

COVID-19 の症状の新たな特徴を明らかに

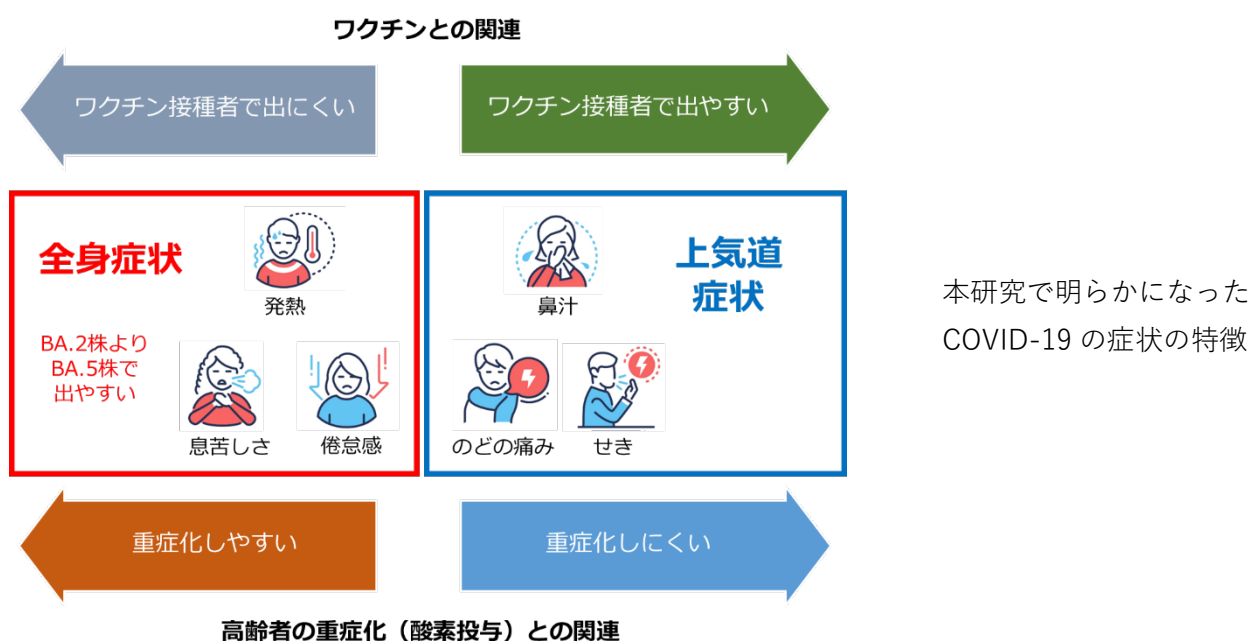
～札幌市の感染者登録システムデータを用いた大規模観察研究より～

【ポイント】

- ・オミクロン変異株 BA.2 と BA.5 で症状の特徴が異なることを明らかに。
- ・ワクチン接種者は COVID-19 感染後の上気道症状が出やすくなることを世界で初めて明らかに。
- ・高齢者の COVID-19 で上気道症状があると重症化しにくくなることを明らかに。

【概要】

北海道大学医学研究院呼吸器内科学教室（今野 哲教授）の中久保祥助教を中心とした研究グループは、札幌市で COVID-19 と診断され、療養判定システムに登録された個人のデータを用いて、オミクロン株（BA.2、BA.5）流行下における COVID-19 の症状の特徴を明らかにすることを試みました。15 万人以上の症例データを対象とし、12 の症状と基礎疾患、ワクチン接種歴、重症化の有無などを解析しました。結果、オミクロン BA.2 株よりも BA.5 株は発熱などの全身症状が出やすく、ワクチン接種回数の多い人は全身症状が出にくくなるとともにのどの痛みや鼻汁など上気道症状が出やすことがわかりました。また、高齢者では全身症状があると重症化しやすく、上気道症状があると重症化しにくくなることも明らかになりました。変異株、ワクチン接種歴など免疫状態が COVID-19 の症状を複雑に修飾しており、特定の症状に着目することは重症化リスクの評価に有用であることが示唆されました。本研究結果は、2023 年 6 月 30 日公開の Lancet Infectious Diseases 誌に online で掲載されました。



