

【総 説】

COVID-19 パンデミックにおける臨床検査と感染制御

長尾美紀

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学
京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部

(令和6年2月6日受付)

はじめに

今から4年前、2020年1月16日に本邦で最初の新型コロナウイルス（COVID-19）感染者が報告された。以降、海外からの帰国者を中心とした感染患者が次々と報告され、同年3月には国内での感染拡大による第1波が発生した。厚生労働省のオープンデータによると、2024年5月8日にCOVID-19が感染症法上の5類に位置付けられるまでの間におよそ2,500万人が感染し、7万人がCOVID-19により死亡したとされている¹⁾。そして、5類移行後も市中感染・院内感染は続き、特に本稿を執筆している2024年1月末には第10波ともいえるほど感染者が増加している。5類移行はCOVID-19流行の終わりではない。しかしながら、われわれ医療職は“次のパンデミックへの備え”をも考えるべき段階にきている。本稿では、「臨床検査の現場から考えるパンデミック対策」という観点からCOVID-19感染症を振り返る。

COVID-19 感染症と臨床検査

国内初発例から8日後、厚生労働省よりCOVID-19に関する検査対応についての協力依頼が発出された。そして10日後にはCOVID-19は指定感染症となった。行政機関のみが施行できた核酸増幅検査が保険適用になると、一定の施設要件を満たした医療機関でも検査を実施できるようになった。当時、本邦では他の先進国と比して病原体検査における遺伝子検査の導入が遅れており、一部の医療機関や一部の病原体を除いては、日常の感染症診療で核酸増幅検査が行われることがきわめて少ない現状があった²⁾³⁾。その理由としては核酸増幅検査法が保険適用となっている感染症が少なかったことが第一にあげられ、その結果、精密検査である遺伝子検査を取り扱うことができる臨床検査技師の不足、精度管理体制の遅れが引き起こされていた。そしてパンデミック初期には、核酸増幅検査に用いる検査機器や試薬の製造が海外企業に依存していたことや、臨床検査と感染症の専門家が少なかったことが、COVID-19検査をめぐるさまざまな混乱に拍車をかけたと推測される。なお、欧米諸国のみならず、同じ東アジアでも2002年の重症急性呼吸器症候群（SARS）や2015年の中東呼吸器症候群（MERS）を経験した韓国や台湾では、

本邦よりも先んじて核酸検査体制が拡充していたと報告されている²⁾³⁾（図1）。

COVID-19の世界的な流行をうけて、本邦では、COVID-19核酸増幅検査（以下、PCR検査）件数を増やすため、対象となる検体種や検査対象の拡大、試薬・機器の流通の支援、臨時衛生検査所の設置許可の迅速化などさまざまな方策を導入してきた。前述したように初発例から異例のスピードでPCR検査が保険適用となり、2022年7月には全国の検査拠点で最大1日あたり25万件の検査が施行できるまで検査数は伸びた⁴⁾。しかし、検査そのものの精度や検査の受付から結果返却までという基本的なプロセス管理がなされないままに急速に検査件数を増加させたことから、結果としてさまざまな警鐘事例を生むことになった⁵⁾。

臨床検査を行う検査施設では、患者に正しい検査結果を返すために検査施設ごとに行う「内部精度管理」と、日本医師会や日本臨床衛生検査技師会などの医療・検査関連の団体が個々の検査施設を対象に調査する「外部精度管理」を行う必要がある。このことは、一般的な臨床検査に限らず、COVID-19検査においても同様である。しかしながら、2020年10月から2021年3月末にかけて行われた「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」において実施された精度管理の実態調査と外部精度管理調査の分析によると、参加施設563施設のうちのいわゆる標準作業書を作成していた施設は全体の約5割、第三者認証を受けていた施設は全体の約2割のみであった⁵⁾。新型コロナウイルスPCR検査等による誤判定の要因は、測定プロセス（検出限界や検出感度の不足、増幅産物のキャリーオーバーに伴うコンタミネーションなど）に加えて、不適切な検体採取や検体の取扱い、結果の転記ミスといった測定前・測定後プロセスに起因していた。使用する機器や試薬によって検査の精度は異なるということは明らかであるが、一部検査機関で測定前プロセスから測定後の結果返却までの一連のシステム構築に課題があったことが本報告書によって確認された。現在では、各学会や関連団体が精度管理に関するマニュアルを整備しサーベイランスを実施しているが、自分が、あるいは自分の家族が検査を受けるとき、“その検査結果に全幅の信頼を寄せることができるか”ということを問いつつ、次のパンデミックに向けて信頼できる検査体制づくりに取り組む必要がある。

