

ポストコロナ遺伝子検査機器の特徴と利用法

Characteristics and usage of post-COVID-19 genetic testing device

あか まつ のり ひこ やなぎ はら かつ のり
 赤 松 紀 彦¹⁾ : 柳 原 克 紀^{1,2)}
 Akamatsu Norihiko Yanagihara Katsunori

はじめに

今日では、「PCR」という遺伝子検査によく用いられる言葉は、世間一般の人々にまで広く知られるようになった。わが国におけるこれまでの遺伝子検査は、どちらかというところ研究的検査として位置づけられており、主に大学病院や一部の研究機関で実施されてきた。しかし、新型コロナウイルス感染症の大流行により、国内の多くの一般病院施設においても、遺伝子検査の実施が求められた。流行当初においては、検査手順の複雑性や経験不足から、多くの病院では実施が困難であった。その後、国内外メーカーの協力の下、簡便かつ短時間で実施可能な遺伝子検査機器や専用試薬が開発された。その結果、全国の病院施設やクリニックに至るまで、遺伝子検査機器が導入された。

現在においては、新型コロナウイルス感染症が5類（定点把握）に分類されたことにより、PCRによるスクリーニング検査の需要は減少し、導入機器を使用する頻度も減少している。実は、これらの導入さ

れた遺伝子検査機器は、新型コロナウイルス以外の検査項目の実施が可能となっているものが多い。したがって、今後、ポストコロナを見据えた場合には、新型コロナウイルスの検査に加えて、それ以外の感染症にも有効活用することが可能である。

そこで本稿では、新型コロナウイルス以外の遺伝子検査の有効活用の観点から、現存する主な体外診断用の遺伝子検査機器について、その特徴や利用法について紹介するとともに、今後の方向性についても考察する。

I. 遺伝子検査機器のワークフロー

遺伝子検査機器のワークフローを図1に示した。遺伝子検査の工程は大きく分けて、検体処理、核酸抽出、核酸増幅および検出・判定の4つに分けられる。全自動型と呼ばれているものは、簡易的な検体処理後はすべて自動測定（結果判定含む）が可能となっている。また、検体処理と核酸抽出を手作業で行う場合や、検体処理は手作業で、核酸抽出は自動

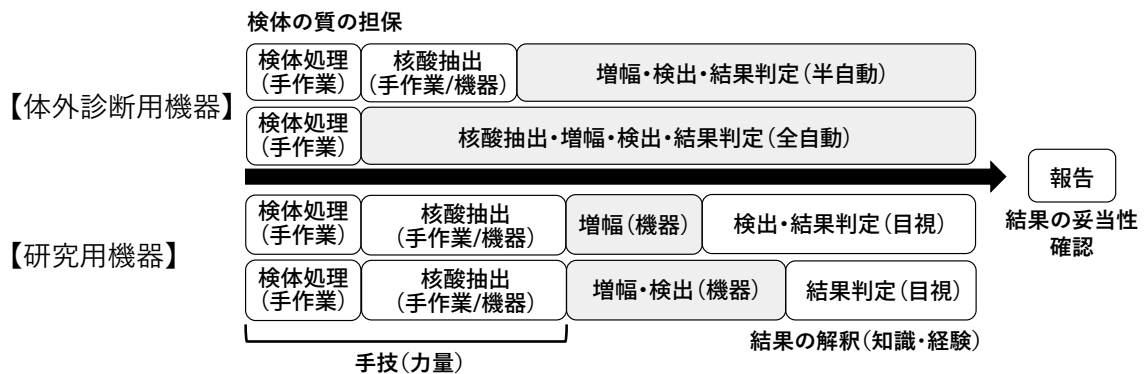


図1 遺伝子検査のワークフロー

1)長崎大学病院 検査部
 2)長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野
 ☎852-8501 長崎市坂本1丁目7番1号

1)Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital
 2)Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 (1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki, 852-8501, Japan)

分析機器を用い、その後は自動測定（結果判定含む）を行う機器もある。体外診断用機器の大部分は先述の2つのタイプである。一方、核酸増幅のみ、あるいは核酸増幅および検出のみを機器で行う運用法では、研究的検査に使用される機器を用いるものが多い。それぞれの機器を用いた運用法については、一長一短あるが、一般的に多くの臨床検査室では保険収載されている体外診断用機器が用いられている。

II. 自動分析機器使用のメリット

全自動型の体外診断用機器は簡便性や迅速性のみならず、これまでの遺伝子検査導入の問題点とされていたヒューマンエラーによる偽陰性および偽陽性のリスク低減や測定時間の短縮、経験を問わず誰でも実施可能である点で優れている。また、これらの全自動型の機器には、PCR反応阻害による偽陰性のリスクを低減するための内部コントロールが組み込まれており、検査過誤を防ぐ仕組みが備わっている。さらに、検査コストの点においては、保険収載対象の検査項目が増加していることから、初期投資の回収も十分可能と思われる。

このように、以前に比べて自動分析機器の登場により、遺伝子検査を導入しやすい環境が整ってきた（図2）。あえてデメリットを挙げるとすれば、決まった測定項目しか検査できないことや、専用機器が高額であることがある。一方、研究用機器のメリットは、高価な専用機器を必要としないことや、プライマーなどをカスタマイズすれば、検出対象に限りはない。すなわち、新型コロナウイルスのようなこれまでなかった感染症が流行した場合に、いち早く検

査体制が構築可能であることが挙げられる。

デメリットは、測定時間の長さ、手技の煩雑さなどによる経験を要する人員が必要、結果判定などの解釈が難しい場合があること、ヒューマンエラーによる検査結果への影響のリスク、精度管理が難しいことなどが挙げられる。

III. 新型コロナウイルス以外の遺伝子検出が可能な機器

1. 大型～中型の汎用機器

表1に示した機器は、新型コロナウイルスの検出が可能な機器であるが、共通して結核菌群や非結核性抗酸菌の *Mycobacterium avium complex* (MAC) も検出可能な機器となっている。コバス® (5800/6800/8800) は非常に大型な機器であり、大規模病院施設や検査センター向けの機器となっている。

GENECUBE®、TRC Ready® およびミュータスワコー g1 は卓上型で、一般的な病院において最も使用しやすい大きさとなっている。一方、Loopamp EXIA および GeneXpert® は、小型かつ汎用性の高い機器となっている。測定項目については、コバス® は結核菌群や MAC の他、クラミジアや淋菌、特に、各種ウイルスの検出が可能であることが大きな特徴である。GENECUBE® は、結核菌群や MAC、クラミジア、淋菌の他、マイコプラズマ、百日咳菌、インフルエンザウイルス、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、*Clostridioides difficile* 毒素 (CDトキシン) など、臨床で必要な検査について幅広く検出が可能となっている。TRC Ready® は、結核菌群

