考慮すべきである。ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）の長期投与を中止すると、CYP3A4 阻害による薬物相互作用は 2～3 日以内にほぼ消失する⁶³⁾。誘導に起因する薬物相互作用（CYP2C9, CYP2C19, ウリジンニリン酸 - グルクロニル転移酵素など）は、徐々に、かつばらばらに消失する。ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）を長期投与する場合、薬物相互作用に関するガイダンスについて専門家（例えば、HIV に詳しい薬剤師や医師）に相談すべきである。ニルマトルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）の併用薬の薬物相互作用詳細については、医薬品インタビューフォーム⁶⁴⁾ や NIH の Web Page⁶⁵⁾ を参照されたい。

b) 高力価回復者血漿療法

免疫不全者の入院における COVID-19 の治療に高力価回復者血漿療法を使用することについて、賛成または反対のいずれかを推奨するには十分な証拠がない。COVID-19 の治療に対する回復者血漿療法の使用を評価した 3 つの主要な無作為化試験 -RECOVERY, CONCOR-1, REMAP-CAP では、COVID-19 の入院患者における回復者血漿療法の有益性を示すエビデンスはないと報告している。しかし、これらの臨床試験に登録された患者のほとんどは免疫不全者ではなかった⁶⁶⁻⁶⁸⁾。免疫不全者が登録された臨床試験から作成されたサブグループ解析の中には、このような集団における回復者血漿療法の有益性の可能性を示唆するものもあったが⁶⁸⁻⁷⁰⁾、サブグループ解析は慎重に解釈する必要がある。いくつかの症例シリーズ、後方視的症例対照研究、およびメタアナリシスから得られた他の臨床データは、免疫不全患者における回復者血漿療法の有用性を支持するものとして引用されている⁷¹⁾。

c) 高力価免疫グロブリン療法 (hIVIG)

COVID-19 から回復した個体から採取したプール血漿に由来する濃縮抗体製剤は、SARS-CoV-2 高力価免疫グロブリン (hIVIG) として製造することができる。SARS-CoV-2 の hIVIG による治療は、COVID-19 の入院患者を対象とした大規模ランダム化比較試験において、患者の転帰を変えることはなかった⁷²⁾。そのため、成人および小児の急性 COVID-19 の治療に免疫グロブリン静注 (IVIG) を使用しないことが推奨されているが⁷³⁾、COVID-19 の経過中に生じる基礎疾患や合併症の治療に IVIG が適応となる場合の使用を妨げるものではなく、IgG 低下が長引く症例における補充の有用性も報告されている⁷⁴⁾。免疫不全者に限っては、hIVIG により重症免疫不全者における重症 COVID-19 のリスクを低下させる可能性を示唆するランダム化比較試験の報告⁷⁵⁾もあるが、再燃例に対しては症例報告に限られており、濾胞性リンパ腫に対して抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法を受け、COVID-19 が再発した患者において、抗ウイルス療法 (ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド®) およびレムデシビル (ベクルリー®)) と免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の併用が奏効した症例が報告されている⁷⁶⁾。ただし限られた知見であり今後の症例の蓄積が待たれる。

表 5-3 難治症例に対する治療戦略の検討（主に抗ウイルス薬の併用に注目して）

論文	研究方法	症例数	基礎疾患	治療法	転帰
複数の併用療法レジメンを解析した症例シリーズ					
1 文献 54)	症例シリーズ	22	19 症例：造血器悪性腫瘍 9 症例：造血幹細胞移植	18 症例：抗ウイルス薬 2 + 抗体 1 4 症例：抗ウイルス薬 2 (抗ウイルス薬は 20: レムデシビル (ベクルリー [®]) + ニルマトルビル/ リトナビル (パキロビッド [®]) 2 症例：レムデシビル (ベクルリー [®]) + モルヌピラビル (ラゲブ リオ [®])	奏効率は 75% (day14), 73% (day30), 82% (最終) 中和抗体薬を追加 した方が効果的
2 文献 55)	Retrospective Multicenter	144	123 症例：免疫不全 76 症例：固形臓器移植 41 症例：造血器悪性腫瘍 10 症例：同種造血幹細胞 移植	96 症例：抗ウイルス薬 1 + 抗体 1 29 症例：抗ウイルス薬 2 19 症例：抗ウイルス薬 2 + 抗体 1	臨床経過良好 ウイルス排出長期化 防止 85.4% 達成.
レムデシビル (ベクルリー[®]) + ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド[®])					
3 文献 56)	症例シリーズ	14	12 症例：B 細胞性悪性 リンパ腫 1 症例：慢性リンパ球性 白血病 1 症例：多発性硬化症	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®])	軽快
4 文献 57)	症例シリーズ	2 (全体 は 15 例)	悪性リンパ腫	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®])	1 例軽快 1 例は COVID-19 以外の原因で死亡
5 文献 58)	症例報告	1	慢性リンパ球性白血病	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®])	軽快
6 文献 59)	症例報告	1	悪性リンパ腫	レムデシビル (ベクルリー [®]) + ニルマトルビル/リトナビル [®]) (パキロビッド [®])	軽快
7 文献 60)	症例報告	1	急性リンパ球性白血病	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®])	軽快
モルヌピラビル (ラゲブリオ[®]) + ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド[®])					
8 文献 61)	症例報告	1	悪性リンパ腫	モルヌピラビル (ラゲブリオ [®]) + ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®])	軽快
レムデシビル (ベクルリー[®]) + ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド[®]) + 中和抗体薬					
9 文献 62)	症例シリーズ	2	1 症例：悪性リンパ腫 1 症例：好酸球性多発血管炎 性肉芽腫症	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®]) + 抗体 (ソトロビマブ)	軽快
レムデシビル (ベクルリー[®]) + ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド[®]) + 免疫グロブリン					
文献 76)	症例報告	1	悪性リンパ腫	ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®]) + レムデシビル (ベクルリー [®]) + 免疫グロブリン	軽快
その他 (高力価回復者血漿)					
文献 71)	症例シリーズ	6	5 症例：造血器悪性腫瘍 1 症例：分類不能型免疫 不全症	5 症例：ニルマトルビル/リト ナビル (パキロビッド [®]) + 高力価回復者血漿 1 症例： ニルマトルビル/リトナビル (パキロビッド [®])	有効な可能性あり

4. 感染管理，二次感染予防対策

Summary

- ・血液疾患患者（特に造血器悪性腫瘍患者）に関わる医療従事者に対して，病棟内でサージカルマスクやこれと同等以上の性能のマスク着用を強く推奨する。
- ・血液疾患患者（特に造血器悪性腫瘍患者）に関わる医療従事者に対して，エアロゾル発生処置などのハイリスク処置の際には，ゴーグルやフェイスシールドによる目の粘膜防護を推奨する。
- ・流行状況に応じて，造血幹細胞移植患者の移植病棟入室時（特に外来から直接入室する場合）の呼吸器ウイルスに対するスクリーニング検査実施を考慮する。
- ・SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触歴のある造血幹細胞移植患者の移植病棟入室時は，慎重な経過観察の下に，必要に応じてスクリーニング検査の実施や緊急性の有無を考慮しつつ治療の延期を検討する。
- ・COVID-19 罹患後の造血幹細胞移植患者の移植病棟入室の判断には，慎重な経過観察を要し，必要に応じて再検査の実施や治療の延期を検討するべきであるが，治療の緊急性を踏まえ総合的に判断する。

米国 CDC では，血液疾患が関係する中等度以上の免疫不全者として，造血器悪性腫瘍治療中の患者，慢性リンパ性白血病，非ホジキンリンパ腫，多発性骨髄腫，急性白血病などといった治療状況に関わらず，COVID-19 ワクチンへの応答が悪いとされている造血器悪性腫瘍の患者，キメラ抗原受容体 T 細胞療法や造血幹細胞移植後の患者（移植後 2 年以内もしくはその後も免疫抑制薬使用中），プレドニゾロン換算 20mg/ 日以上ステロイド薬を 2 週間以上内服中の患者，B 細胞除去療法などの免疫抑制・免疫調節作用をもつ薬剤の投与を受けている患者をあげている⁷⁷⁾。

こうした患者では，非免疫不全者に比べて長期ウイルス排出のリスクが高いことが指摘されており，B 細胞除去療法を受けていた患者で，約 1 年にわたり何度も COVID-19 の症状が再燃するとともに sgPCR（subgenomic viral RNA に対する定量的 RT-PCR）陽性が持続した症例も報告されている⁷⁸⁾。一方で，検出されたウイルスが感染性を有するのか，感染性を有するとすればどの程度であるかについてはエビデンスがない。さらに，造血器悪性腫瘍患者の COVID-19 においては，罹患後の造血器悪性腫瘍患者に施される免疫抑制療法によるウイルス再活性化の懸念から，厳しい感染管理・二次感染予防対策が実施されてきた。

