

COVID-19で求められる国立医療の検証 －臨床検査部門－

渡邊清司[†]第74回国立病院総合医学会
(2020年10月17日～11月14日
WEB開催)

IRYO Vol. 76 No. 3 (173-178) 2022

要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大にともない、医療機関の臨床検査部門はPCR検査の迅速な実施のほか、鼻咽腔からの検体採取を求められるようになったが、多くの検査室では即応できず、対応に時間がかかった。その原因を探ると、PCR装置の整備状況、試薬の開発と供給体制、PCR検査を担当する人材、病院内の情報共有、臨床検査の特性を示す感度・特異度・有病率に基づく適切な情報発信等、多くの課題がみつかった。将来、いずれ発生するであろう新興感染症に対して、臨床検査部門として迅速に対応するには、今回経験した一連の出来事を正しく検証し、これまで気づけなかったウィークポイントを克服しておくことが肝要である。

COVID-19への対応はまた、これまで実現できなかった事案を後押しする端緒となった。たとえば、多くの施設においてPCR検査が身近になったほか、患者からの検体採取業務にも臨床検査技師の関与が期待されている。この状況を業務拡大の絶好の機会と捉え、遺伝子関連検査のさらなる拡充と、タスクシフト／タスクシェアの推進に繋げていきたい。

キーワード 新型コロナウイルス感染症, PCR, 感度, 特異度, 有病率

はじめに

COVID-19の感染制御において、臨床検査部門に求められる最大の役割はPCR検査の実施であった。日本国内においてCOVID-19が急速に拡大するにつれ、感染を疑う患者や濃厚接触者に可能な限り迅速に対応するため、院内でのPCR検査が強く求められるようになった。しかし、当初、COVID-19のPCR検査は、ごく一部の施設を除き、実施までに数カ月

を要した。日常業務では他の病原微生物のPCR検査に携わっていながら、なぜCOVID-19のPCR検査には迅速に対応できなかったのか。これを機に将来発生しうる新興感染症への備えも、体制として構築しなければならない。

一方で昨今の医療法改正により、臨床検査技師を取り巻く環境は変化してきた。たとえば鼻咽腔からの検体採取が可能となったほか、医療機関が実施する検体検査や遺伝子関連検査に対して、精度を確保

国立病院機構本部 医療部医療課（現所属：社会福祉法人恩賜財団 大阪府済生会富田林病院 臨床検査科）

[†]臨床検査技師

著者連絡先：渡邊清司 社会福祉法人恩賜財団 大阪府済生会富田林病院

〒584-0082 大阪府富田林市向陽台1丁目3番36号

e-mail : watakykataw@gmail.com

(2021年3月17日受付, 2022年2月25日受理)

Verification of Medical Care Provided by National Hospital Organization at the Time of Covid-19 Pandemic ; Clinical Laboratory Department

Kiyoshi Watanabe, National Hospital Organization

(Received Mar. 17, 2021, Accepted Feb. 25, 2022)

Key Words : COVID-19, polymerase chain reaction, sensitivity, specificity, prevalence