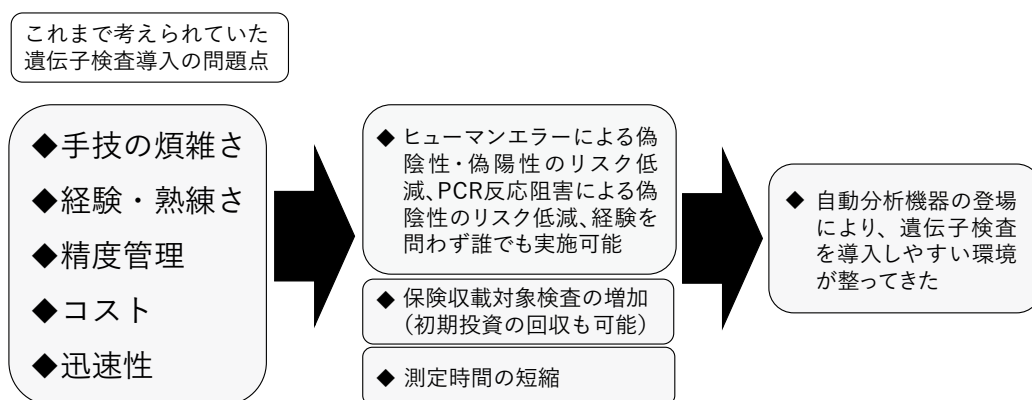


図2 自動分析機器使用のメリット

やMAC、クラミジア、淋菌、マイコプラズマの他、ノロウイルス（研究用試薬）の検出が可能となっている。ミュータスワコー g1 は、結核菌群およびMACの検出のみとなっている。LoopampEXIA は結核菌群の他、呼吸器感染症の原因菌種「インフルエンザ、マイコプラズマ、百日咳菌、レジオネラ菌、アスペルギルス (*Aspergillus fumigatus*)」や、研究用試薬であるが、食中毒関連（ペロ毒素、サルモネラ菌、大腸菌 O157、カンピロバクター）、寄生虫（クリプトスポリジウム、ジアルジア）、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) およびノロウイルスの検出が可能となっている。GeneXpert[®] は結核菌群の検出以外に、リファンピシンに対する薬剤耐性の検出も可能であることが、他の機器にない優れた点である。

その他、クラミジア、淋菌、MRSA、CD トキシンさらには、研究用試薬であるが、カルバペネマー

ゼなどの薬剤耐性菌の遺伝子型の鑑別、ノロウイルス、インフルエンザウイルス/RSウイルスおよびエンテロウイルスなど、非常に多くの検査が可能となっている。

2. 臨床現場即時検査

(POCT; point of care testing) 型の汎用機器

表 2 は、POCT 型の遺伝子検査機器を示したものである。これらの機器は非常に小型で、持ち運ぶことも可能である。インフルエンザウイルスやRSウイルス、肺炎マイコプラズマ、インフルエンザ菌、肺炎球菌およびA群溶連菌などの市中感染の起炎菌を対象にしたものが多い。Smart Gene[®] の特徴として、マイコプラズマやピロリ菌のマクロライド系抗菌薬に対する薬剤耐性やCD トキシンの検出が可能である。

表 1 新型コロナウイルスの遺伝子検出が可能な主な機器

検査機器名	機器本体サイズ	他の検査項目
コバス [®] 5800/6800/8800	大型～超大型	結核菌群, MAC, クラミジア/淋菌, HBV, HCV, HAV, HPV, HIV-1, CMV, パルボウイルス B19, インフルエンザウイルス
GENECUBE [®]	中型	結核菌群, 非結核性抗酸菌 (MAC), クラミジア, 淋菌, 肺炎マイコプラズマ, 百日咳菌, 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む), インフルエンザウイルス, CD トキシン
LoopampEXIA	小型	結核菌群, インフルエンザウイルス, 肺炎マイコプラズマ, 百日咳菌, レジオネラ菌, アスペルギルス (<i>A. fumigatus</i>), 食中毒関連 (ペロ毒素, サルモネラ菌, 大腸菌 O157, カンピロバクター) や寄生虫 (クリプトスポリジウム, ジアルジア), リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>), ノロウイルス
TRC Ready [®]	中型	結核菌, 非結核性抗酸菌 (MAC), クラミジア/淋菌, 肺炎マイコプラズマ, ノロウイルス
ミュータスワコー g1	中型	結核菌群, 非結核性抗酸菌 (MAC)
GeneXpert [®]	小型～中型	結核菌群 (RFP 耐性), 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む), CD トキシン, クラミジア/淋菌, カルバペネマーゼの鑑別, ノロウイルス, インフルエンザウイルス/RSウイルス, エンテロウイルス

太字は研究用試薬

表 2 新型コロナウイルスの遺伝子検出が可能な主な POCT 型機器

検査機器名	機器本体サイズ	他の検査項目
Liat [®]	超小型	インフルエンザウイルス, RSウイルス
ID NOW [™]	超小型	インフルエンザウイルス
Smart Gene [®]	超小型	インフルエンザウイルス, 肺炎マイコプラズマ (変異株), ピロリ菌 (CAM 耐性), CD トキシン
GeneSoC [®]	小型	インフルエンザウイルス, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, A 群溶連菌, MRSA