本項では，2023（令和 5）年 10 月に実施した日本の造血幹細胞移植病棟を有する 16 の施設へのアンケート調査結果を含め，日本や世界各地における感染管理・二次感染予防対策に関する推奨と実際のプラクティスを比較し，日本における血液疾患患者の COVID-19 に対する感染管理・二次感染予防対策の案を提案する。なお，アンケート調査では移植病棟内の対応に限って質問したため，以下では移植病棟内での対応に関して記載したが，同様の感染管理は移植病棟以外の血液病棟においても安全に適用できるものとする。

1) 移植病棟内での医療従事者のマスク着用について

造血器悪性腫瘍患者に関わる病棟が否かにかかわらず，2024 年 2 月現在，日本では医療従事者のマスク着用が厚生労働省や日本環境感染学会から原則推奨されている^{79,80)}。米国 CDC は，2023 年 5 月に公表された暫定指針のなかで，医療従事者に対して，①市中流行期や施設内でのアウトブレイク期間中，②施設内で特にリスクの高い部署内（救急外来など）や患者集団（中等度以上の免疫不全者など）のケアにあたる場合，③市中の流行状況などに応じて地域の公衆衛生当局が推奨する場合，マスク着用を推奨している。さらに，流行レベルが高い地域の施設においては，すべての患者との接触時，あるいは特に感染リスクが高い特定の部署において，医療従事者が一律に N95 マスクを着用することを考

慮してもよいとも述べている⁸¹⁾。ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) は 2022 年 8 月のガイドラインにおいて、造血幹細胞移植やキメラ抗原受容体 T 細胞療法の可能性のある患者のケアに関与する職員には、手指衛生、ソーシャルディスタンス、不必要な旅行や人混みからの回避と共に公共の場におけるマスク着用を推奨しているほか、市中の流行状況に関わらず、造血幹細胞移植や細胞療法を受ける患者のいるエリアでは、一律にマスクの着用を推奨している⁸²⁾。

医療従事者が用いるマスクの種類について、米国 CDC は、N95 以上のフィルター機能の NIOSH 承認レスピレーターやそれに相当する各国で承認されたマスク、ASTM F3502-21 の要件を満たすバリア・フェイス・カバー、あるいは、良くフィットしたフェイスマスクをあげている⁸¹⁾。日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設では、移植病棟に勤務するスタッフには全施設でマスクの着用を求めており、2 施設 (12.5%) では N95 マスクの着用を求めていた。今後も造血器悪性腫瘍患者に関わる医療従事者には、少なくとも病棟内においてはサージカルマスクやこれと同等以上の性能マスクの着用が強く推奨される。

2) 移植病棟内での医療従事者の目の粘膜防護について

日本環境感染学会および米国 CDC は、造血器悪性腫瘍患者に関わる病棟か否かにかかわらず、呼吸器感染症が流行している時期において、マスクを着用できない患者に対応する、もしくはエアロゾルが発生する処置に関わる医療従事者に、ゴーグルやフェイスシールドで目を防護することを推奨している^{80,81)}。日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設では、移植病棟に勤務するスタッフには 7 施設 (43.8%) で常時着用を、7 施設 (43.8%) でエアロゾル発生処置などのハイリスク時に着用を推奨していた。造血器悪性腫瘍患者に関わる医療従事者には、少なくとも病棟内においてエアロゾル発生処置などのハイリスク処置の際にはゴーグルやフェイスシールドで目の粘膜防護が推奨される。

3) 移植病棟入室時の SARS-CoV-2 スクリーニング検査、外来から移植病棟への直接入院について

無症状の患者に対する SARS-CoV-2 スクリーニング検査について、米国 CDC では明確に推奨はしていないものの、COVID-19 の流行期にハイリスク群 (拡散リスク・重症化リスクが高い施設/状況) では、検討して良いと記載している^{81,83)}。ASTCT では、移植前処置やリンパ球減少が見込まれるレジメンの開始前 72 時間以内に、SARS-CoV-2 スクリーニング検査を推奨している⁸²⁾。NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) では、2023 年 9 月のガイドラインにおいて、入院 7 日前または移植前処置のための入院時に患者に対して SARS-CoV-2 を含む呼吸器ウイルスの検査を推奨している⁷⁷⁾。一方、現在のところ、移植病棟に勤務する医療従事者に対する定期スクリーニング検査に関して、日本、欧米の指針には記載がなく、明確な推奨は示されていない。

日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設で、患者の移植病棟入室時スクリーニング検査を実施しているのは、16 施設中 4 施設 (25.0%) で、うち 1 施設 (6.3%) は病棟入室後も定期的なスクリーニング検査が行われていた。一方、移植病棟勤務スタッフへの定期的なスクリーニング検査を実施している施設はなかった。また、現在のところ、外来から造血幹細胞移植病棟への直接の入室について、日本を含め明確な推奨を示したものはない。日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設では、13 施設 (81.3%) が外来から移植病棟へ直接入室していた。欧米での推奨といまだ COVID-19 の流行が繰り返されている状況を鑑みると、日本においても流行状況に応じて造血幹細胞移植患者の移植病棟入室時 (特に外来から直接入室する場合) の SARS-CoV-2 に対するスクリーニング検査実施を考慮することが望ましい。一方、移植病棟に関わる医療従事者の定期スクリーニング検査は一般的ではなく、エビデンスもないため、推奨される状況ではないと考えられる。

4) SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触歴があるレシピエント患者の移植病棟入室について

NICE では 1 週間以内に SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触歴がある患者は、同種造血幹細胞移植の延期を考慮するべきとしている⁸⁴⁾。また、ASTCT では、SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触歴のある造血幹細胞移植および細胞治療候補者は、最終接触日から原則 14 日間治療を延期すべきで、患者の症状発現を注意深く観察したうえで 5～7 日後に核酸増幅検査を実施し、検査が陰性でかつ無症状のままであることが移植開始条件として求められている（ただし、即時移植が必要な患者には、ケースバイケースで、より短い延期期間も可能であると注意書きが添えられている）。さらに、承認されている発症抑制薬がある場合には、その使用が推奨されている⁸⁵⁾。欧米での推奨を参考にすると、SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触歴のある造血幹細胞移植患者の移植病棟入室時は、慎重な経過観察の下に、必要に応じてスクリーニング検査の実施や治療の延期（緊急性の有無を考慮）を検討するべきである。

5) COVID-19 罹患後レシピエント患者の移植病棟入室について

ECIL では、COVID-19 罹患中～罹患直後のウイルス陽性の期間は、上気道に局限するウイルス感染が治療を契機に致死的な下気道感染に進展する危険性を上げ、造血幹細胞移植や細胞療法を延期するべきとしている。さらに、造血器悪性腫瘍では、COVID-19 罹患後にウイルス排出期間が長期化する場合があることが知られているため、SARS-CoV-2 感染後の造血器悪性腫瘍患者および造血幹細胞移植患者は、鼻咽頭ぬぐい液による検査陰性を確認したうえで、血液学的治療の再開や感染管理期間終了を決定するよう推奨している⁸⁶⁾。ASTCT では、無症状でも SARS-CoV-2 核酸増幅検査陽性の患者には、造血幹細胞移植またはキメラ抗原受容体 T 細胞療法を 14 日間延期することを推奨している。しかし、早期治療が必要と判断される場合は、SARS-CoV-2 検査陽性診断の 5～7 日後に再検査を行い、症状がなく検査陰性となれば早期治療が可能とされている。また、有症状の COVID-19 であった場合は、造血幹細胞移植またはキメラ抗原受容体 T 細胞療法の時点で臨床的に COVID-19 から回復し下気道病変を認めず、COVID-19 の診断から少なくとも 14～20 日経過している場合は、移植治療を受けることができる⁸⁷⁾。一方、ASTCT では ECIL と異なり、核酸増幅検査によるウイルス RNA の検出期間は感染性ウイルス排出期間よりも長引く可能性があるため、COVID-19 から十分に回復していると考えられる患者に対しては、ウイルス RNA 陰性であることは造血幹細胞移植／細胞治療前の必須条件ではなく、移植の緊急性とバランスをとる必要があるとされている（自家および同種造血幹細胞移植レシピエントを対象とした大規模な多施設共同研究では、ウイルス RNA クリアランスまでの期間の中央値は 24 日であり、最長で 210 日であった⁸⁷⁾）。

日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設では、COVID-19 罹患後レシピエント患者の移植病棟入室についての対応は定まっていない。罹患後 3 カ月間入室を延期する施設（1 施設、6.3%）、核酸増幅検査や抗原検査などの検査ベースで入室の可否を判断する施設（検査陰性や定量的 RT-PCR 検査の Ct 値 30 以上、抗原定量値 100 pg/mL 以下などの回答があった：5 施設、31.3%）、明確なルールを設定せず患者の症状や流行状況、入院後の経過や CT 上の肺炎所見の有無などを参考にして入室の可否を判断する施設があった。欧米での推奨を参考にすると、COVID-19 罹患後の造血幹細胞移植患者の移植病棟入室の判断には、慎重な経過観察を要し、必要に応じて再検査の実施や治療の延期を検討するべきであるが、治療の緊急性を踏まえ、総合的に判断する必要がある。

