

その PCR の結果 ほんと !?

時々、検査結果に翻弄される！

1. 施設入所の高齢女性が急に38°Cの発熱
SARS-CoV-2-Ag 検査で陽性！
2. 発熱した高齢女性が時間外に来院
SARS-CoV-2-PCR（NEAR法）で陽性！
3. 大腿骨頸部骨折で救急搬送された高齢女性
SARS-CoV-2-PCR（NEAR法）で陽性！
4. 出産直後の妊婦
SARS-CoV-2-PCR（NEAR法）で陽性！
Babyはどうする！？

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

病原体検査の指針

第5.1版

国立感染症研究所 国立国際医療研究センター

全国保健所長会 地方衛生研究所全国協議会 日本感染症学会 日本環境感染学会

日本臨床衛生検査技師会 日本臨床検査医学会 日本臨床微生物学会

厚生労働省健康局結核感染症課



目次

はじめに	2
病原体検査の指針検討委員会	5
I 検査種類と各種検査の意義	6
1. 検査の種類	
2. 検体の種類と採取	
3. 検体の取り扱い、保管と輸送	
4. 検査の解釈や検査精度など	
5. 検査の流れ	
II 状況に応じた適切な検査実施	16
1. COVID-19を疑う有症状者	
2. 濃厚接触者	
3. インフルエンザ等の他疾患との鑑別が必要な場合	
4. 無症状者の検査	
III 検体採取に応じた適切な感染防護	20
引用・参考文献	21

表 3-4 各種検査の特徴*¹

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 (症状消退者を含む)	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、陰性の場合に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。

* 詳細は『国立感染症研究所ほか、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針・第 5.1 版』を参照。

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000914399.pdf>)

検査の解釈や検査精度

- 完全な検査法はない
- 既知の濃度の陽性対照を複数使用することで信頼性を確保しているリアルタイム RT-PCR を基準として比較すると、抗原定性検査はウイルス量が少ない検体での検出感度が低い
- 抗原定性検査は、検体の粘性が高い場合や小児などに偽陽性が生じることが報告
- 簡易核酸検査である等温核酸増幅法も、反応によって生じる濁度や蛍光強度を測定する機器では、検体によっては偽陽性が生じる可能性がある

模擬ウイルスを用いたPCR検査薬の一斉試験

国内で用いられているCOVID-19診断用核酸増幅検査薬の信頼性を確認する目的で、コピー数を規定した同一の試料（ウイルスRNA および 模擬ウイルス）を用いて、一斉試験を実施した

留意事項・

増幅原理、測定装置、検体の前処理法などの違いから様々な種類が存在し、汎用性、簡便性、迅速性、スループット、コスト等の観点から、それぞれの検査薬に特徴的な利点がある。今回の検証で指標とした検出感度のみで検査薬の優劣が判断されるわけではない

本試験は精製されたウイルスRNAあるいは模擬ウイルスを用いた検証であるため、本来の検査対象（臨床検体）に含まれる宿主核酸等の夾雑物の影響が除外されている点に注意が必要