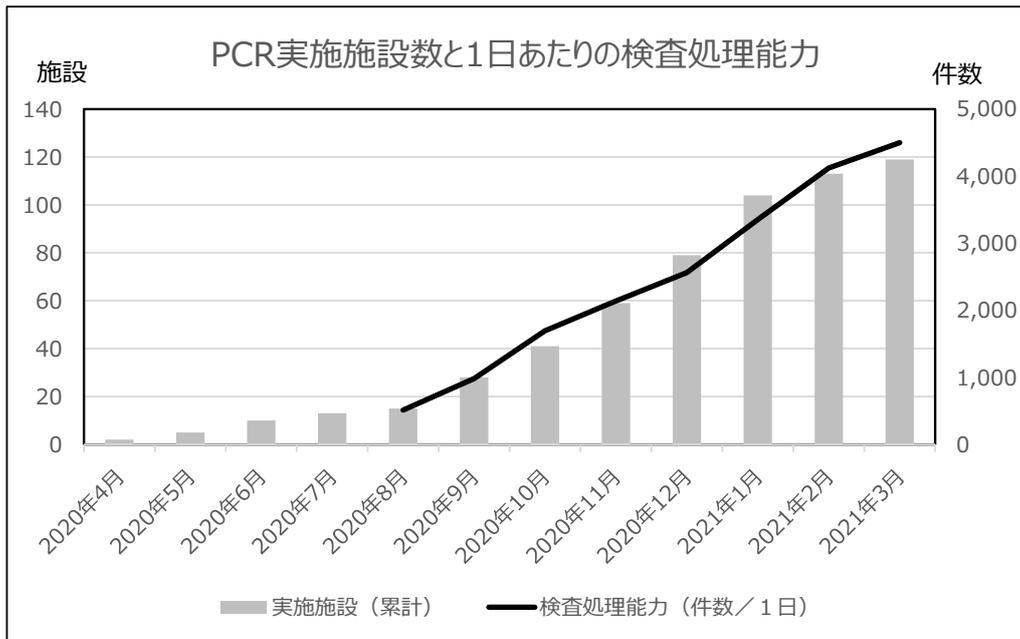


図1 PCR実施施設数と1日あたりの検査処理能力

するための要求事項が法的に規定された。

本稿ではCOVID-19に対する臨床検査部門の取り組みを検証するとともに、関連する課題についてさまざまな角度から考察し、未来志向で対応策を探っていく。

国立病院機構におけるPCR検査実施の推移

国立病院機構 (National Hospital Organization: NHO) におけるCOVID-19のPCR検査の実施状況を把握するため、NHO各グループの臨床検査専門職を通じて、PCR検査の実施状況を調査した (図1)。それによると、調査を開始した2020年4月当初、PCR検査を実施できるのは数施設のみであった。2020年4月7日の緊急事態宣言発出後も実施施設数はすぐには増加せず、5月の大型連休が明けのあたりから徐々に増え始めた。12月に至ってNHO全体で79施設と過半数を超え、1日あたり約2,500件のPCR検査が実施可能となった。2020年度末における予測では、NHO全体で119施設、1日あたり約4,500件のPCR検査が実施可能となる見込みである。

PCR検査実施に係る諸問題

当初、COVID-19のPCR検査は行政検査として国立感染症研究所や自治体の公衆衛生研究所が担って

いたが、感染が拡大するにつれ医療機関においても行政検査として実施が認められた。感染制御のためには大量のPCR検査を迅速に実施する必要があり、自施設でのPCR検査を多くの医療機関が望んでいたにもかかわらず、実現には数カ月を要した。なぜ感染拡大の早期から自施設でPCR検査を実施できなかったか。この理由について、以下、原因を検証していく。

1. PCR検査装置と試薬

PCR検査に用いる装置について概説する。表1に示すように、PCR装置は装着できる試薬の特色から、汎用型PCR装置と専用型PCR装置の2つに大別される。汎用型PCR装置は研究が主たる目的で整備されており、研究のオリジナリティーを確保するため応用範囲が広い。標的とする遺伝子配列に対するプローブやプライマーなどを調達すれば、検体中のDNAやRNAを検出できるが、これを自在に扱えるようになるには、高度な知識と技術が要求される。迅速性にそれほど縛られないため、分析に数時間を要するが1度に50から90件前後の大量処理が可能である。

一方、専用型PCR装置は、当該装置のみにフィットする専用試薬を使用する。病院の臨床検査室には主にこのタイプが整備されている。多くは全自動で、数件から10数件程度の検体を短時間で分析可能であ

表1 PCR装置の比較

| | 汎用型PCR装置 | 専用型PCR装置 |
|-----------|----------------|------------|
| 目的（設置場所） | 研究（研究部門） | 臨床検査（診療部門） |
| 保健適用の優先度 | 低い＝保険適用外 | 高い＝保険診療 |
| 検体処理数 | 数10件単位の一括処理可能 | 1－16検体 |
| 反応時間 | 1－数時間 | 20－60分 |
| 試薬の調達 | 選択肢多数 | 専用試薬のみ |
| 前処理 | RNA抽出（約20－60分） | 多くは不要 |
| 専門知識・技術 | 高度・熟練（すべて手作業） | 基礎・簡便（全自動） |
| 新興感染症への対応 | 可能：数週間単位 | 可能：数カ月単位 |