6) 血液疾患患者の病棟外への外出、面会について

日本国内外において特段の推奨は明示されていない。日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設でも患者の病棟外への外出、面会についての対応は定まっていない。上記のアンケート調査（2023（令和5）年10月）では、16施設中9施設（56.3%）では原則病棟外への外出は認めていない一方で、7施設（43.8%）では血中好中球数を指標としたり、リハビリテーションなどの必要性に応じて病棟外への外出を認めていた。また、16施設中8施設（50.0%）では、移植病棟での対面の面会は認めない一方で、8施設（50.0%）では面会の時間、人数、回数や面会者の症状・年齢などに基づいた一定のルールを定め、面会を認めていた。病棟外への外出、面会は、市中や施設内の流行状況と、外出や面会の目的、患者個人の病状や予後、その他施設内の動線などの事情に応じて、個別に検討されることが望ましい。対面の面会や外出を許可できないと判断される場合も、通信機器を介した面会を設定する、病室内でリハビリテーションを実施するなど、各施設で可能な範囲内で柔軟な対応を検討する必要がある。

7) 移植病棟医療従事者の COVID-19 罹患後の職場復帰について

米国 CDC では、医療従事者の罹患後復職に関する中間ガイダンス（2022年9月）のなかで、（移植病棟の医療従事者に限らず）次のような基準を設けている⁸⁸⁾。

職員自身が中等度以上の免疫不全者ではなく、COVID-19 軽症～中等症であった場合、①復職前 48 時間以内の検査が陰性、かつ、発症から 7 日経過していること（発症から 5～7 日目の検査が陽性であった場合や、検査をしていない場合は、発症から 10 日経過していること）、②解熱剤を使用せずに最後の発熱から 24 時間が経過していること、③咳、息切れなどの症状が改善していること、以上①～③のすべてを満たす場合、復職可能としている。また、検査ベースの基準として、上記②③に加え、48 時間以上の間隔で実施した呼吸器検体の抗原検査または核酸増幅検査が少なくとも 2 回連続陰性であれば、復職可能としている。一方で、最近の研究では、免疫不全ではない医療従事者が罹患後 5 日目に抗原検査キットを用いた自己検査により陰性を確認し、体調がよければ 6 日目に復職するという対応をとっても、院内感染が疑われる事例は生じなかったという報告もある⁸⁹⁾。ただし、移植病棟のみを対象とした研究ではないことに注意が必要である。上記の日本の造血幹細胞移植病棟を有する施設に対するアンケート調査（2023（令和5）年10月実施）では、休職期間を原則 4 日間とする施設が 2 施設（12.5%）、5 日間とする施設が 2 施設（12.5%）、7 日間とする施設が 5 施設（31.3%）、10 日間とする施設が 7 施設（43.8%）と施設毎に対応が異なっていた。また、1 施設（6.3%）を除き、重症度による休職期間の変更は考慮しないものの、5 施設（31.3%）では状況により復職の際に核酸増幅検査や抗原検査で陰性（もしくはあらかじめ設定した閾値の達成）を確認していた。施設ごとにさまざまな取り組みが実施されているものの、明確な正解があるわけではないことや各施設の人員の状況は異なっていることから、移植病棟医療従事者の COVID-19 罹患後の復職については、状況に合わせて運用する必要がある。

8) 移植病棟内の COVID-19 罹患後の感染管理について

米国 CDC は、中等度以上の免疫不全者は、発症日（無症状の場合は検査陽性日）から 20 日以上、感染性ウイルスを排出する可能性があるため、可能ならば感染症専門医に相談のうえ、検査結果に基づいて感染対策を終了する（test-based strategy）ように推奨している。すなわち、有症状者は、①解熱剤を使用せずに解熱、②症状（咳、息切れなど）の改善、③ 48 時間以上あけて 2 回抗原検査または核酸検査陰性を満たすこと、無症状者は 48 時間以上あけて 2 回抗原検査または核酸検査陰性を満たすことを条件としている⁸¹⁾。

一方、ASTCT では、免疫不全者は COVID-19 罹患後に長期にわたってウイルス排出が持続すること

が知られているため、検査ベースではなく臨床症状に基づいた隔離期間を提唱しており、COVID-19 診断時の検査陽性から 14 ～ 20 日以上経過し、症状が十分に回復していれば隔離を終了して良いとしている。

日本の造血幹細胞移植病棟を有する 16 施設のうち、7 施設では、感染管理期間の基準となる発症後日数を設定している（4 日間：1 施設、7 日間：3 施設、10 日間：2 施設、20 日間：1 施設）。一方で、9 施設（56.3%）では、発症後日数のみでは判断せず、症状・再検査結果などを総合的に感染管理の必要性を判断していた。また、11 施設（69.8%）では検査結果を参考にしており、具体的には定量的 RT-PCR 検査の Ct 値 30 以上（2 施設）、Ct 値 35 以上（1 施設）、抗原定量検査陰性（2 施設）、抗原定量検査 100pg/mL 以下（1 施設）という目安を用いていた。また、感染管理期間解除後にも個室管理を継続している施設が 9 施設（43.8%）あった。COVID-19 罹患歴のある造血幹細胞移植患者は長期にわたってウイルスを排出する可能性があるが、症例によって経過はさまざまであり、また、長期に検査陽性の患者から二次感染を生じるリスクについて、現時点で詳細はわかっていない。発症後の日数、症状、必要に応じて検査結果を参考にしながら、患者の原疾患の病状や施設ごとの事情も加味し、感染管理期間を検討する必要がある。

5. 現在の対応と課題

Summary

- ・血液疾患患者の COVID-19 は一部の患者においてウイルス排出が長期化し、症状などが再燃し得ることがある。こういった患者においては抗ウイルス薬の併用療法が行われることもあるが、リスク患者の同定法や最適な治療戦略は明らかではない。
- ・COVID-19 罹患後の血液疾患患者における適切な感染対策・感染管理期間は定まっておらず、継続的な知見の集積が必要である。

血液疾患患者のうち、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法を受けている患者などの高度免疫不全者の一部においてはウイルス排出が長期化し、肺炎などの症状が遷延・再燃するといった非典型的な経過を辿ることが知られている。抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法やキメラ抗原受容体 T 細胞療法、造血幹細胞移植を受けている患者などが COVID-19 における長期ウイルス排出のリスクとなることは知られているが、一方でこういった非典型的な経過を辿る患者はあくまでも一部であり、コンセンサスの得られた名称や定義も存在していない。さらに、抗ウイルス薬の併用や回復者血漿が治療に用いられることがあるが、多くは症例報告や症例シリーズによる報告であり、こういった特殊な患者集団を対象とした臨床試験による治療効果の評価が行われているわけではない。また、COVID-19 罹患後の血液疾患患者における感染対策・感染管理期間は暫定的なものであり、明確なエビデンスが存在しない領域も多い。今後、特別な治療介入を必要とする患者群の同定や適切な治療戦略、効果的な感染管理・二次感染予防対策を構築するために継続した知見の集積が望まれる。

【引用文献】

1. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136 (25) :2881-92.
2. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood*. 2022;140 (3) :236-52.
3. Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, et al. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer J*. 2021;11 (9) :151.
4. Bilich T, Roerden M, Maringer Y, Nelde A, Heitmann JS, Dubbelaar ML, et al. Preexisting and post-COVID-19 immune responses to SARS-CoV-2 in patients with cancer. *Cancer Discov*. 2021;11 (8) :1982-95.
5. Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Blennow O, Gomes da Silva M, Glenthøj A, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood*. 2022;140 (26) :2773-87.
6. Martinez-Lopez J, de la Cruz J, Gil-Manso R, Yuste VJ, Aspa-Cilleruelo JM, Escobar CE, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic malignancies in the era of COVID-19 vaccination and the Omicron variant. *Cancers (Basel)* . 2024;16 (2) .
7. Minakata D, Uchida T, Nakano Aya, et al. Characteristics and prognosis of patients with COVID-19 and hematological diseases in Japan: a cross-sectional study. *Int J Hematol*. 2024; 119 (2) :183-195.
8. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell*. 2020;183 (7) :1901-12 e9.
9. Aydililo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med*. 2020;383 (26) :2586-8.
10. Lee CY, Shah MK, Hoyos D, Solovyov A, Douglas M, Taur Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection in patients with lymphoid malignancies. *Cancer Discov*. 2022;12 (1) :62-73.
11. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthel DM, Bachman MA, et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis*. 2021;223(1):23-7.
12. Spanjaart AM, Ljungman P, de La Camara R, Tridello G, Ortiz-Maldonado V, Urbano-Ispizua A, et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021;35 (12) :3585-8.
13. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *The New England journal of medicine*. 2020;383 (23) :2291-3.
14. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020;38(5):661-71.e2.
15. Belkin A, Leibowitz A, Shargian L, Yahav D. The unique presentation of SARS-CoV-2 infection in patients with B-cell depletion: definition of 'persistent inflammatory sero-negative COVID'. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023;29 (1) :1-3.
16. Dulery R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96 (8) :934-44.
17. Sepulcri C, Dentone C, Mikulska M, Bruzzone B, Lai A, Fenoglio D, et al. The Longest prsistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient-A case study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8 (11) :ofab217.
18. Calderon-Parra J, Munez-Rubio E, Fernandez-Cruz A, Garcia-Sanchez MC, Maderuelo-Gonzalez E, Lopez-Dosil M, et al. Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis*. 2022;74 (10) :1786-94.
19. Raglow Z, Surie D, Chappell JD, Zhu Y, Martin ET, Kwon JH, Frosch AE, Mohamed A, Gilbert J, Bendall EE, Bahr A, Halasa N, Talbot HK, Grijalva CG, Baughman A, Womack KN, Johnson C, Swan SA, Koumans E, McMorrow ML, Harcourt JL, Atherton LJ, Burroughs A, Thornburg NJ, Self WH, Luring AS. Investigating respiratory viruses in the acutely ill (IVY) Network. SARS-CoV-2 shedding and evolution in patients who were immunocompromised during the omicron period: a multicentre, prospective analysis. *Lancet Microbe*. 2024 Jan 23:S2666-5247 (23) 00336-1. doi: 10.1016/S2666-5247 (23) 00336-1. Online ahead of print. PMID: 38286131