模擬ウイルスを用いた核酸増幅検査薬の一斉試験 -試験結果-

⑮

企業名 (五十音順)	製品名	RNA 精製	反応系に持ち込む 計算上の検体量 (μ L)	43000 コピー/mL	17000 コピー/mL	4300 コピー/mL	1700 コピー/mL	430 コピー/mL	170 コピー/mL	0 コピー/mL
アークレイ	i-densy Pack UNIVERSAL SARS-CoV-2 キット	有	16	100%	100%	100%	100%	83%	33%	0%
栄研化学	Loopamp [®] 新型コロナウイルス2019(SARS-CoV-2)検出試薬キット	有	23.3	100%	100%	100%	100%	83%	50%	0%
MBL(医学生物学研究所)	MEBRIGHT SARS-CoV-2 キット	有	25	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*17%
キヤノンメディカルシステムズ	新型コロナウイルスRNA検出試薬 Genelyzer KIT	有	11.7	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%
杏林製薬	SARS-CoV-2 GeneSoC ER 杏林	有	11.7	100%	100%	100%	100%	100%	33%	0%
シスメックス	2019-nCoV検出蛍光リアルタイムRT-PCRキット	有	23.3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
島津製作所	2019 新型コロナウイルス検出試薬キット (Ampdirect 2019-nCoV 検出キット)	無	5	100%	100%	100%	100%	83%	33%	0%
タカラバイオ	SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit	無	8	100%	100%	100%	67%	17%	0%	0%
タカラバイオ	SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit ver.2	無	4.8	100%	100%	100%	67%	0%	17%	0%
ダナフォーム	SmartAmp 2019 新型コロナウイルス検出試薬	有	23.3	100%	100%	100%	100%	67%	33%	0%
東ソー	2019新型コロナウイルスRNA検出試薬 TRCReady SARS-CoV-2	有	60	100%	100%	100%	100%	67%	0%	0%
東洋紡	ジーンキューブ SARS-CoV-2	有	9.3	100%	100%	100%	100%	100%	83%	0%
東洋紡	新型コロナウイルス検出キット SARS-CoV-2 Detection Kit-Multi	無	8	100%	100%	100%	100%	33%	33%	0%
日本ベクトン・ディッキンソン	BD MAX ExK TNA-3 セット及び BD MAX PCR Cartridges の組み合わせ	有	48	100%	100%	100%	100%	17%	17%	0%
日本ベクトン・ディッキンソン	BD マックス SARS-CoV-2	有	75	100%	100%	100%	83%	100%	83%	0%
ビオメリュー・ジャパン	FilmArray 呼吸器パネル 2.1	有	(算出不可)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
富士フイルム和光純薬	ミュータスワコー COVID-19	有	43.8	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
富士フイルム和光純薬	SARS-CoV-2 RT-qPCR Detection Kit	有	11.7	100%	100%	100%	100%	83%	50%	0%
富士フイルム和光純薬	SARS-CoV-2 RT-qPCR Detection Kit ver.2	有	11.7	100%	100%	100%	100%	100%	83%	0%
プレジジョン・システム・サイエンス	VIASURE SARS-CoV-2 PCR (ORF1ab gene, N gene)	有	30	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
プレジジョン・システム・サイエンス	LeaDEA VIASURE SARS-CoV-2 Kit	有	60	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
プレジジョン・システム・サイエンス	エリート MGB SARS-CoV-2 キット	有	15	100%	100%	100%	67%	100%	83%	0%
プロメガ	GoTaq [®] Probe 1-Step RT-qPCR System (研究用試薬/COVID-19専用PCR検査薬ではない)	有	14	100%	100%	100%	67%	33%	17%	0%
ベックマン・コールター	Xpert Xpress SARS-CoV-2「セフィエド」	有	(算出不可)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
ホロジックジャパン	アプティマSARS-CoV-2	有	92	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
ライフテクノロジーズジャパン	TaqPath 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) リアルタイム PCR 検出キット	有	40	100%	100%	100%	100%	100%	83%	0%
ロシュ・ダイアグノスティックス	LightMixR Modular SARS and Wuhan CoV E-gene, N gene	有	40	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
ロシュ・ダイアグノスティックス	cobas SARS-CoV-2	有	216	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%

各核酸増幅検査薬には汎用性、簡便性、迅速性、スループット、コスト等の観点から、それぞれの検査薬に特徴的な利点がある。したがって、本試験で指標とした検出感度のみで検査薬の優劣が判断されるわけではない点に注意が必要である。

*詳細は16ページに記載

試験結果

製品名（検査薬）	43000 コピー/mL	17000 コピー/mL	4300 コピー/mL	1700 コピー/mL	430 コピー/mL	170 コピー/mL	0 コピー/mL
LAMP 法	100%	100%	100%	100%	83%	33%	0%
BD-MAX PCR	100%	100%	100%	83%	100%	83%	0%
Gene Xpert PCR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
NEAR 法							

「COVID-19診断用核酸増幅検査薬 一斉試験の結果報告（公開版）」より一部改変
2021年2月26日 国立医薬品食品衛生研究所

結論

- NIHSの「COVID-19診断用核酸増幅検査薬 一斉試験の結果報告（公開版）」を示した。
- GeneXpert、BD-MAX、LAMP法の順に検出感度が優れている印象あり。
- NEAR法を他の検査薬と比較したデータは見当たらなかった。RT-PCRと比較し陽性一致率 94.7%、陰性一致率 98.6% の報告があり、劣っているとは言えない。

