

臨床医の判断で SARS CoV-2 PCR 検査を施行した際の 陽性率およびリスク因子に関する検討

¹⁾埼玉医科大学病院 総合診療内科 ²⁾同 感染症科・感染制御科 ³⁾同 中央検査部
佐々木秀悟¹⁾ 酒井 純²⁾ 今井 一男²⁾ 折原 悠太³⁾
川村利江子³⁾ 樽本 憲人²⁾ 中谷 宣章¹⁾ 小林 威仁¹⁾
前崎 繁文²⁾ 中元 秀友¹⁾ 前田 卓哉³⁾

序 文

世界中で流行している新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2020年4月28日の時点で13,000人を超える患者が日本国内で確認されている¹⁾。現時点では COVID-19 の診断は患者の鼻咽頭などから採取した粘膜表皮および同部位拭い液検体を用い、病原体である SARS CoV-2 の遺伝子を核酸増幅検査 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR)により同定することで行っている²⁾。

これまで諸外国と比較して、日本国内では SARS CoV-2 RT-PCR 検査 (以降、PCR と表記)の件数が少ないことが指摘されている³⁾。これは1日あたりに PCR を施行出来る件数に限度があることを踏まえ、疑わしい症例に絞って PCR を実施してきたことが主な理由であると考えられる。しかし国内外のメディアで、日本国内で行われている PCR の件数が少ないことに対する批判が散見される^{4, 5)}。その内容は主に、PCR の件数が十分でないため、感染者数を正確に把握できていないのではないかというものである。加えて、臨床医が検査を必要と判断し、PCR の施行を依頼したにも関わらず、保健所の判断で実施出来ない事例についても取り上げられている⁶⁾。2020年4月現在、PCR は保険適応となり、民間の検査会社や大学病院などでも施行可能となっているが、保健所を介した行政機関による検査も多く施行されている。行政機関による検査の場合、医師が PCR 施行を依頼した際、保健所がその適応と有無を判断する形となるため、臨床医によって PCR を必要と判断された全症例で速やかに実施されていないのは事実である。

ただし PCR の適応を広げることが、必ずしも有効であるとは限らない。1つ目の理由は、検査前確率が低い場合、偽陽性や偽陰性の可能性が上昇するという

点である⁷⁾。2つ目の理由は、検査数が増加することで、より疑わしい症例の検査施行が遅れるという点である⁸⁾。加えて、これまで PCR 陽性例は全例入院が必要であり、軽症者全てに検査をすることによって軽症者で病棟が満床となってしまうと、重症者の受け入れが困難になる点も考慮すべき状況であった。現在はホテルでの経過観察や自宅待機などが選択可能となっており、この問題は改善されつつある。

我々の施設では、PCR を自施設内の検査室で施行することが可能であり、臨床医が必要であると判断した際には、原則的に PCR を行うことが可能である。国内の報告では、PCR の総数に対する陽性数の統計報告はあるものの、臨床医が必要と判断した症例で PCR を施行した場合の陽性率について検討したものはないと思われる¹⁾。したがって、臨床医の判断で PCR を施行することの妥当性は現時点で不明である。

今回我々は、自施設で施行した PCR の陽性率に注目し、臨床医の判断の妥当性および PCR が陽性となる患者のリスク因子について検討を行った。

対象と方法

2020年3月11日から2020年4月13日までの間に埼玉医科大学病院を受診した、もしくは入院中であつた患者で、同院内の中央検査部遺伝子検査室で PCR を施行した症例を評価の対象とした。

1) RT-PCR 検査

臨床医が PCR を必要と判断した症例から鼻咽頭スワブにより採取した粘膜表皮および同部位拭い液検体を用い、QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen 社)を使用して RNA を抽出した。RT-PCR は国立感染症研究所から発行されるガイドラインにしたがって

実施し、N2 遺伝子を標的とした RT-qPCR 法 (TaqMan 法)により遺伝子を検出した⁹⁾。

2) 診療録を用いた調査

対象症例の年齢、性別、入院/外来、受診科、発症から 14 日以内の濃厚接触歴もしくは海外渡航歴の有無、PCR 施行時の自覚症状、画像検査所見について診療録を用いて調査した。PCR を複数回施行された症例については、初回検査時を評価の対象とした。濃厚接触歴の定義は、保健所で COVID-19 患者と濃厚接触があると判断された、もしくは当院における発熱患者スクリーニングで濃厚接触に該当することとした。