太字は研究用試薬

3. その他の汎用機器

表3には、これまで紹介した機器とは大きく異なる特徴を持つ機器を示した。BD マックス™は大型の機器ではあるが、CD トキシンをはじめ、研究用試薬としてMRSA、サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌 (*Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*)、赤痢菌、志賀毒素産生大腸菌、寄生虫では赤痢アメーバ、クリプトスポリジウムおよびランブル鞭毛虫の検出が可能である。また、カルバペネマーゼなどの薬剤耐性遺伝子 (OXA-48、KPC、NDM、VIM および IMP) の検出が可能である。

BD マックス™の優れた特徴は、自分が検出したい微生物に対して、プライマーやプローブを準備すれば、検出系を組み立てることが可能な点にある。したがって、今まで経験したことがない感染症に対して、いち早く対応することができる。一方、FilmArray®は、BD マックス™のような検出対象をカスタマイズすることはできないが、一度に多数の微生物を検出できることが本機器の最も優れている点である。

通常の培養法やイムノクロマト法を用いた検査で

は、検出対象微生物の個々に対して、個別に検査を実施しなければならない。これらの対象微生物の中には、培養ができないものや、培養が困難なもの、あるいは抗酸菌などのように、培養に時間を要するもの、さらには、顕微鏡検査が必要なものなど、さまざまな検出対象が存在する。

通常、臨床検査室では、医師がオーダーする検査以外の検査を最初から実施することはなく、医師と微生物検査技師との話し合いの上で、追加検査等を決定する。このため、初期診断に時間がかかる場合も少なくない。その点、FilmArray®を使用すれば、血流感染症 (血液培養パネル)、呼吸器感染症 (呼吸器パネル、肺炎パネル)、髄膜炎・脳炎 (髄膜炎・脳炎パネル) および腸管感染症 (消化管パネル) などの原因微生物を効率よく検出することができる。さらに、血液培養パネルおよび肺炎パネルにおいては、薬剤耐性因子の特定も可能となっている。

IV. 新型コロナウイルス以外の遺伝子検出が可能な機器の性能比較

表4に示す機器は、大型もしくは、中型の卓上機

表3 その他の新型コロナウイルスの遺伝子検出が可能な汎用機器

検査機器名	機器本体サイズ	他の検査項目
BD マックス™	大型	CD トキシン, 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む), 腸管パネル, 寄生虫パネル, カルバペネマーゼ鑑別パネル
FilmArray®	小型～中型	血液培養パネル, 呼吸器パネル, 肺炎パネル, 髄膜炎・脳炎パネル, 消化管パネル

太字は研究用試薬

表4 各機器の性能比較

検査機器名	測定時間 (目安)	最大処理検体数 (検体数 / アッセイ)	手作業の負担	項目カスタマイズ	初心者対応	夜勤検査 (緊急検査)
コバス® 5800/6800/8800	3時間	96 検体	軽	×	○	×
GENECUBE®	約 35 分	24 検体	軽	△	○	△
LoopampEXIA	約 35 分	16 検体	中	×	○	△
TRC Ready®	約 45 分	8 検体	軽	×	○	△
ミュータスワコー g1	約 75 分	4 検体	軽	×	○	△
GeneXpert®	30～45分	2 検体、4 検体、 16 検体	極軽	×	◎	○
BD マックス™	2～3時間	24 検体	軽	○	○	×
FilmArray®	約 45 分	2～最大 12 検体 (増設モジュールあり)	極軽	×	◎	○

器である。各機器の測定時間は、検査項目や検査件数により変わってくるため、ここに示す時間はあくまでも目安として示したものである。

コバス[®] (5800/6800/8800) は、約3時間と最も時間を要する機器となっており、次はBD マックス[™]の2～3時間となっている。ミュータスワコー g1 は約75分、TRC Ready[®] および FilmArray[®] は約45分となっている。

最も測定時間が短いものは、GENECUBE[®]、LoopampEXIA で約35分、GeneXpert[®] では、30～45分となっている。1アッセイあたりの最大処理検体数は、コバス[®] が最も多く、96検体となっている。次に多いのはGENECUBE[®] およびBD マックス[™] の24検体となっている。

