



コロナ禍を経た臨床微生物検査の変化

うわ みの よし ふみ
上 蓑 義 典
Yoshifumi UWAMINO

はじめに

新型コロナウイルスのパンデミックは、世界、そしてわが国の医療、社会、経済すべてに大きな影響を与えた約3年間であった。そのなかでも、最も影響が大きく変化を受けた分野の1つが臨床微生物検査分野であることは、議論の余地はないであろう。本稿では、コロナ禍を通じた臨床微生物検査をめぐる変化について俯瞰するとともに、コロナ禍において水面下で発展し、徐々に頭角を現しつつある、臨床微生物検査の新技术についても期待を込めて触れていきたい。

I. コロナ禍による臨床微生物検査の変化

1. 困難の連続であったコロナ禍

新型コロナウイルスのパンデミックにおいては、多くの検査室が経験したことがない困難に直面した。まず第1の関門となったのは、新型コロナウイルス核酸増幅検査の立ち上げである。2020年3月、同検査が保険収載された当時、わが国において、体外診断薬(IVD)として承認された検出試薬はなく、国立感染症研究所から発出された病原体検出マニュアルに従って、各医療機関、検査機関で系を立ち上げよというものであった。このような、各検査室が承認済み診断薬のない検査について、自ら検出系を立ち上げ、その精度を担保し、結果報告していくものを、Laboratory Developed Test (LDT) と呼ぶが、わが国の微生物検査室のほとんどが、このLDTの立ち上げ経験を持たなかったことから、分析機器の入手、

抽出試薬等の消耗品の確保、精度管理体制など、まさに手探りで立ち上げるという、非常に苦渋に満ちた経験をすることになった。

LDTの立ち上げを要した最初期から、研究用試薬(RUO)や、体外診断薬が開発上市されていくにつれ、検査の実施自体は多くの検査室にとって容易なものになっていったが、そのなかで問題となってきたのが自動化の遅れである。大量の検査ニーズに 대응していく上で、全自動遺伝子検査装置の日常臨床への導入が不可欠であった。しかし、全自動遺伝子検査装置の普及が諸外国に比べて大幅に遅れていたわが国では、検査装置の入手や試薬の確保で激しい争奪戦が生じ、非常に長期間、臨床側の検査ニーズに応えられない、あるいは、人海戦術で多くの検体を用手処理することを余儀なくされた検査室も多かった。

さらに、オミクロン株の流行によって、感染拡大の規模が飛躍的に大きくなると、検査技師の罹患や濃厚接触による出勤停止が相次ぎ、検査を恒常的に運用する人材の確保という点でも大きな試練を抱えることとなった。この狂想曲状態が、まさに2023年5月の感染症法上の5類移行までずっと続いたのであるから、まさに現場の検査技師にとっては悪夢であった。

2. コロナ禍の副産物

一方、コロナ禍は臨床微生物検査に大きなメリットをもたらした。1点目は収益性の向上である。微生物検査は、保険点数に対して、コストが比較的高く、赤字となることも多い部門である。しかし、SARS-CoV-2 核酸検出検査は、当初、非常に高額な保険点数が設定されたため、検査試薬コストを大きく保険料収入が上回るようになった。そのため、自施設で大量の検査が可能な施設においては、微生物検査が一

時的に売上に大きく貢献することができた。コロナ禍により、経済的メリットを含め、医療機関における微生物検査部門の重要性が、さまざまな診療科や病院管理者にまで広く認識される機会となったのではないだろうか。

そして、コロナ禍がもう1つもたらしたものは、遺伝子検査の時代である。まず、それまでごく少数の検査室のみに配置されていた全自動遺伝子検査装置が、コロナ禍による検査需要と、国や自治体の多額の補助金により大幅に普及した。今や多くの医療機関が少なくとも1台以上の全自動遺伝子検査装置を保有し、また少し規模の大きな医療機関であれば、複数の全自動遺伝子検査装置を保有していることも珍しくはなくなった¹⁾。全自動遺伝子検査装置を用いることで、さまざまな病原体核酸増幅検査を簡単に導入することが可能になった。たとえば、*Clostridioides difficile* のトキシン遺伝子検出や、血液培養陽性ボトル中の黄色ブドウ球菌の検出などが挙げられる。さらにその中でも MRSA の検出などが可能になった施設も多く、これらの試薬の日常臨床への導入により、迅速に病原体や耐性を検出し、それに基づき抗微生物薬を投与することが可能になった。また、FilmArray[®] システムなどの、多項目同時検出検査も普及し、血液培養陽性時の迅速な病原体同定や耐性遺伝子の検出、髄膜炎、脳炎診断における、ウイルスや真菌も含む的確かつ迅速な病原体同定が可能になった施設も多い。さらに、一部の補助金においては、次世代シーケンサーの購入も可能であったため、これに乗じて次世代シーケンサーの導入を行った施設も存在する。これらの遺伝子検査装置を今後も適切に使っていくことにより、これまで培養や抗原検査、抗体検査が主流であった感染症診断に、遺伝子検査という大きな武器が加わることになった。

一方で、コロナ禍で補助金により導入された次世代シーケンサーのうち、かなりの台数がほとんど使用されていないことも、会計検査院の報告で明らかになっており²⁾、貴重な税金で導入された機器を、うまく使いこなしていく責任も微生物検査室には課せられているともいえよう。

II. ポストコロナ時代に期待される微生物検査

1. 全自動遺伝子検査のさらなる活用

SARS-CoV-2 の流行はまだまだ続いているものの、パンデミックのフェーズが終了し、日常が戻ってきた微生物検査室において、まず喫緊の課題として、コロナ禍で普及した遺伝子検査装置を日常のフェーズにおいてもいかに使いこなしていくかにある。

まず期待されるのは、全自動遺伝子検査装置を使いこなして、いかに臨床に活用していくかである。さまざまな方向性が考えられるが、一番に進むと考えられるのは、これまで迅速抗原検査での検査が主体であった項目が、全自動遺伝子検査を用いた核酸増幅検査に置き換わっていくことである。その証拠に、これまで、インフルエンザを疑う重症患者のみに保険適応されてきたインフルエンザ核酸検出が、日本感染症学会、日本臨床微生物学会の提言³⁾に基づき、幼児、高齢者、妊婦、その他重症化リスクのあるものに、早期に実施した場合等には保険適応されることとなった。すでに、重症患者以外においても、新型コロナウイルスとの同時検出については認められていたが、基本的には COVID-19 が疑われる患者における、SARS-CoV-2、インフルエンザの同時検出というのが前提であった。しかし、今回の保険収載により重症化リスクのあるインフルエンザを疑う患者に対して、発症早期においてはインフルエンザの検出を目的として、核酸増幅検査を用いることができるようになったのである。これは今後、万一、SARS-CoV-2 の検出状況が大きく変化したとき、新型コロナウイルスを検出する需要が劇的に減少しても（なかなかそのような事態は想定し難いが）、インフルエンザ単独の検出に核酸増幅検査を堂々と使用できるということである。特に、等温増幅法のような複数のターゲットの検出が難しい核酸増幅法では、SARS-CoV-2 とのバイプレックスやマルチプレックス化は難しかったが、これらの増幅機器を持つ施設でもインフルエンザの核酸増幅による検出が可能になった。他にも、A 群溶連菌の検出においても核酸増幅検査の使用が認められるなど、全自動遺伝子検査が使用可能な環境において、特に高い感



度で病原体を検出することが必要な臨床状況では、抗原検査から徐々に核酸増幅検査を主体とした検査にシフトする傾向が続いていくと考えられる。

また、マルチプレックス PCR 法などによる多項目検出の流れもさらに進んでいくと期待される。たとえば本稿執筆時点で、FilmArray[®] システム向け試薬のうち、保険収載されているのは、呼吸器パネル、血液培養パネル、髄膜炎・脳炎パネルの3種類である。一方、保険収載はされていないものの、消化管パネル、肺炎パネル、関節感染症パネルが体外診断薬として承認され使用可能である。これらの保険未収載項目が、徐々に承認され、さらに保険収載されていくことで、これまで培養法を主体としていた肺炎や下痢症、関節炎などの病原体診断において、遺伝子検査が重要な位置を占めるようになってくると考えられる。これにより、培養法に比べ早期の病原体診断が可能になると期待されるほか、たとえば先行抗菌薬投与がある状況など培養が難しい状況においても、病原体診断が可能になってくると期待される。また、細菌だけではなく、広くウイルス、真菌、場合によっては寄生虫なども包括的に検出することで、現在の培養法では正しく診断されていなかったこれらの病原体による肺炎や下痢症などについても、広く知見が集まってくると期待される。さらに、現在は呼吸器パネルの使用に限られるが、より迅速な BioFire[®] SpotFire[®] のような、迅速なマルチプレックス遺伝子検査の普及や拡大も期待される（表、図1）。

表 BioFire[®] SpotFire[®] R パネルの検出可能病原体

新型コロナウイルス	インフルエンザ B	パラインフルエンザウイルス
季節性コロナウイルス	RS ウイルス	百日咳菌
インフルエンザ A	アデノウイルス	バラ百日咳菌
インフルエンザ A/H1-2009	ヒトメタニューモウイルス	クラミジア・ニューモニエ
インフルエンザ A/H3	ヒトラノウイルス / エンテロウイルス	マイコプラズマ・ニューモニエ

2. シークエンス法の臨床応用

コロナ禍において、核酸増幅検査は市民権を得たが、臨床微生物検査の現場において、現在使用されているのは特定の核酸配列の有無を検査する方法である。一方、臨床腫瘍の世界においては、核酸の配列自体を解析するシークエンス検査が主体となってきた。以前から、16S rRNA のような細菌の固有配列のシークエンスを行う方法は、臨床微生物学の世界では広く病原体同定に用いられてきた。さらに近年は次世代シーケンサーの進歩により、病原体ゲノムの全長解析も非常に容易になってきている。特に臨床との結びつきで期待される技術が、metagenomic next-generation sequencing (mNGS) である。mNGS には target あるいは non-target の2つの手法があり、target はあらかじめ広く検出対象遺伝子を定めておき、それを高感度に検出する方法であり、non-target は、検出対象遺伝子を定めず、広く検体中のゲノム配列を読み、その中から病原体やその耐性に関するゲノム情報を取得する方法である⁴⁾。

わが国では、mNGS の臨床応用はほとんど始まっていないのが実情であるが、米国や中国では、すでに臨床実装され、培養法+核酸増幅検査を中心とした既存の臨床微生物検査に代わりうる方法として、



図1 BioFire[®] SpotFire[®]
(画像:バイオメリュー・ジャパン社提供)

(図1は巻末カラーで掲載しています)

少しずつ使われ出している。この方法は、非常に広く検体中の微生物を高感度に検出し、また、薬剤耐性の情報等も得られるため、既存法と同等あるいはそれ以上の情報を得られうる。さらに、その内製化や処理法の自動化、簡便化により Turn Around Time も確実に短縮してきており、今後、臨床微生物検査の主要な方法の1つになっていくのは必然と思われる。

3. より広い自動化の進展

コロナ禍、そしてポストコロナを通じて核酸増幅検査の飛躍的な発展が行われているのと同時に、培養法や染色法といった既存の臨床微生物検査において、自動化やデジタルトランスフォーメーションが進んでいくと思われる。わが国ではまだ導入施設は限られるが、すでに欧米を中心に、培養検査の検体塗布から培養、同定までの一連の流れを自動化するシステムが広く実装されるようになっている。これらのシステムでは、培地などを画像化し、コンピューター端末を用いて臨床検査技師はその処理を行う。これにより、効率化と検査のトレーサビリティの向上が可能である。また、病原体の取り扱いという危険な業務から人間の技師を解放するという点も重要である。さらに、培地を画像情報化することにより、AIを含むコンピューター解析技術が使用可能になっているほか、遠隔での処理というようなことまで可能にしつつある。まだその規模とコストから国内では普及が遅れているが、今後わが国のスケールにあったシステムが開発された場合には爆発的に普及が進むのではないかと考えられる。

4. AIの活用

最後に、やはりポストコロナにおいて重要な役割を担うと期待されるのはAIである。特に画像解析AIは、臨床微生物検査の世界で実装が飛躍的に進むと考えられる。CARBGEM社の細菌感染症菌種推定支援AIソフトウェア BiTTE[®]-Urine (図2)は、尿のグラム染色標本のAIを用いた判定を可能にするスマートフォンベースのサービスであるが、2024年にプログラム医療機器として承認され、実際のグラム染色の検査診断補助に使用可能になっている。

また、GramEye社のMycrium[®]は、グラム染色の自動染色機であると同時に、AIによる顕微鏡視野検索と、形態判定を行う機能を有した医療機器である(図3)。こちらも2024年にクラス1医療機器として届出がされた。これらの機器が今後普及する



図2 細菌感染症菌種推定支援AIソフトウェア
BiTTE[®]-Urine (画像：CARBGEM社提供)

(図2は巻末カラーで掲載しています)



図3 自動鏡検、菌株推定AI搭載自動グラム染色装置
Mycrium[®] (画像：GramEye社提供)

(図3は巻末カラーで掲載しています)



ことにより、これまで経験に大きく依存してきたグラム染色検査の質の標準化と効率化が進むと期待される。特にわが国では、感染症診療においてグラム染色を非常に重視する文化があり、その意味でもAIはポストコロナの臨床微生物検査を語る上で重要な役者となってくるであろう。

おわりに

コロナ禍によりもたらされた劇的な遺伝子、核酸増幅検査の発展と、並行して進む自動化とAI活用の流れについて概説した。現在、臨床微生物検査はルネサンス期のように、さまざまな技術が開花する時期を迎えつつある。今後10年を予想するのが非常に難しいほど、日進月歩の変化を遂げつつある中で、その変化にわが国の臨床微生物検査の現場が取り残されることのないように、臨床微生物に関わる医療者の不断の努力が求められるといっても過言ではない。

文 献

- 1) 松下弘道、上蓑義典、朝比奈彩、他. 日本臨床検査医学会 臨床検査室医療評価委員会.COVID-19パンデミックと臨床検査体制～全国アンケート調査報告～.第70回日本臨床検査医学会.2023;71(suppl):83.
- 2) 会計検査院.新型コロナウイルス感染症緊急包括支援交付金(医療分)(感染症検査機関等設備整備事業に係る分)により整備した次世代シーケンサーの使用状況について.
https://www.jbaudit.go.jp/pr/kensa/result/5/pdf/051017_zenbun.pdf.(引用日2025/3/10)
- 3) 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.インフルエンザ核酸検出検査の有効活用に向けた提言.
- 4) M Yan, L Shang, Y Wang, et al. Metagenomic next-generation sequencing on treatment strategies and prognosis of patients with lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. IJAA.2025;65(3):207440.

臨床微生物検査の現状分析と将来展望 27
コロナ禍を経た臨床微生物検査の変化 上 蓑義典



図1 BioFire[®] SpotFire[®] (画像：バイオメリュー・ジャパン社提供)



図2 細菌感染症菌種推定支援 AI ソフトウェア BiTTE[®]-Urine (画像：CARBGEM 社提供)



図3 自動鏡検、菌株推定 AI 搭載自動グラム染色装置 Mycrium[®] (画像：GramEye 社提供)