20. Dioverti V, Salto-Alejandre S, Haidar G. Immunocompromised Patients with Protracted COVID-19: a Review of “Long Persisters”. *Curr Transplant Rep.* 2022;9 (4) :209-18.
21. Kang SW, Kim JW, Kim JY, Lim SY, Jang CY, Chang E, et al. Characteristics and risk factors of prolonged viable virus shedding in immunocompromised patients with COVID-19: a prospective cohort study. *The Journal of infection.* 2023;86 (4) :412-4.
22. Tangye SG. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2023;151 (4) :818-31.
23. Drzymalla E, Green RF, Knuth M, Houry MJ, Dotson WD, Gundlapalli A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol.* 2022;243:109097.
24. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, Ferreira I, Gayed S, Jahun A, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature.* 2021;592 (7853) :277-82.
25. Gandhi S, Klein J, Robertson AJ, Pena-Hernandez MA, Lin MJ, Roychoudhury P, et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat Commun.* 2022;13 (1) :1547.
26. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv.* 2023; 7 (13) :3069-3074.
27. Nachar VR, Perissinotti AJ, Marini BL, et al. COVID-19 infection outcomes in patients receiving CD20 targeting T-cell engaging bispecific antibodies for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2023; 102 (9) :2635-2637.
28. Cesaro S, Mikulska M, Hirsch HH, Styczynski J, Meylan S, Cordonnier C, et al. Update of recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies, haematopoietic cell transplantation and CAR T therapy, from the 2022 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9) . *Leukemia.* 2023;37 (9) :1933-8.
29. Mittelman M, Magen O, Barda N, Dagan N, Oster HS, Leader A, et al. Effectiveness of the BNT162b2mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood.* 2022;139 (10) :1439-51.
30. Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, Spelman T, Lazarakis S, Slavin MA, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022;6 (7) :2014-34.
31. Maneikis K, Sablauskas K, Ringeleviciute U, Vaitekenaite V, Cekauskienė R, Kryzauskaite L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8 (8) :e583-e92.
32. Cook LB, O'Dell G, Vourvou E, Palanicawandar R, Marks S, Milojkovic D, et al. Third primary SARS-CoV-2 mRNA vaccines enhance antibody responses in most patients with haematological malignancies. *Nat Commun.* 2022;13 (1) :6922.
33. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordoy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood.* 2011;118 (26) :6769-71.
34. Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Lopez-Garcia A, Lamure S, Itri F, et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDEHA. *Blood.* 2022;139 (10) :1588-92.
35. Pinana JL, Vazquez L, Calabuig M, Lopez-Corral L, Martin-Martin G, Villalon L, et al. One-year breakthrough SARS-CoV-2 infection and correlates of protection in fully vaccinated hematological patients. *Blood Cancer J.* 2023;13 (1) :8.
36. Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST, Forest SK, Pradhan K, Gonzalez-Lugo JD, et al. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2022;40 (1) :3-5.
37. Nishikubo M, Shimomura Y, Yamamoto R, Yoshioka S, Maruoka H, Nasu S, et al. Humoral and cellular responses after COVID-19 booster vaccination in patients recently treated with anti-CD20 antibodies. *Blood Cancer J.* 2023;13 (1) :17.
38. Ikeda D, Terao T, Fukumoto A, et al. Antibody status following booster vaccination against SARS-CoV-2 virus in patients with haematologic malignancies. *Br J Haematol.* 2023;200 (5) :568-572.
39. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42 (14) :1699-1721.
40. 診療の手引き編集委員会 . 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 10.1 版 . 2024.
41. 治療薬タスクフォース - C-. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版 . 2023.
42. Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, Rosen K, Hemo B, Kantor A, et al. Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2023;76 (3) :e126-e32.

43. Haraguchi M, Yamamoto H, Watanabe O, Sakoh T, Ishida K, Ogura S, et al. Incidence of breakthrough COVID-19 in patients with hematological disorders who received pre-exposure prophylaxis with tixagevimab-cilgavimab: a retrospective study in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58 (9) :1051-3.
44. Kawashima I, Hyuga H, Nakadate A, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) during the Omicron BA.5 wave at a single institution in Japan. *Int J Hematol.* 2023;118 (6) :731-736.
45. Tatetsu H, Higuchi Y, Shichijo T, et al. Prophylactic effect of tixagevimab-cilgavimab on COVID-19 infection and death in Japanese patients with B cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2023;118 (2) :303-305.
46. Magyari F, Pinczés LI, Páyer E, Farkas K, Ujfalusi S, Diószegi Á, et al. Early administration of remdesivir plus convalescent plasma therapy is effective to treat COVID-19 pneumonia in B-cell depleted patients with hematological malignancies. *Annals of hematology.* 2022;101 (10) :2337-45.
47. Dioverti MV, Gaston DC, Morris CP, Huff CA, Jain T, Jones R, et al. Combination therapy with casirivimab/imdevimab and remdesivir for protracted SARS-CoV-2 infection in B-cell-depleted patients. *Open forum infectious diseases.* 2022;9 (6) :ofac064.
48. Schultz DC, Johnson RM, Ayyanathan K, Miller J, Whig K, Kamalia B, et al. Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV-2. *Nature.* 2022;604 (7904) :134-40.
49. Gidari A, Sabbatini S, Schiaroli E, Bastianelli S, Pierucci S, Busti C, et al. The combination of molnupiravir with nirmatrelvir or GC376 has a synergic role in the Inhibition of SARS-CoV-2 replication in vitro. *Microorganisms.* 2022;10 (7) .
50. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022;32 (3) :322-4.
51. Rosenke K, Lewis MC, Feldmann F, Bohrnsen E, Schwarz B, Okumura A, et al. Combined molnupiravir-nirmatrelvir treatment improves the inhibitory effect on SARS-CoV-2 in macaques. *JCI Insight.* 2023;8 (4) .
52. Buckland MS, Galloway JB, Fhogartaigh CN, Meredith L, Provine NM, Bloor S, et al. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nature communications.* 2020;11 (1) :6385.
53. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, Kühn J, Wilms C, Wiewrodt R, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *British journal of haematology.* 2020;190 (2) :185-8.
54. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, Magne F, Balletto E, Baldi F, Labate L, Russo C, Mirabella M, Magnasco L, Di Grazia C, Ghiggi C, Raiola AM, Giacobbe DR, Vena A, Beltramini S, Bruzzone B, Lemoli RM, Angelucci E, Bassetti M. Triple combination therapy with 2 antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2023 Jul 26;77 (2) :280-286. doi: 10.1093/cid/ciad181. PMID: 36976301
55. Orth HM, Flasshove C, Berger M, Hattenhauer T, Biederbick KD, Mispelbaum R, Klein U, Stemler J, Fisahn M, Doleschall AD, Baermann BN, Koenigshausen E, Tselikmann O, Killer A, de Angelis C, Gliga S, Stegbauer J, Spuck N, Silling G, Rockstroh JK, Strassburg CP, Brossart P, Panse JP, Jensen BO, Luedde T, Boesecke C, Heine A, Cornely OA, Monin MB. Early combination therapy of COVID-19 in high-risk patients. *Infection.* 2023 Nov 29. doi: 10.1007/s15010-023-02125-5. Online ahead of print. PMID: 38017344
56. Pasquini Z, Toschi A, Casadei B, Pellegrini C, D'Abramo A, Vita S, Beccacece A, Bussini L, Chionsini MC, Dentale N, Cantiani A, Lazzarotto T, Bartoletti M, Nicastrì E, Zinzani P, Giannella M, Viale P. Dual combined antiviral treatment with remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir in patients with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection. *Hematol Oncol.* 2023 Dec;41 (5) :904-911. doi: 10.1002/hon.3206. PMID: 37452579
57. Longo BM, Venuti F, Gaviraghi A, Lupia T, Ranzani FA, Pepe A, Ponzetta L, Vita D, Alice T, Gregorc V, Frascione PMM, De Rosa FG, Calcagno A, Bonora S. Sequential or combination treatments as rescue therapies in immunocompromised patients with persistent SARS-CoV-2 infection in the Omicron Era: A case series. *antibiotics (Basel)* . 2023 Sep 19;12 (9) :1460. doi: 10.3390/antibiotics12091460. PMID: 37760757
58. Trottier CA, Wong B, Kohli R, Boomsma C, Magro F, Kher S, Anderlind C, Golan Y. Dual antiviral therapy for persistent Coronavirus disease 2019 and Associated organizing pneumonia in an immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2023 Mar 4;76 (5) :923-925. doi: 10.1093/cid/ciac847. PMID: 36281907
59. Blennow O, Vesterbacka J, Tovatt T, Nowak P. Successful combination treatment for persistent severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2023;76 (10) :1864-5.

