

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染者の隔離解除基準

Scientific Brief（科学的事項に関する短い報告）

2020 年 6 月 17 日版

原文（英語）：

Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation

Scientific brief

17 June 2020

<https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>

背景

2020 年 5 月 27 日、WHO は COVID-19 の臨床管理に関する更新された中間ガイダンスを発表し、患者を隔離から退院させるための基準に関する更新された勧告を提供した^{1,2}。更新された基準は、症状が改善した患者が、RT-PCR により COVID-19 ウイルス（SARS-CoV-2）に何週間も陽性反応を示す可能性があるという最近の知見を反映している。これらの患者は検査陽性でも感染力がない可能性が高いため、他の人にウイルスを感染させる可能性は低いと考えられる。

この報告は、最近の科学的根拠に基づいて、COVID-19 ガイダンスの臨床管理に変更が加えられた理由を説明するものである。WHO は、より多くの情報が入手可能になり次第、これらの基準を更新する。COVID-19 患者の臨床ケアについての詳細は、WHO のガイダンス全文を参照¹。

以前の推奨

初回の推奨（2020 年 1 月 12 日公表）

WHO は、中華人民共和国の武漢で非定型肺炎の集団症例が初めて報告された直後、現在 COVID-19 として知られている新型コロナウイルスの臨床管理のためのガイダンスパッケージを 2020 年 1 月初旬に初めて発表した。これには、いつ COVID-19 陽性患者の感染性が無いと判断するかに関しての推奨事項が含まれていた。

初回の推奨では、隔離からの退院を許可するためには、ウイルスのクリアランスを確認するために、患者が臨床的に回復し、かつ少なくとも 24 時間間隔で採取した連続の検体で 2 回の RT-PCR 陰性結果が得られることを要求した⁴。この推奨事項は、類似のコロナウイルスである SARS および MERS に関する私たちの知識と経験に基づいている⁵。

最新の推奨事項

新しい勧告（2020 年 5 月 27 日発行、より包括的な臨床ケアガイダンスの一環として発行¹）

2020 年 5 月 27 日に発表された COVID-19 の臨床管理に関する暫定ガイダンスの中で、WHO は COVID-19 患者の臨床ケア推奨の一部として、隔離解除の基準を更新した¹。これらの基準は、隔離された場所や疾患の重症度に関係なく、すべての COVID-19 症例に適用される。

再検査ⁱを必要とせずに患者を隔離解除する（すなわち、感染予防措置を中止する）ための基準

- 症状のある患者は症状発現後 10 日以上であること、それに加えてさらに 3 日以上症状がない（発熱ⁱⁱがなく呼吸器症状がない状態を含む）ⁱⁱⁱ
- 無症状の場合^{iv}：SARS-CoV-2 検査陽性後 10 日後

例えば、症状が 2 日間あった場合は、症状発症日から 10 日 + 3 日 = 13 日後に隔離から解放され、14 日間症状があった場合は、症状発症日から 17 日後に退院（14 日 + 3 日 = ）、30 日間症状があった場合は、症状発症日から 33 日後に退院（30 + 3 = ）とすることができる。

*各国は、退院の基準の一部としてテストを継続して使用することを選択することができる。そうであれば、少なくとも 24 時間間隔で 2 回の陰性 PCR 検査を行うことを最初に推奨する。

推奨を変更した理由について

WHO は、世界的な専門家ネットワークや加盟国との協議で、感染が激しい地域、特に病院以外の場所では、検査用資材、設備、人員が限られている中、2 回の陰性 RT-PCR 検査を少なくとも 24 時間間隔で行うという当初の推奨事項を適用することが非常に困難であるとのフィードバックを受けた。SARS-CoV-2 の初期基準には、コミュニティでの感染が広範囲に及ぶ中でいくつかの課題があった。

- ウイルス RNA の検出が長期化する個人の症状消失後の隔離期間が長く、個人のウェルビーイング、社会、医療サービスへのアクセスに影響を与えている¹³。
- 世界の多くの地域で退院基準を満たすための検査能力が不足している。
- 検出限界付近でのウイルスの排出が長期化し、陰性の結果が出た後に陽性の結果が出るなど、検査システムへの信頼が不必要に損なわれている²³⁻²⁸。

