

SARS-CoV-2・RSウイルス核酸および抗原同時検出について

Nucleic acid amplification test (NAAT) and qualitative antigen test for the simultaneous detection of SARS-CoV-2 and RS virus

すず き ひろ みち
鈴木 広 道
Hiromichi SUZUKI

はじめに

COVID-19 は 2019 年末に中国武漢市において新型コロナウイルスとして報告され、その後、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が原因であると特定された。2020 年 1 月に WHO より公衆衛生上の緊急事態であることが宣言され、行動制限などの感染対策にも関わらず世界中に拡散し、各国において超過死亡の大幅な上昇が認められた。変異を繰り返す中で、病原性の低下が認められたが、感染性は上昇し、今後呼吸器感染症の代表的な病原体として定着することが予測されている。RS ウイルス感染症は、RS ウイルス (RSV) を病原体とする急性呼吸器感染症である。生後 2 歳までにほぼ 100% が RSV の初感染を受けるが、再感染による RSV 感染症も普遍的に認められ、幼児における代表的な呼吸器感染症病原体である。近年、成人例における RS ウイルス感染症が問題となっており、ワクチン開発が進められている。COVID-19、RSV 感染症はいずれも発熱、咳を主体として、臨床的に鑑別することは極めて困難である。今回、新たに保険適用となった SARS-CoV-2・RS ウイルス核酸および抗原同時検出について概説する。

I. SARS-CoV-2検査について

COVID-19 (感染症法: 新型コロナウイルス感染症) は、SARS-CoV-2 により引き起こされる感染症である。COVID-19 は、SARS-CoV-2 の飛沫・エア

ロゾルの吸入が主な感染経路となり、上気道および下気道で増殖し、オミクロン株においては、約 3 日間程度の潜伏期で発症する。発熱、咳などの呼吸器症状が主たる症状となり、発症 2 日前～発症後 7-10 日で感染力を有する¹⁾。インフルエンザなどの他の呼吸器感染症と臨床的に鑑別することは困難であることに加え、無症状者が感染の原因となりうることから、検査診断が重要となる疾病である。オミクロン株以降の流行期において、幅広い年代層において検査陽性率が 50% を超える等、呼吸器感染症の代表的な病原体となっている。

SARS-CoV-2 の検出に対して、2022 年 11 月現在において、核酸増幅検査で 47 品目、抗原定性検査・抗原定量検査として、60 品目が体外診断用医薬品の認可を受けている²⁾。これとは別に、2022 年 8 月より抗原定性検査の 7 品目が一般用抗原検査キット (OTC) として承認を受けており、薬局等において販売されている³⁾。従来の認可と異なり、限られた品質・臨床データを基に承認されていることから、認可後の適切な臨床性能試験の実施や保存安定性データの取得が求められるなどの条件付き承認となっている²⁾。また、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに基づく方法 (感染研法) 等、一部の研究用試薬において、『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』として、特例として保険適用が認められている⁴⁾。ただし、本特例に対する新規承認は既に停止されている。中国などでは、血液を用いた IgM、IgG などの抗体検査が臨床で用いられているが、わが国では、体外診断用医薬品として承認されたキットはなく、研究用試薬