【背景】

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による COVID-19 は中国の武漢に端を発しましたが、その後世界中に拡大し、様々な変異株が生まれました。一方でワクチンが普及し、自然に感染した人が増加し、流行当初とは宿主（感染者）の免疫状態が変化しています。COVID-19 を発症した人の症状が、変異株の違い（特にオミクロン株流行期）や免疫状態によってどのように変化するのか、また症状が重症化とどのように関連するのか、詳細に検討した研究はこれまでありませんでした。

【研究手法】

今回の研究では、札幌市が 2022 年 4 月から運用を開始した、COVID-19 の診断を受けた個人が登録する「療養判定サイト」「陽性者登録センター」と、HER-SYS（感染者等情報把握・管理支援システム）、ワクチン接種記録システムの情報が統合されたデータを用いました。年齢や性別、身長体重のほか、「発症から何日目か」、「12 の症状の有無」、「基礎疾患」、「ワクチン接種歴」、「過去の感染歴」、「重症化（酸素投与、人工呼吸器装着に至ること）」の有無が抽出されました。ゲノム解析の結果から変異株（BA.2 と BA.5）が主に流行していた時期を同定しました。統計解析にはロジスティック回帰分析や傾向スコアマッチング解析などを用いました。

【研究の結果】

2022 年 4 月から 9 月までの間に、COVID-19 の診断を受けた 157,861 名が登録されました。全体で見ると咳（62.7%）が最も頻度が高く、次いで咽頭痛（60.7%）、鼻汁（44.3%）で、38 度以上の発熱の頻度は 38.8%でした。BA.2 流行期の症状と比較して、BA.5 流行期の症状は発熱や食思不振などの全身症状が多く、これはワクチン接種歴や基礎疾患などの影響を取り除いた解析でも同様でした（図 1）。

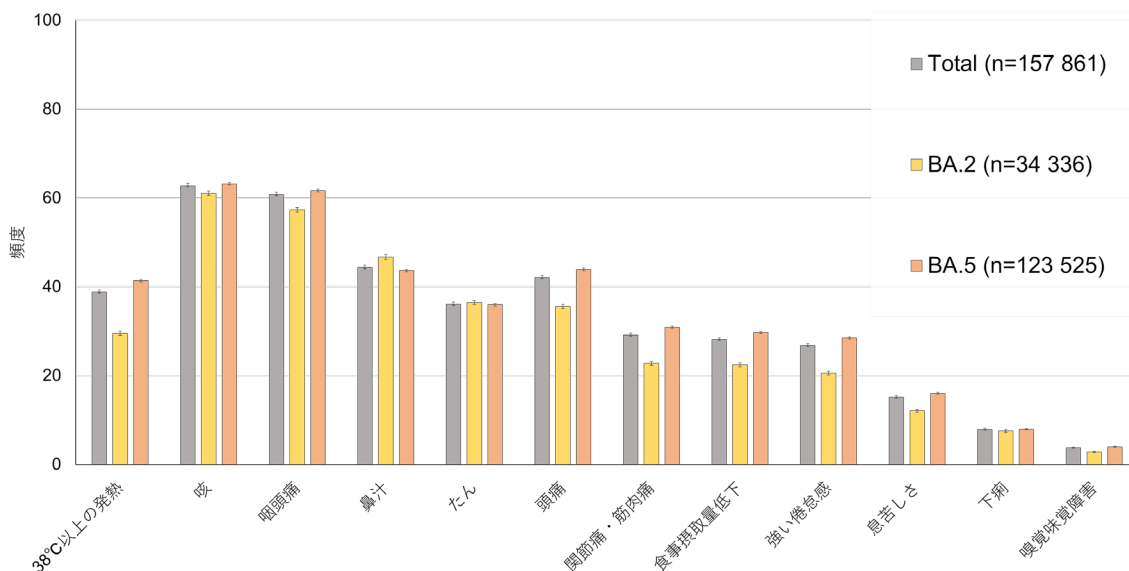


図 1. 各症状の頻度. 全体と BA.2, BA.5 流行期の症状頻度を示す.

