

コロナ禍における社会的検査について

大場 純奈 谷口 博昭 西原 広史
 OBA, Junna TANIGUCHI, Hiroaki NISHIHARA, Hiroshi

(慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター)

1. はじめに

2020年3月に世界保健機関（WHO）が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を世界的大流行（パンデミック）と宣言してから、2年近くになろうとしている。類を見ないスピードのワクチン開発により、裕福な国を中心にワクチン接種が進んでいるが、感染力の高い変異株；デルタ株やオミクロン株が出現し、世界的には日々の新規感染者数、重症患者数、死者数いずれを見ても収束にはまだ時間がかかると思われる。

感染拡大防止に重要なことは、なるべく早く感染者を見つけることであり、診断には新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のターゲット遺伝子を増幅させ検出するPCR検査が最も多く用いられている。目的に応じたPCR検査の分類として、診断・治療目的に行う医学的検査（行政検査）と、他者へ感染を拡大する可能性がないことを確認するためにスクリーニングとして行う社会的検査がある。前者はあくまでも患者が治療を受けるために新型コロナウイルスに感染していることを確認するための診断的検査であるが、後者は、検査結果を陽性・陰性だけではなく、特異遺伝子が陽性となるまでのサイクル数である「Ct値」から推測されるウイルス量を勘案して、社会的活動の目安を示すことで、感染拡大防止と社会経済活動の両立を目指すためのものであり、検査の目的が異なる。

この寄稿では、日本におけるこれまでの感染状況について述べ、社会的PCR検査のコンセプトとなるCt値の解釈について説明する。また、社会的スクリーニングで重要になってくる、多検体検査を可能とするプール法について、これまでわかってきた知見について紹介するとともに、世田谷区の取り組みの事例や、近日、非常に大きな問題となっている変異株について概略する。尚、この原稿は2021年4月時点での国内の流行状況をまとめて掲載したインターネット記事（<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/6489>）をベースに、2021年12月の状況を鑑みて改変したものであり、2022年1月から猛威を振るっているオミクロン株について詳細データは掲載できていないことにご留意頂きたい。

2. 日本におけるCOVID-19の流行状況

まず、日本および東京における一日あたりの新規感染者数を示す【図表1】。この図を見ると、日本、東京共にこれまで5つの流行の波があり、初期の2波より第3波、第4

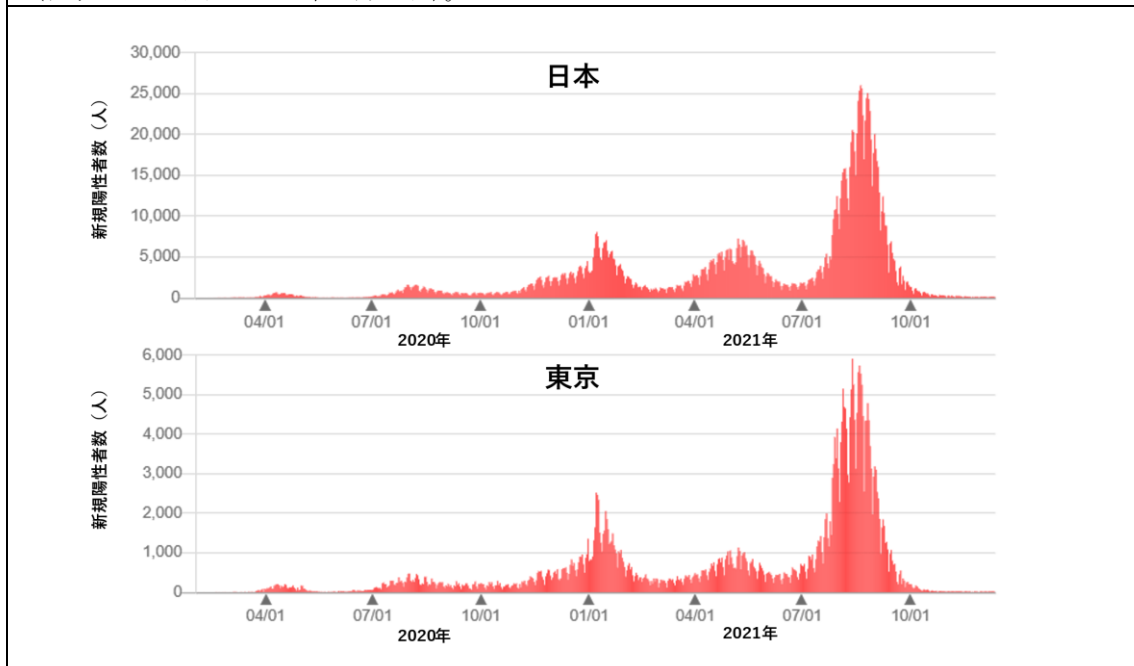
波、第5波の方が一日あたりの新規感染者数のピークが高いこと、また、全体としての一日あたりの新規感染者数のピークは2021年8月であったことがわかる。

日本政府はこれまで、2020年4月7日～5月25日、2021年1月8日～3月21日、そして2021年4月25日～9月28日（12月1日時点）と3回緊急事態宣言を発令し、飲食店やイベント施設などの時短営業や休業、テレワーク、県外への移動の自粛などを要請し、マスク着用、手指衛生、3密（密閉、密集、密接）対策などを呼びかけてきた。2020年は、アメリカやヨーロッパ、ブラジルなど他の国々と比べると日本の感染流行状況は比較的少ない方であったが、2021年に入り、各国、特にアメリカやヨーロッパ、イスラエルなどでワクチン接種が進み種々の行動制限が緩和され経済活動が活発化する中、日本はワクチン接種のスピードが極めて遅かったためにデルタ株による第5波が到来し、これまでで最も大きな感染の波を受けることとなった。しかし、5月頃より高齢者を中心としたワクチン接種が始まり、9月末には第5波が収束し、緊急事態宣言も解除された。ただ欧米各国ではオミクロン株によるブレイクスルー感染が多く報告される中で、12月13日現在、日本国内においても17名のオミクロン株陽性者が確認され、年末年始の人が大きく動く時期が終わった1-2月頃の第6波の到来が懸念されている。

図表1

日本および東京都における新規感染者数の推移

日本（上パネル）と東京都（下パネル）における新規感染者数。厚生労働省のホームページよりダウンロード（<https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html>）（ダウンロード日：2021年12月14日）。



3. PCR検査のCt値とその解釈方法

3.1 COVID-19の診断に用いるPCR検査

新型コロナウイルス感染症の診断に最もよく行われている検査が、RT-qPCR法（以下PCR検査）と抗原定性検査である。PCR検査は、採取した検体（唾液、鼻咽頭スワブなど）の中に存在するウイルスの特定のターゲット遺伝子を増幅させ検出する検査法で、結果の評価に用いるCt（Cycle Threshold）値は、検出可能な閾値に達するまでPCRにて何回増幅を行ったかを示す数値を表す。Ct値の数値が低ければ低いほどウイルス量が多く、高ければ高いほど少なくなる。日本の行政検査におけるPCR検査はCt=40未満を陽性としている（*注）。

*Ctのカットオフ値は各国、専門家の意見により異なり、Ct値は様々な要因（検査機器・試薬・ターゲット遺伝子、増幅効率等）によって数値が変動することに注意。

3.2 唾液 vs. 鼻咽頭スワブ検体

COVID-19の診断用PCR検査のための検体は鼻咽頭スワブが最も多く使用されてきた。鼻咽頭スワブは、鼻腔の奥から検体を採取するため、医療従事者による採取が必要であり、また、感染予防のために個人用防護具（PPE）の使用が必要で、人的・物的コストがかかる。また、採取時に咳やくしゃみが出やすく、飛沫感染のリスクがある。