60. Ford ES, Simmons W, Karmarkar EN, Yoke LH, Braimah AB, Orozco JJ, Ghiuzeli CM, Barnhill S, Sack CL, Benditt JO, Roychoudhury P, Greninger AL, Shapiro AE, Hammond JL, Rusnak JM, Dolsten M, Boeckh M, Liu C, Cheng GS, Corey L. Successful treatment of prolonged, severe Coronavirus disease 2019 lower respiratory tract disease in a B cell acute lymphoblastic leukemia patient with an extended course of remdesivir and Nirmatrelvir/Ritonavir. *Clin Infect Dis.* 2023 Mar 4;76 (5) :926-929. doi: 10.1093/cid/ciac868. PMID: 36326680
61. Marangoni D, Antonello RM, Coppi M, Palazzo M, Nassi L, Strega N, Povolo L, Malentacchi F, Zammarchi L, Rossolini GM, Vannucchi AM, Bartoloni A, Spinicci M. Combination regimen of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for the treatment of persistent SARS-CoV-2 infection: A case report and a scoping review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2023 Aug;133:53-56. doi: 10.1016/j.ijid.2023.04.412. PMID: 37150351
62. Baldi F, Dentone C, Mikulska M, Fenoglio D, Mirabella M, Magnè F, Portunato F, Altosole T, Sepulcri C, Giacobbe DR, Uras C, Scavone G, Taramasso L, Orsi A, Cittadini G, Filaci G, Bassetti M. Case report: Sotrovimab, remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir combination as salvage treatment option in two immunocompromised patients hospitalized for COVID-19. *Front Med (Lausanne)* . 2023 Jan 9;9:1062450. doi: 10.3389/fmed.2022.1062450. eCollection 2022. PMID: 36698815
63. Stader F, Khoo S, Stoeckle M, Back D, Hirsch HH, Battegay M, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2020;75(10):3084-6.
64. 医薬品インタビューフォーム (パキロビット) [updated Oct 2023. Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/62501B5>.
65. Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications [updated November 2, 2023. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>.
66. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397 (10289) :2049-59.
67. Bégin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med.* 2021;27 (11) :2012-24.
68. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, et al. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *Jama.* 2021;326 (17) :1690-702.
69. Denkinger CM, Janssen M, Schäkel U, Gall J, Leo A, Stelmach P, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Nat Cancer.* 2023;4 (1) :96-107.
70. Lacombe K, Hueso T, Porcher R, Mekinian A, Chiarabini T, Georgin-Lavialle S, et al. Use of covid-19 convalescent plasma to treat patients admitted to hospital for covid-19 with or without underlying immunodeficiency: open label, randomised clinical trial. *BMJ Med.* 2023;2: e000427. doi:10.1136/bmjmed-2022-000427
71. Huygens S, Gharbharan A, Serroukh Y, Snoek B, Franken B, Oude Munnink BB, Van Hagen PM, Bogers S, Geurtsvankessel CH, Rijnders BJA. High-titer convalescent plasma plus nirmatrelvir/ritonavir treatment for non-resolving COVID-19 in six immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Jul 5;78(7):1644-1648. PMID: 37248664
72. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC) : a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. *Lancet.* 2022;399 (10324) :530-40.
73. Intravenous Immunoglobulin [updated December 20, 2023. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/miscellaneous-drugs/intravenous-immunoglobulin/>.
74. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol.* 2018;191:110-5.
75. Huygens S, Hofsink Q, Nijhof IS, Goorhuis A, Kater AP, te Boekhorst PAW, et al. Hyperimmune globulin for severely immunocompromised patients hospitalized with Coronavirus disease 2019: A randomized, controlled trial. *The Journal of infectious diseases.* 2022;227 (2) :206-10.
76. Maruki T, Nomoto H, Iwamoto N, Yamamoto K, Kurokawa M, Iwatsuki-Horimoto K, Yamayoshi S, Suzuki Y, Kawaoka Y, Ohmagari N. Successful management of persistent COVID-19 using combination antiviral therapy (nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir) and intravenous immunoglobulin transfusion in an immunocompromised host who had received CD20 depleting therapy for follicular lymphoma. *J Infect Chemother.* 2024 Jan 17:S1341-321X (24) 00012-6. doi: 10.1016/j.jiac.2024.01.008.
77. Clinical Guidance for COVID-19 Vaccination [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>
78. Nussenblatt V, Roder AE, Das S, de Wit E, Youn J-H, Banakis S, et al. Yearlong COVID-19 infection reveals within-host evolution of SARS-CoV-2 in a patient with B-Cell depletion. *J Infect Dis.* 2022 Apr 1;225 (7) :1118-23.

79. マスクの着用について [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kansentaisaku_00001.html
80. 医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 5 版 [Internet]. Available from: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide5.pdf
81. CDC. Infection Control Guidance: SARS-CoV-2 [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2024 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/infection-control/index.html>
82. Dioverti V, Boghdadly ZE, Shahid Z, Waghmare A, Abidi MZ, Pergam S, et al. Revised guidelines for Coronavirus disease 19 management in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy recipients (August 2022) . *Transplant Cell Ther.* 2022 Dec;28 (12) :810–21.
83. CDC. Overview of Testing for SARS-CoV-2 [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2024 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/testing/index.html>
84. Overview | COVID-19 rapid guideline: haematopoietic stem cell transplantation | Guidance | NICE. [cited 2024 Feb 12]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG164>
85. 日本移植学会 COVID19 の治療及び曝露前の発症抑制（予防）を適応とする中和抗体薬チキサゲビマブ / シルガビマブ（エバシエルド®）についてのお知らせ https://www.asas.or.jp/jst/news/2022/20221021_2.php
86. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9) . *Leukemia.* 2022 Jun;36 (6) :1467–80.
87. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA, Apperley J, Berceanu A, Bofarull RM, Calbacho M, Ciceri F, Lopez-Corral L, Crippa C, Fox ML, Grassi A, Jimenez MJ, Demir SK, Kwon M, Llamas CV, Lorenzo JLL, Mielke S, Orchard K, Porrás RP, Vallisa D, Xhaard A, Knelange NS, Cedillo A, Kröger N, Piñana JL, Styczynski J. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021 Oct;35 (10) :2885–2894.
88. CDC. Interim Guidance for managing healthcare personnel with SARS-CoV-2 infection or exposure to SARS-CoV-2 [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2023 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html>
89. Wagester S, Smith P, Lutz CT, Chung A, Tanis MD, O’Hare C, et al. COVID-19 contagious health care personnel 5-day early return-to-work program. *Am J Infect Control.* 2023 Jul;51 (7) :746–50.

その他の原因による 免疫不全者のCOVID-19

国立国際医療研究センター 国際感染症センター 岩元典子, 石金正裕

1. 臨床経過（免疫不全に至る過程と感染後の典型的な臨床経過）

Summary

- ・ リウマチ性疾患，固形臓器移植，HIV など，さまざまな免疫不全者において，COVID-19 による入院または死亡のリスクが高いことが判明している。
- ・ 重症化リスクが高い免疫抑制薬や重症化と関連があるとされている免疫抑制薬がある。
- ・ COVID-19 ワクチンと治療の進歩によって，一部のその他の免疫不全者の予後はパンデミック初期よりも改善した。

COVID-19 診療において免疫不全者としての対応を考慮すべき患者には，前述の項で述べられた固形腫瘍患者および血液疾患患者の他に，免疫抑制療法による治療を受けている患者，原発性免疫不全症，進行性または未治療の HIV 陽性者などがある¹⁾。前項で述べられた固形腫瘍患者および血液疾患患者以外をその他の免疫不全者とし，本項では主に遭遇する機会の多い免疫抑制療法による治療を受けている疾患群を原疾患として有する COVID-19 患者を対象とする。