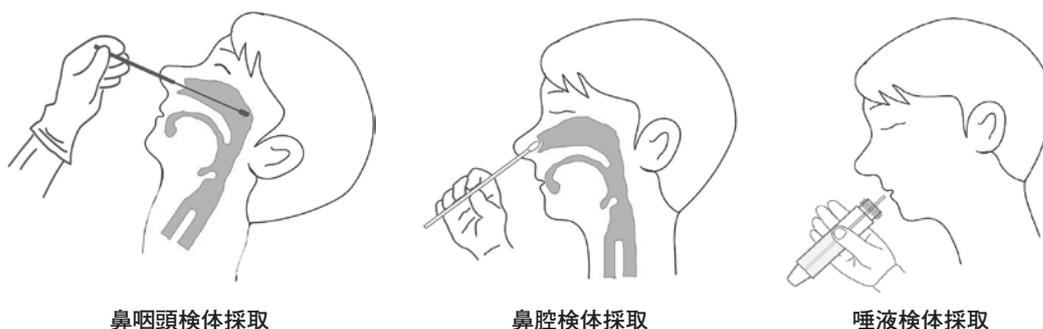


図1 鼻咽頭検査・鼻腔検査・唾液検査

の扱いである。

SARS-CoV-2は、鼻咽頭検査法を基準検査法として、鼻腔検査、唾液検査が認められている(図1)。鼻咽頭検査法は、感度に優れるが、被検者の苦痛が大きく、周囲への飛沫の飛散が大きい⁶⁾。鼻腔検査法は、鼻咽頭検査法と比べてスワブに付着するウイルス量が少なく、感度に劣るが、簡便に検査可能であり、OTCを用いた被検者自身による自己採取・検査が幅広く行われている。唾液検査法は、検査前の食事摂取を控えるなどの注意が必要であるが、鼻腔検査と同様に簡便で、苦痛のない検査法である。唾液検査法は、一部の検査キットを除いて、SARS-CoV-2以外の検出は体外診断用医薬品として認可されていない。

各検査法の症状の有無・検体種における適応について、核酸増幅検査法及び抗原定量検査法では、無症状者・有症状者のいずれにおいても鼻咽頭検体・鼻腔検体・唾液検体を用いた検査が可能(図2)⁵⁾である。抗原定性検査においては、有症状者で、鼻咽頭検体・鼻腔検体・唾液検体を用いた検査が可能である。ただし、唾液検体を用いた抗原定性検査が可能な検査キットは限られており、多くのキットは唾液検体に対する感度を担保するために、鼻咽頭検体・鼻腔検体とは異なる専用キットとしている。抗原定性検査について、無症状では保険適用としては認められていないが、高齢者施設における職員の定期的サーベイランスでの週2-3回などの積極的な活用が推奨され、2022年度においては検査キットの無償配布が行われている⁷⁾。

II. RSウイルス感染症および検査について

RSウイルス(respiratory syncytial virus)は、パ

ラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルスと共に、パラミクソウイルス科に属し、エンベロープを持つRNAウイルスであり、呼吸器感染症の代表的な病原体である。RSウイルスはA型とB型の2つに区別されるが、日常診療において区別は行われていない。

RSウイルスは、乳幼児では、鼻汁、食欲減退、咳嗽を主症状とし、多くは軽症であるが、重症例では、細気管支炎や肺炎を引き起こす⁸⁾。生後1歳までに50%以上、2歳までにほぼ100%の人がRSウイルスの初感染を受けるとされる。再感染も普遍的に認められ、乳幼児における肺炎の約50%、細気管支炎の約50~90%がRSウイルス感染症によるとされる⁹⁾。近年、成人例でのRSウイルス感染症が問題となっており、Annらの報告では、RSウイルス感染症は健常高齢者では年3-7%で罹患が認められ、肺炎での入院の原因となっていることが指摘されている¹⁰⁾。Liらの調査では、2019年の段階で、0-60か月の乳幼児において、360万人の入院と約10万人の死亡の原因となっていることが報告されている¹¹⁾。

RSウイルス感染症は感染症法上の取り扱いにおいて、5類感染症(小児定点報告対象)であり、指定届出機関により週毎の発生数の報告が行われている。従来、秋から冬にかけて流行を認めてきたが、2021年度は夏にピークを迎え、近年最多の報告数となった。2022年度は例年と同様のピークを形成し、2022年11月においては全国的に減少傾向である(図3)¹²⁾。

特異的な治療法はなく、対症療法が主体となる。ワクチンについては現在、開発中であるが、RSVの表面蛋白の一つであるF(Fusion)蛋白に対するモノクローナル抗体製剤であるパリビズマブが保険

| 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) |
| 想定される主な活用場面 | | <ul style="list-style-type: none"> 検査機器等の配備を要するものの、無症状者に活用できるため、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所等の検査専門施設や医療機関を中心に実施。 大量の検体を一度に処理できる機器や操作が簡便な機器など幅広い製品があるため、状況に応じた活用が重要。 | | | <ul style="list-style-type: none"> 検査機器等の配備を要するものの、現在供給されている検査機器は、新型コロナウイルス感染症にかかる検査以外にも、通常診療で実施される様々な検査に活用できるため、検査センターや一定規模以上の病院等において活用。 検査法によっては、無症状者に対する唾液を用いた検査を空港検疫等で活用。 | | | <ul style="list-style-type: none"> 目視による判定または小型の検査機器を用いて、その場で簡便かつ迅速に検査結果が判明する。 現状では対象者は発症初日から9日目の有症状者の確定診断に用いられるため、インフルエンザ流行期等における発熱患者等への検査に有効。 | | |