る。分析過程全般において操作が比較的簡便なため、汎用型PCR装置ほどの技術は要求されない。核酸増幅装置の一種であるLAMP法も専用型に分類される。

2020年4月の時点ではCOVID-19のPCR検査は、一部の試薬メーカーが供給する汎用型PCR装置用の試薬しか利用できなかった。LAMP法は試薬が供給されだした大型連休前後から分析可能となり、この装置を有していた検査室において徐々に実施できるようになった。しかし、他の専用装置をもつ施設では、依然としてPCR検査を実施できず、7月以降、それぞれの専用型PCR装置にフィットする専用試薬がメーカーから供給され始め、ここに至って、ようやく臨床検査室レベルでPCR検査が可能となった。その後、PCR検査実施可能な施設は、専用試薬の種類拡大とともに増えていった。

感染症が拡大する早期にPCR検査を実施できなかった最大の要因は、汎用型PCR装置が検査室に整備されておらず、かつ、装置を自在に扱う人材に乏しかったことである。もともと汎用型は研究的な色彩が強く、保険診療で認められている項目は、一部の特殊な項目である。通常、少数かつ特殊な検査は外部委託するので、汎用型が検査室に整備されることはまれである。検査室で実施するPCR検査は、結核菌や一部のウイルス感染症などを対象に、専用型装置を用いるのが主流である。このため専用試薬が開発され、市場に供給されるまでは、PCR検査の迅速な実施は困難であった。また、現在はかなり緩和されたが、感染拡大が急激に進んだ時期、一部のPCR装置や試薬は世界的に需給が逼迫^{ひっばく}しており、検査件数を制約せざるを得ない状況がおきた。

2. 病院内における情報の共有

病院内部の意思疎通にも課題があった。ある病院では、汎用型PCR装置が、実は臨床研究センター（部）に存在していたという事実が、後になってわかってきた。臨床検査を扱う臨床検査科と、臨床研究を推進する臨床研究部は、同じ病院であっても組織上は別組織であるため、現有するPCR装置に関する情報を共有していない。このため現有する汎用型PCR装置と、それを操作するスキルをもった職員とを、有効にマッチングできなかった。

3. PCR検査に供する検体採取

COVID-19のPCR検査に供する検体採取は、医師、看護師以外にも、臨床検査技師も法的に認められているが、病院内ではあまり認識されていなかった可能性がある。そのため感染者やその疑いのある患者の検体採取に医師や看護師が関わることになり、病院全体でみればマンパワーを削ぐ形になった。

4. PCR検査の結果解釈に関する情報発信

PCR検査に限らず、臨床検査には感度と特異度という検査の特性を示す指標がある。感度とは病気をもつ人に対して、検査が陽性となる割合であり、COVID-19の場合にあてはめると、感染者に対して検査結果が陽性となる割合を示す。また、特異度とは、非感染者に対して、検査結果が陰性となる割合である。図2上段に示すように、感染者は陽性、非感染者は陰性と白黒を明確に識別できれば、感度も特異度も共に100%の完璧な検査法となるが、現実には、感染者と非感染者の集団は一部で重なっており、検査結果だけでは正しい判定はできない。図2中段に示すように、たとえば、判定基準を左側にずらし