これらの検査法に優劣は付けられない

NEAR法陽性、LAMP陰性となる理由は不明だった

COVID-19 診断学

疫学、検査特性

柏崎の感染率 0.5%

人口：10万人、約500人 ⇒ 4月上旬10日間 の感染
検査A：感度70% 特異度99%

	感染あり	感染なし	合計
検査陽性	350	1,000	1,350
検査陰性	150	98,500	98,650
合計	500	99,500	100,000

- 実際に感染している人より多くの人(1,000)が偽陽性と判定
陽性的中率は26%(350/1,350)となる
- 陽性的中率は、感染率が低くなるほど低くなる

柏崎の感染率 0.2%

人口：10万人、約200人 ⇒ 4月下旬10日間 の感染
検査A：感度70% 特異度99%

	感染あり	感染なし	合計
検査陽性	140	1,000	1,140
検査陰性	60	98,800	98,860
合計	200	99,800	100,000

- 偽陽性は1,000人と不変
- 陽性的中率が12% (140/1,140) にまで低下
- 感染率が低くなると、検査Aの信頼性は一段と低下する

柏崎の感染率 0.5%

人口：10万人、約500人 ⇒ 4月上旬10日間の感染
検査B：感度95% 特異度99%（検査Aより高感度）

	感染あり	感染なし	合計
検査陽性	475	995	1,470
検査陰性	25	98,505	98,530
合計	500	99,500	100,000

- 高感度でも陽性的中率は26%から32%までしか上がらない
- 感度が良い検査でも、常に一定数の偽陽性がでる
- 感染率が低ければ、偽陽性は増える

臨床診断の確率を高めるために

疫学情報と問診・診察から
臨床診断の確率を高める

検査前確率、尤度比、検査後確率

を用いた考え方

検査前確率

検査前に、集団にどのくらいその疾患を持っている者がいるかという確率

⇒ 有病率、感染率と同じ

検査後確率

その集団のうち、その検査でどれだけその疾患を持っている者が発見されるかという確率

⇒ 陽性的中率と同じ

．．．そこで**尤度比**という考え方

尤度比

有病者がその検査結果となる確率と、非有病者がその検査結果となる確率の比

⇒ 有病率は排除

陽性尤度比

有病者が検査陽性(真陽性)である尤度 = (感度)と、
非有病者が検査陽性(偽陽性)である尤度 = (1-特異度)の比
= (感度)/(1 - 特異度)

陰性尤度比

= (1 - 感度)/(特異度)

実際には 陽性尤度比 をどう利用するか

$$\text{事前オッズ} \times \text{陽性尤度比} \\ = \text{検査陽性の時の事後オッズ}$$

オッズ：有病の見込み

ある事象をそれ以外の事象で割ったもの

例) 100人中 10人にあるとされる疾患の場合

$$\Rightarrow \text{オッズ} : 10 / (100 - 10) = 0.11$$

$$\Rightarrow \text{確率} : 10 / 100 = 0.1$$

$$\Rightarrow \text{オッズ} = \text{確率} / (1 - \text{確率})$$

$$\Rightarrow \text{確率} = \text{オッズ} / (1 + \text{オッズ})$$

注) 尤度比は、「事前・事後確率の比」ではなく「事前・事後オッズの比」

例題) 30才 男性 主訴、発熱、咽頭痛、頭痛

生来健康。2日前から発熱、咽頭痛、頭痛が出現し、発熱外来を受診した。

仕事が忙しく帰りは深夜である。家族に感冒様症状の者はいない。

(カラオケ店で、COVID-19のクラスターが発生したという情報入手)

数日前、同僚と一緒にカラオケに行ったことを白状した。

医師A

感冒様症状だが、コロナの可能性はどうだろう。まじめで仕事も大変そう。疲れもあるんだろうな。家族も心配なことだろう。

⇒ a) COVID-19 最近減ってきたから10~20%ってところでしょう。

カラオケ！ やばいんじゃないの？ この人は関係なさそうだけど。それにしても、コロナが流行ってきてなあ 感染率上昇かあ。

⇒ b) COVID-19 30~40%ってところかなあ。どおかなあ。

えー！ カラオケ行ってたの、この人！ 決まりじゃん！

⇒ c) COVID-19 80% !

医師Aの診断

$$\text{事前オッズ} \times \text{陽性尤度比} = \text{事後オッズ}$$

事前確率

20% → 0.25

40% → 0.67

80% → 4

PCR検査(A)

感度70%

特異度95%

陽性尤度比
= 14

事後確率

3.5 → 78%

6.3 → 86%

56 → 98%

事前確率を高くすれば検査後確率も高くなる

Take home message

- 検査結果を過信しない
- 基本は患者の状態と診断を追求する姿勢
- 感染率、有病率を疫学を踏まえ意識
- 事前確率を高める努力が重要
(診察力のスキルアップ)