一方、唾液の採取は非侵襲的かつ自己採取が可能で、医療従事者への負担や感染リスク、検査を受ける人の苦痛が減り、PPEなどの物的コストも節約できる。そのため、特に無症状の人を対象に行うスクリーニングなど一度に多くの検体を採取する際に特に有用である。鼻咽頭スワブと唾液のペア検体を用いてPCR検査の結果を比較検証した研究は多く発表されており、検体間でCt値や検体中のウイルス濃度に有意な差がないとする報告¹⁾【図表2A】、鼻咽頭スワブの方が多（Ct値が低い）とする報告²⁾【図表2B】、唾液中の方が多（Ct値が低い）とする報告³⁾【図表2C】、など様々である^{4,5)}。

鼻咽頭スワブと唾液の核酸増幅検査（PCR法を含む）の比較検証を行った複数の論文を系統的レビューとメタアナリシスを行った研究では、鼻咽頭スワブ検体による検査の感度・特異度も決して完璧ではないことを考慮し解析を行った結果、唾液検体の感度は83.2%、特異度は99.2%で、鼻咽頭スワブ検体は感度が84.8%、特異度が98.9%で、唾液検体を用いた核酸増幅検査の診断の正確性は鼻咽頭スワブ検体の場合と同等であるという結論であった⁶⁾。

図表2

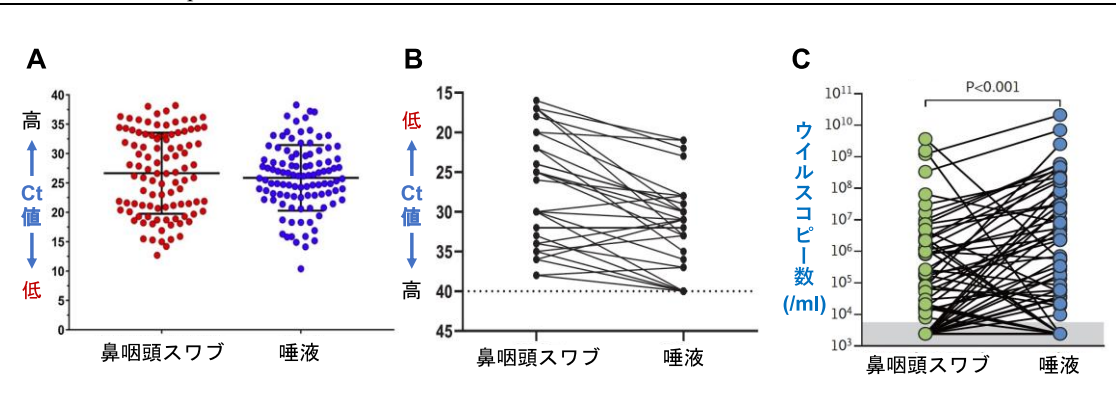
鼻咽頭スワブと唾液の検体間のPCR検査Ct値・ウイルス量の比較

鼻咽頭スワブと唾液のペア検体でSARS-CoV-2のPCR検査のCt値及びウイルスRNAコピー数を比較した研究の代表例を示す。

A. Herreraらは鼻咽頭スワブ・唾液間でN1, N2のどちらのターゲット遺伝子においてもCt値に統計学的に有意な差は見られなかったことを示した（図はN1）。

B. Baratらは29のペア検体の比較では、N1, N2のどちらのターゲット遺伝子においても鼻咽頭スワブ検体の方が唾液よりCt値が低い傾向にあることを示した（図はN1, Wilcoxonの符号順位検定にて $p<0.001$ ）。

C. Wyllieらは、70名のCOVID-19患者のペア検体を比較し、PCR検査のN1のCt値より求めたSARS-CoV-2のRNAコピー数が、唾液の方が鼻咽頭スワブよりも有意に多いことを示した（Wilcoxonの符号順位検定にて $p<0.001$ ）。



AはHerrera LA et al., *Int J Infect Dis* 2021; BはBarat B et al., *J Clin Microbiol* 2020; CはWyllie AL et al., *N Engl J Med* 2020の図より改変

3.3 Ct値とウイルス量・感染性との関係

PCR検査は、極めて微量のウイルス遺伝子断片を検出することが出来ることから、カットオフ値が40の検査で「陽性」と判定されても、実際には他者への感染リスクがほとんどない可能性もあることが指摘されている。これまでPCR検査のCt値と感染性との関係性において、いくつかの知見が得られている。

1. フランスの研究グループは、COVID-19患者の鼻咽頭スワブ検体を用いて培養細胞に感染実験を行い、患者検体のPCR検査Ct値が上がるほど、また症状発現後日数が経てば経つほど、ウイルス分離培養成功率が下がること、そして具体的にはCt値が34を超えると培養細胞への感染が成立しないことを示した⁷⁾【図表3】。
2. カナダの研究グループは、COVID-19患者の鼻咽頭スワブ・気管内分泌物検体を用いて培養細胞に感染実験を行い、患者検体のPCR検査Ct値が24を超えると、また症状発現後8日以降に採取した検体では、培養細胞への感染性がないことを示した⁸⁾【図表4】。
3. イギリスの研究グループは、COVID-19患者の上気道検体を用いて培養細胞に感染実験を行い、患者検体のPCR検査Ct値が上がるにつれウイルス分離培養成功率が下がり、Ct値が35を超えると成功率は8%にまで減少することを示した⁹⁾【図表

5左】。また、Ct値は無症状、軽度～中等症、重症のグループ間で有意な差は見られなかった。症状のあった患者の検証では、ウイルス分離培養成功率は症状発症時前後がピークで、発症後10日では6%にまで低下していた⁹⁾【図表5右】。

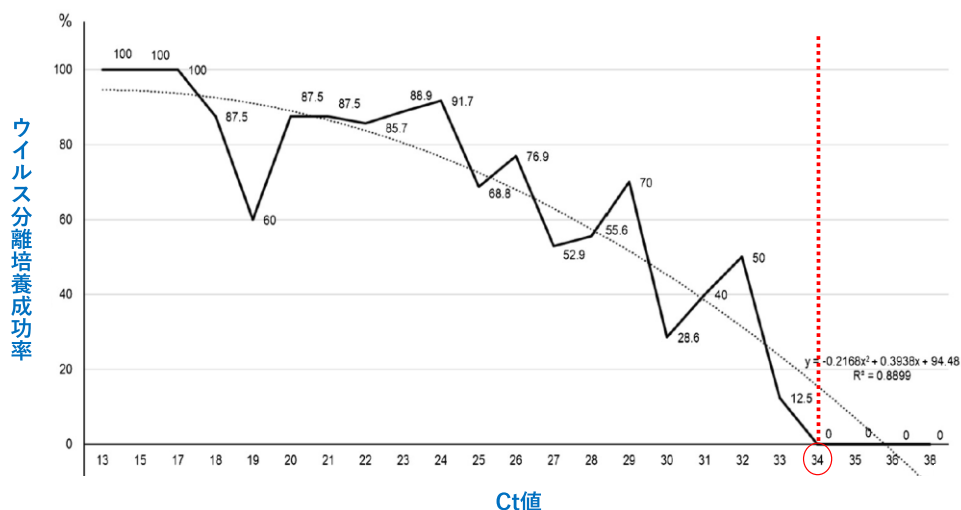
4. アメリカの研究グループは、COVID-19患者の鼻咽頭スワブ検体を用いて培養細胞に感染実験を行い、ウイルス分離培養陽性群は陰性群と比べて検体のPCR検査Ct値が統計学的に有意に低いこと、また、ウイルス分離培養成功率は患者検体のPCR検査Ct値が10-20の場合76.7%、Ct値20-30の場合24.1%、Ct値30-40の場合2.9%であることを示した¹⁰⁾【図表6】。
5. 本邦からは河岡らのグループが、COVID-19患者の各種検体（うがい液、唾液、鼻咽頭スワブ、喀痰など）のPCR検査のCt値と各種迅速抗原検査の感度を比較検証した研究において、PCR検査Ct値が30を上回ると、ウイルスの分離培養は得られないことを示した¹¹⁾。