著者連絡先：（〒606-8507）京都府京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部
長尾美紀

Cumulative COVID-19 tests per 1,000 people, Jun 6, 2020

Comparisons across countries are affected by differences in testing policies and reporting methods

Our World
in Data

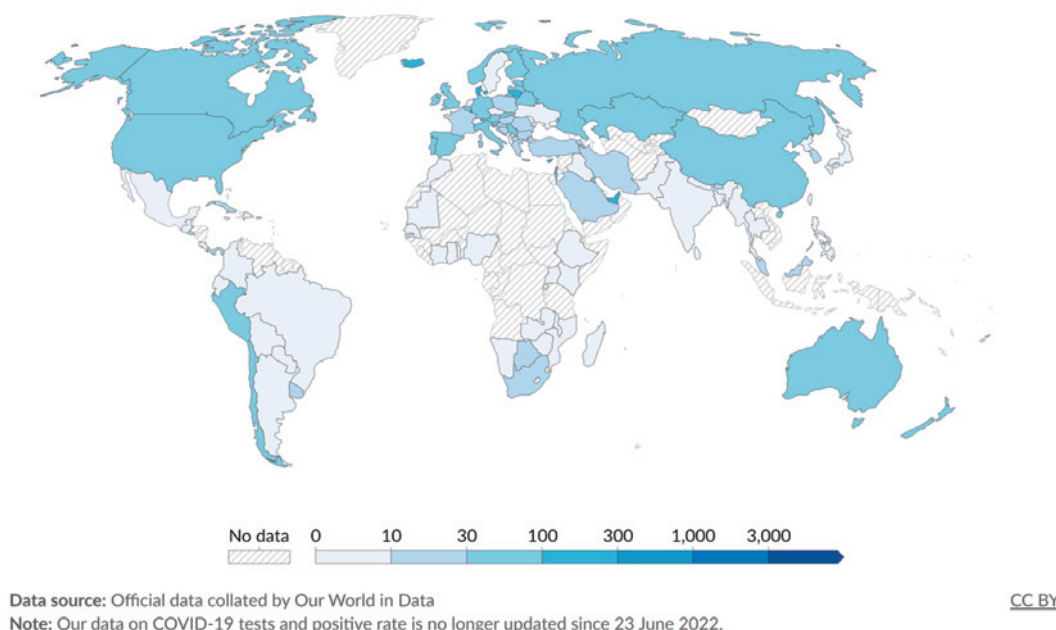


図 1.

1,000 人あたりの COVID-19 検査可能件数の比較 (Our World in Data より)

2020 年 6 月 6 日の 1,000 人あたりの検査可能数を表した図である。色が濃いほど検査件数が多いということになり、本邦では 1,000 人あたり 0-10 件に対し、欧米諸国や中国は 30-100 件であったことがわかる。

感染制御と COVID-19 検査

COVID-19 がこれまでの流行性感染症と大きく異なったのは、臨床検査値が及ぼす影響の範囲が非常に広範であったことである。COVID-19 検査は、①患者診療（治療が必要な人をみつける）、②公衆衛生（感染拡大防止のため、隔離が必要な人をみつける）、③社会経済活動の安定化（安心して社会活動を行えるような環境をつくる）という目的で医療現場のみならず、さまざまなフィールドで行われた。特に、無症状者に対するマスキングや濃厚接触者に対する積極的疫学調査は、これまでの流行性感染症では経験されなかった臨床検査の使い方であり、検査値の解釈やそれに付随する感染対策について、さまざまな議論がなされてきた^{6)~8)}。厚生労働省で承認されている COVID-19 検査法には、核酸増幅検査法、抗原定性・定量検査法があるが、それぞれの手法で特徴があり、使用目的やリソースにあわせて選択することができる。しかしながら、われわれ検査実施者側でも知識や技術、管理体制が追い付いていなかったことが、ますます現場の混乱に拍車をかけた可能性は否定できない。

流行性感染症の感染制御の基本は、感染者の早期発見と追跡・隔離である。我が国では、流行当初には、事前確率の低い無症状の集団に対する検査を行うことで、偽陽性結果に伴う保健所業務や医療資源への圧迫や不要な隔離の可能性を理由に、無症状者に対する検査が推奨されない時期があった。その後、緊急事態宣言によって人流抑制がはかられ、感染拡大は一時的に制御されたが、社会・経済活動の再開にと

なって感染者が再び増加した。緊急事態宣言の効果は一時的であり、その繰り返しによって社会や経済にはさまざまな影響が及んだ⁹⁾。本邦では企業、医療機関、行政の取り組みによって検査能力がある程度確保された後も、感染制御の基本方針は自粛と時短・休業要請である時期が一定期間続き、社会・経済活動を日本よりも先んじて再開させた国々とは異なる経過をたどった¹⁰⁾。Our World in Data によるとコロナ禍の各国の超過死亡には差異があることがわかる。新興感染症対策では何が正解であるのか判断することが難しいが、本邦の施策が及ぼした影響について、超過死亡や COVID-19 による直接死亡では測ることのできない余波も含めて領域横断的な検証が必要であろう。そしてこの検証では、日本という国単位もさることながら、それぞれの自治体ごとの分析も重要であると考えられる。たとえば、全国の保健所を中心に行われた積極的疫学調査に関しては、それぞれの自治体の判断・フェーズごとに検査対象者の範囲が異なった。そして、「まん延防止等重点措置地域」を中心に設置された市中の無料検査所や高齢者施設職員・利用者を中心に行われた悉皆的検査など、人的・物的資源を投入した検査についての事後検証は少ない。時間とともに関係各所に分散している記録とヒトの記憶は失われていくため、次のパンデミックへの備えを検討する重要な基礎資料として、それらを集約しておく取り組みが重要である。たとえば、感染症対策と紐づけられた COVID-19 検査は市中でどのように拡大していったのだろうか。次項では、京都市のローカルデータを使った研究を概説する¹¹⁾。

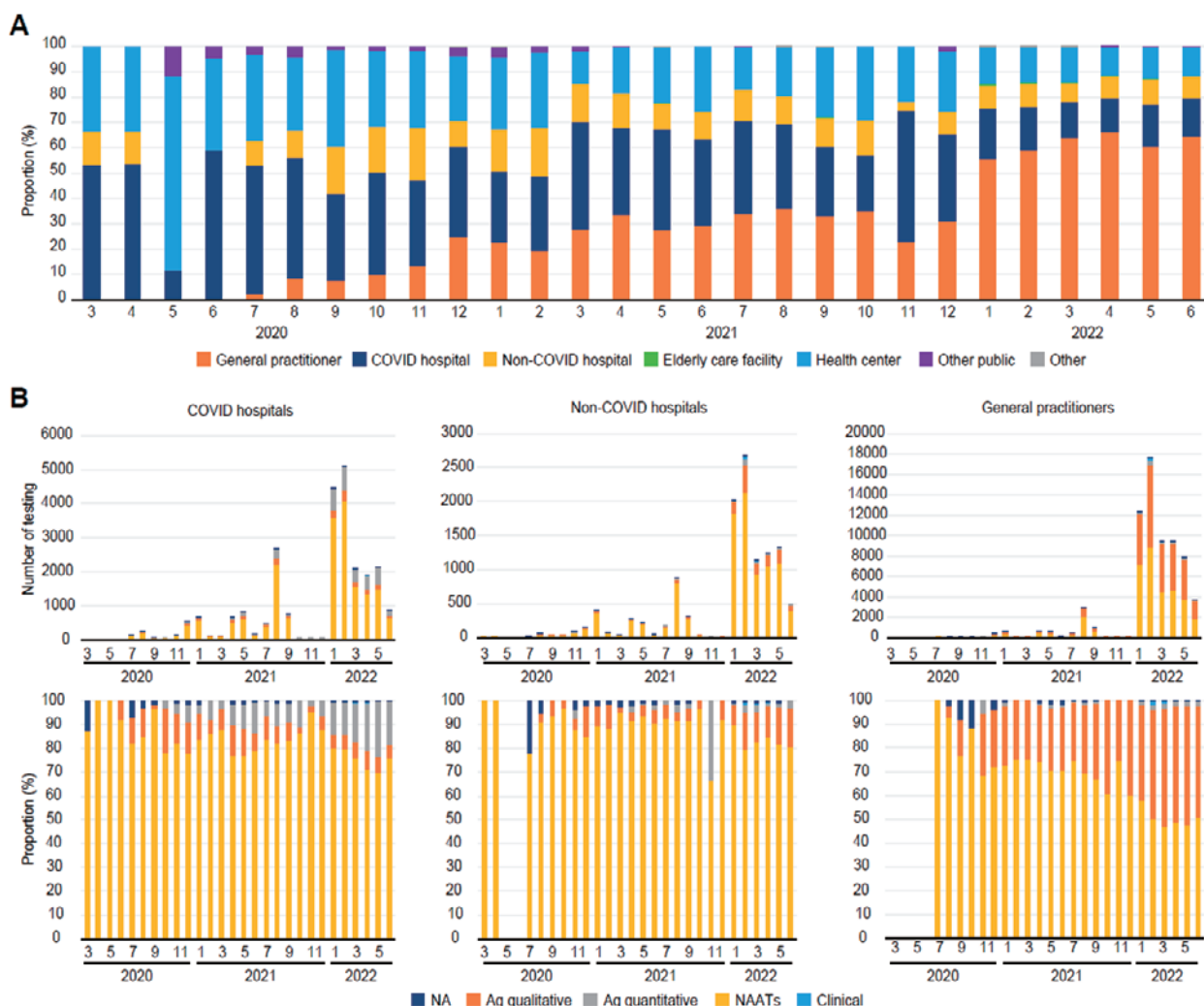


図 2.

A. 京都市の COVID-19 陽性者の検査・診断機関の推移

2020 年 1 月から 2022 年 6 月までの期間において京都市内の COVID-19 患者がどの検査機関で診断されたかについて、その割合を示している。

B. 各カテゴリー機関ごとの COVID-19 検査手法の推移

2020 年 1 月から 2022 年 6 月までの期間における 3 つの主要なカテゴリーの医療機関 (COVID-19 病院 (n = 24,500), 非 COVID-19 病院 (n = 11,774), 一般開業医 (n = 67,512)) での COVID-19 検査手法の推移を示している。

Kyo, H., Patel, S.A., Yamamoto, M. et al. A population-based study of the trend in SARS-CoV-2 diagnostic modalities from the beginning of the pandemic to the Omicron surge in Kyoto City, Kyoto, Japan. BMC Public Health 23, 2551 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17498-3>

population-based data からみる COVID-19 検査の変遷

われわれはウイルス変異株が出現するたびに大きくなる感染の波を経験してきた。検査や感染者の位置づけも変わる中、複数の検体種・検査法から Time・Place・Occasion にあわせて検査を利用できるようになった。しかしながら、実際にどのような検査によって感染者が診断されてきたのかという調査は皆無である。そこで筆者は京都市との共同研究により、2020 年 1 月から 2022 年 6 月まで、すなわちパンデミック初期からオミクロン初期までの 30 か月間の population-based data を使用して、COVID-19 検査法の変遷を分析した¹¹⁾。その結果、一般開業医や COVID-19 病床を有さない病院がオミクロン株流行以降に COVID-19 診断のフィールドとして

非常に大きな役割をもつことを明らかにした (図 2)。また、抗原検出法を使用した検査は、2022 年に急激に増加したこともわかる。当然のことながら、これらは検査機器や検査試薬の流通、行政からの通達にもとづく検査機関の指定などを反映しているということになるが、この結果より、抗原検査を含む Point of Care Testing を活用したプライマリケア領域における検査能力の向上が鍵であることがわかる。そして、このようなデータは核酸検査から抗原検査に検査手法がシフトすることによる患者の見逃しと、そのことによる公衆衛生的な影響についてさらに検討する土台となる。実際に、多くの pandemic preparedness に関する声明や文献では、新興感染症流行早期に①サーベイランスシステムの稼働、②