免疫不全者の COVID-19 と非免疫不全者の COVID-19 の典型的な臨床経過に大きな違いはないが，リウマチ性疾患，固形臓器移植，HIV，慢性腎臓病などさまざまな免疫不全者では，COVID-19 による入院または死亡のリスクが高いことが明らかになっている²⁻⁶⁾。日本の COVID-19 REGISTRY JAPAN (COVIREGI-JP) に登録された COVID-19 による入院症例の解析でも同様の解析結果が報告されている⁷⁾。さらに，免疫不全の中には従来の危険因子以上に重症化リスクを高める因子が存在することも報告されている。例えば，I 型 IFN（ウイルス感染に対する防御免疫反応に重要なタンパク質）に対する自己抗体をもつ患者は，重症 COVID-19 のリスクが高く⁸⁾，同様に，T 細胞除去剤や T 細胞抑制剤（抗胸腺細胞グロブリン，カルシニューリン阻害剤，ミコフェノール酸モフェチル，Belatacept など），B 細胞除去剤（リツキシマブ，Ocrelizumab，オビヌツズマブなど）などの薬剤は重症化しやすいことが知られている^{9,10)}。2024 年 2 月時点では，COVID-19 に対する有効なワクチンと治療薬が利用可能であり，原発性免疫不全者や二次性免疫不全者の COVID-19 の転帰はパンデミック初期よりも改善している¹¹⁾。一方，重症化リスクの高い患者では，COVID-19 診断時は軽症と判断されても発症後数日から 2 週目までに COVID-19 の病状が進行することがあることや¹²⁾，免疫不全者の COVID-19 では，COVID-19 の症状が長引き，抗ウイルス療法を受けているにもかかわらず，長期ウイルス排出することがあるなど非典型的な経過を辿ることもあり，免疫不全者の COVID-19 の診療に際しては，現在もなお，注意が必要である¹³⁾。

2. 感染予防戦略

Summary

- ・その他の免疫不全者では、COVID-19 ワクチンおよびブースター接種が推奨される。
- ・COVID-19 ワクチンは、免疫抑制療法を開始または再開する少なくとも 2 週間前に接種すべきである。
- ・非免疫不全者と比べて、COVID-19 ワクチンの副反応に大きな差はない。
- ・免疫不全者と同居している家族や介護者への積極的なワクチン接種が推奨される。

1) 一般的な感染予防戦略

COVID-19 患者に対する感染予防の原則は、非免疫不全者と同様である。重症化リスクの高いその他の免疫不全者に対しては積極的な COVID-19 のワクチン接種が推奨される¹⁴⁾。

2) ワクチンの効果

免疫抑制療法の種類や原疾患によって、ワクチン効果の低下が指摘されている。ステロイドやアバタセプトによる治療を受けている患者では中和抗体価が早期に（14～42日）減弱していき、その後の中和抗体価も低いこと、TNF- α 阻害薬を使用している患者では中和抗体価の最大値は非免疫不全者と変わらないものの、その後の長期的（100～200日）な中和抗体価が減弱することが明らかになった¹⁵⁾。MELODY 試験では、COVID-19 ワクチンを少なくとも 3 回接種した免疫不全者の大規模コホートの約 80% において抗 S 抗体が検出可能であったことが報告されている¹⁶⁾。免疫不全者ではワクチン効果が免疫正常者よりも劣るもののブースター接種は有効である。一方、自己免疫疾患患者の検討では、B 細胞除去療法を受けている患者では有意な抗体応答が検出されず^{17,18)}、ワクチン接種前の B 細胞の回復状況がワクチン効果に強く影響することが示唆されている¹⁷⁾。

原疾患別にみると、固形臓器移植後の患者コホートでは COVID-19 ワクチン 1, 2 回目の接種後に抗体価上昇を認めなかった患者が 46% にのぼり¹⁹⁾、原発性または二次性抗体産生不全症患者におけるワクチン接種後の抗体価を調査した COV-AD 試験では、3 回接種により抗体価の上昇が認められるものの非免疫不全者の対照群と比較すると抗体価は低かった²⁰⁾。また、HIV 患者におけるワクチン効果は、患者の CD4⁺T リンパ球に依存し、CD4⁺T リンパ球が低値の患者で、ワクチン接種後の抗体応答が有意に低い^{21,22)}。さらに、慢性腎臓病患者や透析患者でもワクチン接種後の抗体応答が低下することが報告されている²³⁾。免疫不全者において 3 回目以降のワクチン追加接種の有効性が示される一方で、抗体応答は低下しており^{24,25)}、中和抗体薬の補完的な使用など、ワクチンに加えた新たな感染予防策を検討していく必要がある。

さらに、ワクチン接種後も引き続き一般的な感染対策を継続することが推奨され、免疫不全者と同居している家族や介護者への積極的なワクチン接種も推奨されている²⁶⁾。

3) ワクチン接種のタイミング

COVID-19 ワクチン接種のタイミングは、可能であれば、免疫抑制療法の開始または再開する少なくとも 2 週間前の接種とすることが推奨される¹⁾。患者の現在の免疫抑制療法や予定されている免疫抑制療法、原疾患の状態やワクチン接種に対する反応性に基づいて、接種のタイミングを決定するべきである。英国リウマチ学会はワクチン接種中の免疫抑制薬レジメンの一時中止についてガイダンスを示

している²⁷⁾。現在の米国 CDC のガイダンスでは、中等度または高度の免疫不全者に対してもワクチン追加接種を認めている²⁸⁾。免疫不全者における反復接種の最適なタイミングに関するデータは不足しており、最終接種から少なくとも 2 カ月以上の間隔をあけることが推奨される。患者の現在または予想される免疫抑制療法の程度、年齢、原疾患、前回のワクチン接種からの期間などを考慮する必要がある¹⁾。

4) ワクチン接種の副反応

ワクチン接種の副反応に関しては、免疫抑制療法中の患者も非免疫不全者と同等であった²⁹⁾。

3. 治療

Summary

- ・その他の原因による免疫不全者の COVID-19 治療に関する推奨は、非免疫不全者に推奨される用法用量での抗ウイルス薬による速やかな治療を推奨している。
- ・ウイルス排出が遷延または再燃患者に対する最適な治療法は不明である。
- ・COVID-19 患者の免疫反応を改善するために、可能であれば免疫抑制薬の投与量を調整したり、特定の免疫抑制薬で代用することを検討すべきである。

1) その他の原因による免疫不全者の薬物治療

その他の原因による免疫不全者における COVID-19 の治療に関する推奨は、非免疫不全者に推奨される用法用量での抗ウイルス薬による速やかな治療を推奨している¹⁾。基礎疾患、使用している特定の免疫抑制薬、COVID-19 の重症度、薬物相互作用、重複毒性、二次感染の可能性などの要因を考慮すべきである¹⁾。COVID-19 患者の免疫抑制薬の中止や投与量の調節を決定する際には、適切な専門医に相談することを推奨する。

a) ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）

非入院患者では免疫不全状態の患者においてニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）を使用することの潜在的な有益性が観察されている^{30,31)}。ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）は、COVID-19 に対する唯一の有効性の高い経口抗ウイルス療法であるため、薬物相互作用の可能性がない場合、または相互作用の可能性を安全に管理できる場合は、免疫不全者に対して投与を検討する。投与にあたっては薬物相互作用に注意すべきである³²⁾。未治療またはコントロール不良の HIV 陽性者に投与した場合、抗 HIV 薬として用いられるダルナビルやリトナビルなどのプロテアーゼ阻害薬に対する耐性が生じる可能性やコルヒチン投与中の患者は注意が必要である。またカルシニューリン阻害薬（例：タクロリムス、シクロスポリン A）およびラパマイシン標的薬（例：シロリムス、エベロリムス）は、リトナビルとの重要な薬物相互作用を有するため、米国移植学会は、ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）よりも、レムデシビル（ベクルリー[®]）などの他の治療薬を優先的に使用することを推奨している³³⁾。

b) モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]）

免疫不全状態の米国退役軍人の軽症または中等症の COVID-19 患者を対象に、経口抗ウイルス薬（ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド[®]）もしくは、モルヌピラビル（ラゲブリオ[®]））の有効性（診断後 30 日以内の入院または死亡）を評価した研究が報告されている³⁴⁾。経口抗ウイルス療法を受けな

かった患者と比較して、経口抗ウイルス療法を受けた患者の方が有意に低かった（23/390 例（5.9%） vs 57/390 例（14.6%）；オッズ比，0.37；95% 信頼区間，0.22-0.61）。モルヌピラビル（ラゲブリオ®）を投与された患者は、ニルマトレルビル / リトナビル（パキロビッド®）を処方された患者と比較して、高齢であり、注意事項／禁忌の発生率が高く、喫煙率が高く、心血管合併症がより多かった。

c) レムデシビル（ベクルリー®）

免疫不全者を対象とした大規模な後方視的研究では、レムデシビル（ベクルリー®）投与群は、非投与群に比べ 14 日後および 28 日後の死亡リスクが低かった³⁵⁾。免疫不全者ではウイルス増殖が長期化するリスクがあるため、COVID-19 による重度の呼吸障害がある場合、抗ウイルス療法の投与期間を 5～10 日間延長することも考慮される。しかし、レムデシビル（ベクルリー®）はこのような患者における有益性を判断するための前向き臨床試験で十分に検討されていない。

d) その他の薬物療法

COVID-19 回復者血漿療法について免疫不全の患者が登録された臨床試験のサブグループ解析では、有益性の可能性を示唆する報告があり³⁶⁻³⁸⁾、がん患者のサブグループに限り症状改善期間の短縮や死亡率が低下したと報告されている³⁷⁾。しかしながら推奨されるに至る十分なエビデンスには至らず 2024 年 2 月現在、日本では承認を受けた COVID-19 回復者血漿製剤はない。

