

ウイルス排出ダイナミクスに伴う新型コロナウイルスの PCR検査の偽陰性特性の定量的理解とガイドラインへの提言

名古屋大学大学院 理学研究科生命理学専攻
教授 岩見 真吾

はじめに

COVID-19に関連した症状を呈する人、感染者と濃厚接触した人、感染地域への渡航歴がある人に対して、感染症の診断のためにウイルス検査が推奨されている。PCR検査や抗原検査などはCOVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2が生体内に存在している“痕跡”であるウイルスRNAやたんぱく質を検出する。よって、感染疑い発生時の診断目的でのウイルス検査だけでなく、無症候感染者のスクリーニングや有病率・感染動向の調査をする目的でもウイルス検査も重要である。一方、感染後、数週間経過した後、抗体が誘導されることより、抗体検査は感染の履歴を判定する目的で使用される。

SARS-CoV-2のPCR検査の結果は多くのことがらに影響される。例えば、患者自身により検体が採取されたのか、医療従事者により採取されたのか？ 上気道、下気道、唾液、血液、糞便のいずれの検体で検査をしたのか？ どの企業のどのキットを利用したのか？ 検出限界がどの程度異なるのか？ などである。たとえ同じ検体を用いた検査であっても、試行間や研究室間で異なる結果になる場合もある。

PCR検査を実施する場合、このようにさまざまな不確実性を含むため、検査の質や安全性、目的に応じてどの検体を利用するかの判断が重要である。例えば、唾液検体であれば感染者自身による採取が可能であり、医療従事者の感染リスクを大幅に低減できる。しかし、高齢者など唾液分泌量の少ない患者の唾液検体によるPCR検査では、ウイルスRNAの検出が困難な場合もある。また、誰が検体を採取するかということも重要である。患者自身により採取された鼻咽頭検体に含まれるウイルス量は、医療従事者により採取された検体のウイルス量より低いことも報告されている。

COVID-19の感染対策の現場では、感染者の“検出失敗率”がもっとも重要な指標である。ここでは、この検出失敗率と検査機器の“偽陰性率”を区別する。つまり、偽陰性率とは、検査対象者のスワブに検出できるウイルスが付着しているにもかかわらず陰性の結果になる確率である。一方、検出失敗率とは、検査対象者が感染しているにもかかわらず、検出できるウイルスがスワブに付着しない確率である。これは、ウイルス排出を伴わない感染初期の検査、あるいは、ウイルス量が検出限界値以下になる感染後期の検査であることが原因である。

特に、感染者の検出失敗は、依然として感染力のある感染者に対して予防措置や隔離を解除してしまう恐れがあるので、家庭内感染や市中感染のリスクを増加させてしまう。しかし偽陰性は通常、技術的な問題や試薬の汚濁がない限り、無視してよいと考えられている。ま

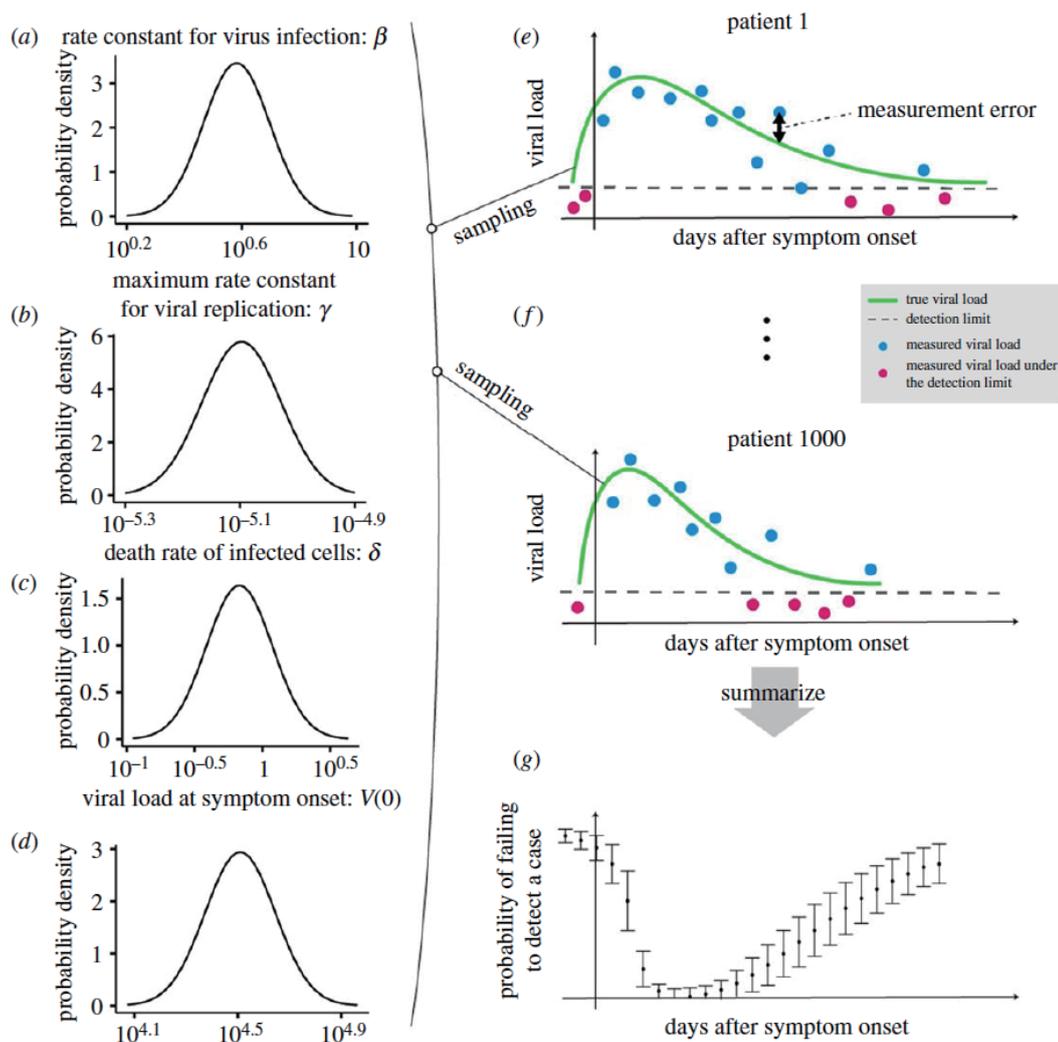
た、これらの区別は本質的ではないため、検出失敗率を偽陰性率と定義して議論する場合もあることに注意する。

本研究では、ウイルス感染動態の数値モデルを用いて、感染後の時間に依存した検出失敗率について定量的に分析した。なお、本研究成果は⁽¹⁾として出版されている。

結 果

PCR検査の感度は検体採取の質や方法に影響を受ける。また、詳細な分析はあまりされていないが、検査の感度はウイルス量に依存するため、検体採取の“タイミング”によっても異なる。実際、COVID-19感染者では、感染後、ウイルス量は指数的に増殖し、ピークを迎えたのち、減少する。つまり、ウイルス量は時々刻々と変化する。そのため、検出失敗率もウイルスの感染動態に関連して変化すると予想できる。特に、感染の初期と後期では検出失敗率は高く、ピーク付近では低いと考えられている。

開発した数値モデルと推定パラメータを用いて、時間に依存した検査失敗率を分析した(下図)。

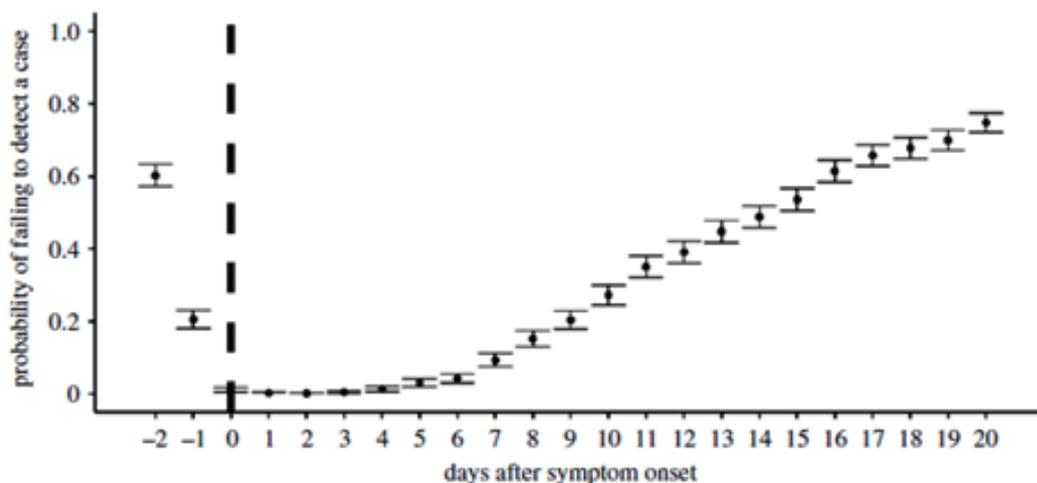


まず、推定分布からランダムにサンプリングすることで数理モデルのパラメータセットを1,000個準備し、時系列ウイルス量を数理モデルにより計算した。このウイルス量を“期待ウイルス量”と仮定すると、それぞれの期待ウイルス量がそれぞれの症例に対応するため、患者間のばらつきを再現した1,000個の時系列データの分布が生成できる。