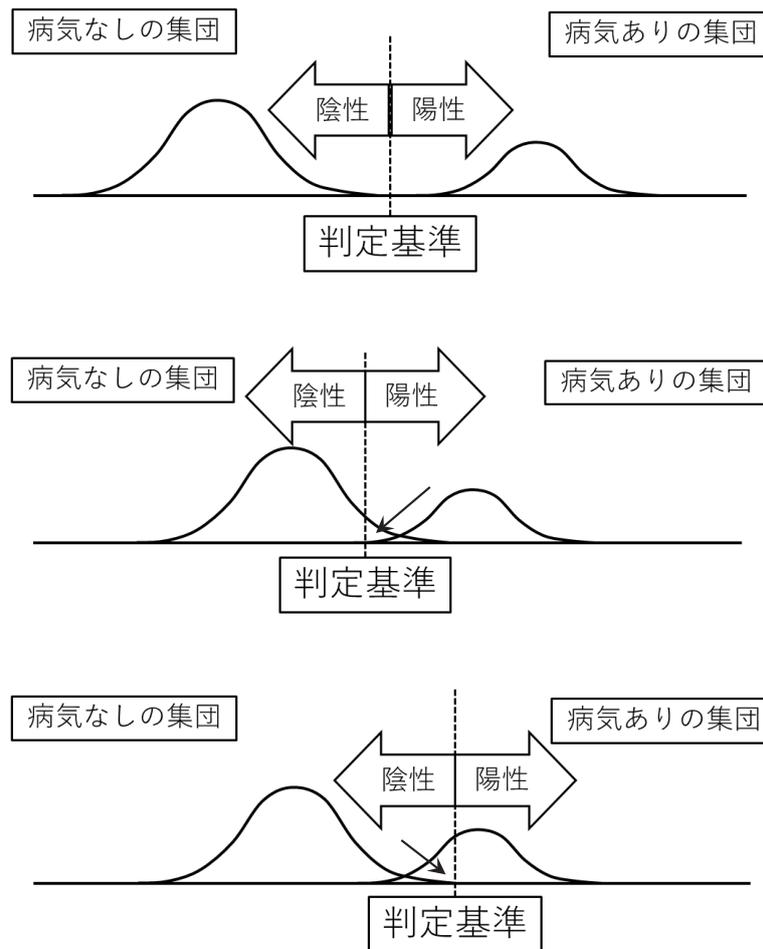


図2 臨床検査の特性（感度と特異度の関係）

上段：感度100%，特異度100%の理想的な検査

中段：感度を100%にすると偽陽性が増加し（矢印），過剰医療をもたらす可能性あり

下段：特異度を100%にすると偽陰性が増加し（矢印），感染者の見逃しを招く

て感度を上げると、感染者はくまなく発見できるが、非感染者である偽陽性が増加する。これは本来必要のない医療を施すことになり、過剰医療につながる。逆に、図2下段のように判定基準を右側にずらして特異度を上げると、偽陰性が増加し感染者を見逃しがしてしまう。このように、感度と特異度はトレードオフの関係にある。

さらに検査の効率を考えると、有病率という概念も関係してくる。COVID-19における有病率とは、ある時点におけるある集団の感染率と言い換えてよいだろう。感染のある・なし、検査結果の陽性・陰性により4つの区分に分け、さらに感染率が10%と0.1%からなる1,000人の集団に対して、感度80%、特異度99%のPCR検査を実施すると想定した計算結果を、それぞれ表2上段および表2下段に示す。ここで感染率10%は、クラスターが発生した集団を、

また、感染率0.1%は、ほとんど感染者が存在していない一般市民の集団を想定している。なお、感度80%は「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第3版」9ページの資料に掲載されている①の表から計算し、特異度は明確なエビデンスがないため便宜的に99%とした。

クラスター集団を想定した表2上段は、100名の感染者のうち80名が検査陽性となり、20名の偽陰性が発生する。また、非感染者900名の99%にあたる891名が検査陰性であり、残りの9名が偽陽性となることを示している。同様に、一般市民を想定した表2下段からは、およそ11名のPCR検査陽性者のうち、10名が偽陽性であることを示している。遺伝子解析技術としてのPCR法は非常に感度の高い方法であるが、臨床検査に応用すると、検体採取、保管、運搬、分析という一連の過程により感度は低下する。

表2 有病率の違いによるシミュレーション

| 有病率 | | 病 気 | | 計 |
|--------|----|-----------|------------|-------|
| 10(%) | | あり | なし | |
| 検 査 | 陽性 | 真陽性 80 | 偽陽性 9 | 89 |
| | 陰性 | 偽陰性 20 | 真陰性 891 | |
| 計 | | 100 | 900 | 1,000 |

| 有病率 | | 病 気 | | 計 |
|--------|----|------------|------------|-------|
| 0.1(%) | | あり | なし | |
| 検 査 | 陽性 | 真陽性 0.8 | 偽陽性 10 | 10.8 |
| | 陰性 | 偽陰性 0.2 | 真陰性 989 | |
| 計 | | 1 | 999 | 1,000 |