2) ウイルス排出遷延または再燃例に対する薬物療法

免疫不全者で、COVID-19 症状が長引き、抗ウイルス療法を受けているにもかかわらず、長期ウイルス排出または再燃することがあるが、これらの患者に対する最適な治療法は不明である。症例報告や症例シリーズで抗ウイルス薬の追加、抗ウイルス薬の長期投与、高力価回復者血漿療法³⁹⁾、または併用療法⁴⁰⁾が報告されている。詳細は各論 II . 血液疾患による免疫不全者の COVID-19 を参照されたい。

3) 免疫抑制療法の中断と再開

免疫抑制薬はウイルスの複製を抑制する宿主の免疫反応を低下させ、ウイルスの排出が長期化するリスクを高める可能性がある⁴¹⁾。主治医は、感染に対する患者の免疫反応を改善するために、可能であれば免疫抑制薬の投与量を調整したり、特定の免疫抑制薬で代用したりすることを検討するべきである。免疫抑制薬の中断または減量を決定する場合、COVID-19 に対する患者の免疫反応を高めることによる潜在的利益と、原疾患を悪化させるリスクとのバランスをとる必要がある。多くの免疫抑制薬、特に生物学的製剤は半減期が長く、生物学的活性が持続する期間が長いので、患者は薬剤を中断した後も免疫抑制状態が長く続く可能性がある。ステロイドを突然中断すると副腎不全を引き起こす可能性があるため、中断しないように注意する必要がある。ステロイド以外の薬剤については、用量調節を症例ごとで決定する必要がある。例えば、一部の自己免疫疾患では、免疫抑制薬の一時的な中断が可能な場合が多く、症状が消失してから 7～14 日後に薬物療法を再開するのが適切な場合がある^{27,42)}。固形臓器移植患者では、免疫抑制レジメンの調整は、疾患の重症度、移植片拒絶反応のリスク、使用している特定の免疫抑制薬、移植の種類、移植からの期間、免疫抑制薬の用量、薬物相互作用の可能性に基づいて個別に行うべきである³³⁾。

4. 感染管理，二次感染予防対策

Summary

- ・その他の原因による免疫不全の COVID-19 患者に対する感染管理の原則は，非免疫不全者と同様である。
- ・液性免疫応答の低下が，ウイルス排出の延長に影響を及ぼすことが知られている。
- ・高度免疫不全者と中等度免疫不全者では，感染管理解除基準が異なる可能性がある。

1) その他の原因による免疫不全者の感染管理

その他の原因による免疫不全者の COVID-19 患者に対する感染管理の原則は，非免疫不全者と同様である。一般団体の感染管理は『新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 10.1 版』に準ずる¹²⁾。しかし，免疫不全者に対する明確な感染管理解除基準の記載はなく，感染管理部門とも相談し，必要に応じて核酸増幅検査または抗原定量検査を実施し，その結果を踏まえて判断することと記載されている。

2) 免疫不全者におけるウイルス排出と感染管理解除

免疫不全者では，ウイルス排出が長期化するリスクが高いことが報告されている^{43,44)}。例えば，B 細胞除去療法を受けている固形臓器移植患者においても，COVID-19 発症後のウイルス排出期間が長く，数カ月に及ぶこともある⁴⁵⁾。さらに原発性免疫不全症患者においては，液性免疫の低活性に起因してウイルス排出期間が最大 6 週間と長期化し，発症後の症状が 1～6 カ月続くとされる報告もある¹³⁾。原発性免疫不全症のなかでも，X 連鎖無 γ グロブリン血症 (XLA) のような液性免疫不全の患者は，ウイルス排出期間がとくに長いとされている⁴⁶⁾。ただし，感染者の原疾患や治療薬によって免疫学的背景は異なる。免疫不全者の隔離解除に関する各国のガイダンスではさまざまであり^{1,47,49)}，日本における重度免疫不全の COVID-19 患者に対する適切な感染管理期間については，地域の感染症専門医に相談することとされており⁵⁰⁾，現在のところ専門家の間でコンセンサスが得られていない。前項で示した通り，国立国際医療研究センター病院では，患者を原疾患と使用する免疫抑制薬の種類によって高度，中等度の 2 つの群に分類し，隔離解除のプロトコルを開発した⁵¹⁾。本プロトコルに基づいた院内感染対策によって，2024 年 2 月時点で同院では，高度および中等度免疫不全状態にある COVID-19 患者を発端とした院内アウトブレイクは起きていない。このプロトコルは他の医療機関にとっても有用な資料となりうるが，今後の COVID-19 の流行状況や新型コロナウイルスの変異株の状況を考慮しながら，プロトコルの継続的な検証や適切な感染管理期間の設定が必要である。

5. 現在の対応と課題

Summary

- ・その他の原因による免疫不全者の COVID-19 感染者の原疾患や治療薬によって免疫学的背景はなるため適切な感染管理期間が定まっていない。
- ・COVID-19 の流行状況や変異株の出現、ワクチン接種状況に応じて免疫不全者の COVID-19 に対する継続的な知見の蓄積が必要である。

前述の通り、免疫不全の COVID-19 患者に対する適切な感染管理期間については、現在のところ専門家間でコンセンサスが得られていない。その一因に原疾患や治療薬による免疫学的背景の多様性が示唆される。

免疫正常者においてもオミクロンの出現による死亡率の低下⁵²⁾ や培養可能なウイルス排出期間の短縮⁵³⁾、ワクチン接種者では未接種者よりもウイルス量が早く減少すること^{53,54)} など COVID-19 の流行状況や変異株の出現、ワクチン接種状況に応じて知見の蓄積とともに感染管理解除基準が国際機関でも改定され^{28,55)}、それを受けて日本でも見直されてきた⁵⁰⁾。免疫不全者においても同様に継続してこれらの知見の集積が望まれる。

【引用文献】

1. National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines, Special considerations in people who are immunocompromised [updated November 2 2023; cited 2024 10 Feb]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/immunocompromised/>.
2. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis & rheumatology*. 2022;74 (5) :766-75.
3. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive agents and infectious risk in transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression”. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73 (7) :e1302-e17.
4. Ao G, Wang Y, Qi X, Nasr B, Bao M, Gao M, et al. The association between severe or death COVID-19 and solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* . 2021;35 (3) :100628.
5. Wang Y, Feng R, Xu J, Shi L, Feng H, Yang H. An updated meta-analysis on the association between HIV infection and COVID-19 mortality. *Aids*. 2021;35 (11) :1875-8.
6. MacKenna B, Kennedy NA, Mehrkar A, Rowan A, Galloway J, Matthewman J, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol*. 2022;4 (7) :e490-e506.
7. Nomoto H, Suzuki S, Asai Y, Hayakawa K, Gatanaga H, Terada M, et al. Clinical characteristics and prognosis of immunosuppressed inpatients with COVID-19 in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2022;28 (2) :224-31.
8. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370 (6515) .
9. Sharifian-Dorche M, Sahraian MA, Fadda G, Osherov M, Sharifian-Dorche A, Karaminia M, et al. COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;50:102800.
10. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80 (7) :930-42.
11. Shields AM, Tadros S, Al-Hakim A, Nell JM, Lin MMN, Chan M, et al. Impact of vaccination on hospitalization and mortality from COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *Front Immunol*. 2022;13:984376.
12. 厚生労働省 . 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 10.1 版 . [updated Apr 23 2024]. <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf>
13. Tangye SG. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2023;151 (4) :818-31.
14. Ku JH, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Tubert JE, et al. Vaccine effectiveness of the mRNA-1273 3-dose primary series against COVID-19 in an immunocompromised population: A prospective observational cohort study. *Vaccine*. 2023;41 (24) :3636-46.
15. Yamaguchi Y, Nameki S, Kato Y, Saita R, Sato T, Nagao S, et al. Persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and anti-Omicron IgG induced by BNT162b2 mRNA vaccine in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease: an explanatory study in Japan. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;32:100661.
16. Pearce FA, Lim SH, Bythell M, Lanyon P, Hogg R, Taylor A, et al. Antibody prevalence after three or more COVID-19 vaccine doses in individuals who are immunosuppressed in the UK: a cross-sectional study from MELODY. *Lancet Rheumatol*. 2023;5 (8) :e461-e73.
17. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS- CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80 (10) :1357-9.
18. Bitoun S, Henry J, Desjardins D, Vauloup-Fellous C, Dib N, Belkhir R, et al. Rituximab impairs B Cell response but not T Cell response to COVID-19 vaccine in autoimmune diseases. *Arthritis & rheumatology*. 2022;74 (6) :927-33.
19. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *Jama*. 2021;325 (21) :2204-6.
20. Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, Al-Taei S, Tanner C, Ashford F, et al. Increased seroprevalence and Improved antibody responses following third primary SARS-CoV-2 immunisation: An update from the COV-AD study. *Front Immunol*. 2022;13:912571.