※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。

図2 各種検査の特徴※1

出典：「表3各種検査の特徴、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)」(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000843685.pdf>) (文献5)より転載)

適用となっており、①在胎期間(出産時の妊娠週数)が28週以下で、12か月齢以下の乳幼児、②在胎期間が29～35週で、6か月齢以下の乳児、③過去6か月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けたことがある、24か月齢以下の乳幼児、④24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の乳幼児、⑤24か月齢以下の免疫不全を伴う乳幼児、⑥24か月齢以下のダウン症候群の乳幼児で認可されており、RSウイルス感染症に伴う入院・死亡率を下げる効果が認められていることから、診療ガイドラインにおいても積極的に投与が推奨されている¹³⁾。

従来、RSウイルス感染症の検査診断は主にイムノクロマト法を用いた抗原定性検査によって行われ、①入院中の患者、②乳児(1歳未満)、③パリビ

ズマブ製剤の適用となる患者に限り保険適用(150点)が認められてきた。RSウイルス抗原検査の感度は、キットによって異なるが、Carolineらのシステミック・レビューの解析では、80%(95%信頼区間:76%-83%)とされている¹⁴⁾。RSウイルス抗原検査は単独で実施される場合が多いが、アデノウイルスとのコンボキットや、インフルエンザ抗原検査などの抽出液を共通化し、1本の検体採取で同時に検査できるキットが体外診断用医薬品として発売されている。

Ⅲ. SARS-CoV-2検査・RSウイルス感染症同時検査について

中央社会保険医療協議会総会(第523回)(2022

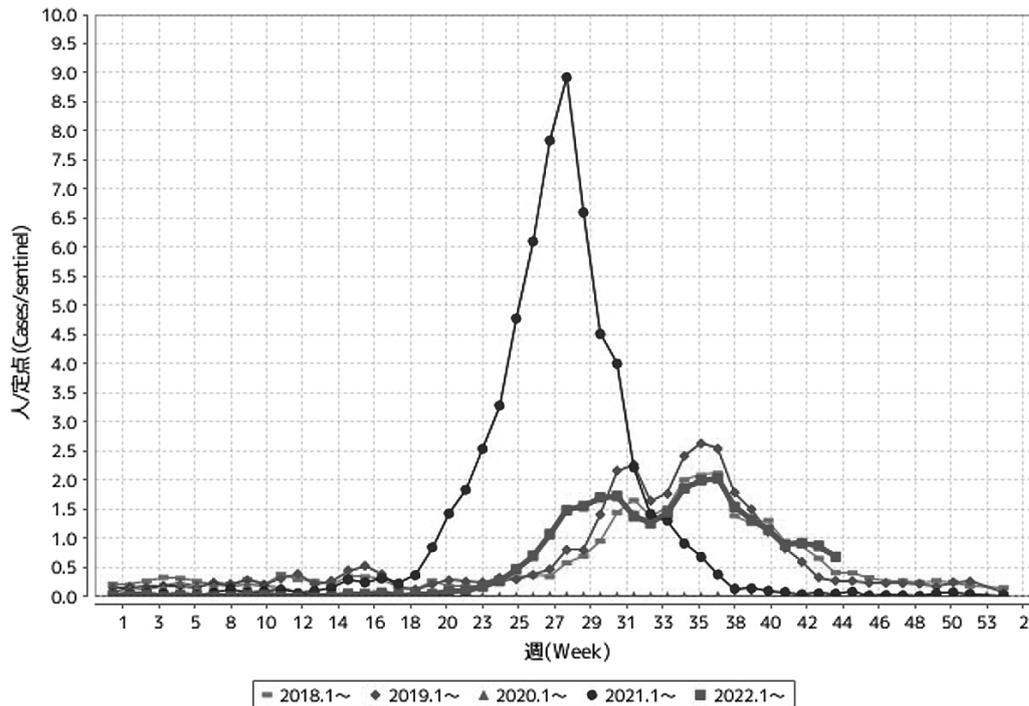


図3 定点医療機関当たり患者報告数

(文献12)より転載)

