



2022年5月30日放送

## 「新型コロナウイルス検査の最新の話題」

長崎大学大学院 病態解析・診断学分野教授 柳原 克紀

### はじめに

2019年12月から始まった新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、膨大な数の感染者や死亡者が報告され、未曾有の大災害となっています。オミクロン株など新たな変異株の出現もあり、終息の兆しは見ておりません。検査としては、PCRに代表される遺伝子検査、イムノクロマト法などの抗原検査ならびに血液で測定する抗体検査があげられます。それぞれの検査には特徴がありますので、使い分けに関する議論が進められています。新型コロナの検査法の特徴と使い分けを理解しておくことは大切です。最新の話題を含めてお話しします。

### 遺伝子検査

最初は遺伝子検査です。遺伝子検査は、新型コロナウイルスである severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 に特異的な RNA 遺伝子配列を増幅させて検出する方法であり、ごく微量のウイルス量でも検出できる高い感度が最大の長所です。遺伝子検査にもいくつかの種類がありますが、最も感度が高いのは RNA 抽出および精製によるリアルタイム RT-PCR 法です。しかしこれには検体前処理、RNA 抽出、逆転写反応および PCR と多くのプロセスが必要になり、1時間から3時間程度かかります。特殊な機器が必要であること、高い技量をもった臨床検査技師でないとできない、といった短所があります。(図

図1 遺伝子検査の特徴

遺伝子をPCRなどの手法で増やして検出する方法

長所：ごく少量であっても検出でき、感度が高い。

短所：特殊な機器が必要  
手技が煩雑（簡単なものもあり）  
熟練した臨床検査技師が実施する  
時間がかかる

1) 簡易核酸検出方法としては、LAMP 法や TRC 法などの等温核酸増幅法があり、リアルタイム RT-PCR 法と比較して感度は落ちるものの、反応時間が 35 分から 50 分程度と短

く、多くの施設で活用されています。また、検査材料を機器にセットすると核酸抽出精製から増幅検出までを一連で行う全自動機器もあります。簡便で使いやすい機器が開発されており、内部は精密かつ繊細であり、性能も優れています。(図2)

簡易核酸検査機器の測定試薬は検査機器ごとに固定され互換性がないため、検査試薬が入手困難になる

ことがあります。一方、リアルタイムPCR機器では様々な試薬を用いることができ汎用性があるため、検査を安定して行うことができます。保健所や衛生研究所などの行政機

関や大学病院等では、リアルタイムPCRが実施されていることが多いです。増幅曲線が検出閾値に達するまでに必要なPCR反応サイクル数をCt値と呼びます。一般的に低いCt値で陽性になる場合にはウイルス量が多く、Ct

値が高い場合にはウイルス量が少ないことを示します。(図3)日本の行政検査の基準では、Ct値40未満を陽性としていますが、より低いCt値、例えば33-35程度で陽性と判定している国が多いです。富山県衛生研究所からの報告では、Ct値30以上ではウイルスが分離培養されなかったと報告されており、感染力があるウイルスではなかった可能性が示されました。ウイルスの全ゲノムシーケンスを実施した海外のグループからの報告では、Ct値が30以上の検体では完全なウイルスではなく、不完全なウイルスゲノムの断片を検出していると考えられました。このような状況ですので、わが国で定めたCt値の設定については、諸外国との違いを踏まえて今後議論が必要と思います。

## 抗原検査

次に抗原検査についてお話しします。抗原検査は、30分以内で結果が出る点が長所であり、病原体が多くないと検出できず、感度が低いことが短所になります。抗原検査には、イムノクロマト法による簡易定性検査と、化学発光酵素免疫測定法による定量検査があり、後者は専用の測定機器を用いて測定します。簡易キットによる定性検査定性

図2 代表的な全自動遺伝子検査機器

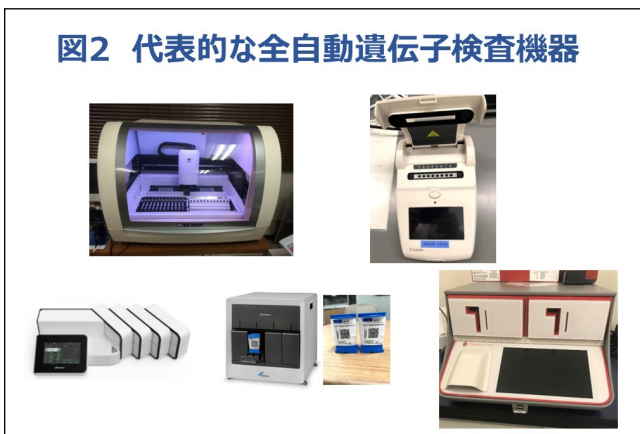
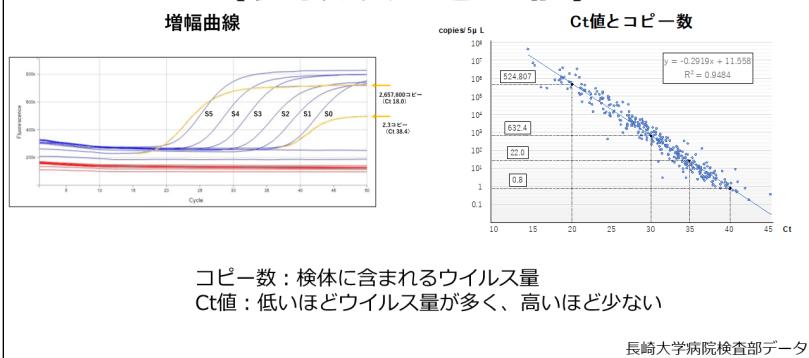


