



2022年7月11日放送

「呼吸器ウイルス感染症診断のこれから」

富山大学 微生物学教授 森永 芳智

はじめに

本日は、今注目される核酸検査と呼吸器ウイルス感染症についてお話しします。

COVID-19 パンデミックにより、病原体の検査が大きな注目を集めることとなりました。パンデミック当初と比べると、ずいぶん検査環境について落ち着いてきていますので、これからはどう使っていくかを考えていく時期に入ってきています。PCR検査という言葉もかなり浸透しましたが、実は機器の中にはPCRをしない方法もありますので、PCR検査ではなくて、核酸検査、あるいは病原体核酸検査と呼ぶのが正しい表現となります。

さて、本日はこの病原体核酸検査の視点から、特に呼吸器ウイルス感染症の診断について考え行きます。今後、新型コロナウイルス以外の病原体に対しても、核酸検査を利用する機会が増えていくことが予想されますが、核酸検査ならではの課題もありますので、これから迎えるポストコロナで必要な考え方、活用の可能性について整理していこうとおもいます。

呼吸器感染症の特殊性

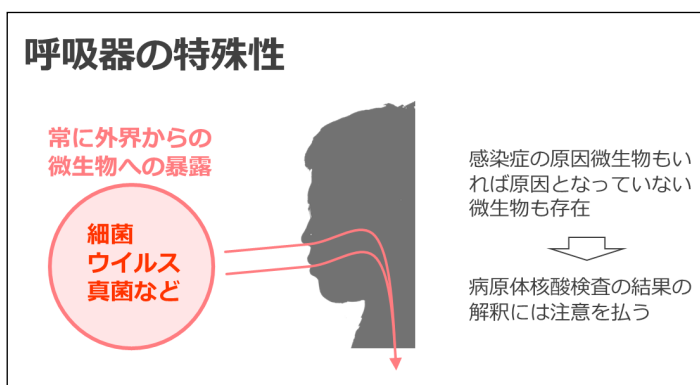
皆さんは、学生時代、あるいは卒業後に病原体核酸検査についての教育を受けた記憶がございますでしょうか。おそらくほとんどの方が、No とお答えになられるかと思えます。一部の方は、研究でPCRをしたことがあるとは思いますが、「病原体核酸検査を医療で使う」ということは、検査前の準備や解釈で少し注意することもあります。

そのために、まずは呼吸器感染症の特殊性について考えてみましょう。感染症は私たちの体のどの部位でも起きるものですが、大きく二つに分けるとすると、常に外界の微生物にさらされている部位で起きる感染症か、あるいは、そうではない部位で起きる感染症かということです。常に外界と交通している器官としては、皮膚、消化器、そして呼吸器、の3つとなります。呼吸器系では、真菌や細菌、ウイルスなどを常に吸い込ん

でいますし、私たちの体もそれを前提として気道の粘液で防御したり、気道上皮細胞の繊毛運動で排除したりする機序も備わっています。つまり、呼吸器検体というものは、そもそも外界の微生物にさらされていて、何かしらの微生物がいるということを理解しておきましょう。

つぎに、当たり前のことではありますが、呼吸器感染症は、上気道と下気道の感染症に大きく分けられるということを、今一度ご認識いただければと思います。上気道の感染症は比較的症状も軽く、サンプルの採取も容易であるのに対し、下気道になると、高熱が出やすかったり、強い咳嗽や喀痰が伴ったりと重篤感が増しますが、一方で病原体の診断をしようと思ってもサンプルの採取が難しいことがしばしばあります。新型コロナウイルスの場合には、ウイルスが上気道で増殖し、下気道の感染症が起こるという病態ですので、上気道のサンプルで診断が可能ですが、感染症によっては、必ずしも上気道と下気道とで、同じ病原体がいるとは限りません。つまり、どこからサンプリングするのかが、診断のポイントとなってきます。

ここまでのお話を一度まとめますと、核酸検査を十分に活用するポイントは、いかに良い検体をとって測定に持ち込むかという検査前プロセスと、いかに核酸検査を適切に解釈するのかという検査後プロセスの質を高めることです。どちらかの質が悪い場合には、せっかくの核酸検査の長所が活かせなくなる可能性があり、「病原体核酸検査を医療で使う」ことの難しさとも言えます。



呼吸器感染症を起こすウイルスと病原体核酸検査

それでは、呼吸器感染症を起こすウイルスを具体的に確認してみましょう。全身症状が強く出る新型コロナウイルス、インフルエンザウイルス以外にも、ライノウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルスなどのほか、いわゆる風邪コロナといわれるコロナウイルスがいて、HKU1、NL63、229E、OC43 と呼ばれるものが以前から知られています。また、ヒトメタニューモウイルス、RS ウイルスも細気管支炎や肺炎を起こすことがあります。さて、これらのウイルスはどれくらいの頻度で検出されるのでしょうか。

気道で検出される代表的なウイルス

新型コロナウイルス
インフルエンザウイルス
ライノウイルス
アデノウイルス
パラインフルエンザウイルス
コロナウイルス (HKU1・NL63・229E・OC43)
ヒトメタニューモウイルス
RSウイルス

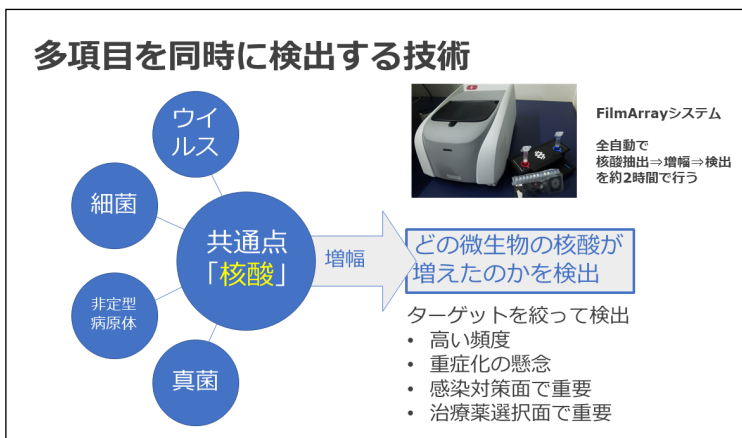
市中肺炎を起こす細菌では、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマなどが多いことはよく知られていますが、ウイルスが検出される割合は意外と高いことが近年の研究ではわかってきています。例えば、成人市中肺炎では 30%弱、小児では 75~95%からウイルスが検出されるという報告があります。呼吸器感染症では以前よりウイルスの関与が指摘されていましたが、検査ができないという状況が長く続いていました。しかしながら、病原体核酸検査は、このウイルスを検出するために極めて都合がよい手段であり、新型コロナウイルスのようにターゲットを絞って検出できるものや、同時に多項目を検査できるようなものも出てきています。

FilmArray システム

なかでも FilmArray システムは、微生物を同時に多項目測定できる自動化された病原体核酸検査で、約 2 時間という短い時間で解析が終了します。上気道検体を利用する呼吸器パネルの中には、検出対象として 24 の細菌とウイルスを含んでいます。COVID-19 パンデミック前の 2019 年から保険収載されていましたが、今では新型コロナウイルスも対象に含んでいます。これまでは、原因不明で終わっていたものも、この機器を活用することで部分的に明らかにできると考えられます。

ここで注意したいのは、核酸検査の役目は微生物の遺伝子を検出するだけであって、検出された微生物が感染症に関わっているか、すなわち原因となっているかどうかは私たちで解釈しなくてはならないということです。

私たちが、COVID-19 流行当初に FilmArray システムで鼻腔にいる微生物の検出を試みましたが、COVID-19 の患者さんの 4.5%から、アデノウイルスやライノウイルスのような他のウイルスも検出されましたし、逆に COVID-19 と診断されなかった人の 7.1%から



同時多項目検査での検出対象微生物

FilmArrayシステムで検出対象としている微生物。呼吸器パネル（RP; respiratory panel）、肺炎パネル（PP; pneumonia panel）それぞれで、対象を変えている。なお、肺炎パネルは国内未承認。

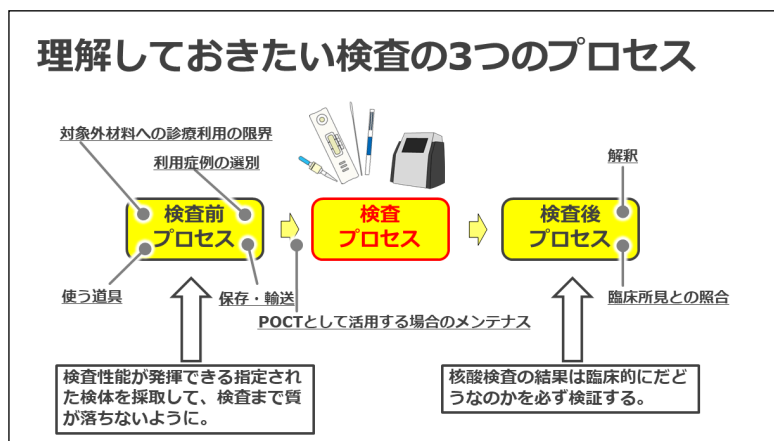
細菌	検出対象	ウイルス	検出対象
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	PP	Adenovirus	RP/PP
Enterobacter cloacae complex	PP	Coronavirus	RP/PP
Escherichia coli	PP	Human metapneumovirus	RP/PP
Haemophilus influenzae	PP	Human rhino/enterovirus	RP/PP
Klebsiella aerogenes	PP	Influenza A	RP/PP
Klebsiella oxytoca	PP	Influenza B	RP/PP
Klebsiella pneumoniae group	PP	Parainfluenza virus	RP/PP
Moraxella catarrhalis	PP	Respiratory syncytial virus	RP/PP
Proteus spp.	PP	MERS	PP plus
Pseudomonas aeruginosa	PP	Coronavirus HKU1	RP
Serratia marcescens	PP	Coronavirus NL63	RP
Staphylococcus aureus	PP	Coronavirus 229E	RP
Streptococcus agalactiae	PP	Coronavirus OC43	RP
Streptococcus pneumoniae	PP	SARS-CoV-2	RP
Streptococcus pyogenes	PP	Influenza A/H1	RP
Chlamydia pneumoniae	RP/PP	Influenza A/H3	RP
Legionella pneumophila	PP	Influenza A/H1-2009	RP
Mycoplasma pneumoniae	RP/PP	Parainfluenza Virus 1	RP
Bordetella parapertussis	RP	Parainfluenza Virus 2	RP
Bordetella pertussis	RP	Parainfluenza Virus 3	RP
		Parainfluenza Virus 4	RP

も、ライノウイルス、風邪のコロナウイルス、パラインフルエンザウイルスが検出されました。原因となっているかの最終判断には、もう一度臨床像と照らし合わせて解釈しなければならないということになります。いいかえると、発症に関係していない微生物も入り込んでしまうかもしれない、ということに気を付けるのが呼吸器感染症診断の一番大切なところといえ、冒頭にお話しした外界の微生物にさらされる呼吸器特有の難しさであるといえます。

さて、この FilmArray ですが実は海外では肺炎パネルというものが先行利用されており、今後国内でも利用できるよう準備が進められています。これには、主要な細菌類も含まれており、培養検査よりも早く診断できる可能性があるため、特に重症肺炎の診療を支援する検査として期待されます。このように期待が大きく膨らむところですが、いまから考えていかなければいけないことは、コストがかかる核酸検査からいかに医療経済上のベネフィットを見出すかということです。ウイルスが診断できても、治療薬が存在するのは一部ですので、何も考えずに核酸検査を使うと、大きな赤字となってしまいます。そこで、核酸検査ではトータルコストの考え方が大切でして、例えば早く診断がつくことで早期退院につながったり、無駄な抗菌薬や追加検査が削減できたり、感染対策上の経費削減ができることもあります。わが国では医療経済的なエビデンスが十分ではありませんので、是非皆さんのベストプラクティスを報告していただき、情報を共有していくことも大切です。

最後に、このような核酸検査を使う際のごく基本的な注意がございます。それは指定された検査材料は守って

いただくということです。ご紹介した 2 つの FilmArray も、呼吸器パネルは上気道、肺炎パネルは下気道検体を検査対象としています。キットの中では検査材料に合わせて前処理が最適化されていますので、対象外のもの



が入ると十分に性能が発揮されない可能性があります。COVID-19 では抗原検査の偽陽性が大きくクローズアップされた時期がありましたが、その背景には、抗原検査が検査対象としていない喀痰を利用するなど、利用者の理解不足もありました。

核酸検査については、過去例がないくらいのスピードで試薬の性能や保険収載内容が変化していますので、随時最新の情報を確認してください。学生の教育内容も大きく変わり、核酸検査について教育された若い医療人も増えますので、是非皆様も核酸検査に興味を持っていただきまして、日々の診療に活かしていただければと思います。