

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「検体検査の精度の確保等に関する研究」
分担研究報告書

「新型コロナウイルス核酸検査の精度課題と体制整備」

研究分担者 宮地 勇人（東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 教授）

研究要旨

新型コロナウイルス感染症流行において、PCR等の核酸検査の実施と拡充は、感染者の早期発見、追跡と隔離という感染制御の基本に不可欠である。新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、病原体核酸検査の実施件数を伸ばすため、公衆衛生目的に行われてきた行政検査は保険適用となった。しかしながら、ニーズに見合うPCR検査の利用拡大が出来ない状態が続いた。その背景要因としては、日本臨床検査医学会によるアンケート調査において、研究用の測定試薬の性能評価と精度確保、専門的知識と経験を有する要員の確保と検査室の能力の確保などの精度課題が明らかとなった。測定試薬の開発・実用化の拡大にて検査環境が改善する中、精度の確保は継続的な課題と位置付けられた。日本医師会 COVID-19 有識者会議「COVID-19 感染対策における PCR 検査実態調査と利用推進タスクフォース」の活動成果報告において、要因に基づく対策の方策が示された。3つのセクター（行政側、検査室側、企業側要因）での要因分析と課題整理に基づく対策の提案が行われた。国に求める長期的戦略として、①緊急時においても輸入に頼らない安定した機器・試薬供給のため国内医療産業基盤の整備、②薬事未承認の測定システムの精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保、③薬事未承認の測定システムを含めて、新規技術の評価に基づく迅速導入運用のしくみの構築、④国際標準に向けた遺伝子関連検査の精度保証・標準化のための国の機関設置（外部精度管理調査の実施、検査室成績モニタリングさらに成績に基づく教育を実施する恒常的な国家的な組織など）の提言がなされた。

以上のことから、次なる波、新たなパンデミックに対応するには、PCR検査等の核酸検査の早期立ち上げと拡充が困難であった要因を解消する必要がある。これらは、新型コロナウイルス感染症パンデミックなど緊急時対応のみならず、平時において病原体核酸検査、がん遺伝子検査や難病遺伝学的検査など遺伝子関連検査全体に共通の課題である。緊急時対応可能な恒常的な国家的組織機能が必要であり、国のリーダーシップのもと、関係団体が連携して取り組む必要がある。

A.目的

中国武漢市を発生源とする SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）感染（COVID-19）は、WHOにて2020年3月11日にパンデミック宣言がなされた。疑い患者において SARS-CoV-2 のウイルス RNA を検出する polymerase chain reaction: PCR 法を含めた核酸増幅法（以下、PCR 検査等の核酸検査）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、医療・高齢者の施設の安全確保とともに、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。PCR 法等の実施件数を伸ばすため、様々な方策を導入してきた。保健所・地方衛生研究所にて公衆衛生目的で行う行政検査としての PCR 検査は、3月6日から保険適用された。しかしながら、

我が国では COVID-19 のパンデミック対応において、我が国の感染危機管理の脆弱性が明らかとなり、緊急事態宣言の繰り返し発出に至っている。その重要な背景として、PCR 検査の実施と拡充が進まず、無症状感染者を含めて早期発見、追跡と隔離という感染制御の基本が確保できていない。

PCR 検査の拡充が進まない実態として、日本臨床検査医学会によるアンケート調査に続き、日本医師会 COVID-19 有識者会議「COVID-19 感染対策における PCR 検査実態調査と利用推進タスクフォース」の活動に基づく調査報告において検査の精度課題が示された。本課題では、これらの活動の成果報告において、新型コロナウイルス核酸検査の精度課題を整理し、今後対応すべき方策を検討した。

B. 方法

1. 日本臨床検査医学会によるアンケート調査

日本臨床検査医学会では、COVID-19 パンデミック対応において検査実施が進まない背景要因と課題に関する情報の収集とともに、学会に対する要望について、評議員を対象に意見聴取を行なった（第1回調査、3月31日—4月6日実施、4月9日報告）。第一回緊急事態宣言により、感染拡大は制御されてきたものの、医療施設内感染の多発など深刻な状況が続き、社会経済活動再開とともに感染者が再び増加傾向を示した。そこで、本学会では、状況変化を鑑みて、現状課題について評議員に改めて意見聴取を行なった（第2回調査、5月18日—23日実施、6月10日報告）。

2. 日本医師会 COVID-19 有識者会議「COVID-19 感染対策における PCR 検査実態調査と利用推進タスクフォース」の活動

日本医師会 COVID-19 有識者会議では、必要な PCR 検査を実施出来ない状況が続いている結果、医療、社会・経済に対する深刻な影響をもたらしている現状を鑑みて、実態調査に基づく適正な利用推進を目的とした「COVID-19 感染対策における PCR 検査実態調査と利用推進タスクフォース」（以後、タスクフォース）を5月5日に設置した。本タスクフォースは、関係有識者が3月から開始していた「SARS-CoV-2 PCR 検査実施の実態に関する調査活動」の成果を踏まえて、課題の抽出と整理を行った。実態調査に基づく現状課題は、行政側、検査室側および企業側要因の3つのセクターに分けて整理された。これに基づき課題解決のための方策と提言をまとめ、中間報告として公表した（5月13日）。

5月25日に緊急事態宣言が解除された後、社会・経済活動の再開にともない、6月以降に感染者の急激な増加が見られ、第二波の到来に至った。そこで、本タスクフォースでは、社会・経済の基盤として PCR 検査の推進の観点から、保険適用となった行政検査を中心に、利用者における理解を助けるための利用の手引きを作成し解説版として公表した（7月21日）。

タスクフォースのこれら報告書に基づき、日本医師会 COVID-19 有識者会議にて、「COVID-19 感染制御のための PCR 検査等の拡大に関する緊急提言」(8月5日)の発表がなされた。

C. 調査の結果

1. 日本臨床検査医学会によるアンケート調査

日本臨床検査医学会では、PCR 検査実施が進まない背景要因に関する情報について評議員を対象に2回(3月、5月)のアンケート調査を行った。第1回調査において現状(当時)の課題は、①検査の保険適用、②試薬・装置、③検査の精度保証、④要員訓練と要員確保の4つに整理された。すなわち、研究用の測定試薬の性能評価と精度確保、専門的知識と経験を有する要員の確保と検査室の能力の確保などの精度課題が明らかとなった。第2回調査では、これら多くの課題は対応が図られ、試薬の供給等の一部に改善傾向が見られた。一方、本質的な背景要因として、測定システムの性能評価に基づく検査の精度保証と必要な専門的人材の確保に関して継続的な課題が明らかとなった。

2. 日本医師会 COVID-19 有識者会議「COVID-19 感染対策における PCR 検査実態調査と利用推進タスクフォース」の活動

COVID-19 グローバルパンデミック感染症(新興感染症)において、ニーズに見合う PCR 検査が実施できないという喫緊の課題の早期解決を可能とするため、実態調査に基づき、適正な利用推進に関する方策と提言がまとめられた。検査室関係の抜粋を以下に示す。

(1) 検査室側要因関係

国と都道府県に求めることとして、検査室側要因関係は、以下のごとく。

- ・信頼性ある PCR 検査のための精度確保のための調査(外部精度評価)と施設間差の是正、精度管理物質の利用の促進とその実施に向けた財源の確保
- ・ISO 15189 等の第三者認定施設の遺伝子関連検査版プログラムへの移行と実施に向けた財源の確保
- ・検体採取者および検査実施者の研修・訓練・ツールの提供を行うための財源の確保
- ・PCR 等検査の選択的利用のエビデンスに基づく指針作成と提供の支援

(2) 国に求める長期的な国家戦略：第二波、新たな病原体によるグローバルパンデミック感染症(新興感染症)への対応

PCR 検査件数の拡大維持と精度確保には国家戦略的な取り組みが必要である。すなわち、国家戦略的な国内医療産業基盤および環境整備として、①緊急時においても輸入に頼らない安定した機器・試薬供給のための感染症核酸検査、ゲノム解析技術に関する国内医療産業基盤づくり、②薬事未承認の測定システム(laboratory developed tests:

LDT) の精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保：遺伝子関連検査のための ISO 15189 等の第三者認定の推進、遺伝子関連検査の外部精度調査の実施のしくみ、③薬事未承認の測定システムを含めて、新規技術の評価に基づく迅速導入運用のしくみの構築（緊急の体外診断薬承認）：米国における FDA の緊急使用許可権限（Emergency Use Authorization: EUA）、④感染症診療、サーベイランス、新規治療薬評価の信頼性・客観性の確保、および国際標準に向けた遺伝子関連検査の精度保証・標準化のための国の機関設置（外部精度管理調査の実施、検査室成績モニタリングさらに成績に基づく教育を実施する恒常的な国家的な組織など）が挙げられた。