これらの課題と、COVID-19 罹患期間全体にわたるウイルス伝播のリスクに関する新たなデータは、回復した患者の医療施設内外における隔離解除時期に関する WHO の見解を更新するための枠組みを提供した。WHO は、科学部門と COVID-19 テクニカルチームを通じて、COVID-19 の科学文献を継続的にレビューしている。COVID-19 患者の臨床管理と検査戦略のすべての側面については、WHO 内で、また、加盟国、および公衆衛生の専門家や臨床医、学者の WHO グローバ

ⁱ 国は、リスクアセスメントで理由があれば、（一部の）感染者の退院基準の一部として、検査アルゴリズムの使用を継続することを選択することができます。

ⁱⁱ 解熱剤を使わずに

ⁱⁱⁱ 患者さんによっては、感染期間を超えて症状（ウイルス感染後の咳嗽など）が出ることがあります。さらなる調査が必要です。COVID-19 患者の臨床的ケアの詳細については、臨床管理ガイダンス¹を参照してください。

^{iv} 無症候性症例とは、臨床検査で陽性が確認され、感染の全過程において症状のない患者のことです。

ルネットワークと議論している。これらの専門家ネットワークと感染症ハザードに関する戦略的・技術的諮問グループ (STAG-IH) 7 は、当初の勧告を変更するための決定プロセスにおいて、課題を検討し、利用可能なデータを検討した。

隔離解除のための更新基準は、リスクと利益のバランスをとっているが、実際に実行できる基準はリスクの全くないものではない。これらの検査をしない隔離解除基準では、伝染が発生する残留リスクが少ないながらも残る。例えば、脆弱なグループにウイルスを感染させるリスクが高い個人や、リスクの高い状況や環境にいる人など、最小限の残留リスクが許容できない状況がある。このような状況や、長期にわたって症状が続く患者では、検査を基準にしたアプローチが有用なこともある。

WHO は、隔離解除基準をさらに改善するための追加エビデンスをまとめ、隔離を省略できる条件や、現在の解除基準にリスクの可能性がある場合には、さらなる条件を確立することを科学界に推奨している。様々な臨床症状や併存疾患を持つ患者の間で、また様々な環境下での感染リスクのよりよい理解が、これらの基準のさらなる最適化に役立つ。検査ベースのアプローチを必要とするかもしれない状況のために、我々そのような検査アルゴリズムのさらなる最適化を推奨する。WHO は、検査のキャパシティがある国に対しては、患者に対して検査をすることを推奨している。特に病気が長引いている患者や免疫不全に陥っている患者を対象とした感染予防・管理策についての理解を深め、より良い意思決定の指針となるような体系的なデータ収集のために、患者の検査を継続することを各国に奨励している。

感染伝播に関して現在分かっていること

COVID-19 (SARS-CoV-2) の原因ウイルスへの感染は、分子検査、通常は RT-PCR により検出されるウイルス RNA の存在により確認される。ウイルス RNA が検出されたからといって、その人が感染力があり、他の人にウイルスを感染させることができるとは限らない。感染リスクを決定する要因としては、ウイルスがまだ複製能を持っているかどうか、感染飛沫を広げる咳などの症状があるかどうか、患者の行動因子や環境因子などがある。通常、SARS-CoV-2 に感染してから 5~10 日後、感染者は徐々に中和抗体を産生し始める。これらの中和抗体がウイルスに結合することで、ウイルス感染のリスクを低減すると期待されている^{10,11,29,35}

SARS-CoV-2 RNA は、症状発症 1~3 日前の患者で検出され、上気道のウイルス量は感染後 1 週間以内にピークを迎え、その後、時間の経過とともに徐々に低下していく^{10,12,15,19,21,22,36-39}。糞便や下気道では、このウイルス量は発病後 2 週目にピークを迎えると思われる¹⁹。重症度にかかわらず、上気道や下気道、糞便からウイルス RNA が検出されている^{10,14,15,18,19,41-43}。免疫不全患者におけるウイルス RNA 検出に関する研究は限られているが、ある研究では腎移植患者におけるウイルス RNA 検出の長期化が示唆されている。いくつかの研究では、症状と感染のリスクが分析されており、感染の推定リスクは、症状の発症時または発症前後、および疾患の最初の 5 日間で最も高かった^{13,15}。