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

年6月15日開催)で審議され、2022年7月1日より、PCR法を用いたSARS-CoV-2・RSウイルス核酸同時検出(700点)として承認された¹⁵⁾。同検査の使用目的は、生体試料中のSARS-CoV-2 RNA、鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液中のRSウイルスRNAの検出(SARS-CoV-2感染又はRSウイルス感染の診断の補助)とされ、唾液を用いたRSウイルスの検査はできないので注意が必要である。他のSARS-CoV-2核酸増幅検査と同様に、発症後、本検査の結果が陰性であったものの、COVID-19以外の診断がつかず、本検査を再度実施した場合はさらに1回に限り算定できる。なお、本検査が必要と判断した医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載が必要である。本検査を実施した場合、インフルエンザ核酸同時検出及びウイルス・細菌核酸多項目同時検出(SARS-CoV-2を含む)については、別に算定できない。承認されたPCR法を用いた同時検査キットは、1アッセイで検体から最短で約35分程度で、検体中のSARS-CoV-2 RNA・RSウイルスRNAの有無を検査できる。また、既に承認が得られているインフルエンザ核酸検出キットと同時検査が可能であることが示されている。

SARS-CoV-2・RSウイルス抗原同時検出については、中央社会保険医療協議会総会(第526回)(2022年8月3日開催)で審議され、2022年9月1日より、免疫クロマト法を用いたSARS-CoV-2・RSウイルス抗原同時検出(420点)として承認された(図4)¹⁶⁾。検体種は、鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液が適用され、上記、核酸増幅検査と同様に、COVID-19以外の診断がつかず、本検査を再度実施した場合はさらに1回に限り算定できる。核酸増幅検査が高感度で検出できるのに対して、免疫クロマト法による抗原検査法は最短約10分など、短時間で検査可能であることが特徴である。

他病原体との同時検出について、本項のRSウイルス以外に、インフルエンザウイルスとの同時検出キットが核酸増幅検査・抗原検査のいずれにおいても体外診断用医薬品の認可を取得している。また、マイクロアレイ法を用いた全自動遺伝子検査装置FilmArrayの専用試薬である、網羅的病原体解析キット『FilmArray®呼吸器パネル2.1』が認可を取得している。さらに、SARS-CoV-2・インフルエンザ・RSウイルス核酸同時検出(PCR法)、およびSARS-CoV-2・インフルエンザ・RSウイルス抗原同時検出(イ

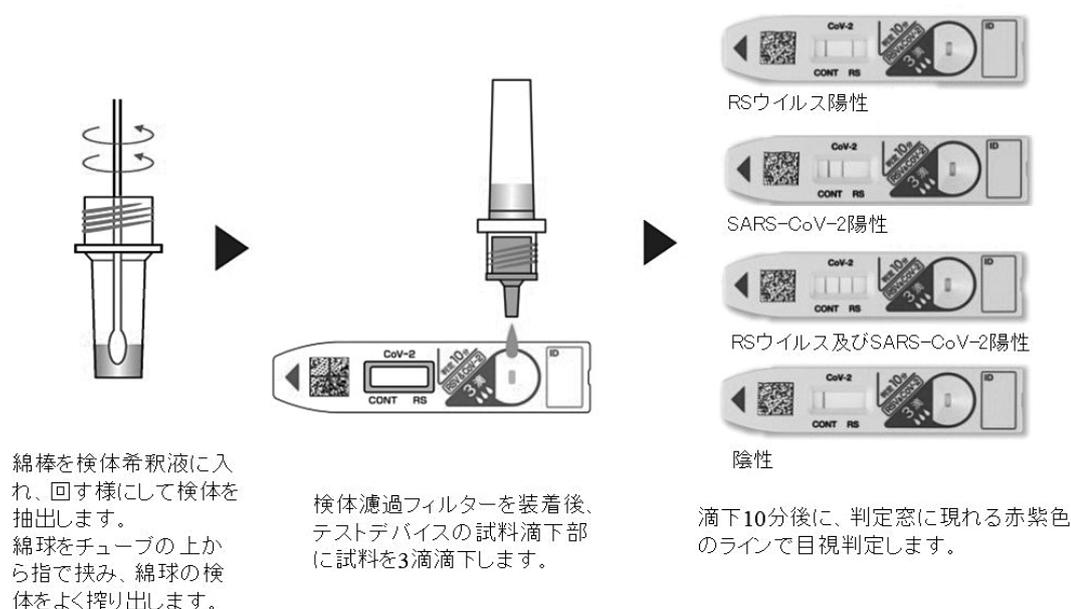


図4 SARS-CoV-2/RS ウイルス抗原同時検出の検査イメージ

(積水メディカル株式会社様よりご提供)

(図4は巻末にカラーで掲載しています)