以上、上に挙げた報告における培養細胞モデルにおける感染成立のCt値のカットオフには少しばらつきがあるものの、共通して言えることは、Ct値が35を超えるとSARS-CoV-2のウイルス複製能はもはや皆無に近いと考えられることだ。

図表3

RT-PCRのCt値と培養細胞における感染性との関係

診断確定後の155名のCOVID-19患者の鼻咽頭スワブ検体を用いてPCR検査のCt値（ターゲット遺伝子：E遺伝子）とVero細胞への感染成立との関連について検証。ウイルス分離培養成功率は、Ct値が上がるにつれ下がり、Ct値が34では0%になった。

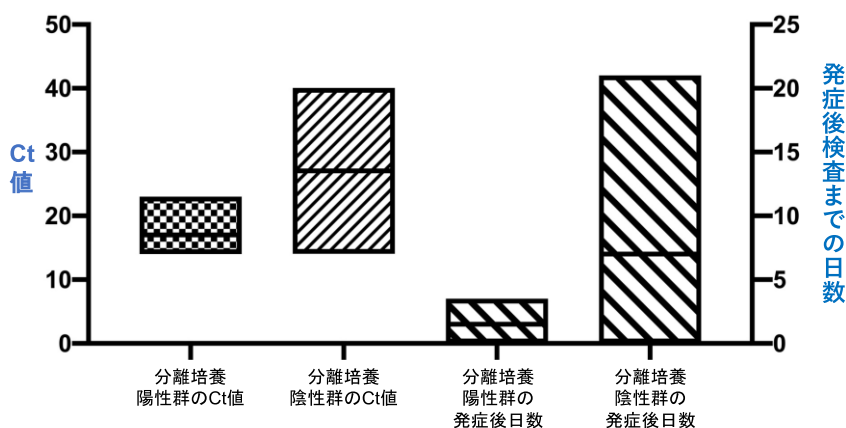


La Scala B et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020の図より改変

図表4

RT-PCRのCt値及び発症後日数と培養細胞における感染性との関係

診断確定後の90名のCOVID-19患者の鼻咽頭スワブ及び気管内分泌物検体を用いてPCR検査のCt値（ターゲット遺伝子：E遺伝子）とVero細胞への感染成立との関連について検証。ウイルス分離培養陽性群は、陰性群と比べて統計学的に有意な差を持ってPCR検査のCt値が低く、発症後の日数が少ないという結果を示した。

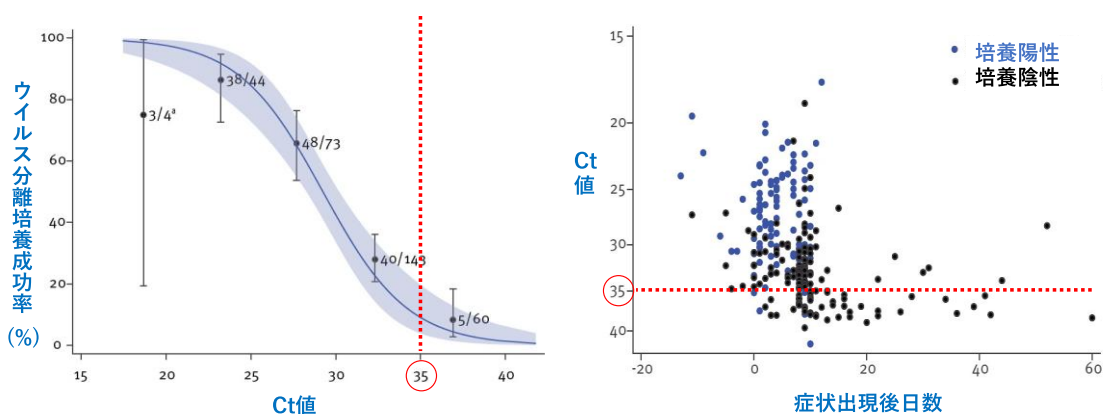


Bullard J et al., *Clin Infect Dis* 2020 の図より改変

図表5

RT-PCRのCt値、発症後日数、細胞実験におけるウイルス分離培養成功率との関係

診断確定後のCOVID-19患者の上気道（鼻、喉、鼻咽頭）検体を用いてPCR検査のCt値（ターゲット遺伝子：RdRp遺伝子）とVero細胞への感染成立との関連について検証（左図：n=324）。ウイルス分離培養成功率は、Ct値が上がるにつれ下がり、Ct値が35を超えると8%にまで減少した。また、症状のあった患者の症状出現後日数とPCR検査のCt値、分離培養陽性との関連性について検証（右図：n=246）した結果、ウイルス分離培養成功率は症状出現時がピークで、第一週目は74%、第二週目は20%、症状出現後10日経過すると6%にまで減少した。

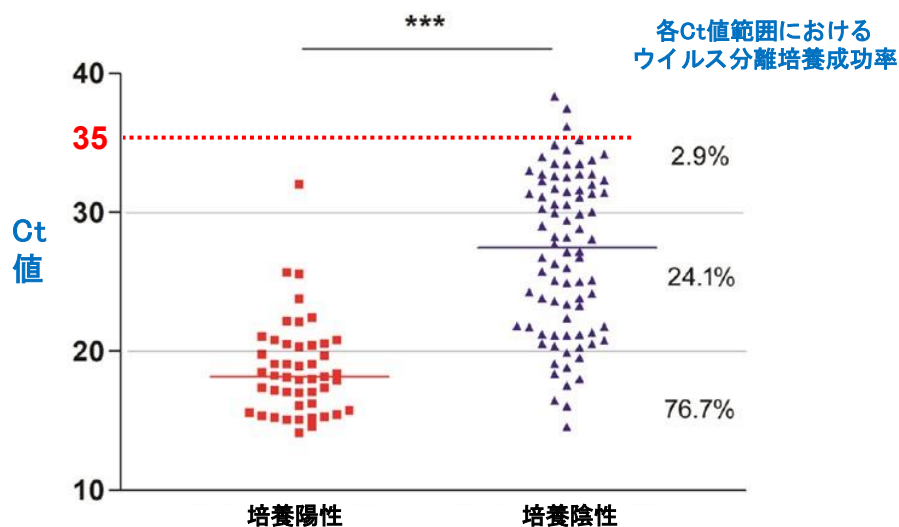


Singanayagam A et al., *Euro Surveill* 2020の図より改変

図表 6

ウイルス分離培養陽性群と陰性群の患者検体 PCR の Ct 値の分布

診断確定後の 131 名の COVID-19 患者の鼻咽頭スワブ検体を用いて Vero 細胞への感染が成立した群としなかった群に分け、患者検体の PCR 検査の Ct 値（ターゲット遺伝子：検査系によって S または Nsp2 遺伝子）の分布を表示。ウイルス分離培養陽性群は PCR 検査の Ct 値の平均が 18.8（標準偏差 3.4）、中央値 18.17 で、陰性群（平均 27.1、標準偏差 5.7、中央値 27.5）と比べて有意に低かった（***p 値<0.0001）。ウイルス分離培養成功率は Ct 値が 10-20 の範囲で最も高く 76.7%で、Ct 値 20-30 で 24.1%、Ct 値 30-40 では 2.9%に下がった。



