



2020年6月29日放送

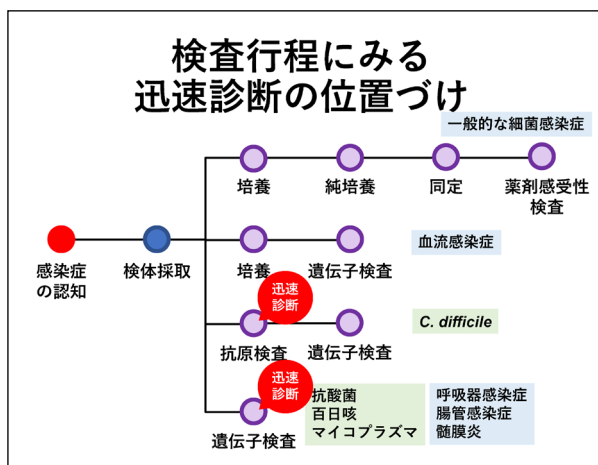
「感染症外来診療で便利な迅速検査」

富山大学微生物学教授 森永 芳智

はじめに

本日は、短い外来診療の中で治療方針決定に影響を与えることとなる、感染症迅速検査についてお話を進めてまいります。

さて、早速ですがPOCTという言葉をご存知でしょうか。これはpoint-of-care testingの略で、患者診療の傍らで医療従事者が行う検査で、場所や時間などに束縛されず、機動性に富んだ検査のことです。結果的には、患者の待ち時間短縮や、臨床判断の迅速化にもつながるため、QOLの向上となる検査の仕組みや考え方を表す言葉になります。抗原検査が最もポピュラーですが、近年では遺伝子検査までもが身近なものとなりつつあり、POCTはこれからの感染症診療で極めて大切となる考え方です。



今日はこれからの迅速検査で重要となる3つのポイントについてお話いたします。

ひとつ目に、①抗原検査の実力を知ること、

ふたつ目に、②遺伝子検査の潮流について、

そして3つ目に、③検査の3つのプロセスへの意識について、です。

抗原検査の実力を知る

さっそく、一つ目の①抗原検査の実力を知ること、についてお話いたします。

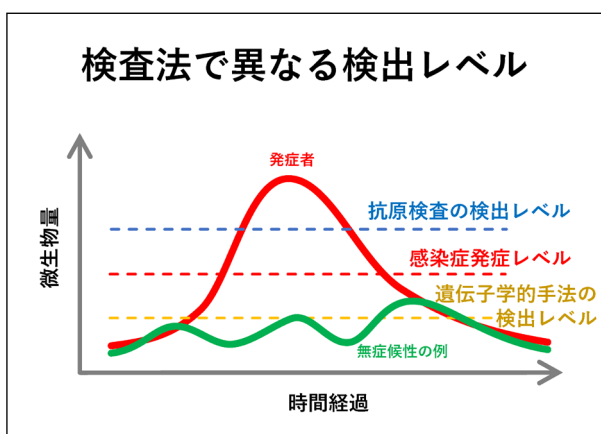
抗原検査には測定原理が異なるいくつかの方法がありますが、最も広く利用されているのがイムノクロマト法です。インフルエンザウイルスをはじめとして、アデノウイル

ス、肺炎球菌、ノロウイルスなど、保険診療で使えるものが多くあります。中でも、インフルエンザシーズンの抗原検査は現代の医療には欠かせない検査法です。

そのイムノクロマト法の大きな特徴は、「疑いが高い人の確定診断には極めて優れますが、陰性の場合には否定ができない」ということです。具体的には、病歴や症状などからインフルエンザを強く疑ったにもかかわらず、迅速抗原検査が陰性となることを経験されておられる先生方も多くいらっしゃるかと思います。

さて、このような現象はどうして起こるのでしょうか。

それが理解できる一つの研究をご紹介します。それは、私たちがインフルエンザシーズンに行った研究ですが、抗原検査が陰性の中にも PCR で評価するとウイルス遺伝子が検出される検体が多くあました。しかもそのウイルス量は抗原検査で陽性の検体のものよりも明らかに少ないという結果でした。つまり、ウイルス量が少ないと、抗原検査では検出されないことになり