ワクチン接種 3 回以上行っている群では、全身症状が出にくく、一方で鼻汁や咽頭痛など上気道症状が出やすいことが明らかになりました（図 2A）。またこのワクチン接種の影響は、最終接種から日数が経

過するほど小さくなっていくこともわかり、2回接種よりも3回接種のほうがより強い影響が持続することが示されました（図2B）。

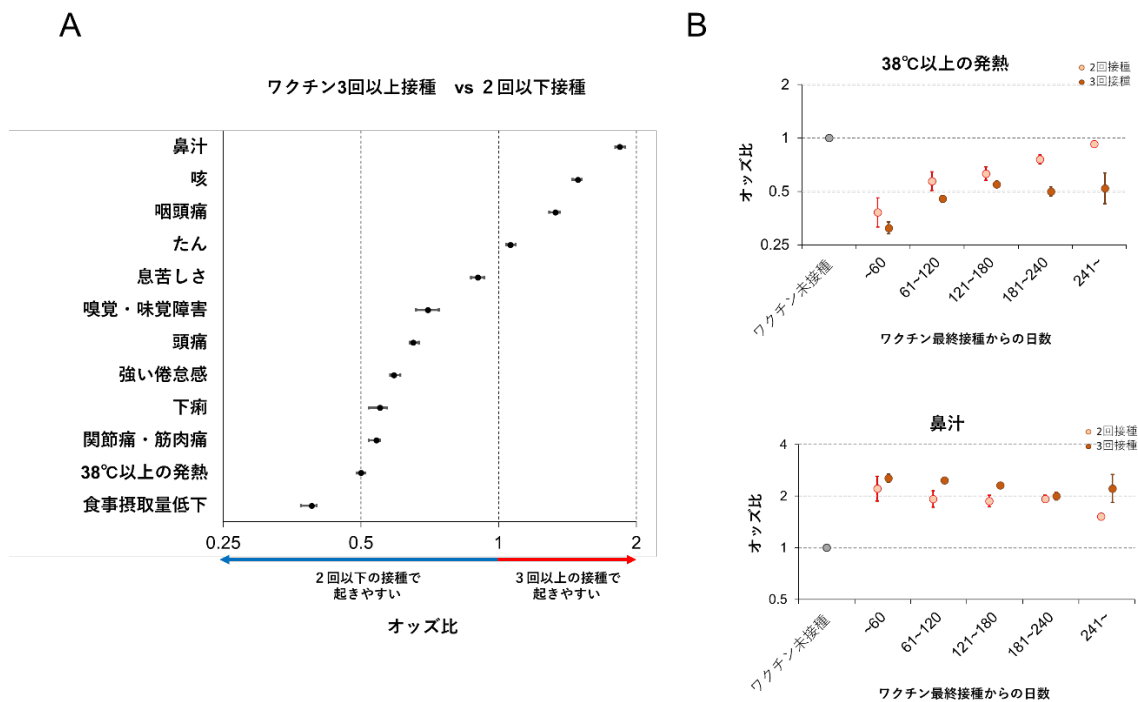


図2. ワクチン接種の COVID-19 各症状への影響. A. ワクチン3回接種かそれ以外での症状の起きやすさ. B. ワクチン接種からの経過日数による影響（発熱、鼻汁）、ワクチン未接種を基準としたオッズ比を示す。

高齢者は若年者と比較して、全体的に症状が出にくいことがわかりました（図3A）。しかし高齢者では、いざ発熱や倦怠感などの全身症状があるとその後 COVID-19 が重症化しやすくなり、一方で鼻汁と咽頭痛を有すると、重症化しにくくなることがわかりました（図3B）。