表1 測定項目・測定法・検体種・保険点数一覧表

| 測定項目 | 測定法 | 検体種 | 保険点数 |
|---------------------------------|----------|--------------------------|------|
| SARS-CoV-2・RSウイルス核酸同時検出 | PCR法 | 鼻咽頭ぬぐい液 鼻腔ぬぐい液 唾液* | 700 |
| SARS-CoV-2・RSウイルス抗原同時検出 | イムノクロマト法 | 鼻咽頭ぬぐい液 鼻腔ぬぐい液 | 420 |
| SARS-CoV-2・インフルエンザ・RSウイルス核酸同時検出 | PCR法 | 鼻咽頭ぬぐい液 鼻腔ぬぐい液 | 700 |
| SARS-CoV-2・インフルエンザ・RSウイルス抗原同時検出 | イムノクロマト法 | 鼻咽頭ぬぐい液 鼻腔ぬぐい液 | 420 |

*唾液を用いた場合にはSARS-CoV-2核酸検査のみ適用となる。

出典：「臨床検査の保険適用について」(厚生労働省)

(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00167.html) (文献17)を参考に作成)

ムノクロマト法)が中央社会保険医療協議会 総会(第530回)(2022年10月26日開催)において、2022年11月1日より保険適用(核酸増幅検査：700点、抗原検査：420点)となっている(表1)¹⁷⁾。いずれの検査も鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いて実施され、算定要点は、SARS-CoV-2・RSウイルス核酸同時検出、SARS-CoV-2・RSウイルス抗原同時検出と同様である。

おわりに

新たに保険適用となったSARS-CoV-2・RSウイルス核酸および抗原同時検出について主に臨床的な

側面から解説した。COVID-19、RSウイルス感染症、インフルエンザは臨床的に鑑別が困難である。複数回の検体採取は負担が大きく、抗原検査、核酸増幅検査のいずれにおいても同時検査は临床上、有用である。ただし、SARS-CoV-2関連検査項目については、体外診断用医薬品であっても、承認前の十分な品質確認、臨床性能試験が不十分であり、企業側および第三者による適切な評価が必要である。

文献

- 1) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き第8.1版.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

- (引用2022/11/9)
- 2) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品(検査キット)の承認情報.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html
(引用2022/11/9)
 - 3) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の一般用抗原検査キット(OTC)の承認情報.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27779.html
(引用2022/11/9)
 - 4) 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.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV-17-current.pdf> (引用2022/11/9)
 - 5) 国立感染症研究所他. 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).
<https://www.mhlw.go.jp/content/000843685.pdf>
(引用2022/11/9)
 - 6) Takeuchi Y, Akashi Y, Kato D, Kuwahara M, Muramatsu S, Ueda A, et al. Diagnostic performance and characteristics of anterior nasal collection for the SARS-CoV-2 antigen test: a prospective study. *Sci Rep.* 2021; **11**(1): 10519.
 - 7) 厚生労働省. 高齢者施設等の従事者等に対する検査の実施の更なる推進について 事務連絡: 令和4年9月9日.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000988301.pdf>
(引用2022/11/9)
 - 8) Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus Infections(RSV): RSV in Infants and Young Children Fact Sheet.
<https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html> (引用2022/11/9)
 - 9) 国立感染症研究所. IDWR 2021年第16号<注目すべき感染症>直近の新型コロナウイルス感染症およびRSウイルス感染症の状況.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-id-wrc/10361-idwrc-2116r.html> (引用2022/11/9)
 - 10) Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005; **352**(17): 1749-1759.
 - 11) Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; **399**(10340): 2047-2064.
 - 12) RSウイルス感染症の流行状況、東京都感染症センター
<https://idsc.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/diseases/rs-virus/rs-virus/> (2022/11/9引用)
 - 13) 日本小児呼吸器学会/日本新生児生育医学会. 小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン2021.
 - 14) Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015; **53**(12): 3738-3749.
 - 15) 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 総会(第523回)議事次第.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00153.html (引用2022/11/9)
 - 16) 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 総会(第526回)議事次第.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00158.html (引用2022/11/9)
 - 17) 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 総会(第530回)議事次第.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00167.html (引用2022/11/9)