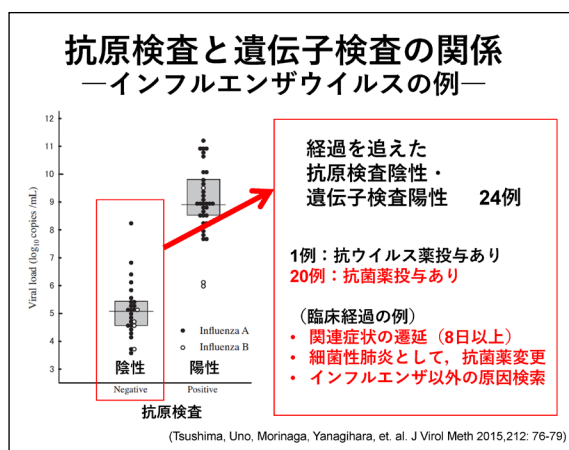
ます。大切なことは、医師がこの抗原検査の結果をどのように利用するかということです。この研究では、抗原検査が偽陰性となった人で、抗インフルエンザ薬での治療を受けた人は5%に満たず、88%は抗菌薬処方を受けていました。中には、インフルエンザ以外の感染症を疑って、追加で様々な検査を受けていた人もいて、不必要な医療を行っていた可能性があります。

感度が低く、特異度が高いという性質は、インフルエンザウイルスに限らず抗原検査に広く言えることです。感度を高めるための金属コロイド粒子を利用した技術や、主観が入らないような自動判定機器の登場など、抗原検査自体の性能も向上してきました。抗原検査では、陽性例を確実に診断して、陰性の場合には臨床症状や流行状況を加味して医師で判断することが大切となります。

遺伝子検査の潮流

つづいて、②遺伝子検査の潮流について、です。

私たちが学生のころには、呼吸器感染症や腸管感染症の原因微生物には、ウイルスが最も多く、次いで細菌が多いことを学びました。しかしながらよく考えてみますと、実際の診療で診断できるウイ



(Tsushima, Uno, Morinaga, Yanagihara, et al. J Virol Meth 2015;212: 76-79)

ルスはごく一部に限られています。遺伝子検査はその弱点を補うものとして期待されます。長らく、技術面やコスト面から、利用可能な対象微生物は限定的でしたが、10年ほど前より、遺伝子検査の自動化がすすみ急速に対象が広がってきています。呼吸器感染症や腸管感染症、血流感染症などでは、ウイルスや細菌を含めて15~20種類程度を同時に検出できるような技術躍進があり、保険診療として利用できるものも既に出ています。これらは主に入院診療での利用が想定されますが、外来診療向きの個別の微生物に視点を置いた、遺伝子検査も徐々に開発されています。

対象微生物のラインナップは開発企業によって異なりますが、インフルエンザウイルス、マイコプラズマ・ニューモニエのように、比較的頻度が高い微生物が対象となっています。近年は、クリニックの一角に設置できるような卓上型のコンパクトな装置もあり、キット化された試薬を用いることで、特別な専門的知識がなくても30分程度で遺伝子検査を行うことが可能となっています。遺伝子検査は、もともと特異性が高く、検出感度は抗原検査よりも優れますので、遺伝子検査によるPOCTが実現すると、これまで抗原検査では見逃されていた微生物の検出が可能となり、より適切な診療につながることを期待されます。



遺伝子検査には、別の面からも期待もあります。それは、薬剤耐性の検出です。薬剤感受性検査のように何日も待つ必要がありませんので、薬剤耐性遺伝子の有無をみて薬剤を選択することもできます。既に、結核菌のリファンピシン耐性は、発展途上国でも利用できるとして、WHOも推奨しています。現在、マイコプラズマ・ニューモニエや、一般細菌の耐性遺伝子の検出が技術的には確立されており、今後の保険診療への展開が待たれます。

感染症遺伝子診断は、今後間違いなく重要な位置づけとなりますが、医学教育では取り扱われてこなかったのも事実ですので、うまく利用するためには少しずつ情報を入手しながら理解を深めていただきたいと思います。