21. Antinori A, Cicalini S, Meschi S, Bordoni V, Lorenzini P, Vergori A, et al. Humoral and cellular immune response elicited by mRNA vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people living with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy based on current CD4 T-lymphocyte count. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75 (1) :e552-e63.
22. Nault L, Marchitto L, Goyette G, Tremblay-Sher D, Fortin C, Martel-Laferrrière V, et al. Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*. 2022;40 (26) :3633-7.
23. Sanders JF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, van Baarle D, van Binnendijk R, et al. The RECOVAC immune-response study: The immunogenicity, Tolerability, and safety of COVID-19 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis, or living with a kidney transplant. *Transplantation*. 2022;106 (4) :821-34.
24. Hausinger RI, Bachmann Q, Crone-Rawe T, Hannane N, Monsef I, Haller B, et al. Effectiveness, immunogenicity and harms of additional SARS-CoV-2 vaccine doses in kidney transplant Recipients: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)* . 2023;11 (4) .
25. Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal*. 2022;376:e068632.
26. Salo J, Hägg M, Kortelainen M, Leino T, Saxell T, Siikanen M, et al. The indirect effect of mRNA-based COVID-19 vaccination on healthcare workers' unvaccinated household members. *Nature communications*. 2022;13 (1) :1162.
27. Rheumatology TACo. COVID-19 guidance [Available from: <https://rheumatology.org/covid-19-guidance>.
28. Prevention. TCfDCa. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines in the United States 2024 <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>.
29. Kawazoe M, Aoki K, Hirose W, Masuoka S, Nanki T. Influence of immunosuppressive therapy on longitudinal changes in anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies after two doses of mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *European journal of internal medicine*. 2023;113:111-3.
30. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of paxlovid in reducing severe Coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023;76 (3) :e342-e9.
31. Qian G, Wang X, Patel NJ, Kawano Y, Fu X, Cook CE, et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5 (3) :e139-e50.
32. ニルマトレルビル・リトナビル : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 .; [Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/62501B5>.
33. Transplantation Aso. COVID-19:FAQs for organ transplantation [updated Feb 1, 2023]. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID%20FAQ%20for%20Tx%20professionals%202-2023%20FINAL.pdf>.
34. Gentry CA, Nguyen PN, Thind SK, Kurdgelashvili G, Williams RJ 2nd. Characteristics and outcomes of US veterans with immunocompromised conditions at high risk of SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *Clin Infect Dis*. 2024 Feb 17;78 (2) :330-337.
35. Mozaffari E, Chandak A, Gottlieb RL, Chima-Melton C, Read SH, Jiang H, et al. Remdesivir reduced mortality in immunocompromised patients hospitalized for COVID-19 across variant waves: Findings from routine clinical practice. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023;77 (12) :1626-34.
36. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, et al. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *Jama*. 2021;326 (17) :1690-702.
37. Denkinger CM, Janssen M, Schäkel U, Gall J, Leo A, Stelmach P, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Nat Cancer*. 2023;4 (1) :96-107.
38. Lacombe K, Hueso T, Porcher R, Mekinian A, Chiarabini T, Georgin-Lavialle S, et al. COVID-19 convalescent plasma to treat hospitalised COVID-19 patients with or without underlying immunodeficiency. *medRxiv*. 2022:2022.08.09.22278329.
39. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, et al. COVID-19 convalescent plasma for the treatment of immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6 (1) :e2250647.
40. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, Magne F, Balletto E, Baldi F, et al. Triple combination therapy with 2 antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in immunocompromised patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023;77 (2) :280-6.

41. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-term severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectiousness among three Immunocompromised patients: From prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. *The Journal of infectious diseases*. 2021;223 (9) :1522-7.
42. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: Expert commentary. *Gastroenterology*. 2020;159 (1) :350-7.
43. Calderón-Parra J, Múñez-Rubio E, Fernández-Cruz A, García-Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;74 (10) :1786-94.
44. Leitão IC, Calil PT, Galliez RM, Moreira FRR, Mariani D, Castiñeiras ACP, et al. Prolonged SARS-CoV-2 positivity in immunocompetent patients: Virus isolation, genomic integrity, and transmission risk. *Microbiology spectrum*. 2021;9 (3) :e0085521.
45. Kang SW, Kim JW, Kim JY, Lim SY, Jang CY, Chang E, et al. Characteristics and risk factors of prolonged viable virus shedding in immunocompromised patients with COVID-19: a prospective cohort study. *The Journal of infection*. 2023;86 (4) :412-4.
46. Drzymalla E, Green RF, Knuth M, Houry MJ, Dotson WD, Gundlapalli A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol*. 2022;243:109097.
47. Qutub M, Aldabbagh Y, Mehdawi F, Alraddadi A, Alhomisy M, Alnahdi A, et al. Duration of viable SARS-CoV-2 shedding from respiratory tract in different human hosts and its impact on isolation discontinuation policies revision; a narrative review. *Clin Infect Pract*. 2022;13:100140.
48. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19: National institute for health and care excellence.; [updated 25 January 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>.
49. Guidance on ending the isolation period for people with COVID-19, third update: European Centre for Disease Prevention and Control; [updated 28 Jan 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>.
50. 退院基準・解除基準の改定：厚生労働省； [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000639696.pdf>.
51. Kamegai K, Iwamoto N, Ishikane M, Yamamoto K, Horii K, Kubota S, et al. A novel protocol for de-isolating moderately and severely immunocompromised COVID-19 patients. *Glob Health Med*. 2023;5 (6) :366-71.
52. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399 (10332) :1303-12.
53. Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, et al. Duration of infectious virus shedding by SARS-CoV-2 Omicron variant-infected vaccinees. *Emerging infectious diseases*. 2022;28 (5) :998-1001.
54. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta KD, et al. Effect of delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nat Med*. 2021;27(12):2127-35.
55. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023: World Health Organization; [updated 18 August 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.

問い合わせ先

国立感染症研究所 感染病理部 部長 鈴木忠樹

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

TEL: 03-5285-1111 FAX: 03-5285-1189

E-mail: ic-covid@nih.go.jp

〈COVID-19の診断、治療、予防のための医薬品等に関する執筆者の利益相反の開示〉

(2022～2024年度)

- ・塩野義製薬株式会社・新型コロナワクチン起源株1価「コブゴーズ[®]筋注」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：鈴木忠樹（申請者からの依頼により作成された申請資料に著者として名を連ねた者）
- ・MSD株式会社・モルヌピラビル「ラゲブリオ[®]カプセル200mg」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・ファイザー株式会社・ニルマトレルビル／リトナビル「パキロビッド[®]パック」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・ギリアド・サイエンシズ株式会社・レムデシビル「ベクルリー[®]点滴静注用100mg」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・中外製薬株式会社・トシリズマブ「アクテムラ[®]点滴静注用80mg・200mg・400mg」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・日本イーライリリー株式会社・バリシチニブ「オルミエント[®]錠4mg・2mg・1mg」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・塩野義製薬株式会社・エンシトレルビルフルマル酸「ゾコーバ[®]錠125mg」に関する薬事承認申請資料等作成への関与：大曲貴夫（治験責任医師・治験調整医師）
- ・ギリアド・サイエンシズ株式会社からの講演料の受領：石金正裕（2024年度：50万円以下）
- ・株式会社キアゲンからの共同研究費の受領：石金正裕（2022年度、2023年度：50万円以上500万円以下）
- ・株式会社IDファーマからの共同研究費の受領：岩元典子（2022年度：50万円以上500万円以下）
- ・アボットジャパン合同会社からの共同研究費の受領：岩元典子（2023年度：50万円以上500万円以下）
- ・MSD株式会社からの講演料の受領：伊東直哉（2024年度：50万円以下）
- ・GSK株式会社からの講演料の受領：伊東直哉（2024年度：50万円以下）
- ・ファイザー株式会社からの講演料の受領：伊東直哉（2024年度：50万円以下）
- ・ギリアド・サイエンシズ株式会社からの講演料の受領：伊東直哉（2024年度：50万円以下）
- ・アストラゼネカ株式会社からの講演料の受領：荒岡秀樹（2023年度：50万円以下）
- ・ファイザー株式会社からの講演料の受領：荒岡秀樹（2023年度：50万円以下）
- ・アストラゼネカ株式会社からの講演料の受領：原口瑞樹（2023年度：50万円以下）
- ・塩野義製薬株式会社からの講演料の受領：原口瑞樹（2023年度：50万円以下）
- ・MSD株式会社からの講演料の受領：内田直之（2022年度、2023年度：50万円以下）
- ・中外製薬株式会社からの講演料の受領：内田直之（2022年度、2023年度、2024年度：50万円以下）
- ・中外製薬株式会社から奨学寄附金の受領：内田直之（2023年度：50万円以上500万円以下）

日本医療開発研究法人 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「長期ウイルス排出 COVID-19 患者の臨床的・ウイルス学的・免疫学的特徴解明と臨床対応指針案の作成」研究代表者 鈴木忠樹

「粘膜抗体による呼吸器ウイルス感染症のウイルス排出制御に資する基盤技術創出研究」研究代表者 鈴木忠樹

免疫不全者における COVID-19 の臨床対応指針案 第 1.0 版

発行：2024年9月20日