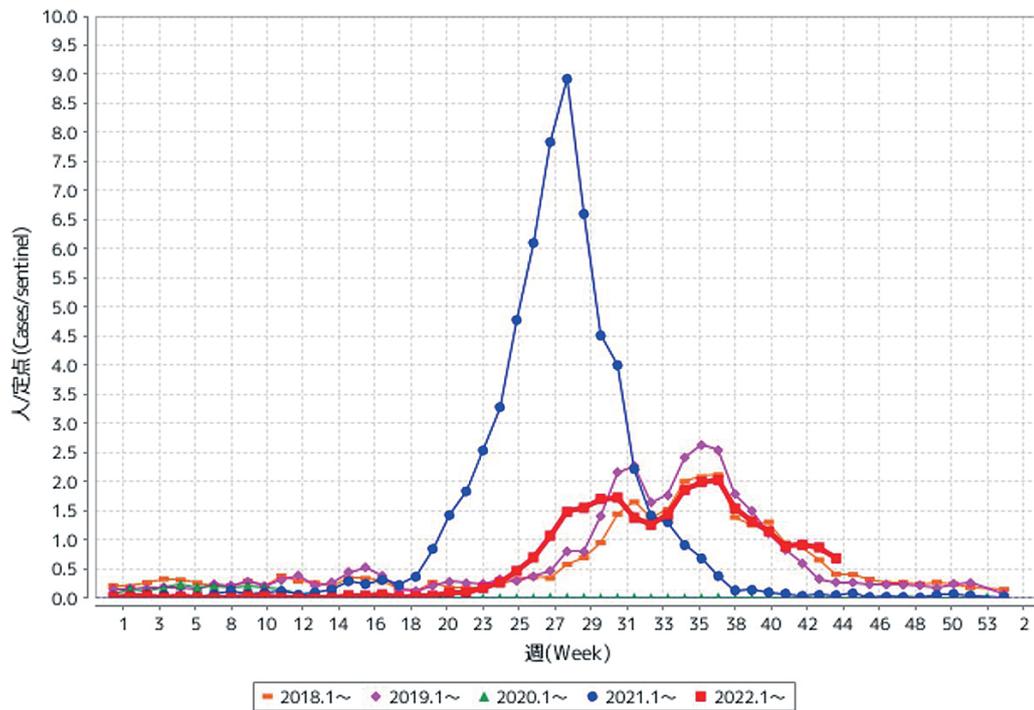


図3 定点医療機関当たり患者報告数
(文献12)より転載)

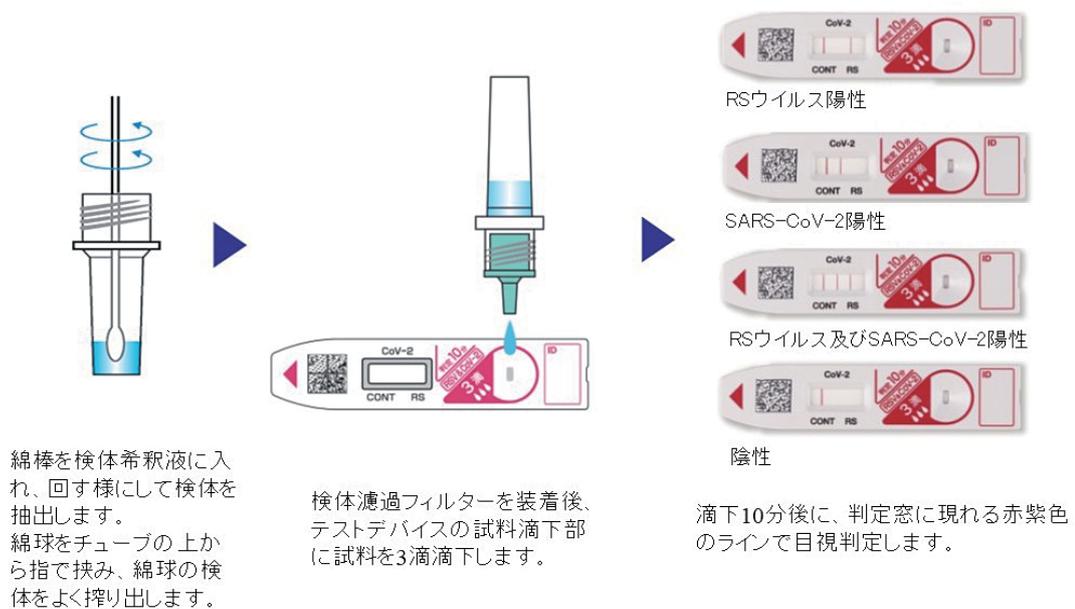


図4 SARS-CoV-2/RS ウイルス抗原同時検出の検査イメージ
(積水メディカル株式会社様よりご提供)