検査の3つのプロセス

三つめの話題として、抗原検査とこれからの遺伝子検査を十分に活用するために必要な、③検査の3つのプロセス、について説明いたします。硬い話にはなりますが、検査法自体の性能は向上しておりますので、利用する医療従事者自身の診断への意識のクオリティーが診療方針に大きく影響いたします。

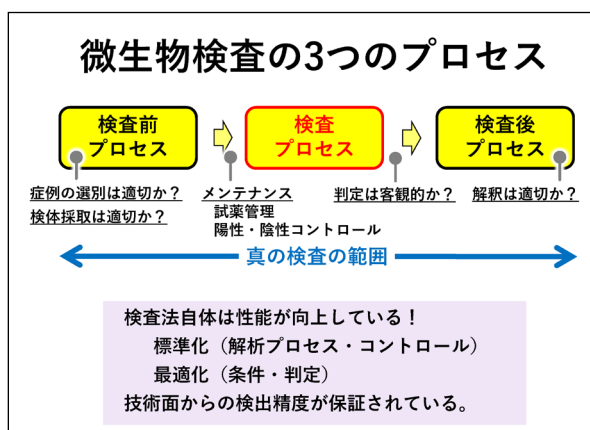
それは、誰にどのような方法で、どのような検体を採取するかという、検査前プロセ

スから始まります。例えばスワブの改良も進みました。従来のレーヨン製のスワブから、近年は、フロックスワブという、検体の吸収と溶液へのリリースに優れるナイロン製のスワブが利用でき、検査に持ち込める検体量増加に寄与しています。また、検査法それぞれで定められた材料を採取することも大切です。鼻腔ぬぐい用の検査が、唾液や喀痰に対応できないことはしばしばあります。これはうまく抗原や遺伝子が抽出できなかつたり、阻害物質が混ざっていたりするためで、注意しなくてはなりません。



次に、検査プロセス、つまり実際の検査を行う過程では、精度管理への配慮が求められます。正しく利用するためには、試薬の期限はもちろんのこと、温度管理や正確な判定時間にも配慮しなくてはなりません。臨床検査技師は、これらの“精度管理”を日常業務として行うことが訓練されていますが、医師や看護師の中に精度管理を十分に意識できている人は、それほど多くないと思われまます。どんなに簡単な検査でも、それぞれに定められている手順を守る必要があります。一昨年に施行された検体検査にかかわる改訂医療法でも定められていますので、ご確認いただければと思います。

そして、結果判明後の活用段階にあたる検査後プロセスですが、既にお話したように、陽性、あるいは陰性の判定が、臨床像と照らし合わせて妥当であるかの判断は、医師に委ねられています。100%一致する検査法はありません。抗原検査では偽陰性となることがあること、遺伝子検査では、陽性となっても症状に反映されないこともありえます。適切な治療につながるように、まずはこの原則をご理解の上、診療に活用いただければと思います。



おわりに

最後に、今年の秋以降は、発熱患者をどのように診断していくのが間違いなく大きな課題となります。理想は、新型コロナウイルスの診断を優先させつつ、他の病原体の診断を行うことですが、検体採取自体をためらわせる感染リスクや風評被害があり、難しいシーズンとなることが予想されます。

新型コロナウイルスの抗原検査も、やはりウイルス量が多い場合に陽性となる傾向があります。したがって、活用の仕方としては、第二波の流行があった場合には、抗原検査で陽性者を確定し、陰性者はPCR検査を行うような2-stepアルゴリズムも現実的には考えられます。パンデミックの際には、サイエンスとしての理屈だけでなく、経済面を含めた医療資源の都合との融合があります。本日お話しした抗原検査と遺伝子検査という2つの検査法の基本的特性ご理解いただき、日々の診療に活かしていただければと思います。

検査の基本的な特性

- **抗原検査**
 - 微生物量が多いと検出できる
 - 高い特異性
 - ⇒陽性はほぼ確定、偽陰性に注意
- **遺伝子検査**
 - 少ない微生物量でも検出
 - 高い特異性
 - ⇒陰性はほぼ否定的、陽性者は臨床的妥当性と照合

※新型コロナウイルス感染症では、遺伝子検査の方法（前処理や測定法）によってかなり性質が異なることに注意が必要です。最新の情報を得てください。