Victoria Gniazdowski V et al., *Clinical Infectious Diseases* 2020 より改変

4. 感染拡大防止と社会経済活動を両立させるための Ct 値を参考にした推奨社会活動度

感染拡大の一つの原因として、無症状のまま、あるいは症状が出現する前に、知らないうちに感染を広げてしまうことがある。全ての社会経済活動を閉ざすと確かに感染拡大は防げるかもしれないが、その地域・国の経済や生活に大きなダメージを与えてしまう。上に挙げた研究報告から、PCR 検査で陽性という結果が出ても、Ct 値が高い場合は、他者への感染のリスクが極めて低く、社会活動を制限する必要はないと思われる。

私たちは、最近発表した論文において、Ct 値を一つの目安として、社会活動範囲の目安を提唱した¹²⁾【図表 7】。

1. Ct 値が 30 未満の場合、他者への感染リスクが極めて高いと考え、速やかに隔離及び接触者追跡を開始する。検査を受けた人には医療機関を受診し、必要な治療を受けるよう指導する。
2. Ct 値が 30-34 の場合、他者への感染リスクは中等度あると考え、人の集まる場所

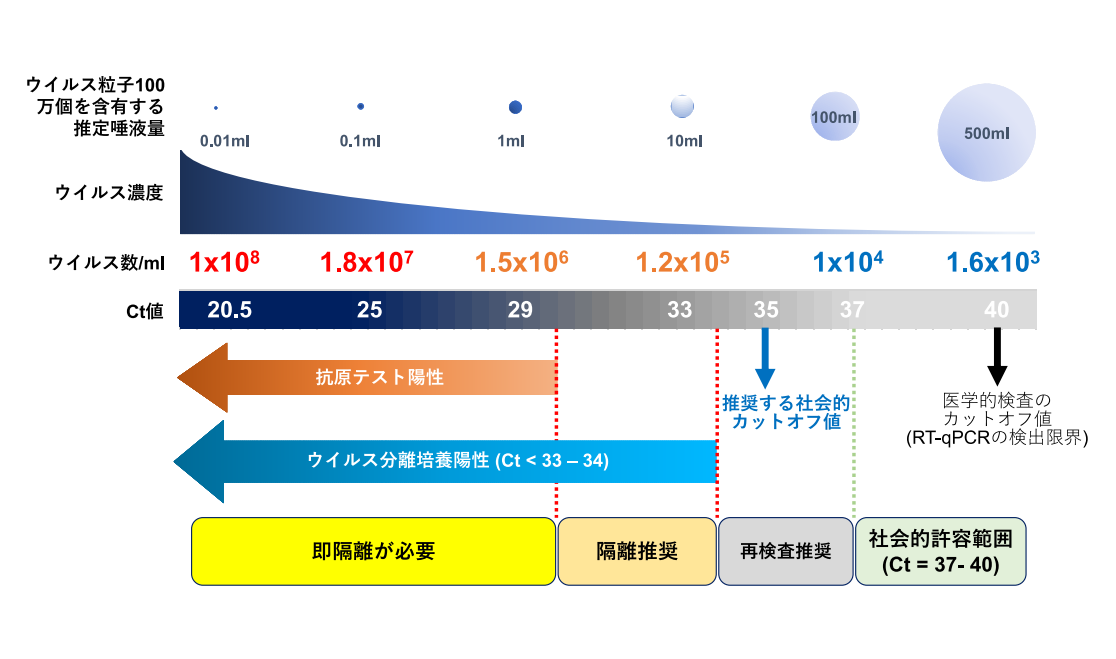
にはいかず、自主的に隔離をすることを推奨。

3. Ct値が34-37の場合、他者への感染リスクは低いと考えられるが、感染早期の可能性もあるため、再検査を促し症状出現がないか気をつけてモニターしつつ、社会活動の維持を可とする。
4. Ct値が37より大きい場合、他者への感染リスクはないと考え、通常通りの社会活動を継続可能とする。しかし、一度のPCR検査の結果に頼るのではなく、定期的な検査を推奨し、症状や接触歴などを含め総合的に判断することが重要である。

図表 7

推奨する社会的検査における PCR 検査の Ct 値による社会的活動の目安

筆者らが提唱している社会的 PCR 検査の Ct 値による社会経済活動の指標の目安[12]。社会的なスクリーニング検査においては、自己採取が可能で安価に出来る唾液検体を用いることを念頭に、ウイルス粒子 100 万個を含有する推定唾液量を図の上に示している。各 Ct 値におけるウイルス粒子 100 万個を含有する推定唾液量、ウイルスコピー数/ml は、米国のイェール大学の研究者を中心に発表された論文[3]の数式を用いて推測。ウイルス分離培養陽性の Ct 値は、過去の論文報告[7-11]を元に、厳しめのカットオフ値を示している。従来の医学的検査のカットオフ値が検出限界として一般的に Ct 値 40 であるのに対し、新たに提唱する社会的検査のカットオフ値は、Ct 値と培養細胞におけるウイルス分離培養成功率との関連性の研究報告[7-11]をもとに設けており、これにより被検者の再検査を促しつつも社会活動を継続できるようにし、感染拡大防止と社会経済活動の両立を目指すものである。



Oba J et al., Keio J Med 2021 より改変

5. プール法の意義

行政検査・医学的検査で行われる診断のための PCR 検査は、個々の検体を別々に検査する個別検査が行われているが、無症状の人を対象とした大規模な社会的スクリーニング検査を行う場合、コストや効率性から複数の検体をまとめて一つの検体として PCR 検査を行うプール法の有用性が世界各国から報告されている。

プール法では、一つのプールにまとめて測定した PCR 検査の結果が陰性であれば、そこに含まれていた全ての検体が陰性であるとみなされ、陽性であれば検体を個別に再検査し、どの検体が陽性であるかを判定する¹³⁾。鼻咽頭スワブ検体、唾液検体どちらにおいても、又、採取した検体を直接 PCR 反応する場合でも、検体から RNA を抽出した後に PCR 反応を行う場合でも、COVID-19 のプール式 PCR 検査の有用性が報告されている^{13,14)}。