感度80%，特異度 99%のPCR検査を有病率の異なる1,000人集団で実施した時のシミュレーション

上段：有病率10%（クラスター集団を想定）

下段：有病率0.1%（一般市民を想定）

COVID-19のPCR検査に限らず、臨床検査には常にこのような限界があることを知っておくことは、検査の効率を考えるうえで重要であるだけでなく、国民がPCR検査を正しく理解し、より冷静に対応するための情報として、発信する必要があったのではないか。

COVID-19を越えその後（さき）へ

COVID-19に対する一連の経験を踏まえて、その後（さき）を考察する。

今年度、多くのNHO施設にPCR装置の整備が進んだ。専用型PCR装置のほか、汎用型PCR装置も拠点となる施設の臨床検査室に整備された。今回、世界的なパンデミックにあって、装置や試薬の需給が逼迫したことにより、供給が制限される事態が発生した。感染管理の拠点となる施設においては、可能であればタイプの異なる複数のPCR装置の整備が望まれる。将来の新興感染症を見据えると、医療機関の臨床検査部門が早期にPCR検査を実施できる体制づくりが望まれる。その取り組みの1つに、NHOでは2020年9月から10月にかけて、検査担当者対

象にPCR研修を実施した。息の長い取り組みになるが人材育成と、人的ネットワーク構築を図るため、研修の継続を希望する。

PCR検査に供する鼻咽腔検体の採取は、採血と同様に臨床検査技師にも法的に認められている。この検体採取に臨床検査技師が関わることは、医師の働き方改革にも取り上げられており、タスクシフト/シェアに資するものである。臨床検査部門はこの点を再認識し、施設事情を鑑みながら積極的に関与・協力していく必要があるだろう。

無症状であっても感染者の可能性を完全に否定できない点に、COVID-19に対する検査の難しさがある。通常、集団における有病率が低くなるにつれ偽陽性の割合が増加する。感染症に当てはめると、それだけ非感染者を隔離するリスクが高まる。逆に検査の特性として常に偽陰性はおこりうるので、集団の感染率にかかわらず、感染者の取りこぼしを完全に防止することはできない。当初、PCR検査は発熱後4日たってから実施というのが原則だった。検査に係る絶対的な資源が不足していたというのが主たる理由と想像するが、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第3版」にも、状

況に応じた適切な検査の実施が謳^{うた}われていることを考えると、引き続き、適正な検査の実施が求められている。NHOの方針である「すべての患者が安心して療養できる病院」であるためには、臨床検査の専門家として感度・特異度・有病率といった疫学の知識を駆使しつつ、実臨床に当たらなければならない。臨床検査技師の知識・技量が問われている。

おわりに

これまで遺伝子に関連する分析技術を臨床検査の現場で自在に応用したいという思いを抱きながらも、実現困難な現実があった。その間に、がんゲノム医療が本格化し、やがて「がん」に限らず、遺伝子変異に由来する多くの疾患に対しても、個別化医療が定着していくであろう。遺伝子関連検査は、その特殊性から、医療機関の臨床検査技師の手からすり抜けていた領域であるが、少なくとも今回、PCR検査の知識や技術を手元に手繰り寄せることができた。今後は、感染症のみならず、病理や血液疾患の領域にも応用していきたい。さらに遺伝子関連検査はPCR検査だけではない。次世代シーケンサーを駆使したり、染色体を扱う検査等にも果敢に挑戦していきたい。

2018年12月1日の法改正により、検体検査や遺伝子関連検査の精度を確保するための方策が義務付けられた。とくにCOVID-19のPCR検査では、検体採取から分析、報告に至る一連の過程に臨床検査技師が参画でき、高品質の検査が可能となった。これは取りも直さず、臨床検査技師の強みを発揮すること自体が、社会の要請に沿うものであり、さらに医師の働き方改革を促進するタスクシフト／シェアの実現にも通じる。ここ数年の環境変化は、見方を変えれば飛躍に向けての千載一遇のチャンスでもある。将来、このCOVID-19の経験が、自分たちのおかれている状況を再認識し、新たな展開を始めた一里塚だったと思える日が来ることを願っている。

〈本論文は第74回国立病院総合医学会 特別シンポジウム2 「COVID-19で求められる国立医療の検証 - 臨床検査部門 -」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 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. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針 第3版; 2021.1.22.
- 2) 村上純子. 臨床検査専門医が教える異常値の読み方が身につく本. 東京: じほう, 2018: p 1-13.