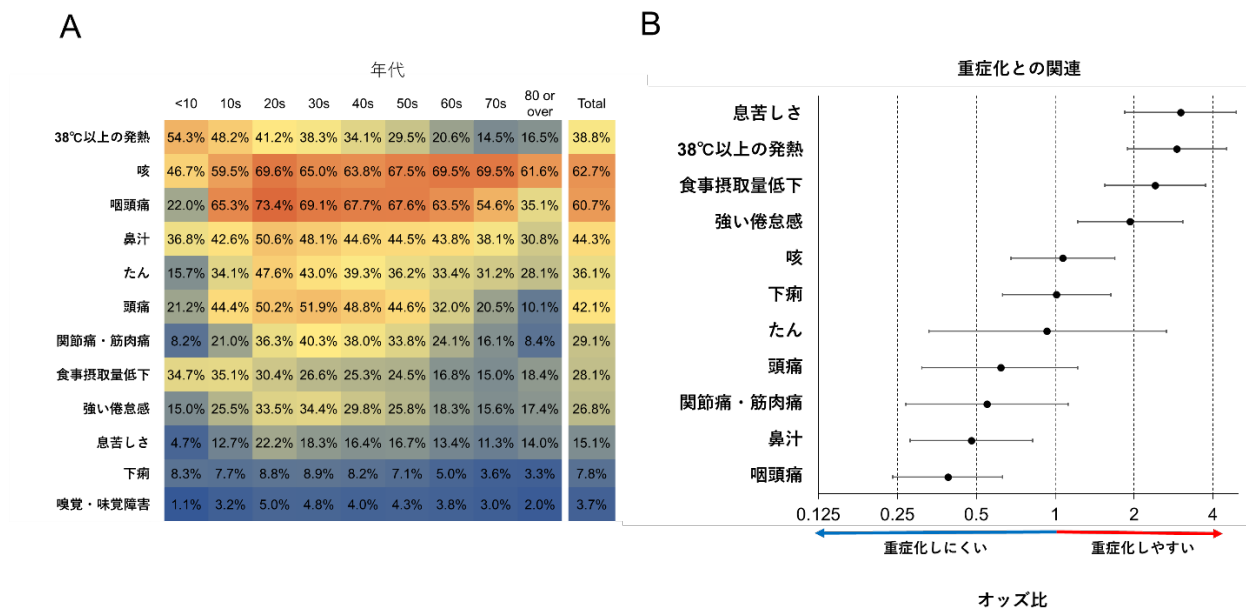


図3. 高齢者における COVID-19 の各症状の特徴. A. 年代別の各症状の頻度のカラーチャート. B. 高齢者における各症状の重症化との関連。

【今後への期待】

武漢株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株と変異株の違いによって COVID-19 の症状の特徴が変化していることは過去の報告で明らかでしたが、**本研究では、オミクロン変異株の亜株 (BA.2 と BA.5) の間でも症状の特徴が異なる**ことを示しました。今後も SARS-CoV-2 の変異とともに、COVID-19 の症状も変遷していくことが改めて示唆される研究結果です。

ワクチン接種が全身症状を減らすことは知られていましたが、**上気道症状が出やすくなるという知見はこれまで報告がありませんでした**。本研究では、ワクチン接種からの時間経過も考慮した詳細な検討により、その事象を明らかにしました。そのメカニズムは不明ですが、**高齢者において上気道症状が重症化しにくくなる要因である**本研究結果も合わせると、ワクチン接種によって上気道の粘膜免疫が強化され、宿主にとって有利な方向に作用している可能性があります。今後のワクチン研究や開発における重要な知見と考えられます。

今回の研究に用いられた 15 万例規模のデータの獲得は、200 万人都市において札幌市が独自の療養自動判定システムを立ち上げ、それらのデータと既存のシステムとの紐づけを行ったことで実現しました。この**データセットは世界的に見ても非常に独特で稀少なものです**。迫りくる感染流行の波に備える市民を守るための公衆システムから、学術的価値の高い研究結果を生み出すことができたこの一連の流れは先駆的であり、今後来るかもしれない新たなパンデミックにおけるロールモデルになりえると考えています。

論文情報

論文名 Associations of COVID-19 symptoms with omicron subvariants BA.2 and BA.5, host status, and clinical outcomes in Japan: a registry-based observational study

著者名 中久保祥¹、岸田直樹²、奥田謙一³、鎌田啓佑^{1,4,5}、岩間雅巳⁶、鈴木雅¹、横田勲⁷、伊藤陽一⁸、南須原康行⁹、Richard C. Boucher³、今野哲^{1,10}

1 北海道大学 医学研究院 呼吸器内科学教室

2 札幌市 危機管理局

3 Marsico Lung Institute/Cystic Fibrosis Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (アメリカ合衆国ノースカロライナ州)

4 結核予防会結核研究所 抗酸菌部

5 結核予防会結核研究所 臨床・疫学部

6 札幌市保健所 医療対策室

7 北海道大学 医学研究院 医療統計学教室

8 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 データサイエンスセンター

9 北海道大学病院 医療安全管理部

10 北海道大学ワクチン研究開発拠点 臨床開発部門

雑誌名 Lancet Infectious Diseases

DOI [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00271-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00271-2)

公開日 2023 年 6 月 3 0 日

本研究は、下記の事業の支援を受けて行われました。

事業名：ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業

研究開発課題名：ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群

北海道シナジーキャンパス（北海道大学 ワクチン研究開発拠点）

お問い合わせ先

北海道大学病院呼吸器内科 助教 中久保 祥（なかくぼ しょう）

T E L 011-706-5911 メール shonakakubo@pop.med.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課総務係（〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目）

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp