

## トピックス XI

## 検査診断

## 要旨

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の診断において、遺伝子検査が最も重要であることに疑いはないが、最近では簡易・高感度抗原検査も開発され、利用可能となっている。さらに、鼻咽頭拭い液だけでなく、唾液や鼻腔 (鼻の入り口) 検体を用いた検査法も承認されている。感染症の制圧において迅速且つ正確な診断は必須であり、COVID-19においても適切な検査が速やかに実施できるような体制づくりが求められている。

[日内会誌 109 : 2311~2315, 2020]

**Key words** 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), 遺伝子検査, 抗原検査, 抗体検査



館田 一博

## はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) とインフルエンザの同時流行の可能性が否定できないなか、検査実施キャパシティの増加及び新しい検査法の開発が急ピッチで進行中である。感染症の制圧において迅速且つ正確な診断は必須であり、その結果に基づく適切な治療と効果的な感染対策が重要になる。COVID-19の診断においては、検体採取者にとって感染リスクを伴う鼻咽頭拭い液を使用しなければいけないことが検査実施の高いハードルとなっていた。しかし、本ウイルスが唾液液中にも高濃度に存在することが明らかとなり、唾液を用いた検査法の開発が大きな変化をもたらしている。さらに最近では、鼻腔 (鼻の入り口) から患者自身が検体を採取する方法も承認された。本稿では、COVID-19の診断に用いられる検査の適応に関する基本的考え方、検査

法の特徴と注意点について概説する。

## 1. 検査の適応に関する基本的考え方

新型コロナウイルス感染症対策分科会から、本感染症に対する検査の基本的考え方が示されている (表1)<sup>1)</sup>。①はCOVID-19を疑う症状がある患者であり、速やかな検査が求められる集団である。②-aは無症状者で感染リスク・検査前確率が高い集団、②-bは感染リスク・検査前確率が低い集団としている。②-aは、クラスター発生時の濃厚接触者、高齢者施設の入所者や職員等が該当する。②-bは、社会経済活動の観点から、あるいはスポーツ選手や文化・芸能に関わる人等マスク着用等の適切な感染対策をとることの難しい集団である。ビジネスで海外出張が必要な方や、特に症状はないが、不安で検査を希望する方等は②-bに分類される。

厚生労働省が発表した検査法毎に使用できる

東邦大学微生物・感染症学講座

COVID-19. Topics : XI. Testing and diagnosis.

Kazuhiro Tateda : Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, Japan.

検体及びその対象者を表2に示した<sup>2)</sup>。症状を有する方で発症から9日以内の人に対しては、遺伝子検査、高感度抗原検査ならびに簡易抗原検査のいずれもが利用できる。検体としても、簡易抗原検査の唾液を除き、鼻咽頭拭い液、唾液ならびに鼻腔（鼻の入り口）のいずれを用いてもよいことになっている。また、無症状者においては、鼻咽頭拭い液と唾液を用いた遺伝子検査及び高感度抗原検査が承認されている。特にインフルエンザ流行の秋冬においては、鼻腔検体を用いてインフルエンザとCOVID-19の検査を同時に実施することも想定している。インフルエンザとCOVID-19の流行時期における検査の基本的考え方に関しては、日本感染症学会が発表している提言も参考にさせていただきたい<sup>3)</sup>。

**表1 COVID-19検査の基本的な考え方**

(新型コロナウイルス感染症対策分科会(第2回):  
2020年7月16日)

① 有症状者
② 無症状者
a 感染リスク及び検査前確率が高い場合
・ クラスター発生時, 医療機関や高齢者施設など
b 感染リスク及び検査前確率が低い場合
・ 海外渡航時, スポーツ選手, 文化・芸能など
・ 社会・経済を円滑に維持するため
・ 一般市民の安心のため

## 2. 各種検査法の種類と注意点

### 1) 遺伝子検査法

新型コロナウイルスに特異的なRNA (ribonucleic acid) 配列をRT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 法等で増幅し、これを検出する方法が用いられる。数十コピーのウイルス遺伝子を検出できるほど感度が高いことが本法の特徴であるが、検査時間が比較的長い(1~5時間)、専用機器・熟練した人材が必要、高コストといった点が普及のハードルとなっている。これまでに利用可能となっている遺伝子検査法を表3に示す<sup>4)</sup>。それぞれの検査法毎に感度・特異度に差がみられるが、概ね感度90%以上、特異度はほぼ100%と考えてよい。遺伝子検査法では増幅に必要なサイクル数(Ct(threshold cycle) 値)等をもとに、検体中に存在するウイルス遺伝子数を推定することができる。少ないサイクル数で陽性になる場合にはウイルス遺伝子が多く、逆に陽性となるまでに要するサイクル数が多い場合にはウイルス遺伝子数が少ないと判断する。さらに、Ct値が高い(ウイルス遺伝子数が少ない)場合には、たとえ遺伝子検査が陽性であっても、その検体から感染性を示すウイルスが分離されにくくなることに注意する必要がある<sup>5)</sup>。COVID-19患者の典型的な検

**表2 COVID-19検査法ごとに使用できる検体及び対象者**

(第8回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード(2020年9月10日)資料より)

		遺伝子検査			高感度抗原検査 (定量)			簡易抗原検査 (定性)		
		鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液
有症状者	発症から9日以内	○	○	○	○	○	○	○	○	×
	発症から10日以降	○	○	—	○	○	—	△	△	×
無症状者		○	—	○	○	—	○	—	—	×

— 推奨されない

△ 使用可能だが陰性の場合には遺伝子検査が必要

× 現在検討中

表3 COVID-19に対する遺伝子検査法

(厚生労働省健康局結核感染症課, 国立感染症研究所 2020年9月25日版)  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV-17-current.pdf>

I. 通常の検査方法 (逆転写及び遺伝子増幅に1時間以上かかるもの)	
1. LightMixR Modular SARS-CoV (COVID-19) E-gene, N-gene	ロシュ・ダイアグノスティックス
2. 新型コロナウイルス検出 RT-qPCRキット	BGI社
3. FLUOROSEARCH™ Novel Coronavirus Detection Kit	株式会社医学生物学研究所
4. TaqMan SARS-CoV-2 Assay Kit v2 (Multiplex)	ライフテクノロジーズジャパン株式会社
5. 新型コロナウイルス 2019-nCoV 核酸検査キット (蛍光PCR法)	中山大學達安基因株式有限会社
6. 2019 新型コロナウイルス検出試薬キット	株式会社島津製作所
7. BD MAX™ ExK TNA-3セット	日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
8. 新型コロナウイルス検出キット	東洋紡株式会社
9. GoTaq® Probe 1-Step RT-qPCR System	プロメガ株式会社
10. Aptima SARS-CoV-2	ホロジックジャパン株式会社
11. VIASURE SARS-CoV-2 PCR	CerTest社
12. i-densy Pack UNIVERSAL SARS-CoV-2キット	アークレイ株式会社
13. エリート MGB SARS-CoV-2キット	ELITech社
14. PowerChek 2019-nCoV Real-time PCR Kit	KogeneBiotech社
15. Standard M nCoV RT-PCR検出キット	SD Biosensor社
II. 迅速な検査法 (逆転写及び遺伝子増幅が1時間未満のもの)	
1. Loopamp 2019-nCoV検出試薬キット	栄研化学株式会社
2. SARS-CoV-2 GeneSoc ER 杏林	杏林製薬株式会社
3. SmartAmp 2019 新型コロナウイルス検出試薬	株式会社ダナフォーム
4. 新型コロナウイルスRNA検出試薬 Genelyzer KIT	キヤノンメディカルシステムズ株式会社
5. SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit	タカラバイオ株式会社
6. SARS-CoV-2 RT-qPCR Detection Kit	富士フィルム和光純薬株式会社
7. SUDx-SARS-CoV-2 detection Kit	株式会社スティックスバイオテック
8. スマートジーン新型コロナウイルス	株式会社ミズホメディー

査結果をシェーマで図に示した<sup>6)</sup>。鼻咽頭拭い液の遺伝子検査陽性は数週間に亘って持続するものの、感染性のあるウイルスが分離されるのは発症から約1週後となっていることが重要である。

## 2) 抗原検査法

新型コロナウイルス特異蛋白を迅速に検出す

る方法が承認されている。イムノクロマトグラフィ法を用いた定性の簡易検査法 (エスプライン®: 富士レリオ, クイックナビ™-COVID19 Ag: デンカ株式会社) と高感度で定量性を持たせた検査法 (ルミパルス®: 富士レリオ) が利用可能となっている。イムノクロマトグラフィ法では、検体採取の後、約30分で目視による判定が可能である (定性試験)。ただし、イムノク

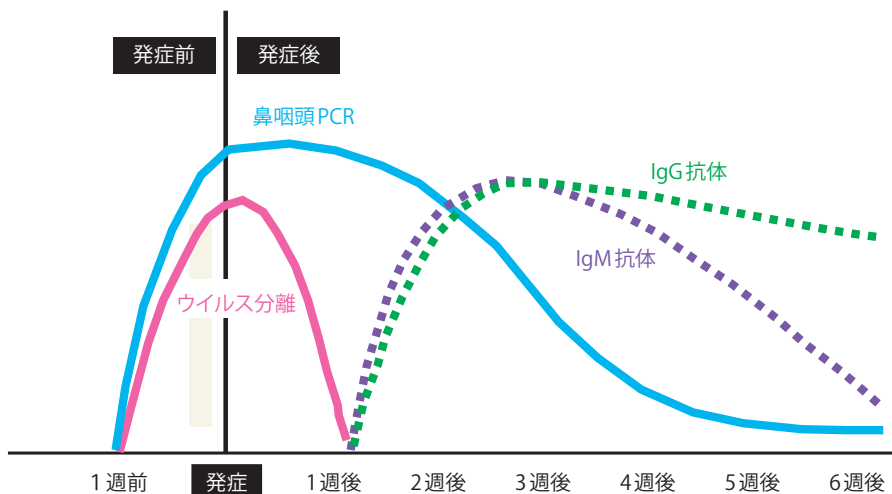


図 COVID-19発症前後で予測される検査結果 (文献6を一部改変して引用)

ロマトグラフィー法による抗原検出は、遺伝子検査法に比べて感度が低いことに注意しなければならない。イムノクロマトグラフィー法による抗原検査が陰性であっても、臨床症状や疫学的背景からCOVID-19を疑う場合には、再度遺伝子検査を実施する必要がある。一方で、富士レジオ社が開発したルミパルス®は、高感度・定量的抗原検出を可能とする検査法であり、遺伝子検査に近い感度が得られるとされている。RT-PCR検査との比較では、行政検査検体を用いたときの陽性一致率が66.7%、陰性一致率が100%であるとされている。高感度抗原検査は、無症状者の鼻咽頭拭い液及び唾液を用いた検査としても承認されている(表2)。

### 3) 抗体測定法

患者血液中的の特異抗体を検出する方法が多数開発されている。通常、特異抗体の産生には感染後2~3週間が必要であるが、COVID-19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

と考えられる。ただし、前述した理由により、感染・発症していても抗体検査が陽性にならない症例があることに注意しなければならない。イムノクロマトグラフィー法を用いた簡易抗体測定キットが多数開発されているが、キットによっては、信頼性のある結果が得られないものがあることに注意しなければならない。一方、抗体価を定量測定する検査法も開発されている(アボット社、ロシュ社)。ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用いて定量的に特異抗体を検出する方法であり、専用機器が必要であるが、多数の検体を迅速・正確に検査することが可能である。抗体価測定は、診断に加えて、感染の既往者を把握するための疫学調査においても有用である。図にみられるように、特異抗体の上昇は発症1週間後から観察される。興味深いことに、COVID-19患者では、IgM (immunoglobulin M) とIgG (immunoglobulin G) の上昇がほぼ同時に進行することが報告されている。新型コロナウイルスに類似したウイルスの先行感染の影響ではないかとする考え方もあるが、詳細は不明である。また、抗体が検出さ

れる時期と一致して感染性のあるウイルスが分離されなくなることも注目する必要がある。中和抗体の出現と感染性との関連に関しては、今後、詳細に検討していく必要があるであろう。

## おわりに

COVID-19に関する検査の考え方、検査法の種類と特徴に関して概説した。本感染症に対する

検査診断法は、新しいエビデンスの創出により、未だ改訂の途中であることを認識する必要がある。検査実施者が安全に検体を採取し、迅速且つ正確な検査ができる体制の確立が求められる。特に秋冬のインフルエンザシーズンにおいて、臨床現場が混乱しないよう産官学の連携による準備が必要になる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症対策分科会（第2回）。2020年7月16日。
- 2) 第8回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード。2020年9月10日。
- 3) 日本感染症学会：今冬のインフルエンザとCOVID-19に備えて。2020。  
[http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=41](http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=41)
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課，国立感染症研究所：臨床検体を用いた評価結果が取得された2019-nCoV遺伝子検査方法について。2020年9月25日版。  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV-17-current.pdf>
- 5) Wölfel R, et al : Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581 : 465–469, 2020.
- 6) Sethuraman N, et al : Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 323 : 2249–2251, 2020.