POCT の活用, ③関連企業の生産性の向上, ④ワクチンと治療薬の開発を行うことが重要であると述べられている。ウイルス感染に対しては、核酸増幅検査がゴールドスタンダードであるが、それぞれの検査法の限界を知りつつ効果的に検査を活用することが鍵であり、このようなリアルワールドデータから検査方法と検査場所の変遷を理解することによって、より効率的な検査インフラの構築に寄与することが期待される。パンデミックで露呈した“物流、精度管理、人材”といった検査を取り巻くあらゆる側面の課題解決にむけて重要な基礎データとなるのである。

臨床検査が貢献する Pandemic preparedness

COVID-19 パンデミックを受けて、新たな技術によるワクチン、治療薬、検査システムなどが次々と開発された^{12)~14)}。このような研究開発で多くの命が救われ、医療に関係する研究開発を世界中が見守り、その重要性を一般市民も認識するところとなった。ところが、本邦では検査法の確立、ワクチンや治療薬の開発、いずれにおいても欧米諸国より遅れをとった。その理由の一つとして、本邦では感染症に対する基礎研究の体制が十分ではなかったことに加え、感染症の研究・開発に不可欠である臨床情報や臨床検体を迅速に収集して一元的に管理し、研究開発に活用できるように提供できる体制が十分に構築されていなかったことがあげられている。そこで政府はデータや検体を保存・管理する「REBIND (Repository of Data and Biospecimen of Infectious Disease = 新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ)」を2021年4月に始動させた¹⁵⁾。REBINDはCOVID-19のような新興・再興感染症に対して、病態解明の研究や、予防法・診断法・治療法の開発などを進めるための基盤として厚生労働省の主導のもと構築された。臨床情報や検体を全国の医療機関から収集し、ゲノム解析や病原体分離を行い、データや検体などを一元的に保存・管理し、利用者に提供する「ナショナル・リポジトリ」の機能を備えている。包括的な感染症対応を行うには患者の検体や病原体が重要であり、基礎研究データだけでは治療薬やワクチン・検査機器開発はできない。国内の公的な機関で迅速にデータ、病原体を確保し、活用できることが公衆衛生対策と研究・開発双方の観点で重要である。

また、このような大きな枠組みだけでなく、われわれ検査室が有するネットワークをアカデミアとつなぐことでレジリエントな研究体制の構築に貢献することができる。たとえば、筆者が所属する京都大学医学部附属病院は京都市と流行性感染症に関する包括連携協定を締結しており、保健所や地方衛生環境研究所と連携することでさまざまな data sharing が可能となっている。また、地域の連携病院や高齢者施設団体と契約を結び、臨床検体や臨床情報を収集し、さらに基礎研究者と共有することによってさまざまな学術研究に展開することができている。この枠組みを活用して、筆者が参画する研究チームはiPS細胞による臓器チップを活用したCOVID-19感染モデルを構築し、血管床破綻のメカニズムの解明やCOVID-19感染に伴う臓器障害の解明に活用してきた^{17)~21)}。そして今後はさらに他の病原体を用いた研究に発展させる予定である。われわれが取り扱う臨床検体は、感染症の病態解