自覚症状は発熱、呼吸器または上気道症状の有無について確認した。発熱の定義は PCR 施行日の体温が 37.5℃以上または診療録に発熱を認めたという記載があることとした。呼吸器または上気道症状の定義は、診療録で咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難感 (または呼吸苦)、咽頭痛、嗅覚異常 (もしくはそれに伴う味覚障害)、鼻汁の増加、喀痰の増加のいずれかを認める記載があること、または経皮的動脈血酸素飽和度<92%を満たす低酸素血症があることとした。画像検査所見については、胸部単純レントゲンおよび胸部単純 CT 画像の異常の有無について評価した。画像所見の異常の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する胸部 CT 検査の指針(Ver.1.0)¹⁰⁾および新妻らによる新型コロナウイルス肺炎の症例報告を参考とし、臨床医が異常と判断したこととした^{10,11)}。名義変数に関する解析は Fisher の正確検定を用い、連続変数に関する解析は Mann-Whitney U 検定を用いた。p 値<0.05 を有意水準として採用した。統計学的処理は、EZR on R commander ver. 1.35 を使用した¹²⁾。

今回の研究は、埼玉医科大学病院 IRB の承認を得た上で行った(承認番号 19136)

結 果

対象患者の背景・臨床所見および単変量解析の結果を Table 1 に示した。対象となった患者は 188 人 (男性 100 人、女性 88 人)であり、年齢の中央値は 44.5±24.2 歳 (0 歳~93 歳)であった。入院中に検査を受けた患者は 37 人、外来で検査を受けた患者は 151 人であり、それぞれ 19.7%、80.3%であった。受

診科は感染症科・感染制御科 (以降、感染症科と表記)が 81 人、それ以外の科が 107 人であり、内訳は総合診療内科 27 人、呼吸器内科 14 人、救急外来 10 人、リウマチ膠原病内科 9 人、小児科 9 人、腎臓内科 8 人、消化器内科 7 人、血液内科 5 人、内分泌糖尿病内科 5 人、神経内科 4 人、一般消化器外科 4 人、整形外科 2 人、精神科 1 人、産婦人科 1 人、耳鼻咽喉科 1 人であった。濃厚接触歴のある患者は 28/188 人 (14.9%)、海外渡航歴のある患者は 10/188 人 (5.3%)であった。これらの患者は重複がなく、31/38 人 (81.6%)が感染症科を受診していた。発熱を認めた患者は 128/188 人 (68.1%)、呼吸器または上気道症状を認めた患者は 114/188 人 (60.6%)であった。画像検査所見では、胸部単純レントゲンで異常を認めた患者は 71/125 人、胸部 CT で異常を認めた患者は 81/109 人であり、画像検査を受けた患者中の割合はそれぞれ 56.8%、74.3%であった。

次に、陽性症例の一覧を Table 2 に示した。PCR が陽性となった患者は 21 人であり、対象全体での陽性率は 11.2%であった。受診科は感染症科が 20 人、救急が 1 人であり、全て外来で検査が施行されていた。感染症科を受診した患者の陽性率は 24.7% (20/81 人)であったのに対し、感染症科以外の診療科を受診した患者の陽性率は 0.9% (1/107 人)であった。発熱は 18/21 人 (85.7%)で認められ、呼吸器または上気道症状は 20/21 人 (95.2%)で認められた。胸部単純レントゲンは 8/14 人、胸部 CT は 10/13 人で異常を認め、画像検査を受けた患者中の割合はそれぞれ 57.1%、76.9%であった。濃厚接触歴があった患者は 11/21 人 (52.4%)、海外渡航歴があった患者は 4/21 人 (19.0%)であった。濃厚接触歴および海外渡航歴のない陽性患者 6 人では、全例で発熱およびいずれかの呼吸器または上気道症状を認めた。このうちの 5 人で胸部単純レントゲンもしくは胸部 CT の少なくともいずれかが施行され、全員で異常を認めた。残りの 1 人は画像検査を施行されなかった。単変量解析では、海外渡航歴の有無、濃厚接触歴の有無、受診科が感染症科であるか否か、入院/外来の差、呼吸器または上気道症状の有無で p 値<0.05 であった。

Table 1. SARS CoV-2 RT-PCR を施行された患者の背景、臨床所見の比較

	全体 (n, %)	RT-PCR		p 値
		陽性 (n, %)	陰性 (n, %)	
RT-PCR	188	21 (11.2)	167 (88.8)	
性別: 男性	100/188 (53.2)	15/21 (71.4)	85 / 167 (50.9)	0.104
年齢: 中央値(歳)	44.5 (0-93)	30 (15-67)	45 (0-93)	0.071
濃厚接触歴	28/188 (14.9)	11/21 (52.4)	17/167 (10.2)	<0.001
海外渡航歴	10/188 (5.3)	4/21 (19.0)	6/167 (3.6)	0.016
受診科: 感染症科	81/188 (43.1)	20/21 (95.2)	61/167 (36.5)	<0.001
入院/外来: 外来	151/188 (80.3)	21/21 (100)	130/167 (77.8)	0.016
発熱	124/188 (66.0)	18/21 (85.7)	106/167 (63.5)	0.051
呼吸器症状もしくは上気道症状	114/188 (60.6)	20/21 (95.2)	94/167 (56.3)	<0.001
胸部単純レントゲン異常	71/125 (56.8)	8/14 (57.1)	63/111 (56.8)	1
胸部 CT 異常	81/109 (74.3)	10/13 (76.9)	71/96 (74.0)	1

Table 2. SARS CoV-2 RT-PCR 陽性症例の一覧

症例	性別	年代	受診科	入院/外来	濃厚接触	海外渡航	発熱	症状 ¹⁾	XP 異常 ²⁾	CT 異常 ³⁾
1	男性	60代	感染症科	外来	-	+	+	+	+	+
2	男性	30代	感染症科	外来	+	-	+	+	-	+
3	女性	60代	感染症科	外来	-	+	+	+	+	+
4	男性	50代	感染症科	外来	+	-	+	+	+	+
5	男性	20代	感染症科	外来	-	+	+	+	-	-
6	男性	60代	感染症科	外来	-	-	+	+	+	+
7	男性	20代	感染症科	外来	-	+	+	+	-	-
8	男性	20代	感染症科	外来	-	-	+	+	未施行	未施行
9	男性	30代	感染症科	外来	-	-	+	+	-	+
10	女性	30代	感染症科	外来	+	-	-	+	-	-
11	男性	20代	感染症科	外来	-	-	+	+	+	+
12	男性	50代	救急科	外来	-	-	+	+	+	+
13	男性	20代	感染症科	外来	+	-	+	+	未施行	未施行
14	女性	40代	感染症科	外来	+	-	-	-	未施行	未施行
15	男性	40代	感染症科	外来	+	-	+	+	未施行	未施行
16	女性	10代	感染症科	外来	+	-	-	+	未施行	未施行
17	男性	50代	感染症科	外来	+	-	+	+	未施行	未施行
18	男性	20代	感染症科	外来	+	-	+	+	-	+
19	女性	50代	感染症科	外来	+	-	+	+	+	+
20	女性	20代	感染症科	外来	+	-	+	+	未施行	未施行
21	男性	40代	感染症科	外来	-	-	+	+	未施行	未施行

¹⁾ 呼吸器または上気道症状、²⁾ 胸部レントゲン異常、³⁾ 胸部 CT 異常

考 察

今回の研究では、感染症科以外を受診して PCR を施行された 107 症例のうち、陽性だったのは 1 例のみであり、陽性率は 0.9% と低かった。このことから、感染症が専門ではない臨床医の判断で PCR を施行しても、検査前確率が低く、臨床現場において必ずしも有用ではない可能性が示唆された。ただし、濃厚接触歴や海外渡航歴があるような検査前確率が高い患者は感染症科を受診する傾向があるため、臨床医の感染性疾患に対する診断力というよりも、受診患者全体の

有病率が受診した診療科ごとの陽性率の差に影響していた可能性はある。しかしながら、感染症科以外の診療科では、入院予定である患者に対して COVID-19 の除外目的で PCR を行う、というような症例も認められた。PCR が陰性でも COVID-19 の否定は出来ないということ、各臨床医が認識出来ているかは再度確認する必要がある。

また当院は COVID-19 の患者の入院診療や発熱患者の外来診療を行っているため、入院患者が病院内で SARS CoV-2 に曝露されるリスクが全くないとは

言えないが、入院中の患者に対して施行した PCR は全て陰性であった。この結果から、少なくとも現時点ではクラスター感染が発生していない医療機関において、入院中の患者の発熱の原因が COVID-19 である可能性は低いことが示唆される。したがって、熱源精査目的で入院患者に PCR を行う必要性は乏しいと考えられる。

濃厚接触歴もしくは海外渡航歴があった患者のうち 15/38 人 (39.5%) が PCR 陽性であり、これらの病歴がある患者は検査前確率が高いことが示唆された。逆に病歴がない陽性患者は 6/150 人 (4.0%) であり、検査前確率は相対的に低いと考えられた。病歴がない陽性患者 6 人においては、全員で発熱および少なくとも 1 つ以上の呼吸器または上気道症状が認められ、その中で画像検査を施行された 5 人は、いずれも画像所見の異常を認めた。したがって、濃厚接触歴や海外渡航歴がない症例においては、発熱を含めた自覚症状の有無を確認し、場合によっては画像検査も施行した上で PCR の適応を総合的に判断することが必要と考えられる。今回の研究では、陽性者と陰性者で画像検査の異常所見の頻度に差は認められなかったため、単独では診断に寄与しない可能性が示唆される。しかし、今後さらに COVID-19 による肺炎に関する情報が蓄積されていくことにより、より特異的とされる所見が確立されていく可能性があるため、改めて検討が必要である。

