

新型コロナウイルス感染における PCR 検査の意義に関する考察

—— 最近の文献からのエビデンス ——

船 渡 忠 男*¹

要旨 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、1 年半以上も世界中で感染が拡大し続け、長期化して未だ終息させることが困難な状況にある。世界的に本症を確実に診断する手法として、遺伝子核酸増幅検査がパンデミック当初から導入され、標準検査として現在に至っている。今回、その中で本症における診断的意義が高いとされる PCR (polymerase chain reaction) 検査について着目し、その意義に関する文献を検索し、根拠に基づく医療 (EBM) の手法によりエビデンスを抽出し分析した。とくに、感度および特異度における精度を比較した。これらの検索の結果、PCR 検査の感度は 90% 以上であること、唾液を材料としても鼻咽頭検体と精度が同等であることなど、ガイドラインに有用なエビデンスが得られていることが明らかになった。PCR 検査の臨床診断としての意義は標準検査として汎用され、公衆衛生の観点からも無症状者に対する検査実施の意義が明らかとなった。

キーワード：新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、PCR 検査 (polymerase chain reaction test)、根拠に基づく医療 (EBM, evidenced-based medicine)、システマティック・レビュー (systematic review, 系統的レビュー)

はじめに

2019 年 12 月、新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019, COVID-19, 以下本症) は、中国湖北省武漢市における原因不明肺炎症例として発生した¹⁾。その後、本症は 2022 年 2 月 23 日現在、感染者数は 4 億 2,482 万人を超え、死亡者数も 589 万人 (米国ジョンズ・ホプキンス大学集計) と、世界で感染拡大を続ける中、遺伝子変異の進化を続けている²⁾。この長期化の諸要因については、一定の結論は得られていない³⁾。

本症は、コロナウイルスの SARS-CoV-2 によるヒトと動物の共通感染症である。わが国では、本症を指定感染症として感染症法の 2 類に分類している (第 6 条第 23 項第 11 号)⁴⁾。学校保健安全法では第一種感染症に、検疫法では第 34 条第 1 項感染症に指定されている。つまり、本症は感染者を隔離措置する規定となっている感染症である。

*1 東北福祉大学健康科学部医療経営管理学科 (論文に対するすべての責任を負う)

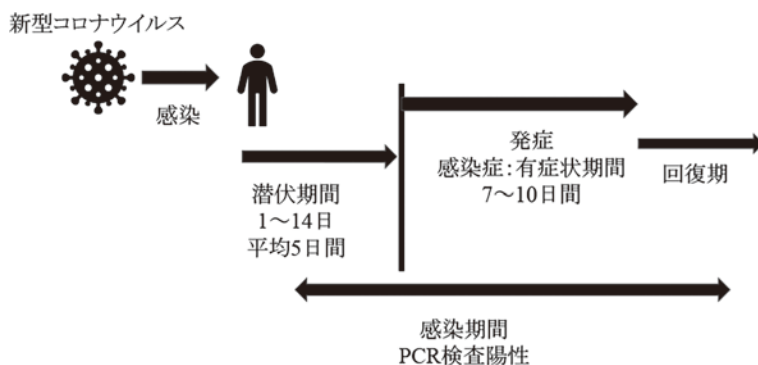


図1. 新型コロナウイルス感染における感染期間

本来のコロナウイルスは風邪を引き起こし、軽症で済む。ところが、2003年に重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) がパンデミック (pandemic) となり、2012年には中東呼吸器症候群 (middle east respiratory syndrome, MERS) が新たなパンデミックになった³⁾。SARS, MERSの致死率は高く、強い感染力を示したことが従来のコロナウイルス感染症と異なる点である。SARSは半年で終息に至っている。MERSは終息せず、地域限定で感染は継続している。本症は、7番目に発見されたコロナウイルスによるものである。とくに、高齢者において重症化し死亡に至ることは、普段の風邪様症状を侮ってはならないという警告となった。本症は同じパンデミックを生じたこの2つのコロナウイルスと異なる感染様式を呈し、遺伝子変異を起こして感染力を増すことが、終息に至らず長期化している要因の1つと考えられる³⁾。

本症の感染の半数は、潜伏期間から無症状で経過する、症状のない無症候性である⁵⁾。この半数の無症候性の感染者から潜在的に感染が拡大していくと考えられる (図1)。潜伏期間にも感染させることが推定された。米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、疫学調査から発症後10日間が感染力を有すると報告している⁶⁾。本症は、無症状の場合もあり、普通の風邪と鑑別がつかず、外来診療における同定検査が必要とされた。したがって、本症の感染力を経時的に把握していく検査が重要であると考えられる。国は、ポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction: PCR法を含めた核酸増幅法によるSARS-CoV-2 RNA検査 (以下、PCR検査) の実施件数を伸ばすため、様々な方策を導入してきた。今回、その感染を把握する検査として核酸増幅法であるPCR検査に着目をし、本症におけるPCR検査に関するエビデンスを分析することで意義を明らかにすることを目的とした。

1. PCR検査の評価と課題

1) PCR検査に関する施策

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は核酸RNAウイルスである。中国武漢における報告から、

2020年1月SARS-CoV-2の遺伝子配列が公表された⁷⁾。まもなく、種々の核酸増幅検査法が開発され、同月には国内でも国立感染症研究所における検査が開始された。2020年4月当初、日本感染症学会等は、PCR検査の原則適応は、「入院治療の必要な肺炎患者で、ウイルス性肺炎を強く疑う症例とする。軽症例には基本的にPCR検査を推奨しない。時間の経過とともに重症化傾向がみられた場合にはPCR法の実施も考慮する」と提言していた⁸⁾。専門家会議において、PCR検査拡大に消極的な姿勢が示されたことが、後々まで問題となっていった。しかし、ダイヤモンド・プリンセス号事例での検証で、SARS-CoV-2に感染していても約半数以上が無症状である（無症状病原体保有者）ことが明らかになっている（搭乗者3,713人中確定症例712例⁹⁾。つまり、無症状時期でもPCR検査陽性になることが確認された。

2) PCR 検査における検体の問題

本症の確定診断はPCR検査であることが多くの文献で確認されている。本邦では、当初鼻腔に綿棒を入れて検査をすることを推奨していた。しかし、被験者の不快感を伴い、検体採取者となる医療従事者への飛沫飛散が懸念されていた。国立感染症研究所の検体採取マニュアル¹⁰⁾ (Ver. 1.1)には、PCRの検体は喀痰や、鼻咽頭ぬぐい液（スワブ）と指定されていた。その後、唾液検体で検査しても鼻腔ぬぐい液検体と大きく変わらないとする報告^{11,12)}が相次いだ。Iwasakiらによれば、鼻咽頭ぬぐい液と唾液を用いた検査の感度はいずれも約90%、疾患がないときに検査が陰性となる特異度はともに99.9%以上であったとの分析結果であった。その後、厚生労働省も唾液を使ったPCR検査を認め、唾液サンプリングによって被験者の不快感は軽減し、医療従事者の感染リスクも減少し、現在の主流となっている。

3) PCR 検査における偽陰性

検査における偽陰性とは、本症に感染しているのにPCR検査で陰性となり、感染していないという結果である。偽陽性とは、逆に本症に感染していないのにPCR検査が陽性となることである。PCR検査は偽陽性が少なく、感染を見逃す偽陰性が問題となっていた。死活したウイルスがPCR検査で陽性となる可能性は定かではない。生きたウイルスを検出するには培養検査が必要である。しかし、2類感染症であるため、培養にはバイオセーフティレベル3以上の検査設備が必要であり、実施するのは現実的ではなく、実際比較したデータはない。検査設備のない場合には検査が困難である。

当初PCR検査の感度は70%であるという報道が広まり、定着していった。感度が70%であるという根拠は、2020年2月Fangらの報告である¹³⁾。PCR検査は3割の見逃しをするという、その後PCR検査拡大に消極的な意見となっていた。

検査が偽陰性となるのは、採取のタイミングおよび不適切な採取方法に負うことが大きいと考ええる。感染しているウイルス量は下気道に多いことから、鼻腔よりは喀痰の方が偽陰性は少ない

が、喀痰採取は実際困難である。また、検査に必要な採取量が十分でないと、ウイルスを見逃し偽陰性になってしまう。つまり、感染時期、ウイルスRNA量、不適切な採取によってPCR検査が偽陰性となる可能性がある。

2. PCR検査のエビデンス分析

1) PCR検査率の意義

世界的にPCR検査体制は異なっている。本邦のように当初重症例に限定している場合と、無症状者を積極的にスクリーニングした場合とでは、PCR検査陽性率は異なってくる。本邦では本症感染者はPCR検査および抗原検査等での陽性者数として、連日県単位で報告されている¹⁴⁾が、OECD諸国におけるPCR検査数に比較すると、本邦の検査件数は少ないのが現状である(図2)¹⁵⁾。

本邦においてPCR検査数が少なかったのは、初期対応に問題があった。世界中で感染が広がる中、機器・試薬の調達に積極的でなかった点が出遅れた大きな要因である¹⁶⁾。検査陽性率が高いのは、真の陽性者が多いのか、あるいは検査数が少ないかが推定される。有症状者のみを対象としているため、検査陽性率は高くなっている。無症状者を含めた対象として広く積極的に検査を行った場合、検査陽性率は低くなるはずである。風邪症状の患者の鑑別に積極的にPCR検査を実施すれば母集団が大きくなり、感染者数は多くなるが、相対的に検査陽性率は下がってくる。本邦における検査陽性率が常に高いのは、検査数の少なさにあるといえる(表1)。したがって、PCR検査を十分に実施することにより、早期に感染者を見いだせば、その後適切な対応へつ

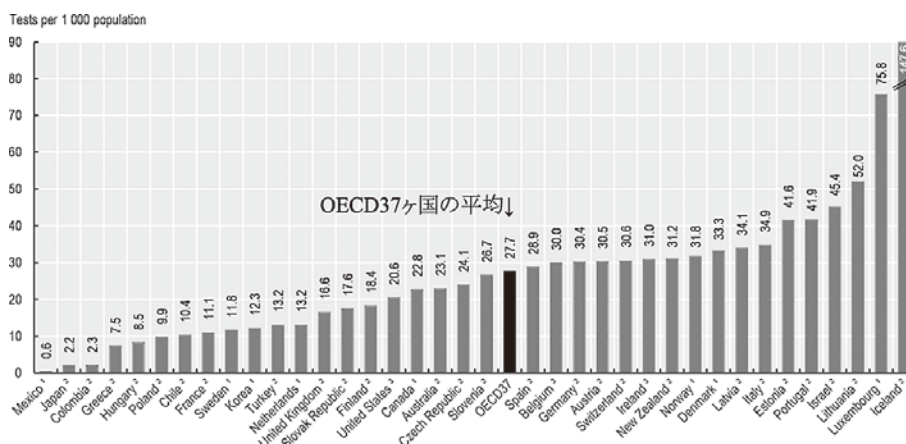


図2. OECD諸国におけるSARS-CoV-2のPCR検査数

日本はメキシコに次いで下から2番目で圧倒的に実施数が少ない、図左から2番目。

1,000人当たりのテスト数が2.2、OECD諸国の平均は27.7

文献15より抜粋

表 1. 諸国における PCR 検査実施数（総計）の比較

順位	国	感染者総数 (万人)	PCR 検査件数 (万件)	人口 (万人)
1	USA	4,322	187	33,330
2	インド	3,352	39	13,965
3	ブラジル	2,142	26	2,144
4	イギリス	749	430	6,832
5	ロシア	731	128	14,600
6	フランス	696	209	6,540
7	トルコ	690	97	8,540
8	イラン	545	35	8,530
9	アルゼンチン	524	53	4,570
10	コロンビア	494	48	5,154
25	日本	167	19	12,600

World meters データからの作表

2021年9月21日現在

World meters. info/coronavirus/

ながら、重症化数および死亡者数を減らすことにつながるのではないかと考える。PCR 検査数と臨床例との関連を精査することにより、PCR 検査の意義が明確になることが示唆される。

2) PCR 検査のエビデンス

PCR 検査の評価を検証する上で、その根拠となるエビデンスが重要となる。そのためには、根拠に基づく医療 evidenced-based medicine (EBM) からのアプローチが必要である。COVID-19 に関する論文の中で価値の高いエビデンスのある論文を選択する必要がある。その基準となると考えられるのは、Cochrane Database¹⁷⁾ における COVID-19 について抽出された論文である。ここには現在多くの知見が蓄積され、厳選されたエビデンスの中から分析していくことが今後の PCR 検査の評価に役立つ知見が得られると考えた。

① コクラン研究検索

まず PCR 検査は COVID-19 診断のためにどれくらい正確かという疑問である。現在、本症診断のための検査として PCR 検査が汎用されている。それをさらに詳しく述べるとは RNA を逆転写するため、逆転写酵素 (reverse transcription: RT) ポリメラーゼ連鎖反応 RT-PCR 検査である。検査の正確さは、精度としての感度と特異度にある。感度と特異度が 100% に近いほどより正確な検査といえる。PCR 検査を白血球数、抗凝固測定、C 反応性タンパク質 (CRP)、プロカルシトニンなどの日常的な血液検査と比較して評価した 21 の研究¹⁸⁾ において、感度と特異度が 50% を越えていたのは、全身炎症マーカーであるインターロイキン 6 と CRP (C 反応性タンパク) であった。一方、本症を呼吸器疾患としての肺炎と捉えた場合、胸部画像診断像 (コンピューター断層撮影 CT, X 線および超音波) の評価について、34 件の研究において合計 9,339 例が対象となっている¹⁹⁾。COVID-19 の疾患罹患患者において画像診断は 80% 前後正しく診断されているが、疾患

非罹患者では30%前後陽性となり誤診されている。これらの集計から推測しうるエビデンスは、画像診断は迅速性において優れているが、他の呼吸器疾患との除外診断には疑問を残すことが示唆された。つまり、臨床診断においては、従来のどの検査も本症を十分に診断しうるエビデンスは得られてはいなかった。これらの文献から、本症を正確に最終診断するエビデンスは得られておらず、他の検査に委ねる必要がある。

次に、免疫学的検査である抗原検査および抗体検査との診断精度を比較する必要がある。抗原検査は微生物の抗原を捉えるものであり、抗体検査は宿主における微生物による感染の結果として産生される抗体量を示すものである。PCR検査と抗原検査を比較した64件の研究において、合計24,087検体の調査の分析がある²⁰⁾。抗原検査の陽性率は平均72%であった。つまり、抗原検査は、集団発生を特定し、症状のある人を選別してPCR検査を行う際に有用であり、自己隔離や接触者の追跡を可能とするといえる。しかしながら、PCR検査と比較すると、抗原検査の結果が陰性であっても、感染している可能性がある。これまでの研究から、陽性者がどのくらいの期間、症状があったのか、なかったのか、判断するのに十分な情報は分析できなかった。

もう1つの免疫学的検査の抗体検査は、コクランで取り上げられている関連研究は54件であり、抗体検査が精度の高いというエビデンスは得られなかった(図3)²¹⁾。つまり、抗体検査はCOVID-19の拡がりを推測する材料となり、潜在的に免疫を有する人を識別するのに有用であるが、本症の早期診断においては有用性が低いと考えられる。

さらに、無症状者におけるSARS-CoV-2ウイルスの有無のスクリーニング調査としての17研究があり、17,574人の対象において検索した。その結果、健康な人と感染者を明確に分けることは出来ず、反復調査においても十分なエビデンスは得られなかった²²⁾。すなわち、これまでのスクリーニング検査の報告では、健康な人を対象とした検査において、感染者を見逃す可能性がある。公衆衛生の観点からは一般集団におけるスクリーニング検査は必要である。今後はPCR検査の意義を検討していく必要がある。

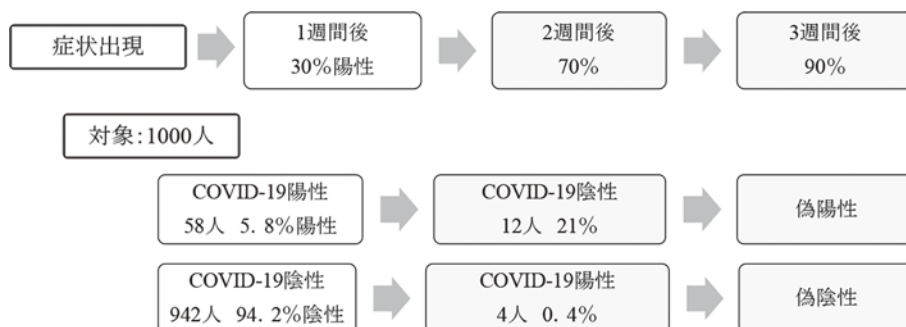


図3. COVID-19における抗体検査
文献21のまとめ

② システマティック・レビュー検索

以上のように、コクランライブラリーの検索においては、PCR 検査を始めとする諸検査の十分なエビデンスについては一定の結論が得られていない。EBM 研究において文献からのエビデンスには、コクランライブラリーのような個々の研究を集約する方法と、個々の論文を要約したシステマティック・レビュー systematic review²³⁾ を検索する方法がある。そこで、本症における PCR 検査に関する論文を、システマティック・レビューから検索した。キーワードとなる今回の疑問は、「COVID-19 における PCR 検査の意義は何か」ということである。そして、最も引用回数 (impact factor) が多い論文から、その評価を推察した²⁴⁾。診断的意義の判断は、100% の感度と 100% の特異度にどれだけ近いかが重要であるが、そのような特異性をもつ検査はないことが明らかになっている。PCR 検査の意義で問題となる偽陰性について、システマティック・レビューがある²⁵⁾。12,057 例の本症確認症例を登録した 34 の研究において、検索した。収集された結果は、各論文の比較対象の精度の問題があるが、感染初期には諸原因により最大 54% が偽陰性となる可能性があるため、本症感染の疑いのある患者でのくり返し検査をする必要があると結論している。

③ メタアナリシス検索

EBM において最良のエビデンスを得る方法の 1 つには、メタアナリシス (meta-analysis, メタ分析) がある。メタアナリシスは、システマティック・レビューと同様に用いられることがあるが、EBM において最も質の高い根拠とされ、データの解析に主体がある。複数の研究 (論文) を統合して分析してエビデンスを求める手法である。そこで、医学系検索サイト PubMed, EMBASE, EMCARE の 3 つのデータベースの検索において、1,834 人を対象とし PCR 検査を CT 検査と比較した 11 の研究が見いだされた (表 2)²⁶⁾。ここでは PCR 検査は CT 検査と比較して感度は 91% (CT 検査は 95%) と良好で (当初 70%), 特異度が 100% (CT 検査は 31%) と高いと結論された。また、別のレビューでは、本症感染後回復期において、PCR 検査が再検査で陽性

表 2. CT 検査と PCR 検査の精度比較

	CT 検査	PCR 検査
感度推定値	0.69~1.00	0.4~1.00
感度	0.91 95%CI 0.84~0.97	0.84 95%CI 0.71~0.94
サブグループ		
感度	0.95 95%CI 0.88~0.98	0.91 95%CI 0.80~0.96
特異度	0.31 95%CI 0.035~0.84	1.00 95%CI 0.96~1.00

95%CI : 95% 信頼区間・CI (confidence interval)

文献 26 より抜粋作表

表3. PCR検査における鼻咽頭スワブ検体と唾液検体の精度比較

	鼻咽頭スワブ	唾液
感度	84.8% 95%CI 76.8~92.4%	83.2% 95%CI 74.7~91.4%
特異度	98.9% 95%CI 97.4~99.8	99.2% 95%CI 98.2~99.8%

95%CI : 95% 信頼区間・CI (confidence interval)

文献28より抜粋作表

であった報告が増えており、その分析がされている²⁷⁾。この視点として、2,669人対象の117件と多くの研究がある。結論として、回復期無症状であってもPCR検査の陽性率は平均12.2%と高い値を示した。また、検体として鼻咽頭スワブ液採取が基本とされていたが、唾液材料のPCR検査において、5,922人を対象とした16の研究の診断精度に関するレビューでは、唾液が鼻咽頭の同等の感度と特異度を有していると結論されている(表3)²⁸⁾。したがって、現在検体として主に簡易的で飛沫リスクの少ない唾液が用いられるようになり、標準法となった¹⁰⁾(2020/06/02更新版)。

④ レビュー論文(総説)検索

COVID-19において、これまでの論文の集計からは、PCR検査の感度は当初の70%とした評価と異なり、90%以上の感度を有しており、診断的価値が高いというエビデンスが得られている。検体についても当初鼻咽頭スワブと同等に唾液が妥当であるというエビデンスが得られた。さらに、エビデンスを探すため、レビュー論文(総説)を検索した。とくに、当初本邦は無症状病原保有者へのPCR検査の実施に否定的であったのが、エビデンスに基づくものが疑問であった。本症のPCR検査の意義は、COVID-19の診断における臨床診断的意義の他、公衆衛生の観点から無症候性の個人に検査をする場合、いわゆる行政検査としての意義がある²⁹⁾。本症感染者と密接な接触のあった、いわゆる濃厚接触者の検査である。曝露直後は検査で陰性であるため、曝露後5~7日後に再検査することを推奨している。ここでは、介護施設などの高齢者福祉施設における感染の早期発見のスクリーニングとしての意義も推奨している。また、PCR検査は再感染の診断において有用である可能性がある³⁰⁾。陽性となる場合には、ウイルスが変異している可能性がある。しかし、その意義を明らかにするには症例毎のウイルスRNA排出期間の詳細な疫学的調査が必要となると指摘している³¹⁾。これまでの論文で問題となるのは、RNA濃度を正しい方法で比較検討しているかどうかである。そのための指標がサイクル閾値(Ct)であり、コピー数で数量的に表示される。陽性とするコピー数が論文において明記されていないため、どのように陽性と陰性を判定したのか、その基準が明確に記載されておらず、陽性率を比較するのは容易ではない。本邦では、機器および試薬の精度が格段に向上し、数コピーでもCtが上昇するため検出感度が1~3コピーと高くなり¹⁰⁾(Ver1.1)、陽性の判定が一定ではなくなっている。

⑤ PubMed 検索

PubMed のような世界的な医学文献の検索ツールにおいて、本症における PCR 検査の記載については、コクランライブラリーやシステマティック・レビューと重複する。その中で引用回数の高い論文で検索した中で、PCR 検査を本症の早期に正確に診断する標準的基準（ゴールドスタンダード、gold standard）として良いかという論文³²⁾に着目した。ここでは、標準的な検査とするには感度について、当初から報告により異なり、複数の検査を評価して判断すべきと指摘している。そこで、PCR 検査が標準的基準かどうか、統計学的にベイズの定理（ベイズ潜在クラスモデル、Bayesian latent class models, BLCMs）から精度を検証した論文³³⁾もある。いずれも PCR 検査を標準的基準とすると、精度の推定に偏りが生じると指摘し、さらなる検討を続けるべきとしている。一方、Kevadiya BD らは、PCR 検査は、インフルエンザや季節性上気道ウイルス感染症との鑑別診断に有用である点で、迅速診断としての意義が高いと推奨している³⁴⁾。PCR 検査の意義を明らかにするためには、種々の材料の検討において、時間的に連続的に収集された検体の詳細な調査が必要であるとの指摘もある³⁵⁾。さらに、環境サンプル、とくに下水検査において PCR 検査における SARS-CoV-2 濃度の増加が感染増加の予測因子となることが示唆されている³⁶⁾ ことも意義の 1 つと考えられる。

このようにエビデンスの集積と診断テストの評価は、本症診断のガイドライン作成に重要である。世界的な本症 PCR 検査の標準的なガイドラインはまだ作成されていないが、本邦では、国立感染研究所が検査マニュアルを随時更新している¹⁰⁾（2021 年 3 月 19 日更新版）。

3. PCR 検査の精度保証

SARS-CoV-2 は RNA ウイルスであり、RNA を検出するにはさまざまな方法があり、PCR 検査は核酸増幅検査の 1 つである。逆転写して DNA にするため、本症の発生初期より核酸増幅法は LAMP 法³⁷⁾ や CRISPR 法³⁸⁾ など、PCR 以外の多数の方法が開発され、診断機器および試薬を併せて国内でも導入され、方法としては 34 種に至っている³⁹⁾。米国食品医薬品局 FDA（Food and Drug Administration）は、体外診断用医薬品 IVD（In Vitro Diagnostics）の核酸増幅機器および試薬方法 60 種に対し検出テストを精査し、品質を保証する緊急使用許可 EUA（Emergency Use Authorization）を発行した⁴⁰⁾。当初より、これらの SARS-CoV-2 の PCR は、先の SARV-CoV や MEARS-CoV におけるアプローチを採用したため導入が早かった⁴¹⁾。特定の治療薬および効果的なワクチンがなかった状況では、感染者を隔離する判断基準として各種核酸増幅検査が用いられてきた⁴²⁾。

世界での感染拡大の中、PCR 検査を始めとする各種核酸増幅検査が実施されている現状において、迅速かつ信頼性のある手段が継続的に必要とされ、品質を保証するためのガイドラインの確立が必須である。臨床検査診断の基準は、世界的な診断精度研究の基準 SATARD（the Stan-

dards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) に準拠すべきである⁴³⁾。新規の方法および機器試薬が認可される現状において、今後はこれに併せた診断精度(感度、特異度)の検証と報告が必要となってくる。ここで重要なことは標準物質の世界的な供給である。

新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸検査は、様々な施設において、異なる機器・試薬・手技によって行われており、その精度確保への取り組みは、測定結果の信頼性を左右する。本邦において、国立感染症研究所の病原体検査の指針が基本とされ⁴⁴⁾、各施設における検査はこれを遵守することになった。この中では、とくに検査結果に影響する検体の取り扱い、検体保管、輸送について規定している。新型コロナウイルス感染症のPCR法等の核酸検査は、地方衛生研究所・保健所、検疫所、民間検査機関、大学、医療機関等と、様々な施設において行われている。PCRの検査結果の信頼性の確保として、施設間差に関する状況のモニタリングと是正が重要となる。日本臨床検査標準協議会ではPCR検査の精度管理調査を行い報告している⁴⁵⁾。これからは「精度管理マニュアル」を基に、継続的な検査の精度を確保し、正しい検査結果を報告する必要がある。そのための内部精度管理だけでなく、外部精度管理調査⁴⁶⁾が重要である。文献を含めたあらゆるエビデンスに基づくデータの集積⁴⁷⁾と分析がガイドライン作成には必要と考える。

以上のことから、PCR検査および各種核酸増幅検査において重要なことは、標準方法を確立し、より正確な臨床検査能力の向上が重要であると考えられる。PCR検査を適切に実施することは、個別患者における早期の診断・治療、安全な医療・介護福祉の施設の確保とともに、リアルタイムに地域の流行状況を把握し、感染拡大防止を行う上で重要であると考えられる。

おわりに

本症の診断方法として、核酸増幅検査としてのPCR検査は、感染が武漢に局所的に発生した時点から使用され、以後標準的なツールとして世界的に最も使用されていった。多くの文献から、本症における標準的な検査としてのエビデンスが確認できた。PCR検査の意義についてエビデンスとなる文献を分析した結果、陽性率としての感度については当初より精度は高く、とくに特異度において精度が高い方法として評価されている。また、臨床診断における意義と公衆衛生を目的とする意義に関するエビデンスも得られている。現時点での文献報告では結論的なエビデンスには至っていないが、感染拡大の中でのPCR検査の意義は高いと考えられる。

新型コロナウイルス感染症は人類共通の脅威である。終息には、ワクチン接種による集団免疫の獲得、さらに既存および今後開発される治療薬の導入が必須である。今後も報告される多くの研究成果の中からエビデンスの高い論文に着目し、情報を収集し整理していく必要があると考える。このように、文献を精査していくのは、将来再度パンデミックに遭遇した場合の、対処するための準備になることが期待される。

最後に、Guestは本症を終わらせる3つのステップとして、大胆な公衆衛生のリーダーシップ

bold public health leadership, 急速な革新 rapid innovations, そして勇気ある政治的意志 courageous political will を提唱している⁴⁸⁾ことを加えたい。

文 献

- 1) Edward C. Holmes, Stephen A. Goldstein, Angela L. Rasmussen, David L. Robertson, Alexander Crits-Christoph, Joel O. Wertheim, Simon J. Anthony, Wendy S. Barclay, Maciej F. Boni, Peter C. Doherty, Jeremy Farrar, Jemma L. Geoghegan, Xiaowei Jiang, Julian L. Leibowitz, Stuart J.D. Neil, Tim Skern, Susan R. Weiss, Michael Worobey, Kristian G. Andersen, Robert F. Garry, and Andrew Rambaut. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>
- 2) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard : <https://covid19.who.int/>. (参照 2021-09-25)
Johns Hopkins Coronavirus Resource Center : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (参照 2021-09-25)
- 3) 船渡忠男：新型コロナウイルス感染長期化における考察. 東北福祉大学研究紀要. 48 : 203-209, 2021.
- 4) 厚生労働省感染症部会 : <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000615582.pdf> (参照 2021-09-25)
- 5) Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PVP, Steele M, Brooks J, Stayton RB, Biggerstaff M, Biggerstaff M, Butler. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Network Open*. 2021 ; 4(1) : e2035057 doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057.
- 6) Symptom-based strategy to discontinue isolation for person with COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention website. Updated May 3, 2020. Accessed July 6, 2020. <https://www.sdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html> (参照 2021-09-25)
- 7) 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome/9586-genome-2020-1.html> (参照 2021-09-25)
- 8) 新型コロナウイルス感染症に対する臨床対応の考え方. 日本感染症学会. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_rinsho_200402.pdf (参照 2021-09-25)
- 9) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について (令和 2 年 6 月 19 日版)
- 10) 国立感染症研究所「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver. 1.1. https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2_gene_detect_and_isolation_manual_Ver_1_1.pdf (参照 2021-11-03)
2019-nCov (新型コロナウイルス) 感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアル～2020/06/02 更新版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000635965.pdf> (参照 2021-11-03)
2021 年 3 月 19 日更新版. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2518-lab/9325-manual.html> (参照 2021-11-03)
- 11) Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Fujimori Y, Nakagawa T, Yokota H. Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2. *J Clin Pathol*. 2020 Sep 14 ; jclinpath-2020-206972. doi : 10.1136/jclinpath-2020-206972. Online ahead of print.
- 12) Iwasaki S, Fujisawa, Nakakubo S, Konno S, Nishida M, Teshima T. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect*. 81(2) : E145-E147, 2020.
- 13) Fang Y, Zhan H, Xie J, Lin M, Pang P, Ji M. Sensitivity of chest CT for COVID-19 : comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020 ; 296 : E115-E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- 14) 厚生労働省：データからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—. <https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html> (参照 2021-09-25)

- 15) OECD : Testing for COVID-19 : a way to lift confinement restrictions. <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-a-way-to-lift-confinement-restrictions-89756248/>, 2020.
- 16) 船渡忠男 : 新型コロナウイルス PCR 検査の現状と未来における対策. 臨床化学. 49 : 271-275, 2020.
- 17) Cochrane COVID Reviews : <https://covidreviews.cochrane.org/> (参照 2021-09-25)
- 18) Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA., Yang B, Davenport C, Deeks JJ, Dinnes J, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Spijker R, Takwoingi Y, Van den Bruel A, Wang J, Langendam M, Verbakel JY, Leeflang MMG. How accurate are routine laboratory tests for diagnosis of COVID-19? https://www.cochrane.org/CD013787/INFECTN_how-accurate-are-routine-laboratory-tests-diagnosis-covid-19 (参照 2021-09-25)
- 19) Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, Absi M, Hallgrimson Z, Leeflang MMG, Hooft L, van der Pol CB, Prager R, Hare SS, Dennie C, Spijker R, Deeks JJ, Dinnes J, Jenniskens K, Korevaar DA, Cohen JF, Van den Bruel A, Takwoingi Y, van de Wijgert J, Damen JAAG, Wang J, McInnes MDF. How accurate is chest imaging for diagnosing COVID-19? https://www.cochrane.org/CD013639/INFECTN_how-accurate-chest-imaging-diagnosing-covid-19 (参照 2021-09-25)
- 20) Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Domen J, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, McInnes MDF, Spijker R, Van den Bruel A. How accurate are rapid tests for diagnosing COVID-19? https://www.cochrane.org/CD013705/INFECTN_how-accurate-are-rapid-tests-diagnosing-covid-19 (参照 2021-09-25)
- 21) Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. What is the diagnostic accuracy of antibody tests for the detection of infection with the COVID-19 virus? https://www.cochrane.org/CD013652/INFECTN_what-diagnostic-accuracy-antibody-tests-detection-infection-covid-19-virus (参照 2021-09-25)
- 22) Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, Klerings I, Meixner J, Persad E, Teufer B, Gartlehner G. How effective is screening for COVID-19? https://www.cochrane.org/CD013718/PUBHLTH_how-effective-screening-covid-19 (参照 2021-09-25)
- 23) Cook DJ, Mulrow SD, Haynes RB. Systematic reviews : synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 126 : 376-380, 1997.
- 24) Vandenberg O, Martiny, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews Microbiology.* 19 : 171-183, 2021.
- 25) Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, Sued O, Martinez-García L, Rutjes AW, Low N, Bossuyt PM, Perez-Molina JA, Zamora J. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19 : A systematic review. *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958> 2020.
- 26) Mair MD, Hussain M, Siddiqui S, Das S, Bake A, Conboy P, Valsamakis T, Uddin J, Rea P. A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy of initial RT-PCR and CT scan in suspected COVID-19 patients. 94 (1119) : 20201039. doi : 10.1259/bjr.20201039, 2021.
- 27) Ren X, Ren X, Lou J, Wang Y, Huang Q, Shi Y, Deng Y, Li X, Lu L, Yan S, Wang Y, Zeng X, Yao X, Jin Y. A systematic review and meta-analysis of discharged COVID-19 patients retesting positive for RT-PCR. *Lancet EClinical Med* 34 : <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100839> 2021.
- 28) Guillaume Butler-Laporte, MD ; Alexander Lawandi, MD, MSc ; Ian Schiller, MSc ; Mandy Yao, BSc ; Nandini Dendukuri, PhD ; Emily G. McDonald, MD, MSc ; Todd C. Lee, MD, MPH. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2 A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Med.* 181 (3) : 353-360. doi : 10.1001/ja-

- mainternmed.2020.8876, 2021.
- 29) Caliendo AM, Hanson K. COVID-19 : Diagnostics. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>, 2021. (参照 2021-09-25)
 - 30) CDC. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html> (参照 2021-09-25)
 - 31) McIntosh K : COVID-19 : Epidemiology, virology, and prevention. Up To Date. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-and-prevention> 2021. (参照 2021-09-25)
 - 32) Drame M, Teguo MT, Proye E, Hequet F, Hentzien M, Kanagaratnam L, Godaert L. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? *J Med Virol.* 92(11) : 2312-2313. doi : 10.1002/jmv.25996 Epub 2020.
 - 33) Hartnack S, Eusebi P, Kostoulas P. Bayesian latent class models to estimate diagnostic test accuracies of COVID-19 tests. *J Med Virol.* 93(2) : 639-640. doi : 10.1002/jmv.26405. 2021.
 - 34) Kevadiya1 BD, Machhi J, Herskovitz1 J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, Soni D, Hasan M, Patel M, Senan AM, Gorantla S, McMillan JE, Edagwa B, Eisenberg R, Gurumurthy CB, Reid SPM, Punyadeera C, Chang L, Gendelman HE. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature Materials.* 20 : 593-605, 2021.
 - 35) Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 323(18) : 1843-1844, 2020.
 - 36) Mercer TR, Salit M. Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews.* 22 : 415-426, 2021.
 - 37) Kitagawa Y, Orihara Y, Kawamura R, Imai K, Sakai J, Tarumoto N. Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Virol.* 2020 May 21 ; 129 : 104446. doi : 10.1016/j.jcv.2020.104446.
 - 38) Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, Miao X, Streithorst JA, Granados A, Sotomayor-Gonzalez A, Zorn K, Gopez A, Hsu E, Gu W, Miller S, Pan C-Y, Guevara H, Wadford DA, Chen JS, Chiu CY. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nature Biotechnology.* 38 : 870-870. 2020.
 - 39) 厚生労働省 : List of Authorized In Vitro Diagnostics (IVDs) for COVID-19. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11332.html (参照 2021-09-25)
 - 40) FDA : SARS-CoV-2 Reference Panel Comparative Data.
 - 41) Corman VM, Landt O, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 25 : 2000045, 2020.
 - 42) Matthew P. Cheng, MDCM, Jesse Papenburg, MD, MSc, [...], and Cedric P. Yansouni. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2. *Ann Intern Med.* M20-1301, 2020.
 - 43) Patrick M. Bossuyt, PhD Johannes B. Reitsma, MD, PhD David E. Bruns, MD Constantine A. Gatsonis, PhD Paul P. Glasziou, MRCGP, FRACGP, PhD, MBBS Les Irwig, MBBS, PhD Jeroen G. Lijmer, MD, PhD David Moher, MD, PhD Drummond Rennie, MD, MACP, FRCP Henrica C.W. de Vet, PhD Herbert Y. Kressel, MD Nader Rifai, PhD, DABCC, FACB Robert M. Golub, MD Douglas G. Altman, DSc Lotty Hooft, PhD Daniël A. Korevaar, MD Jérémie F. Cohen, MD, PhD For the STARD Group. STARD 2015 : An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology.* 277 : 826-832, 2015.
 - 44) 国立感染症研究所 : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針 (第 4 版). <https://www.mhlw.go.jp/content/000790468.pdf> (参照 2021-09-25)
 - 45) 宮地 勇人 : 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. <https://www.mhlw.go.jp/content/000769978.pdf> (参照 2021-09-25)
 - 46) Instructions for Submission Requirements IVDs Detecting SARS_CoV_2 Nucleic Acid. WHO.

PQDx 347 version 2. 23 March 2020.

- 47) FDA : In Vitro Diagnostics EUAs - Molecular Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-molecular-diagnostic-tests-sars-cov-2>
- 48) Guest JL, Rio CD, Sanchez T. The Three Steps Needed to End the COVID-19 Pandemic : Bold Public Health Leadership, Rapid Innovations, and Courageous Political Will. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Apr 6 ; 6(2) : e19043. doi : 10.2196/19043.