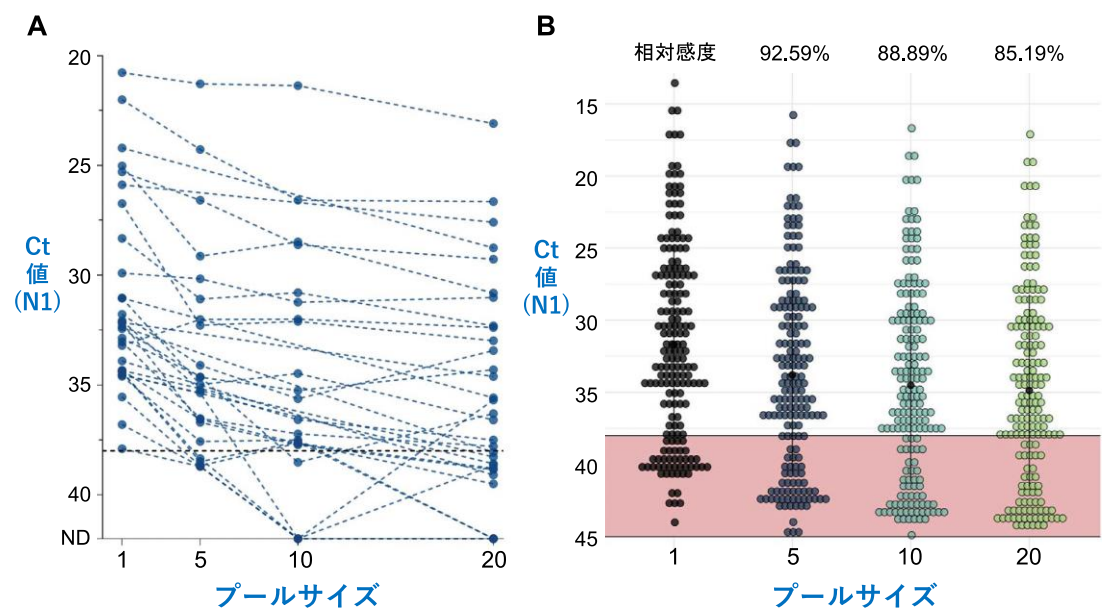
プール法において懸念されるのは、検体が希釈されることにより本来陽性となる検体を見逃してしまう可能性、つまり感度の低下である。Watkins らは、陽性と判明した唾液検体を陰性と判明した検体と異なる比率（1:4, 1:9, 1:19）でプールを作成し PCR 検査を行い評価し、個別検査と比べた時に Ct 値が 5 倍希釈では 2.2、10 倍希釈では 3.1、20 倍希釈では 3.6 上昇し、感度は 5 倍希釈では 7.4%、10 倍希釈では 11.1%、20 倍希釈では 14.8% 低下することを示した¹⁴⁾【図表 8A, 8B】。しかし、実際に個別検査で「陽性」の検体がプール法で「偽陰性」になるのは、元々の Ct 値が 35 前後と高い検体であることが多く、他者への感染リスクが高い人を見つける目的の社会的検査においては、より多くの検体を検査できるプール法がより適していると言える。プール法のサイズを検討する時に考慮に入れるべき要素は、その地域の有病率又は検査陽性率である。有病率・検査陽性率が極めて低い地域では、プールサイズを大きくする（10-30）と効率性と節約効果が高いが、有病率が高くなるにつれてプールサイズを小さくする方が効率性に優れ、あまりにも流行している際にはプール法の利点は消失することが指摘されている¹⁴⁻¹⁶⁾【図表 9】。

図表 8

プール法による PCR 検査の Ct 値、感度への影響

A. プールサイズ（一つのプールに入れる検体の数）が大きくなればなるほど、PCR 検査 Ct 値も上昇する。個別検査（プールサイズ 1）で陽性と判定された検体が 5 倍、10 倍、20 倍と希釈された際の Ct 値の変化が点線で繋がれて示されている。

B. プールサイズが大きくなるにつれ、陰性と判定される検体が増える。Watkins らは PCR 検査のカットオフ値を 38 と設定しており、実線以下ピンク色で色付けされている部分は陰性と判定されている。個別検査と比較した時の相対感度は、プール数 5 で 92.59%、プール数 10 で 88.89%、プール数 20 で 85.19%と計算された。



Watkins AE et al., *Emerg Infect Dis* 2021 より改変

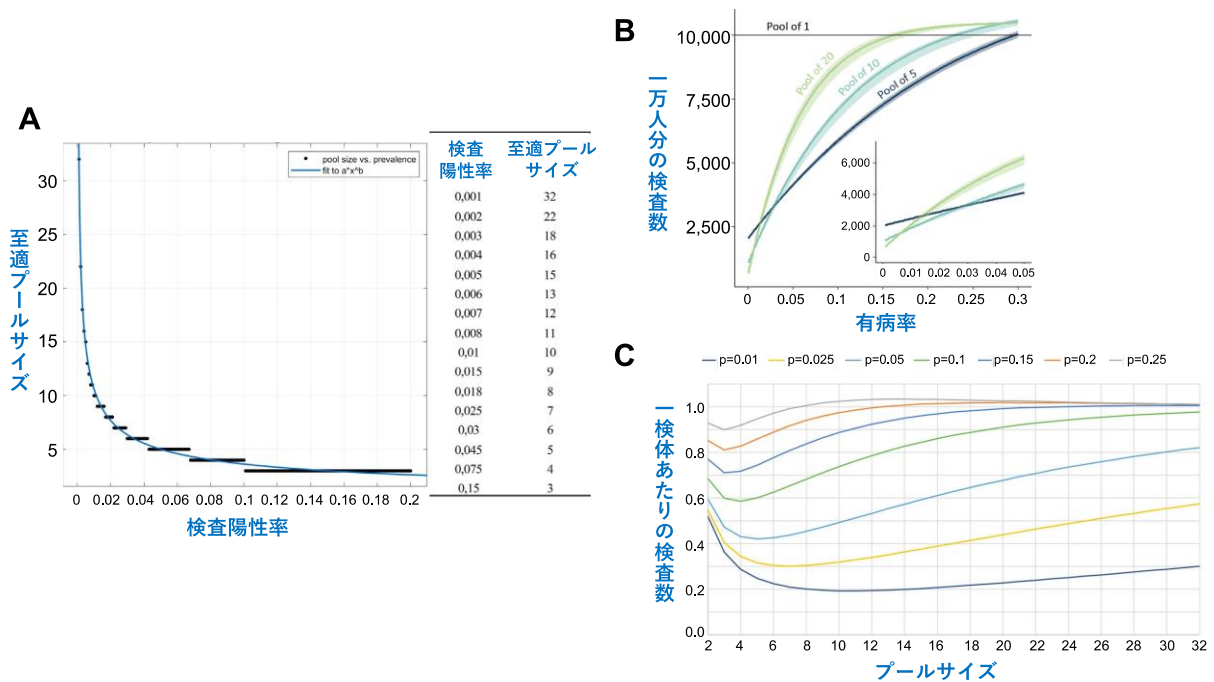
図表 9

有病率・検査陽性率と効率的なプールサイズの関係

A. Regen らは、至適プールサイズ = $1:24 * \text{検査陽性率}^{-0.466}$ の数式を用いてそれぞれの検査陽性率 (論文中では target prevalence = positive/total samples と表記) における最も効果的なプールサイズを示し、検査陽性率が低い時 (<0.02, 2%未満) にはプールサイズを上げ効率性を高めることができることを示唆した。

B. Watkins らは図表 8 で示した各プールサイズの感度の結果に基づき、1万人の検査をすると仮定した時の、有病率、プールサイズごとに最終的に必要な検査数 (プールで陽性となった後の個別検査数も含む) をシミュレーションしグラフ化した。グラフ内に挿入された図は有病率が 5%未満の場合の拡大図。Y 軸 10,000 に平行な線は、個別検査 (プールサイズ 1) の場合の検査数を示している。有病率が 0.6%未満 (0.006 未満) の時はプール数 20 (緑色の線) が最も効率的でコスト節約効果に優れているが、有病率が 2.6% (0.026) を超えると、プール数 5 (青色の線) がプール数 10 (水色の線) やプール数 20 よりも最終的に必要検査数が少なく済むことを示し、さらに有病率が 28.1% (0.281) を超えるとプール法ではなく個別検査を行う方が効率的であると推定した。

C. Bish らは、様々な有病率における至適プールサイズを推定する数式モデルを開発した (特異度は 100%と想定し、感度は 71%, 98%の 2 パターンでシミュレーション)。図は感度 98%での各有病率 (1%, 2.5%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%)、プールサイズにおける一人当たりに必要な検査数の推定値を表す。p は有病率 (実際のデータ解析では検査陽性率を使用)。また Bish らは、有病率が 29.2%を超えるとプール法による効率性は消失すると推定した。



A は Regen F et al., *Int J Infect Dis* 2020; B は Watkins AE et al., *Emerg Infect Dis* 2021; C は Bish DR et al., *PLoS One* 2021 の図より改変