今回の研究における問題点はいくつかある。まず PCR は感度が 7 割程度とされており、PCR 陰性の患者の中にも COVID-19 の患者がいた可能性があるため、PCR 陰性=感染していない、とは断定できない点である¹³⁾。しかし、現時点では抗原検査、抗体検査ともにまだ臨床試験の段階であり、早期の診断において PCR よりも優れた検査は確立しておらず、これ以上正確な診断は困難と考えられる。次に挙げるのは、呼吸器または上気道症状を分類せずに扱っている点である。この理由は、外来の診療録では症状について詳細に記載されていないこともあり、個々の症状の有無の評価が難しかったためである。しかし COVID-19 ではそれぞれの自覚症状の頻度にはばらつきがあるため、より詳細な症状の評価は必要と考えられる¹⁴⁾。さらに、今回の研究結果を臨床に適応可能かどうかの

妥当性は、それぞれの時点、地域における有病率に影響を受ける点も念頭に置くべきである。当院は埼玉県の中西部に位置しており、国内で最も患者数の多い東京都心部からはやや離れた地域にあるため、有病率が相対的に低かった可能性はある。しかし都心部への通勤圏であり、当院の医療圏内で生活しており、通勤や通学で都内へ赴く機会のある人は少なくない。そのような人々が対象であっても、濃厚接触歴や海外渡航歴がなければ、臨床医によって PCR が必要と判断されるような症例でも陽性率は低いことは今回の研究結果で明らかとなったことは特筆すべき点である。加えて、今回の研究では「3 つの密」と呼ばれる「密閉」「密集」「密接」を伴う場所への訪問歴や、東京都心部などの有病率が高いと考えられる地域への移動歴などは評価項目としていなかった。これらの病歴の確認も検査前確率の評価に有用と考えられるため、今後の病歴聴取の際には留意すべきと考えられる。

今回、臨床医が必要と判断した症例においても、リスクが少ない症例では PCR の陽性率は低いことが示唆された。ただし、今後はより詳細な研究や、有病率の変化に応じて適宜妥当性を見直しを行うことも必要であると考えられる。

文 献

- 1) 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 4 月 28 日版）」 2020 年 4 月 28 日更新（最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日）
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11096.html
- 2) Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 140-146.
- 3) worldometer “COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC” 2020 年 4 月 28 日更新（最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日）
<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>

4) 日本経済新聞 電子版 「コロナ検査、世界に後れ 1日 2000 件弱で独の 17 分の 1」 2020 年 4 月 2 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日)

<https://www.nikkei.com/article/DGXMZO57517460R00C20A4MM8000/>

5) Motoko Rich and Hisako Ueno “Japan’s virus success has puzzled the world. Is its luck running out?” The New York Times. 2020 年 4 月 16 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日)

<https://www.nytimes.com/2020/03/26/world/asia/japan-coronavirus.html>

6) 遠藤 蒼 「日本における PCR 検査の拒否状況」Yahoo! Japan ニュース 2020 年 4 月 9 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日)

<https://news.yahoo.co.jp/byline/endohomare/20200409-00172312/>

7) Isao Kamae “A Coronavirus Pandemic Alert: Massive Testing for COVID-19 in a Large Population Entails Extensive Errors” The Canon Institute for Global Health. 2020 年 4 月 2 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日) [https://www.canon-](https://www.canon-igs.org/en/column/macroeconomics/20200402_6324.html)

[igs.org/en/column/macroeconomics/20200402_6324.html](https://www.canon-igs.org/en/column/macroeconomics/20200402_6324.html)

8) NHK ニュース 「PCR 検査 必要と判断しても実施まで「5 日程度かかる」」 2020 年 4 月 17 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 28 日)

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20200417/k10012393541000.html>

9) 国立感染症研究所 病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver 2.9 <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/2019-nCoV20200319.pdf>

10) 日本医学放射線学会、日本環境感染学会、日本感染症学会 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する胸部 CT 検査の指針 (Ver.1.0)」 2020 年 4 月 23 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 29 日)

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_ctkensa_0423.pdf?fbclid=IwAR1mIyWVM2z6_q_H0cG65BBFGDowN895xFtu_ucE8eNwPVkxCJI9IWNuktU

11) 新妻 一直、鈴木 明子、斎藤美和子 「無症状にて発症していた新型コロナウイルス(COVID-19)肺炎の 2 例 — 器質化肺炎パターンを呈し重症化した 1 例を含めて—

日本感染症学会 新型コロナウイルス感染症 2020 年 3 月 30 日更新 (最終閲覧日 2020 年 4 月 29 日)

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_3.pdf

12) Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 452–458.

13) Fang Y, Zhang H, Xie J *et al.* Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology 2020.

14) Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506. Y Kanda. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 452–458.