図3 リアルタイムPCRの結果 (ウイルス量とCt値)



は、ある程度のウイルス量がないと検出できず、疑い症例で判定が陰性であった場合には、確認のために遺伝子検査が必要になります。症状がある患者さんでは、検出感度は70%、症状発症7日目までは78%になります。また、PCRのCt値が25以下であれば、検出感度は95%とされており、ウイルス量が多い検体であれば検出できます。

(図4)

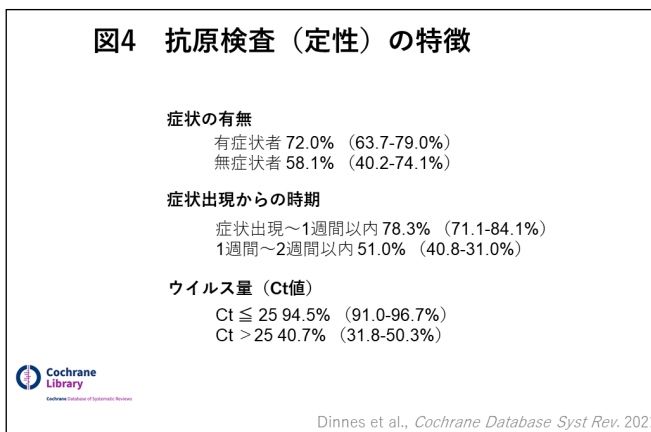
抗原検査は感度・特異度とも高くありません。検査結果が陰性であっても感染リスクが高い場合や、偽陽性を疑う場合には、他の検査法を用いた再検査を考慮すべきでしょう。

多くの変異を有するオミクロン株においては、既存の検査法が使用できるかが問題になっていました。様々な検討から、遺伝子検査ならびに抗原定性検査が有用であることが検証されています。海外の検出系で判別できないため、「ステルスオミクロン」と呼ばれるBA.2株も国内で使用されている遺伝子検査ではオミクロン株と同等に検出可能です。市販されている抗原定性検査10種類を用いた海外の研究でも、オミクロン株の検出感度は十分であることが報告されています。

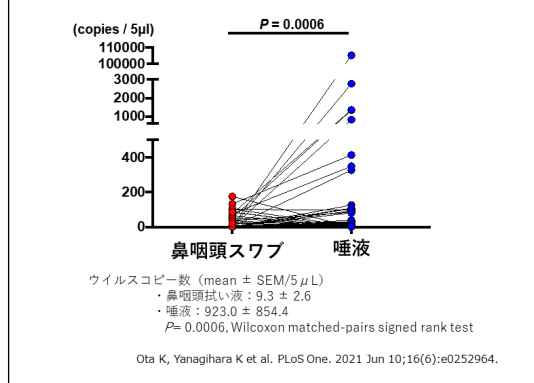
### 検体の種類と自己採取

次に検体の種類と自己採取について、お話しします。当初は、鼻咽頭ぬぐい液のみが使用されていました。これは採取者に感染するリスクがあり、検査が進みにくい一因となっていました。その後の研究により、鼻腔ぬぐい液や唾液が使用可能となり、採取者の感染リスクを低減させる方法として普及しています。鼻腔ぬぐい液は、鼻孔から2cm程度までをぬぐって採取されます。スワブを挿入し、下鼻甲介付近でゆっくり5回程度回転させ、5秒程度静置することで湿らせます。検査対象者自身が検体を採取できるため、実用性と感染予防面で有用と考えられます。

唾液は鼻咽頭ぬぐい液と比較して、検体採取時の医療従事者等の感染リスクや、検査対象者の侵襲を減らす面でメリットがあります。患者唾液中のウイルス量は鼻咽頭ぬぐい液より多いという報告や、鼻咽頭ぬぐい液よりも少ないという報告もありますが、唾液検体を用いることは問題ないと考えられます。



**図5 鼻腔スワブと唾液のウイルス量**



当施設で実施した研究では、唾液検体中のウイルス量が鼻咽頭ぬぐい液よりも多いことが示されました。(図 5) 唾液検体を抗原定性検査に使うことができれば、活用の幅が広がります。唾液検体に含まれる阻害物質の影響で感度が低下する可能性があり、慎重に議論されました。2022 年 3 月 17 日に改訂された新型コロナウイルス感染症病原体検査の指針 5.1 版では、ウイルス量が多いとされる発症から 9 日目以内の有症状者において、唾液検体を抗原定性検査に用いることが承認されました。唾液検体での薬事承認を得た製品に限ることに留意して下さい。

本指針で提唱されている検体種と使い分けについて整理しておくといでしょう。(図 6)

図6 遺伝子検査検査と抗原検査の検体種と使い方

新型コロナウイルス感染症にかかる各種検査										
検査の対象者		核酸検出検査			抗原検査(定量)			抗原検査(定性)		
		鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔※2	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液
有症状者 (症状消退者含む)	発症から 9日目以内	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (※3)
	発症から 10日目以降	○	○	— (※5)	○	○	— (※5)	△ (※4)	△ (※4)	— (※5)
無症状者		○	○	○	○	— (※6)	○	— (※6)	— (※6)	— (※5)

- ※1: 本表では行政検査を実施するにあたって推奨される事項をとりまとめている。
- ※2: 引き続き検討が必要であるもの、有用な検体である。
- ※3: 唾液検体での薬事承認を得た製品に適用される点に留意。
- ※4: 使用可能だが、陰性の場合は臨床像から必要に応じて核酸検出検査や抗原定量検査を行うことが推奨される。(△)
- ※5: 推奨されない。(—)
- ※6: 確定診断としての使用は推奨されないが、感染拡大地域の医療機関や高齢者施設等において幅広く検査を実施する際にスクリーニングに使用することは可能。ただし、結果が陰性の場合でも感染予防策を継続すること、また、結果が陽性の場合であって医師が必要と認めれば核酸検出検査や抗原定量検査により確認すること。感染拡大地域の医療機関や高齢者施設等以外の有病率が低い場合には、スクリーニングの陽性的中率が低下することに留意が必要である。なお、スクリーニングとは、主に診断目的ではなく感染リスクを下げる目的で実施するものである。

COVID-19病原体検査の指針第5.1版

## 抗体検査

IgM、IgG 抗体の標的抗原はスパイク蛋白とヌクレオカプシド蛋白の 2 種類があります。IgM 抗体が早期に陽転化した後、IgG 抗体が陽性となる感染症も存在し、IgM 検出が早期診断に用いることができます。新型コロナウイルス感染症では IgG、IgM いずれも感染後 1-2 週間程度とほぼ同時期に抗体が陽転化します。そのため、抗体検査を発症早期の患者診断に用いることはできません。なお、感染後は抗 S 抗体、抗 N 抗体いずれも陽性となりますが、新型コロナウイルスワクチン接種後はスパイク蛋白に対する抗体が産生されるため、抗 S 抗体は陽性となるが抗 N 抗体は陰性のままであり、既感染者と区別することができます。(図 7)

図7 感染・ワクチン接種の有無による抗体価の評価

	IgM-S	IgG-S	IgG-N
感染歴 (-) ワクチン (-)	—	—	—
感染歴 (-) ワクチン (+)	+	+	—
感染歴 (+) ワクチン (-)	+~-	+	+
感染歴 (+) ワクチン (+)	++~+	++	+

現在医療機関で実施可能な抗体検査では、これらの抗体をイムノクロマト法または自動測定装置を用いる方法で測定することができます。イムノクロマト法は操作が簡便であり、実施施設を問わず実施することができます。感度は高くないですが特異度は高いとされ、定性的結果が得られます。自動測定装置による測定は感度・特異度ともに高い

と考えられており、定量が可能なものもあります。

抗体検査の活用場面としては、疫学調査、診断補助、ワクチン接種による免疫能の推定が考えられます。新型コロナウイルス抗体検査は、

未だ診断目的に用いることはできませんが、その特性を十分に理解し、他の検査と相補的に組み合わせることが望まれています。以上、遺伝子検査、抗原検査ならびに抗体検査の特徴と使い分けについてお話ししました。(図8)

図8 遺伝子検査、抗原検査ならびに抗体検査の特徴

	所要時間	検体	特徴
遺伝子検査	1-3時間	鼻咽頭・鼻腔 唾液	精度が高い。 専門的技術・機器を必要とする。 検査に時間と人員がかかる。 全自動機器の導入
抗原検査 (定性・定量)	5-40分 定性検査は短時間	鼻咽頭・鼻腔 定量のみ唾液可	迅速に結果が判明する。 専門的技術を必要としない。 PCRと比べ感度が劣る。 定量検査は感度が高い。
抗体検査	30-40分	血清・血漿	既感染の有無を判定する。 他の検査結果の解釈の補助。

米：唾液検体での薬事承認を得た製品に限り、抗原定性検査に使用できる

新型コロナウイルス感染症のパンデミックはきわめて深刻です。2年間で、多数の症例を経験したことで、病原体の特徴や感染病態などが分かってきました。検査診断においても、核酸検査、抗原検査ならびに抗体検査が使えるようになりました。治療薬はすでに数種類が上市されており、新薬の開発も期待されます。今後は、「検査して隔離する感染症」から「診断に基づき隔離または早期治療を行う疾患」に移行することが予想されます。新型コロナの検査法の特徴と使い分けについて、最新情報も含めて把握しておく必要があるでしょう。