D. まとめと考察

精度保証された PCR 検査は、その結果に基づき、COVID-19 患者の診断・治療と救命とともに、院内感染防止によって、安全・安心で良質な医療提供を可能とする。感染者の早期発見、追跡と隔離、信頼性・客観性あるサーベイランスによる効果的な感染制御および社会・経済活動の回復・維持の基本的な指標となる。したがって、検査体制の拡充は、安全・安心で良質な医療提供、さらに社会・経済・生活の基盤維持のための指標として必要不可欠である。

COVID-19 感染者の増加に伴い、PCR 検査の実施件数を伸ばすため、公衆衛生目的に行われてきた行政検査は保険適用となった。しかしながら、ニーズに見合う PCR 検査の利用拡大が出来ない状態が続いた。PCR 検査が保険適用となったものの、薬事未承認の検査試薬・測定機器の導入にあたり、解決すべき様々な課題がある。その背景要因は、日本臨床検査医学会によるアンケート調査において、研究用の測定試薬の性能評価と精度確保、専門的知識と経験を有する要員の確保と検査室の能力の確保などの精度課題が明らかとなった。

流行初期に PCR 検査を院内検査で実施開始した施設の多くでは、国立感染症研究所が作成した「病原体検出マニュアル 2019-nCoV」に記載された方法（感染研法）を用いた。感染研法をはじめ薬事未承認の研究用試薬による検査室独自開発の検査

(LDT) の運用において、検査システムの性能評価は、臨床検査室の責任において、妥当性確認・検証を行う必要がある。偽陰性・偽陽性結果の防止、安定した検出限界等の性能確保には、検査室における相応の能力が必要である。検査室の能力の確保においては、専門的知識と経験を有する要員の確保が大きな鍵を握る。必要な検査要員の人材育成が乏しい中、如何に指導体制を整備するかが課題である。緊急的な対応として、精度管理に関する教育資料と研修、長期的には遺伝子関連検査の専門的人材の育成と資質維持・向上が必要である。

医療機関が自ら実施する遺伝子関連検査においては、検体検査の品質・精度確保に係る医療法等の一部改正とそれに伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（省令改正）（2018年12月1日施行）を遵守することが求められる。遺伝子関連・染色体検査を実施する場合の基準として、義務として求めるものには、精度の確保に係る責任者

の配置、標準作業書の作成、作業日誌・台帳の作成と保存、内部精度管理の実施と適切な研修がある。

COVID-19 患者における 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。偽陽性・偽陰性結果など分析的妥当性、検出限界・分析感度などの測定性能の違いによる施設間差については、検査拡充において対応すべき喫緊の課題である。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。検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正（2018 年 12 月施行）では、遺伝子関連検査の実施施設において、多数の施設間での検査結果を比較することによって、検査精度のモニタリングと是正を目的とする外部精度調査への参加に努めることとされている（努力義務）。厚生労働省令和 2 年度第二次補正予算では、PCR 検査体制の強化に関する予算立てがなされた。多様な PCR 検査法における性能（測定感度）の違いの実態の把握と改善を目的として、新型コロナウイルス感染症の PCR 検査等の外部精度管理調査事業が実施された（2020 年 10 月—2021 年 1 月）。事業の概要は、精度管理実態調査、外部精度管理調査および、これら調査結果に基づき留意点をまとめた精度管理マニュアル作成である。外部精度管理調査の施設成績評価に基づく是正、精度管理マニュアルに基づく研修を通して、各検査室の精度の向上が期待される。

タスクフォースにおいて、実態調査に基づく現状課題は、行政側、検査室側および企業側要因の 3 つのセクターに分けて整理された。PCR 検査がニーズに合った利用が出来ない状況において、その背景として、PCR 検査試薬・機器の海外調達依存による需給調整困難、薬事未承認の測定システムの精度を保証するための検査室能力の課題、PCR 検査の利用に関する司令塔機能など国家基盤の必要性が指摘された。長期的な国家戦略として、社会・経済・生活基盤を維持するため、COVID-19 との共生戦略および国家安全保障の観点で、COVID-19 流行の次なる波、さらには新たな病原体による感染症（新興感染症）のグローバル・パンデミックへの対応を機動的、戦略的に行えることが極めて重要である。タスクフォースでは、次なる波、新たな病原体によるグローバル・パンデミック感染症（新興感染症）への対応として、国に求める長期的な国家戦略を提言した。すなわち、①緊急時においても輸入に頼らない安定した機器・試薬供給のため国内医療産業基盤の整備、②薬事未承認の測定システムの精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保、③薬事未承認の測定システムを含めて、新規技術の評価に基づく迅速導入運用のしくみの構築、④国際標準に向けた遺伝子関連検査の精度保証・標準化のための国の機関設置（外部精度管理調査の実施、検査室成績モニタリングさらに成績に基づく教育を実施する恒常的な国家的な組織など）の提言がなされた。特に米国において、検査室成績モニタリングする CDC（米国標疾病管理予防センター）、標準化技術の研究を行う米国 NIST（米国標準技術研究所）、外部精度管理調査を実施する CAP（米国病理医協会）に相当する機関の設置が必要である

米国では、SARS-CoV-2 PCR 検査の FDA 未承認薬について、緊急使用許可権限 (EUA) において臨床検査室改善法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments: CLIA) 認証された臨床検査室にて使用することが許可されている。救急医療現場などで迅速・簡便な検査として用いられる POCT 用や大規模スクリーニングに利用されるプール検体にも緊急使用許可権限のしくみが適用されている。これらを我が国で用いる上での課題として、米国の緊急使用許可権限の前提となる CLIA 認証の基準となる臨床検査室の第三者認定の状況の違いがある。我が国では、臨床検査室の第三者認定は、欧米諸国と異なり義務化されておらず任意である検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正では、遺伝子関連検査を実施する臨床検査室の ISO 15189 等の第三者認定は環境・体制整備の状況を鑑みて義務化は見送られ、勧奨とされた。従来からの ISO 15189 施設認定プログラムは、保険適用 (薬事承認) の臨床検査を対象としてきた。薬事未承認薬を用いた遺伝子関連検査を対象とした ISO 15189 施設認定プログラムは 2020 年 3 月から本格審査が開始されたばかりである。

ゲノム医療実現推進のため、検体検査の品質・精度の確保に係る医療法等の改正が施行された。遺伝子関連検査における国際水準での精度保証には、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン (日本版ベストプラクティスガイドライン)」 (日本臨床検査標準協議会) の要求水準を目指すため、臨床検査室の第三者認定、外部精度管理調査や要員の教育・訓練など環境・体制整備が必要である。これらは、新型コロナウイルス感染症などグローバル・パンデミック等の緊急時対応のみならず、平時において病原体核酸検査、がん遺伝子検査や難病遺伝学的検査など遺伝子関連検査全体に共通の課題である。遺伝子関連検査の精度確保に必要な関連の国家機関の設置または機能構築において、国のリーダーシップのもと、国の総力を結集して関係団体が連携して取り組む必要がある。

E. 結論

COVID-19 グローバル・パンデミックにおいて、ニーズに見合う PCR 検査の利用拡大が出来ない状態が続いた。その背景要因は、日本臨床検査医学会によるアンケート調査において、研究用の測定試薬の性能評価と精度確保、専門的知識と経験を有する要員の確保と検査室の能力の確保などの精度課題が明らかとなった。日本医師会の COVID-19 有識者会議の PCR タスクフォース報告 (2020 年 5 月) で、3 つのセクター (行政側、検査室側、企業側要因) の分析と課題整理に基づく対策の提案を行った。国に求める長期的戦略として、①緊急時においても輸入に頼らない安定した機器・試薬供給のため国内医療産業基盤の整備、②薬事未承認の測定システムの精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保、③薬事未承認の測定システムを含めて、新規技術の評価に基づく迅速導入運用のしくみの構築、④国際標準に向けた遺伝子関連検査の精度保証・標準化のための国の機関設置、の提言がなされた。

以上のことから、次なる波、新たなパンデミックに対応するには、PCR 検査等の早期立ち上げと拡充が困難であった要因を解消する必要がある。これらは、新型コロナウイルス感染症パンデミックなど緊急時対応のみならず、平時において病原体核酸検査、がん遺伝子検査や難病遺伝学的検査など遺伝子関連検査全体に共通の課題である。緊急時対応可能な恒常的な国家的組織機能が必要であり、国のリーダーシップのもと、関係団体が連携して取り組む必要がある。