6. 医療現場における PCR 検査と社会的スクリーニングの目的の違い

有病率が高くなる医療機関で PCR 検査を実施する目的は、目の前にいる患者が COVID-19 に罹患していることを確認し、症状に応じて必要な治療を施すためである。陽性の場合、症状の有無や重症度は、Ct 値と相関しないことが分かっており、治療方針の決定は全身状態や胸部 CT などの評価に基づく。実際、重症または重篤な COVID-19 患者においては、上気道検体を用いた PCR 検査と Vero 細胞へのウイルス分離培養実験において、症状の持続や悪化、あるいは PCR 検査の陽性・陰性の結果に関わらず、感染性ウイルスは発症後 0~20 日（中央値 8 日）で検出されるが、15 日後には検出率は 5% 未満であった¹⁷⁾。すなわち PCR 検査によるウイルス量は病勢を反映しないため、入院重症患者を対象とする鼻咽頭・唾液 PCR 検査の意義は単にウイルスの存在を証明するに留まり、臨床的有用性は低い。ただし、血清中のウイルス RNA 量は、重症度（ICU 入室、侵襲的人工換気）との相関性が指摘されている¹⁸⁾。

一方、社会的検査の目的は、無症状の人を対象に、気づかない間に感染している人を見つけ、他者への感染性の有無を評価し、感染拡大を防止することである。我々は、社会的検査にて陽性の場合、PCR 検査の Ct 値からウイルス量を推定し、他者への感染リスクを層別化することを提案している【図表 7】。例えば、Ct=40 の場合には、その人の唾液中のウイルス濃度は低く、ペットボトル 1 本（500ml）でウイルス 100 万個の量に相当するが、Ct=25 の場合には、わずか 0.1ml（水 1 滴程度）の唾液に 100 万個のウイルスが含まれることを意味する。同じ「PCR 陽性」でも、これだけ放出しているウイルス量が異なっていることに留意して、接触者対応を行うべきである。

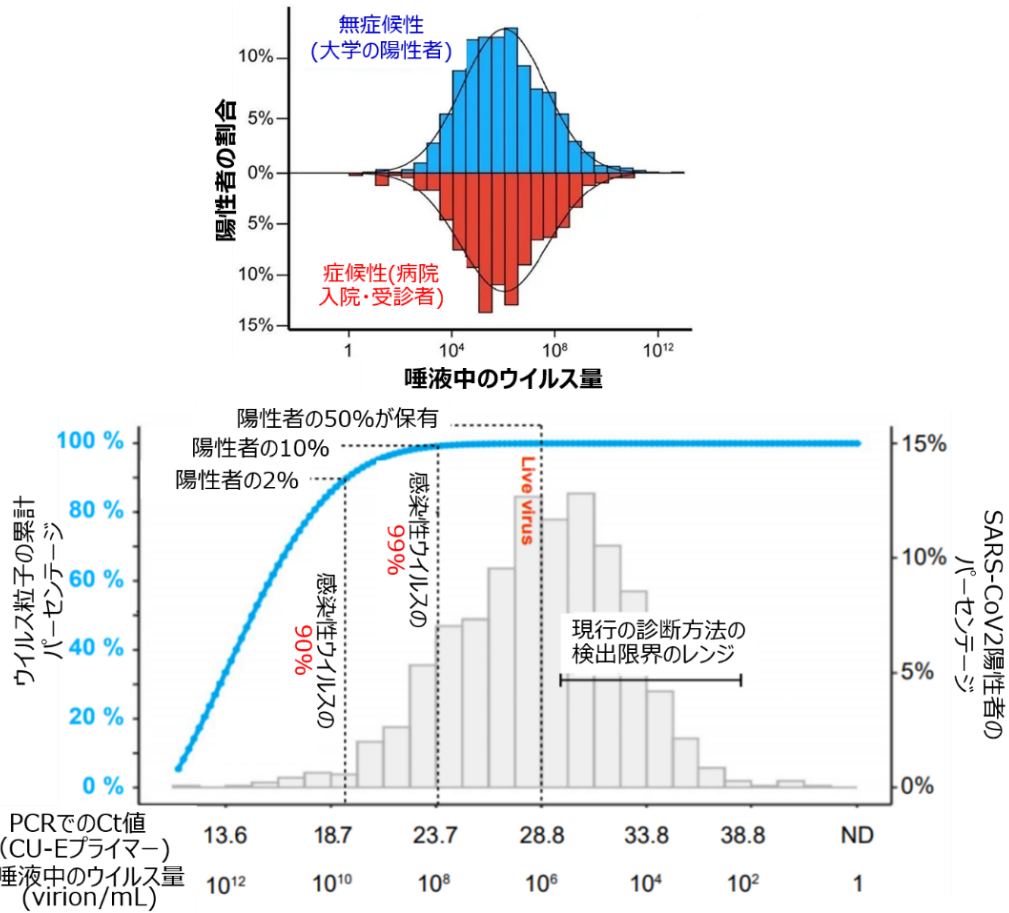
疫学的観点から重要となるのは、25~50% の症例は無症状かごくわずかな症状しかないことである¹⁹⁾。さらに、無症候性、症候性の感染者より排出されるウイルス量はほぼ同じであり、PCR 陽性者のうち、無症候性の 10%、症候性の 14% の感染者（Ct ≤ 23.7）が、感染性ウイルスの 99% を循環させている²⁰⁾【図表 10】。こうした事実は、感染対策は症状の有無や PCR 陽性／陰性で判断するのではなく、Ct 値、すなわち放出されるウイルス量に応じて行うべきであることを示唆している。

社会的スクリーニングでは安価に大量に検査できるプール式検査、自己採取が容易な唾液検体を用いることが現実的に妥当な方法であり、**定期的な検査を行うことで他者への感染リスクが高い人を見逃さないことが鍵**となる。実際、感度が 100% に近い検査を少ない頻度で行うよりも、感度が少し劣っても簡便で迅速、そして安価な検査を頻繁に行う方が他者への感染リスクのある無症状感染者を見つける確率は高いことが指摘されている^{21, 22)}【図表 11】。

図表 10

無症候性と症候性の集団におけるウイルス量とスーパースプレッダー

ウイルス量を唾液により評価したところ、ウイルス量の分布は無症候性と症候性の集団で類似していた（上図）。無症候性、症候性の陽性者の双方で、僅か2%の感染者が感染性ウイルス粒子の90%を保有していた。コミュニティ間を循環するウイルス粒子の99%は、無症候性陽性者の10%（下図）、症候性陽性者の14%により排出される。

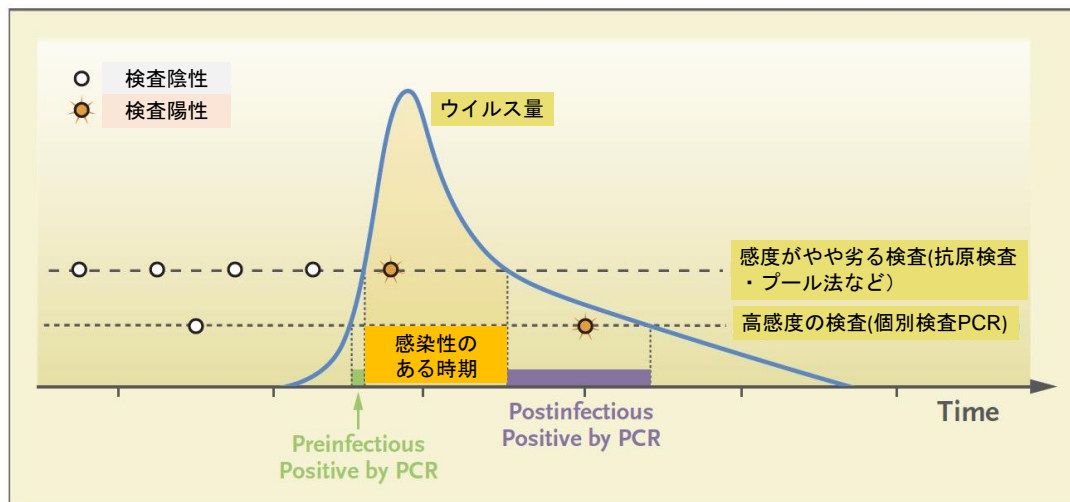


Q Yang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 の図より改変

図表 11

社会的検査において重要なことは定期的に検査を行うこと

横軸は時間の経過を、SARS-CoV-2 感染時の体内のウイルス量の変化が青線で示されている。感染感度に優れた検査はウイルスの存在を検出できるかもしれないが、頻りに検査しない場合、感染性の既に消失した回復期の感染者を見つけるだけになる場合がある。感度がやや劣るが簡便・迅速・安価なプール法や抗原検査などの検査を頻回に行えば、ウイルス量がピークに達する前後の他者への感染リスクが高い人を見つけられる確率はより高い。