以下、多いものから順に LoopampEXIA が16検体、TRC Ready[®] が8検体、ミュータスワコー g1 が4検体となっている。GeneXpert[®] は、最小で2検体測定できる機器から、最大で16検体を同時に測定できる機器がある。一方、FilmArray[®] は最小で2検体測定できる機器から、最大で12検体を同時に測定できるモジュールが増設可能となっている。これらの機器の中で、全自動型の機器はコバス[®] (5800/6800/8800)、TRC Ready[®]、ミュータスワコー g1、GeneXpert[®]、BD マックス[™] および FilmArray[®] であり、特に、GeneXpert[®] および FilmArray[®] では、手作業の負担が非常に少ない。

一方、GENECUBE[®] および LoopampEXIA では、核酸抽出は別途、核酸抽出装置あるいは手作業で実施する必要がある。検査項目を自分たちでカスタマイズできるものには、BD マックス[™]があり、GENECUBE[®] は項目カスタマイズについては公表されていないが、必要であれば、詳細についてメーカーに確認していただきたい。

初心者（日常検査業務に携わり1年未満）対応に

おいては、核酸抽出を別途実施しなくてはならない GENECUBE[®] および LoopampEXIA は他の機器に比べて、対応に時間がかかるかもしれない。これらの機器の中でも特に、GeneXpert[®] および Film Array[®] は非常に簡便で迅速性に優れているため、普段、微生物検査に携わっていない夜勤者（緊急検査）でも対応が可能と思われる。

POCT型機器においては、表5に示すように、測定時間は Smart Gene[®] が最も長くて40～60分となっているが、その他の機器は20分以内で測定が可能となっている。最大処理検体数は、各機器モニタタイプテストであるため1検体となっているが、GeneSoC[®] は最大で4台増設可能である。手作業の負担としては、すべての機器で非常に簡便であるため、初心者や夜勤（緊急検査）に携わるスタッフも実施可能である。GeneSoC[®] に関しては、研究用試薬の検査項目については、別途核酸抽出が必要である。

V. 使用目的による遺伝子検査機器の分類と利用法

これまで紹介した各機器の特徴を踏まえて、検査の使用場所（施設、クリニック）や検査対象および使用目的で分類したものを図3に示した。

グループ(a)は、結核菌群を含む抗酸菌の検査が可能な中型から大型の汎用機器で、新型コロナウイルス以外の体外診断用試薬も充実しているグループである。1アッセイあたりの最大処理検体数も比較的多く、中規模から、大規模の施設に適している。コバス[®] (5800/6800/8800) は超大型機器であるため、設置場所のスペースが必要である。また、検査項目すべてにおいて保険収載されており、基本的には検査センターあるいは、大規模病院向けの機器で

表5 各機器の性能比較 (POCT型)

検査機器名	測定時間 (目安)	最大処理検体数 (検体数 / アッセイ)	手作業の負担	項目カスタマイズ	初心者対応	夜勤検査 (緊急検査)
Liat [®]	約20分	1検体	極軽	×	○	○
ID NOW [™]	13分以内	1検体	極軽	×	○	○
Smart Gene [®]	40～60分	1検体	極軽	×	○	○
GeneSoC [®]	5～15分	1検体 (増設すれば最大4検体)	軽	×	○	△