培養細胞内におけるウイルスの複製能力は、感染性の代替指標として機能するが、特別な実験能力を必要とし、PCR ほど感度が高くない場合もある^{10,20}。動物モデルは、感染リスクの理解に役立つ。Sia らの研究では、SARS-CoV-2 に感染したハムスターを、感染後 1 日目または 6 日目のいずれかの日に健康なハムスターと一緒に収容した。健康なハムスターへの感染は、感染 1 日目のグループでは発生したが、感染後 6 日目に暴露されたグループでは発生しなかった。このモデ

ルでは、感染の有無のタイミングは細胞培養によるウイルスの検出と相関していたが、ドナーの鼻洗浄によるウイルス RNA の検出とは相関していなかった³¹。

SARS-CoV-2 の感染性の存在を評価するために患者サンプルのウイルス培養を用いた研究は限られている^{8-10,21,29,30,34}。生存可能なウイルスは無症候性の症例からも分離されている⁹。軽度から中等度の COVID-19 患者 9 人を対象とした研究では、発症 8 日後に呼吸器サンプルから培養できる SARSCoV-2 ウイルスは見つからなかった¹⁰。症状発現(重症度不明)から 7~9 日目でウイルス培養ができないことが 3 件の研究で示されている^{8,29,30}。隔離解除時の陰性 RT-PCR の後に再検査で RT-PCR 陽性であった患者も研究され、これらの患者のどれもウイルス培養では陽性となっていない^{8,29,30}。

外れ値の可能性のひとつに、発症後 63 日間 PCR 陽性を維持した軽度の COVID-19 患者の症例報告がある。この患者では、上気道検体からのウイルス培養は症状発症日のみ陽性であったが、喀痰検体からは 18 日目まで培養陽性であった²²。患者に呼吸器症状がなかったため、これが感染リスクをもたらしたかどうかは不明である。COVID-19 の重症または重篤患者 129 人を対象とした病院ベースの研究では、23 人の患者から少なくとも 1 回の陽性ウイルス培養が得られた。この研究には、免疫不全の患者 30 人が含まれていた。培養によって測定されたウイルス陽性の中央値は、発症後 8 日、四分位範囲 (interquartile range) は 5~11 日、全範囲は 0~20 日であった¹¹。

症状が出てから 15.2 日後には培養でウイルスを検出する確率が 5%以下に低下した。この研究では、ウイルス培養で陽性と判定された患者は、サンプル採取時に症状が残っていた¹¹。この研究や他の研究では、ウイルス量の減少に伴う感染力の低下と中和抗体の上昇との間に相関関係があることが報告されている^{10,11,29,34}。症状が解消した後でも PCR によってウイルス RNA を検出できるが、検出されたウイルス RNA の量は、時間の経過とともに大幅に減少し、一般に複製能力のあるウイルスを分離できるしきい値を下回る。したがって、発症後の時間と症状解消の組み合わせは、現在の知見に基づく、一般的に安全なアプローチであると思われる。

結論

発症から 9 日後に呼吸器検体中で培養できるウイルスはまれであるという根拠に基づいて、特に軽症の患者では、通常中和抗体のレベルの上昇と症状の消失を伴うため、PCR の繰り返し結果を厳密に評価するのではなく、最低でも 13 日間の分離期間を必要とする臨床基準に基づいて、患者を隔離解除することは安全であるように思われる。重要なことは、臨床基準では、隔離解除されるまでに患者の症状が少なくとも 3 日間は消失されていること、症状発症から最低 13 日間の隔離期間が必要であることだ。

(医療施設またはその他の場所での) 隔離解除の基準に対するこれらの変更は、感染リスクの理解と、特に感染が激しい状況や検査数が限られている状況で、繰り返し陰性 PCR 検査を必要とすることの実用性とのバランスをとっている。症状消失後の感染のリスクは、現在知られている情報から考えて最小限であると思われるが、完全に否定することはできない。しかし、ゼロリスクのアプローチは存在せず、ウイルス RNA 消失を PCR で厳密に確認することに依存すると、他のリスク (例えば、医療リソースへの負荷や急性発症の新規患者のヘルスケアへのアクセスの制限など) を生み出す。症状が長期化している重症患者では、検査ベースのアプローチは、長期隔離の必要性についての意思決定にも役立つかもしれない。このような検査ベースのアプローチには、ウイルス負荷と中和抗体 (またはそれと同等と証明された抗体) レベルの測定を含めること

ができる^{10,11,29}。このようなアプローチをさらに検証するためには、さらなる研究が必要である。

WHO は、より多くの情報が入手可能になり次第、これらの基準を更新する。COVID-19 患者の臨床ケアについての詳細は、WHO のガイダンス全文を参照¹。

参考資料

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 (Interim Guidance) <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>, published 27 May 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 129. 28 May 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200528-covid-19-sitrep-129.pdf?sfvrsn=5b154880_2
3. ProMED International Society for Infectious Disease. 30 December 2019. (<https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19>)
4. World Health Organization. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection (Interim Guidance) (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330374> 10 January 2020)
5. World Health Organization. Technical guidance laboratory Middle East Respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/technical-guidance-laboratory/en/)
6. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. (Interim Guidance) (<https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>, 20 April 2020) ※新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のヒトでの感染についてのグローバル・サーベイランス 暫定ガイダンス (3 月 20 日版)
7. World Health Organization. Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards (STAG IH) (<https://www.who.int/emergencies/diseases/strategic-and-technical-advisory-group-for-infectious-hazards/en/>)
8. Bullard J, Dusk K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples, Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa638.
9. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV 2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med. 2020; 382: 2081-90.
10. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature. 2020; 581: 465-69.
11. Personal communication with van Kampen JJA first author of preprint of: Van Kampen JJA, Van de Vijner DAMC, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): duration and key determinants. (Preprint) Medrxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.06.08.20125310.
12. To KK, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020; 20(5): p. 565-74.
13. Cheng HY, Jian S, Liu D, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. JAMA Intern Med. 2020; e202020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2020.
14. Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
15. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020; 26(5): p.672-5.
16. Lu Y, Li Y, Deng W, et al. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: A retrospective study of 110 children in Wuhan. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39(7): e95-9. doi: 10.1097/INF.0000000000002729.

17. Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV- 2. *Nature*. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2324-7.
18. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infection Dis Health*. 2020 doi: 10.1016/j.idh.2020.05.002.
19. Weiss A, Jellingsoe M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systemic review. (Preprint) *Medrxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.05.21.20108605.
20. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) ([https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)) 13 May 2020) ※新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関連した検査室のバイオセーフティに関するガイダンス (3 月 19 日版)
21. The COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*; 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0877-5.
22. Liu WD, Chang SY, Wang JT, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020 doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.063.
23. Yuan J, Kou S, Liang Y, et al. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa398.
24. Tang X, Zhao S, He D, et al. Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 doi: 10.1017/ice.2020.134.
25. Qu YM, Kang EM, Cong HY. Positive result of Sars-Cov-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: p101619. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101619.
26. Li Y, Hu Y, Yu Y, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol*. 2020 doi: 10.1002/jmv.25905.
27. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol*. 2020 doi: 10.1002/jmv.25855.
28. Xing Y, Mo P, Xiao Y et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill*, 2020; 25(10): 2000191. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191.
29. Unpublished data, manuscript in preparation, personal communication Malik Peiris, Hong Kong University.
30. Centers for Disease Control and Prevention, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. Website, accessed on 12 June 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>
31. Sia SF, Yan LM, Chin AWH et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
32. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18): 1843-4. doi:10.1001/jama.2020.3786.
33. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur Urol*. 2020; 77(6):748-54.
34. 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 from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 doi: 10.1007/s10096-020- 03913-9.
35. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet*. 2020; 395(10233): p.1339-40.
36. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020; 382(12): p.1177-9.
37. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS- CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–1494. doi:10.1001/jama.2020.3204.
38. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): p. 697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.

39. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): p. 411-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
40. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): p. 1039-43. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
41. Hu Z, Son C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(5): p. 706-11. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
42. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa351.
43. Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.045.

WHO は、本文書に影響を与える可能性があるあらゆる変化に対し、状況の監視を注意深く継続する。変化が生じた場合、WHO は更新版を発表する。そうでない場合、本文書は発行日から 2 年をもって失効とする。

© World Health Organization 2020. Some rights reserved. This work is available under the [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#) licence.

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Discharge_From_Isolation/2020.1](#)