なお、PCR検査から実際に取得できるデータには観察誤差が含まれる。そこで、計測誤差の分布が正規分布であると仮定し、データフィッティングから得られた値を真のウイルス量に加えることで“計測ウイルス量”を生成した。

これらの計測ウイルス量の分布を用いて検出失敗率を計算した。検出失敗率は、時刻 t における計測ウイルス量が検出限界値以下である確率 $p(t) = \sum_{i=1}^{1000} I(VL(t)_i < DL) / 1000$ となる。二項分布を仮定すれば、大標本に対する検出失敗率 $p(t)$ の95%信頼区間は、 $p(t) + 1.96 \sqrt{p(t)(1-p(t))/1000}$ と計算できる。ここで、 $t=0$ は発症日、 $VL(t)_i$ は時刻 $-2 < t < 20$ における症例 i の計測ウイルス量、DLは検出限界値であるとした。また、 $VL(t)_i < DL$ を満たすとき $I(*) = 1$ であり、満たさなければ $I(*) = 0$ である。さらに、検出限界値は低い値では1(RNAコピー/ml)、高い値では1,000(RNAコピー/ml)以上と幅広いので、ここでは検出限界値は100(RNAコピー/ml)を基準として用いる。

検出失敗率 $p(t)$ の時間変化を下図に示す。典型的なウイルス感染動態から予想される通り、感染初期ではウイルス量が低いので $p(t)$ は高い値をとる。特に、発症日以前 ($-2 < t < 0$) では $p(t)$ が20%以上と高いため、PCR検査による発症前感染者の特定は容易でないことがわかる。一方、ウイルス量がピークに到達する発症後2日付近では、 $p(t)$ が0.1%と最も小さな値になる。その後、感染後期に向かうにつれて $p(t)$ は徐々に大きくなる。これはウイルス量が下がる、あるいは、感染者生体内から排除されるためである。



考 察

検出失敗率の情報は、COVID-19の疫学調査を実施する上でも重要な役割を果たす。例えば、PCR検査を用いれば、一般住民におけるCOVID-19の有病率を前向きに観察でき、

また、有病率の変化から感染症対策の効果が分析できる。ただ、これらの有病率は検出失敗率に大きく影響を受ける。しかし、検体採取のタイミングを記録すれば検出失敗率が計算できるので、正確な有病率を推定することが可能になる。

さらに、発症前感染者の検出失敗率が高いことより、PCR検査のみに依存した接触者追跡や感染者隔離などの感染症対策では、効果が限定的であることもわかる。検出失敗率が高いとき（感染の初期や後期）には、PCR検査だけでなくX線検査や接触履歴のインタビューなども合わせた診断が必要である。

本研究で開発したアプローチは、COVID-19に限らず、インフルエンザなど他の急性呼吸器感染症にも応用できる。また今後は、上気道検体の代わりに唾液検体を用いたウイルス量に基づいた検出失敗率を計算することも重要である。唾液検体は感染者自身で採取できるため、安全性と簡便さの観点から唾液検体を用いたPCR検査が主流になる可能性もある。そうなった場合、検出失敗率を正しく理解したうえで正しい診断を下し、適切な感染症対策を講じることが求められる。

要 約

新型コロナウイルスのPCR検査の感度や特異度は十分に特定されておらず、偽陰性となる可能性が最も高い期間の分析は詳細かつ定量的な観点からは実施されていない。米国ジョーンズ・ホプキンス大学のLM. Kucirka博士らはメタ解析を実施することで偽陰性率は、発症後3日目（感染後8日目）に最も低くなる可能性を報告しているが、PCR検査偽陰性率はCOVID-19患者のウイルス排出期間に大きく依存することより、患者毎に大きくばらついていることが予測される。本研究では、患者毎（あるいは患者層別化毎）のPCR検査偽陰性特性を定量的に理解し、それらの分析結果を新型コロナウイルス感染症対策専門家会議に報告することでガイドラインへの提言を目指した。なお、本研究成果は⁽¹⁾として出版されている。

文 献

1. K Ejima † , K Su Kim † , S Iwanami † , Y Fujita, M Li, RS Zoh, K Aihara, T Miyazaki, T Wakita and S Iwami. Time variation in the probability of failing to detect a case of PCR testing for SARS-CoV-2 as estimated from a viral dynamics model, *Journal of the Royal Society Interface*, 18: 20200947 (2021) .
(† Equal contribution)