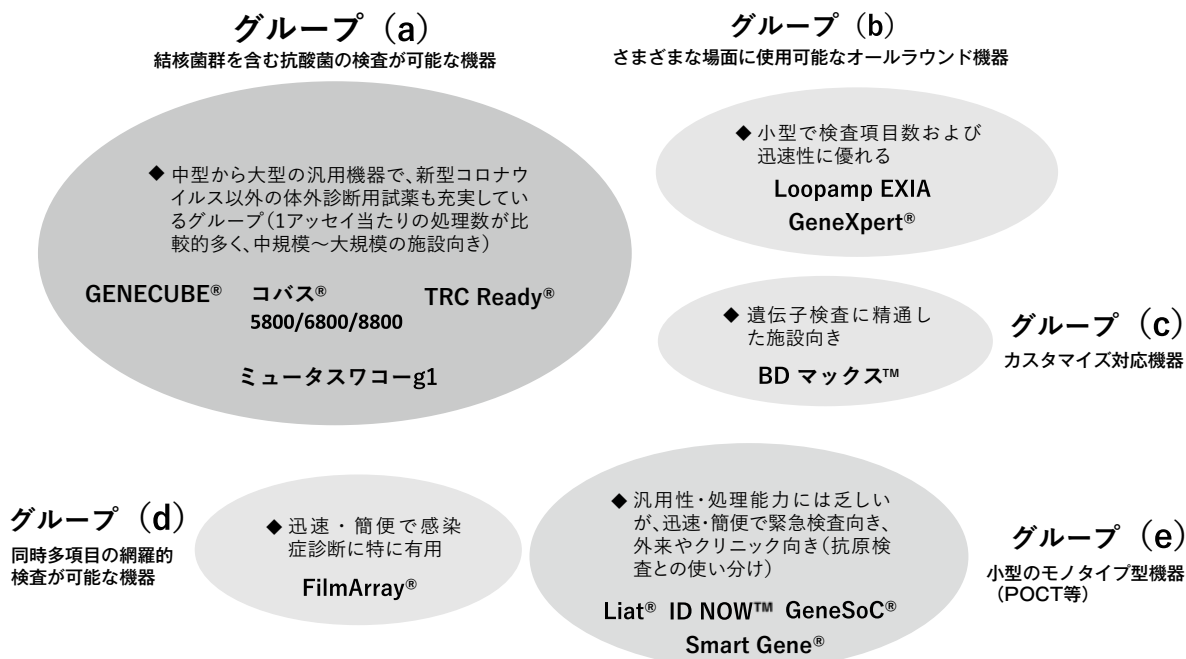


図3 使用目的による遺伝子検査機器の分類と利用法

ある。コバス® (5800/6800/8800) は、臨床検査として古くから導入実績のある抗酸菌や性感染症項目に加えて、ウイルス検査項目が充実していることが他の機器にない大きな特徴である。これらの大型汎用機器を単項目の専用機として使用するには、経済性の観点からは非効率である。したがって、これらの機器を使用する場合には、測定項目の大部分が院内で実施可能であり、採算が見込まれている場合に限られると思われる。

TRC Ready® は、抗酸菌検査、性感染症項目および肺炎マイコプラズマの検査が可能であり、ミュータスワコー g1 は、新型コロナウイルス以外では、抗酸菌検査に特化した機器である。

GENECUBE® は、抗酸菌や性感染症項目以外の検査項目も充実しており、コバス® (5800/6800/8800) にはない検査項目も多数存在する。また、グループ内においては測定時間が最も短く、迅速性および汎用性に優れた機器である。

グループ (b) は、小型機器で検査項目数および迅速性に優れた機器である。これらの機器には、GeneXpert® および Loopamp EXIA が該当する。特に、GeneXpert® は簡便性も兼ね備えた機器であり、1

台で日常検査から、夜勤業務(緊急検査)などのさまざまな場面において使用可能である。本機器は、基本的にはモノタイプであるが、最大16検体を一度に測定可能な機器もある。一方、Loopamp EXIA の特徴は、結核菌群および呼吸器感染症の起炎菌検出用の体外診断用試薬以外にも、多くの研究用試薬(環境検査や食中毒関連検査)も充実している。ただし、手作業が他の機器より多いため、ヒューマンエラー等の人的リスクを考慮すると、日常検査で微生物検査に携わっていない夜勤者の使用には注意が必要と思われる。

グループ (c) は、BD マックス™ のようにカスタマイズが可能な機器であり、一度に多くの検査を実施することも可能である。

グループ (d) は、同時多項目の網羅的検査が可能な機器で、FilmArray® のみが該当する。通常の培養検査の対象は、培養可能な微生物に限られ、人工培地で発育できない、あるいは、発育までかなりの日数を要するものや、そもそも対象微生物の検査キットがないもの(ウイルスや寄生虫)などについては、培養法以外の検査法が必要となる。その点、FilmArray® のような同時多項目検査の利点は、一

