

新型コロナウイルス感染症に対する検査の考え方

—遺伝子診断, 抗体・抗原検査の特徴と使い分け—

緊急事態宣言が延長されている中、全国的に感染者数の減少が認められている状況です。5月14日には39県における緊急事態宣言の解除も発表されました。また、治療薬としてのレムデシビルの承認、さらにはファビピラビル、シクレソニド、トシリズマブなどの薬剤の有効性についても臨床研究が進行中です。診断法においても新しい展開がみられています。5月13日には世界に先駆けて新型コロナウイルス感染症に対する抗原検査が承認されました。鼻咽頭拭い液を用いて、約30分でウイルス特異蛋白を検出できるという検査法です。現在、唾液を用いた診断の応用に関しても検討が行われています。さらに血中の抗体測定に関しても、定性的なイムノクロマトグラフィー法に加えて、数値評価で多数検体を迅速に検討できる検査法の開発も進んでいます。これら検査法をどのように活用していくかは、第一波の出口戦略を考える上だけでなく、第二波への備えとしても重要になります。本提言では、これら検査法の特徴を概説するとともに、その使い方・使い分けに関する現時点の考え方をまとめさせていただきます。なお、新しい知見の報告にともない、それぞれの検査法の位置づけが変わってくる可能性があることにご注意ください。

1. 各種検査法の特徴と注意点

(1) 遺伝子検査法

新型コロナウイルスに特異的なRNA遺伝子配列をRT-PCR法等により増幅し、これを検出する検査法です。現在利用されている主な機器としては以下があります。感度が高いことが本法の特徴ですが、一般的な短所として、検査時間が長い(1-5時間)、専用の機器および熟練した人材が必要、高コストなどがあげられます。また、鼻咽頭拭い液の採取による被験者の感染には十分に注意しなければなりません。最近の報告では、唾液を用いた遺伝子検査で鼻咽頭拭い液を用いた場合と同等の陽性率が得られることが報告されています。下記に専用機器を用いる代表的な検査法を示します。

- RT-PCR法

 - BD Max™

 - Cobas® 6800・8800 システム

 - Cobas® z 480、LightCycler 480・96

 - GeneXpert®

 - Panther® fusion system

 - geneLEAD シリーズ

- LAMP法

- TMA (transcription-mediated amplification)法

(2) 抗原検査法

5月13日に新型コロナウイルス特異蛋白を迅速に検出する方法が承認されました。イムノクロマトグラフィー法を用いた検査で、検体採取から約30分で結果の判定が可能です。普及にはもう少し時間がかかるようですが、6月には1日2万検体用のキットが供給される方向で進んでいます。RT-PCR検査との比較では、行政検査検体を用いた時の陽性一致率が66.7%、陰性一致率が100%であるとされています。PCR検査に比べて、感度が低いことに注意しなければなりません。本法において陽性が得られた場合には確定診断としての意義が高いが、陰性であったとしても完全には本症を否定できないということになります。この成績は鼻咽頭拭い液を用いたものですが、現在、唾液を用いた場合の陽性率に関しても検討されています。

(3) 抗体測定法

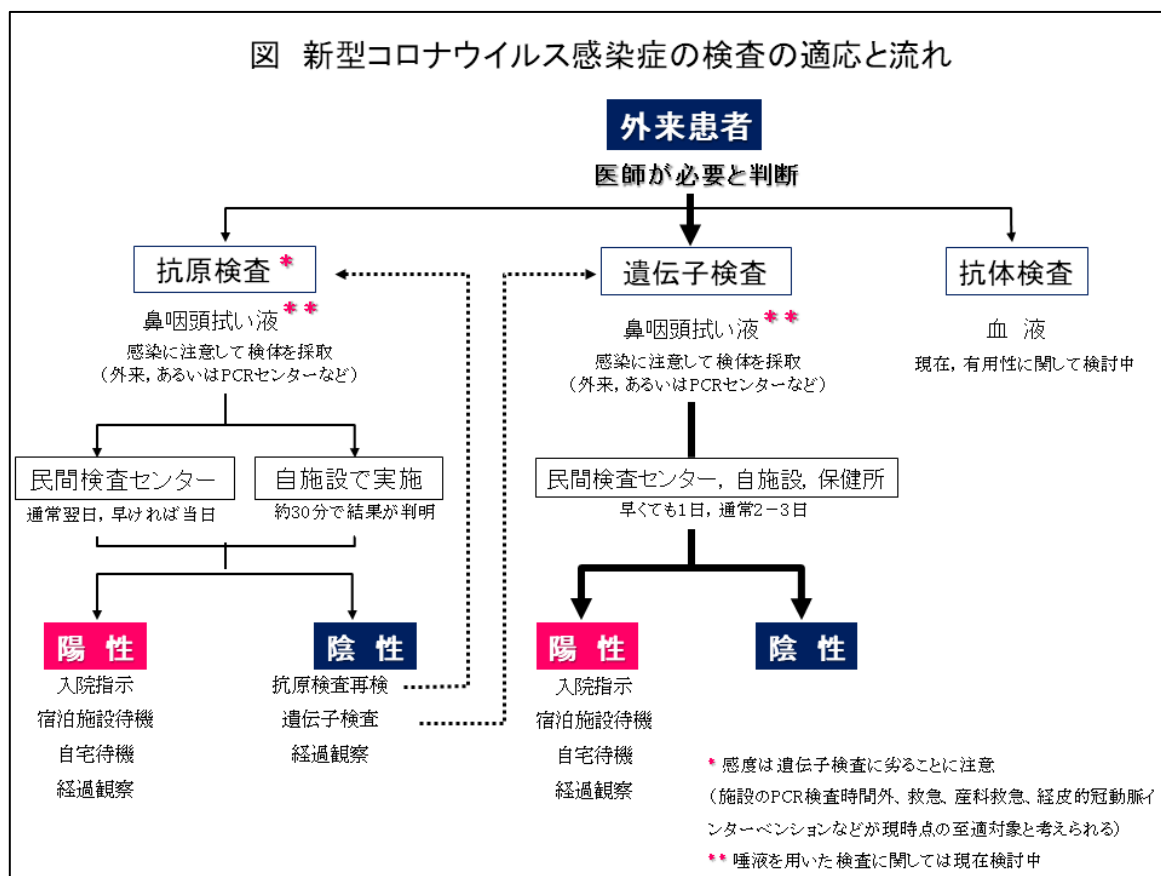
患者血液の中の特異抗体を検出する方法が多数報告されています。通常、特異抗体の産生には感染後2-3週間が必要です。新型コロナウイルス感染症の場合には感染から発症まで、発症から受診までで2週間ほど経過している症例もあり、このような場合、患者血液の抗体の検出が診断に役立つものと考えられています。ただし、前述の理由により、感染・発症していても抗体検査が陽性にならないことがあることに注意しなければなりません。免疫クロマトグラフィー法を用いてIgM, IgGを検出する方法があり、迅速に、特別な機器を必要とせず、定性試験として陽性・陰性を判定することができます。これまでに感染症学会の事業としていくつかのキットの有用性を検討しており、その成績の一部が学会HPに公開されています。

一方、抗体価を定量測定する検査法も開発されています。ELISA法などを用いて数値評価で特異抗体を検出する方法であり、専用機器が必要となりますが、多数の検体を迅速に検査することが可能です。本法は診断法としてよりは、感染の既往を示す抗体を保有しているかどうかを把握するための疫学調査において有用です。

2. 検査法の位置づけと使用例

(1) 外来患者を対象とした検査

外来を受診される患者に対しての新型コロナウイルス感染症検査の進め方に関する考え方を図に示しました。外来患者に対する検査の適応は、「医師が必要と判断する場合」になります。これまでは遺伝子検査が中心でありましたが、今後は抗原検査をどのように使用していくかが課題となります。前述したように、抗原検査は遺伝子検査と比較して感度はやや劣るものの、迅速に実施できること、偽陽性が少ないこと、などの特徴があります。検体としては鼻咽頭拭い液を用いることから、検体の採取には十分注意しなければなりません。外来で検体が採取できる場合には、約30分で結果が判定できます。抗原検査で陽性であった場合には、入院、宿泊施設、あるいは自宅待機を指示することになります。一方、抗原陰性でも新型コロナウイルス感染症を強く疑う場合には、遺伝子検査の実施も考慮します。抗原検査の使用にあたっては添付文書の「重要な基本的注意」をご参照ください。



(2) 院内感染が疑われた場合のスクリーニング検査

新型コロナウイルス感染症患者の周囲で医療従事者などに新たな感染がみられた場合には院内感染を疑い調査を進めることになります。この医療従事者と濃厚接触をした人を選別し、迅速に遺伝子検査によるスクリーニングを実施することが必要です。濃厚接触の定義は、原則として発症 2 日前から現在まで、マスクなしで 15 分以上、1 メートル以内の距離で接触があった人を対象とします。ただし、それぞれの状況を考慮して、最終的には専門家の判断のもとに濃厚接触者を抽出することになります。この場合、抗原検査は遺伝子検査に比べ感度が劣ることから、基本的には推奨しません。

(3) サーベイランスを目的とした場合の検査

健常人を対象としたサーベイランスは、感染の蔓延状況の把握に加え集団免疫効果を評価する上でも重要になります。現在進行中の感染の蔓延状況を把握するためには大規模集団を対象とした遺伝子検査によるサーベイランスがもっとも信頼性が高いと考えられます。しかし一般には、検体採取の煩雑さと感染の危険、検査時間、コスト、マンパワーなどの点からその実施はしばしば困難となります。陰性頻度が高い集団のスクリーニングの場合、複数の検体を混合したものを検査して全体で陰性を確認するなどの方法も考えられます（この場合、混合検体が陽性を示した場合には、個々の検体にさかのぼり再検査を実施）。これに対して感染の既往を調査する場合には、血液を用いた抗体検査が広く用いられます。現在、イムノクロマトグラフィー法による定性試験、ELISA 法などによる定量・半定量、数値評価による検査法が検討されています。イムノクロマトグラフィー法は急性期診断を目的に開発された検査法であり、短時間で実施可能、特別な機器を必要としないなどのメリットがありますが、感染初期には偽陰性を示す可能性が高いことが問題となります。これに対して感染の既往により蔓延状況を検討する場合には、定量性のある抗体検査が用いられます。数千から数万という多数の血液を検査する場合には、自動化された検査法の開発が望まれます。現在検討されている代表的な抗体測定機器および検査試薬を以下にお示しします。

- Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG
- Bio-Rad Platelia SARS-CoV-2 Total Ab
- DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG
- Ortho-Clinical Diagnostics VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG test
- Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2
- Wadsworth New York SARS-CoV Microsphere Immunoassay for Antibody Detection

3. 新型コロナウイルス感染症検査の将来展望

新型コロナウイルス感染症においては、鼻咽頭拭い液と同様に唾液中からもウイルスが検出されることが注目されています。遺伝子診断に加えて、抗原検出検査をどのように活用していくかはこれからの課題です。抗体検査に関しては、感染の蔓延状況を経時的かつ地域別に解析することにより集団免疫の進行状況を把握することが可能になります。新型ウイルスということもあり、産生される抗体の感染防御効果についても慎重に検討するとともに、抗体産生の持続に関してもさらなる研究が必要になります。新型コロナウイルス感染症による死亡者を一人でも少なくできるように、皆様方のご理解とご協力を引き続き宜しくお願いいたします。

2020年5月25日

一般社団法人日本臨床微生物学会
一般社団法人日本感染症学会
一般社団法人日本環境感染学会