Mina MJ et al., *N Engl J Med* 2020 より改変

7. 世田谷区の取り組み

東京都世田谷区では、クラスターを未然に防ぐことを目的として、介護・福祉関係施設の利用者や職員の無症状者を対象として、2020年秋から社会的検査を行なっている。そこで得られた知見は以下の通りである（令和3年3月26日、4月28日、5月28日の世田谷区長記者会見資料参照）。

1. 2020年11月～2021年3月に検査した約12000人の施設利用者・職員のうち約80人がPCR検査陽性であった（全体陽性率：0.65%）。
2. 陽性者のうち半数以上において Ct 値が 30 未満と他者への感染リスクが高い結果を示した。
3. 陽性者の Ct 値は年齢や性別と統計学的に有意な関連性を認めなかった。無症状であってもウイルスに感染し、Ct 値が低い（ウイルス量が多い）人が年齢・性別に関係なく存在する。
4. 定期的な PCR 検査を行っている施設は、そうでない施設と比べて PCR 検査陽性者発生率は 2 分の 1 に、クラスター発生率は 3 分の 1 に抑えられていた。
5. クラスター発生施設の約 8 割に Ct 値 20 未満の陽性者が確認された。すなわち、陽性者の Ct 値が特に低い場合にクラスターが発生しやすい状況になっていると考えられた。

これらの結果をもとに、世田谷区は今後、社会的検査をより受けやすい仕組みへの見直しを行い、Ct 値が低い陽性者が発生した場合の対応強化(濃厚接触者だけでなく、当該施設もしくはフロア等にいる全ての職員・利用者を対象とした検査を強く促す、追加検査を一週間間隔で複数回実施するなど)に努める方針としている。

8. 変異株について

SARS-CoV-2 は、約 30kb (29,903 塩基) の一本鎖 RNA ウイルスで、他のウイルスと同様に遺伝子の突然変異を起こす。ある特定の変異を持つウイルスの感染が人々の間で広がり定着すると、元々の変異がなかった野生型ウイルスと区別し変異株と呼ぶ。2020 年冬から、世界各国でより感染性の強い注意を喚起する変異株が出現し始めた。代表的な変異株にアルファ株(英国株、B.1.1.7)、ベータ株(南アフリカ株、B.1.351)、ガンマ株(ブラジル株、P.1)があるが、他にも様々な変異ウイルスの報告がされている。英国株、南アフリカ株、ブラジル株はいずれも従来の野生型と比べて感染性が高くなっていることが報告されている²³⁻²⁵)。これらの変異株には、表面突起の S タンパク質をコードする遺伝子に変異が入っており、これらはいずれも感染・伝播性に影響があるとされる N501Y 変異を有する。そのことでヒトの細胞表面の受容体(ACE2 受容体)に結合しやすくなっていると考えられている。

英国株と言われる VOC-202012/01 株は従来株と比較して実効再生産数が 43-90% 高く^{23,26})、従来株より感染性が 25-40% 増加する。その結果、英国内で急速に増加し世界的な感染拡大を生じた。また死亡リスクを 55~64% 上昇させる²⁷)。本変異株症例の疫学的特性は、従来株に比べて小児の感染リスクが高い可能性が指摘されている²⁸)。感染やワクチン接種により体内で産生される抗体や治療に用いられる抗体製剤は、ウイルスの S タンパク質に結合し細胞への侵入を防ぐが、Hoffman らは南アフリカ株やブラジル株ではそれらの効果が減弱していることを示し警鐘を鳴らしている²⁹)【図表 12】。これらの株は、中和抗体からの逃避回避とされる E484K 変異を有していることが特徴である。

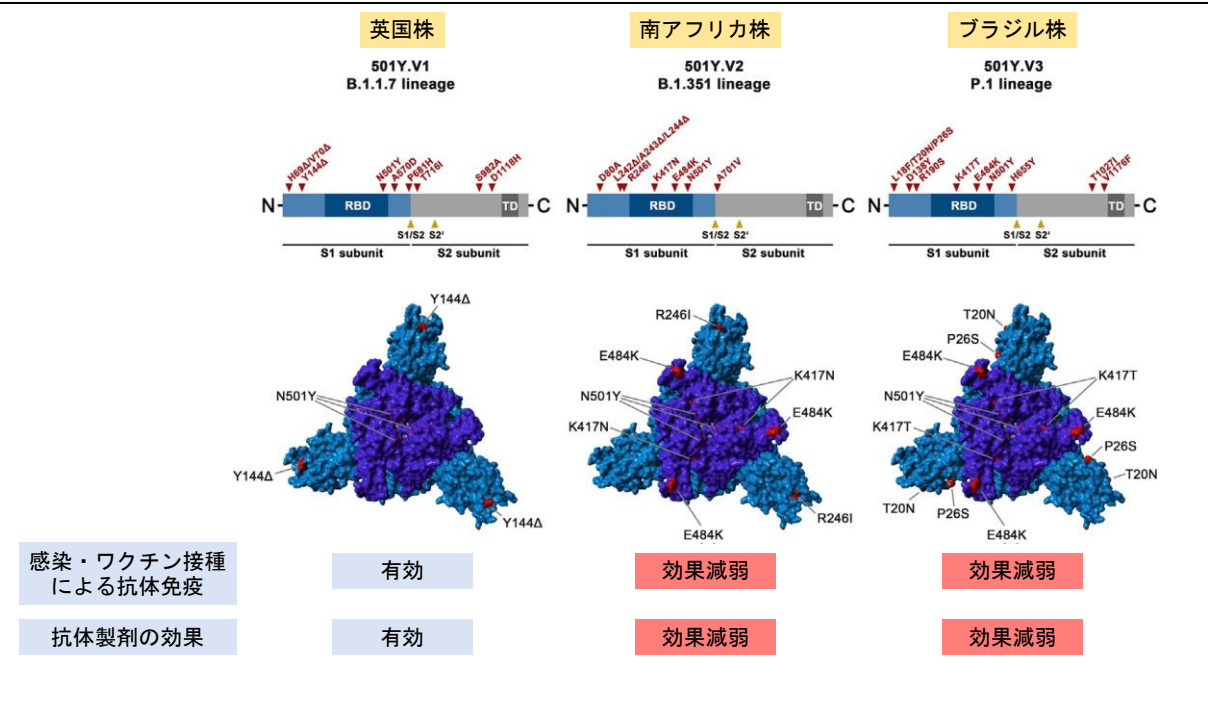
英国株、南アフリカ株、ブラジル株の 3 つに続いて最近(2021 年 5 月 10 日)、WHO によりデルタ株(インド株、B.1.617.2)も「世界的に懸念される変異株」として指定された。インド株についてはまだ不明な部分も多いが、感染性が高いことと、免疫回避型の変異も持ち合わせていることが指摘されている³⁰⁻³²)。幸いなことに、このインド株に対しファイザー製ワクチンとアストラゼネカ製ワクチンの 2 回接種がイギリス株と同程度に有効であるという報告が出た³³)。