明や創薬、ワクチン開発にとって必要不可欠であり、これらの有機的な活用法を次の感染症対策に向けてさらに検討していくべきである。

おわりに

COVID-19が感染症法上の5類に移行して9か月が経過した。現在もなお続くCOVID-19感染症の流行の中、次のパンデミックの備えについて議論される機会が多い。しかしながら、世界の“一大事”でもあったCOVID-19からどのようなことを学び、何が機能しなかったのかを検証することなく進むことはできない。英国ではUK Covid-19 Inquiryによってさまざまなステークホルダーへのヒアリングやデータの検証が進められている。本邦の政府での振り返りはこれから行われると期待しているが、次の大流行でも検査に基づく感染対策の戦略をたてるのであれば、コロナ禍の課題を明らかにし、臨床微生物屋として検査の精度管理から人材育成まで包括的かつ戦略的に取り組む必要がある。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) 厚生労働省.
<https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html>
2024年1月31日現在.
- 2) Cumulative COVID-19 tests per 1,000 people, Our World in Data.
<https://ourworldindata.org/coronavirus-testing> 2024年1月31日現在.
- 3) Hasell, J., E. Mathieu, D. Beltekian, et al. 2020. A cross-country database of COVID-19 testing. *Sci Data* 7 345.
- 4) 厚生労働省. オープンデータ.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html> 2024年1月31日現在.
- 5) 厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」報告書.
- 6) Hossain, AD, J Jarolimova, A Elnaïem, et al. 2022 Mar. Effectiveness of contact tracing in the control of infectious diseases: a systematic review. *Lancet Public Health* 7 (3): e259-e273 doi: 10.1016/S2468-2667(22)00001-9. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35180434; PMCID: PMC8847088.
- 7) Mooney, G. 2020 Nov 5. "A Menace to the Public Health" - Contact Tracing and the Limits of Persuasion. *N Engl J Med* 383 (19): 1806-1808 doi: 10.1056/NEJMp2021887. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877577.
- 8) Ma, Q, J Liu, Q Liu, et al. 2021 Dec 1. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4 (12): e2137257 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238.
- 9) 内閣府経済分析第204号.
<https://www.esri.cao.go.jp/jp/esri/archive/bun/bun204/bun204.html>.
- 10) Policy Responses to the Coronavirus Pandemic.

- <https://ourworldindata.org/policy-responses-covid> 2024 年 1 月 31 日現在.
- 11) Nagao, M, Y Matsumura, M Yamamoto, et al. 2022. Analysis of a city-wide COVID-19 prevention strategy for aged-care facilities during third and fifth waves of COVID-19 in Kyoto City, Kyoto, Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 1-6 doi: 10.1111/irv.12981.
 - 12) Kyo, H., S.A. Patel, M. Yamamoto, et al. 2023. A population-based study of the trend in SARS-CoV-2 diagnostic modalities from the beginning of the pandemic to the Omicron surge in Kyoto City, Kyoto, Japan. *BMC Public Health* 23: 2551 <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17498-3>.
 - 13) Tseng, H.F., B.K. Ackerson, L.S. Sy, et al. 2023. mRNA-1273 bivalent (original and Omicron) COVID-19 vaccine effectiveness against COVID-19 outcomes in the United States. *Nat Commun* 14 5851: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41537-7>.
 - 14) Arbel, R., R. Sergienko, M. Friger, et al. 2022. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nat Med* 28: 1486-1490. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01832-0>.
 - 15) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 10.0 版.
 - 16) 新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ. <https://rebind.ncgm.go.jp/> 2024 年 1 月 31 日現在.
 - 17) Fujimoto, K, Y Kameda, Y Nagano, et al. 2024 Jan 22. SARS-CoV-2-induced disruption of a vascular bed in a microphysiological system caused by type-I interferon from bronchial organoids. *Lab Chip*.
 - 18) Hashimoto, R, T Tamura, Y Watanabe, et al. 2023 Apr 3. Evaluation of Broad Anti-Coronavirus Activity of Autophagy-Related Compounds Using Human Airway Organoids. *Mol Pharm* 20 (4): 2276-2287.
 - 19) Deguchi, S, K Kosugi, R Hashimoto, et al. 2023 Mar 7. Elucidation of the liver pathophysiology of COVID-19 patients using liver-on-a-chips. *PNAS Nexus* 2 (3): pgad029.
 - 20) Hashimoto, R, J Takahashi, K Shirakura, et al. 2022 Sep 23. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression. *Sci Adv* 8 (38): eabo6783.
 - 21) Sano, E, T Suzuki, R Hashimoto, et al. 2022 May 30. Cell response analysis in SARS-CoV-2 infected bronchial organoids. *Commun Biol* 5 (1): 516.

Laboratory Testing and Infection Control in Pandemic Settings ～Lessons learned from COVID-19 pandemic～

Miki Nagao

Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine
Department of Clinical Laboratory/Department of Infection Prevention, Kyoto University Hospital

It has been four years since the onset of the COVID-19 pandemic, and although the epidemic has never entirely abated, considerable discourse has arisen regarding preparations for future pandemics. However, we cannot move forward without considering what lessons were learnt from the crisis and what did not work. If we are to have a strategy for infection control based on testing in the next pandemic, we need to clarify the issues of the COVID 19 and work comprehensively and strategically as clinical microbiologists, from laboratory quality control to human resource development.