度に多数のウイルスや細菌、真菌、寄生虫および薬剤耐性遺伝子を迅速かつ簡便に検出でき、しかも高感度および高い特異性を持つことにある。この特徴は初期診断や初期治療の質の向上につながる。

FilmArray[®]の血流培養パネルにおいては、24項目の細菌および真菌の検出に加えて、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌(CTX-M)、カルバペネマーゼ耐性腸内細菌目細菌(IMP、KPC、NDM、OXA-48-like、VIM)、コリスチン耐性グラム陰性桿菌(mcr-1)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(mecA/C and MREJ)、バンコマイシン耐性腸球菌(vanA/B)などの各種薬剤耐性菌の検査も可能である。これらの検査結果は抗菌薬適正使用に貢献する可能性が示唆されている¹⁾。また、肺炎パネルについては、細菌18菌種、ウイルス9種および薬剤耐性遺伝子7種の検出が可能である。

われわれが行った検討では、FilmArray[®]は培養法に比べて、有意に多くの病原体および薬剤耐性菌の検出が可能であった²⁾。これは、培養法との検出原理による感度の差や遺伝子検査であれば、抗菌薬の影響があっても検出可能であることが大きなメリットと思われた。また、FilmArray[®]を使用することで、結果報告までの時間が短縮化し、抗菌薬の追加・変更の判断、あるいは感染か非感染の判断を早期に可能とし、抗菌薬の適正使用につながるものと考えられる³⁾。これらの多項目遺伝子関連検査の実施指針については、日本感染症学会と日本臨床微生物学会が共同で公表している⁴⁾。

グループ(e)は、汎用性・処理能力には乏しいが、迅速・簡便かつ小型の持ち運びが可能なPOCT型のモノタイプ機器である。使用場所は、主に外来やクリニックであり、イムノクロマト法などの抗原検査と比べて、感度および特異度に優れた特徴を持つ。

おわりに

本稿では、新型コロナウイルス以外の検査項目を

測定できる主な遺伝子検査機器について、その特徴や利用法について紹介してきた。今後、ポストコロナにおいて、どのような遺伝子検査を実施するか判断は施設によりさまざまである。実際、微生物検査室を取り巻く環境は年々厳しくなっており、人員および人材の問題、検査コストや医療経済性など、遺伝子検査の導入にはさまざまな問題が存在する。しかし、遺伝子検査は非常に付加価値の高い検査であり、他の検査法にない優れた特徴を有している。

各施設においては、遺伝子検査機器の特徴(機器の大きさ、検査項目数、迅速性、汎用性、簡便性など)をよく吟味し、各施設に合致した機器を導入し、運用法を構築することが重要である。新しい検査を導入する際は、従来の検査項目の見直し、業務の効率化および合理化も必要である。

最後になるが、感染症遺伝子検査は感染症に携わる医師と微生物検査室、さらには感染制御チームおよび抗菌薬適正使用支援チームを含めた多職種が連携して、初めてその効果が発揮されると思われる。

文 献

- 1) 野口穰、瀧川正紀、浅見諒子、他. 急性期高齢者医療専門病院におけるFilmArray装置導入による臨床的効果の検討. 日本臨床微生物学会雑誌.2023; 33(1):44-51.
- 2) Kosai K, Akamatsu N, Ota K, et al. BioFire FilmArray Pneumonia Panel enhances detection of pathogens and antimicrobial resistance in lower respiratory tract specimens. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*.2022; 21(24):1-6.
- 3) 柳原克紀、森永芳智、岩永祐季、他. 遺伝子検査の導入による新しい感染症診療. 日本化学療法学会雑誌.2018; 66(6):729-737.
- 4) 一般社団法人日本感染症学会 感染症遺伝子検査委員会、一般社団法人日本臨床微生物学会 感染症領域新規検査検討委員会.2020. 多項目遺伝子関連検査の実施指針.
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_sepsis_1.pdf (引用日 2024年1月17日)