COVID-19 の世界的な流行が収束に向かうためには、集団免疫をつけるためのワクチン接種を加速させること、社会的スクリーニングによりコミュニティ内の流行を抑え新たな変異株の発生をなるべく抑え込むこと、が極めて重要だと言える。

図表 12

代表的な変異株と抗体免疫、抗体製剤の効果

左から英国株 (B.1.1.7)、南アフリカ株 (B.1.351) ブラジル株 (P1) の S タンパク質をコードする遺伝子のどこに変異が入っているかを図示している。RBD, 受容体結合ドメイン。TD, 膜貫通ドメイン。下のパネルには S タンパク質の三量体構造正面像が示されている。S1 タンパク質は水色、S1 タンパク質内の RBD 領域は濃い青～青紫色、変異したアミノ酸残基は赤色で示されている。



Hoffmann M et al., Cell 2021 より改変

9. 終わりに

我が国においては、PCR 検査体制の遅れが当初から指摘されている。これは、発症者、特に重症者に対する医療対応を優先する中で、PCR 検査の目的が新型コロナウイルスに感染していることを証明することに力点が置かれていたため、有症状者に対する限定的かつ確実な検査体制を目指したことに起因する。一方で、中国や欧米諸国では当初から、感染制御の目的でいつでもどこでも PCR 検査が受けられる体制を構築し、いわゆるスクリーニング検査体制を強化してきた。

ただ、我が国では緊急事態宣言が繰り返し発令される状態を経験してきたとは言え、欧米に比べれば人口比での感染者数は少なく、幅広いスクリーニング検査を行わなくてもある程度、感染制御に成功してきたのも事実である。しかし、ブレイクスルー感染が多いオミクロン株が世界を席卷し始めている状況を考えれば、ワクチンに頼るだけでなく、社会的検査、すなわち、誰でも何処でも何時でも受けられる PCR 検査体制を拡充し、国民が安心して会食やイベントに参加できるような態勢を構築することが必要であろう。マスクなしで友人たちの笑顔を見ることが出来る日が一日でも早く

来ることを願ってやまない。

[引用文献]

- 1) Herrera LA, et al. Saliva is a reliable and accessible source for the detection of SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr;105:83-90. PMID: 33581365, DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.009.
- 2) Barat B, et al. Pooled Saliva Specimens for SARS-CoV-2 Testing. *J Clin Microbiol.* 2021 Feb 18;59(3):e02486-20. PMID: 33262219, DOI: 10.1128/JCM.02486-20.
- 3) Wyllie AL, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 1283–1286. PMID:32857487, DOI:10.1056/NEJMc2016359.
- 4) Medeiros da Silva RC, et al. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel Med Infect Dis.* Nov-Dec 2020;38:101920. PMID: 33220456, DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101920.
- 5) Bastos ML, et al. The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection With Saliva Versus Nasopharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021 Apr;174(4):501-510. PMID: 33428446, DOI: 10.7326/M20-6569.
- 6) Butler-Laporte G, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021 Mar 1;181(3):353-360. PMID: 33449069, DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8876.
- 7) La Scola B, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1059–1061. PMID:32342252, DOI:10.1007/s10096-020-03913-9.
- 8) Bullard J, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* 2020 Dec 17;71(10):2663-2666. PMID:32442256, DOI: 10.1093/cid/ciaa638.
- 9) Singanayagam A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2001483. PMID:32794447, DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
- 10) Gniazdowski V, et al. Repeat COVID-19 molecular testing: correlation of SARS-CoV-2 culture with molecular assays and cycle thresholds. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 27. PMID: 33104776, DOI: 10.1093/cid/ciaa1616.
- 11) Yamayoshi S, et al. Comparison of rapid antigen tests for COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 1420. PMID:33322035, DOI:10.3390/v12121420.
- 12) Oba J, et al. RT-PCR Screening Tests for SARS-CoV-2 with Saliva Samples in Asymptomatic People: Strategy to Maintain Social and Economic Activities while Reducing th

- e Risk of Spreading the Virus. *Keio J Med.* 2021 Mar 19. PMID: 33746151, DOI: 10.2302/kjm.2021-0003-OA.
- 13) Deka S, Kalita D. Effectiveness of Sample Pooling Strategies for SARS-CoV-2 Mass Screening by RT-PCR: A Scoping Review. *J Lab Physicians.* 2020 Dec;12(3):212-218. PMID: 33268939, DOI: 10.1055/s-0040-1721159.
- 14) Watkins AE, et al. Increased SARS-CoV-2 Testing Capacity with Pooled Saliva Samples. *Emerg Infect Dis.* 2021 Apr;27(4):1184-1187. PMID: 33755009, DOI: 10.3201/eid2704.204200.
- 15) Regen F, et al. A simple approach to optimum pool size for pooled SARS-CoV-2 testing. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov;100:324-326. PMID: 32866638, DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.063.
- 16) Bish DR, et al. A robust pooled testing approach to expand COVID-19 screening capacity. *PLoS One.* 2021 Feb 8;16(2):e0246285. PMID: 33556129, DOI: 10.1371/journal.pone.0246285.
- 17) van Kampen JJA, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):267. PMID: 33431879, DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4.
- 18) Hogan CA, et al. High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clin Infect Dis.* 2021 May 4;72(9):e291-e295. PMID: 32965474, DOI: 10.1093/cid/ciaa1054.
- 19) Mizumoto K, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10):2000180. PMID: 32183930, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- 20) Yang Q, et al. Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 May 25;118(21):e2104547118. PMID: 33972412, DOI: 10.1073/pnas.2104547118.
- 21) Mina MJ, et al. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity – A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26;383(22):e120. PMID: 32997903, DOI: 10.1056/NEJMp2025631.
- 22) Larremore DB, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2021 Jan 1;7(1):eabd5393. PMID: 33219112, DOI: 10.1126/sciadv.abd5393.
- 23) Davies NG, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. PMID: 33658326, DOI: 10.1126/

science.abg3055.

- 24) Kim YJ, et al. The Impact on Infectivity and Neutralization Efficiency of SARS-CoV-2 Lineage B.1.351 Pseudovirus. *Viruses*. 2021 Apr 7;13(4):633. PMID: 33917138, DOI: 10.3390/v13040633.
- 25) Faria NR, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):815-821. PMID: 33853970, DOI: 10.1126/science.abh2644.
- 26) Volz E, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021 May;593(7858):266-269. PMID: 33767447, DOI: 10.1038/s41586-021-03470-x. Epub 2021 Mar 25.
- 27) Mahase E. Covid-19: What have we learnt about the new variant in the UK? *BMJ*. 2020 Dec 23;371:m4944. PMID: 33361120, DOI: 10.1136/bmj.m4944.
- 28) 国立感染症研究所「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第8報)
- 29) Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2384-2393.e12. PMID: 33794143, DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.036.
- 30) Vaidyanathan G. Coronavirus variants are spreading in India - what scientists know so far. *Nature*. 2021 May;593(7859):321-322. PMID: 33976409, DOI: 10.1038/d41586-021-01274-7.
- 31) Cherian S, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv* 2021.04.22.440932; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>
- 32) Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. *bioRxiv* 2021.05.04.442663; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>
- 33) Bernal JL, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* 2021.05.22.21257658; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>