

新型コロナウイルス感染症対策本部 外国人観光客コロナ対策PT

令和2年11月6日(金)

於 自由民主党本部7階 704号室

「国内PCR等検査の精度管理と 国際的な現状と方向性について」

日本臨床検査医学会 遺伝子担当理事

日本医師会のCOVID-19有識者会議

COVID-19感染対策におけるPCR検査タスクフォース班長

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)

遺伝子関連検査標準化専門委員会委員長

ISO/TC212国内検討委員会委員長

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

宮地 勇人

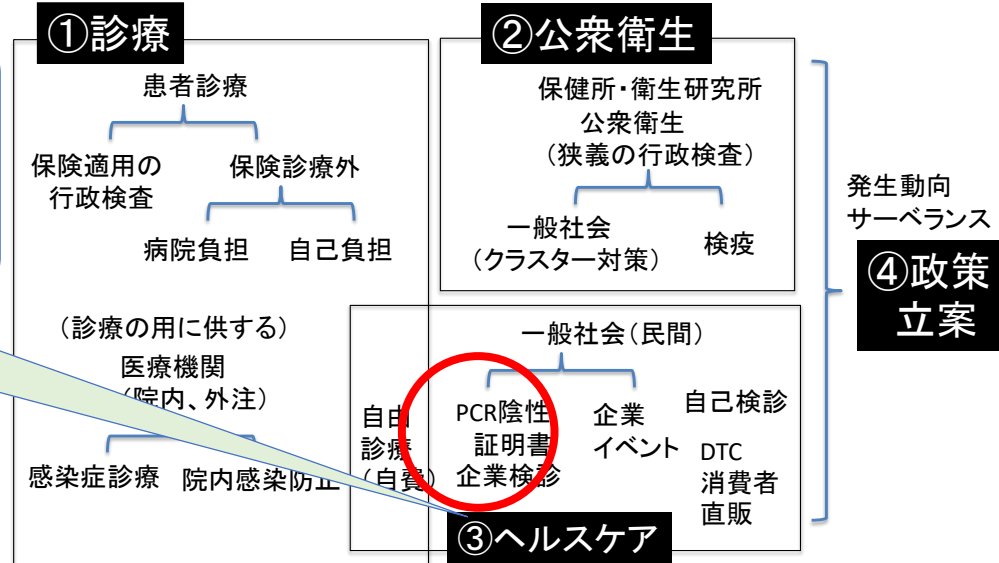
PCR検査タスクフォース中間報告書 解説版

「PCR 検査の利用の手引き(7月21日)(抜粋)」

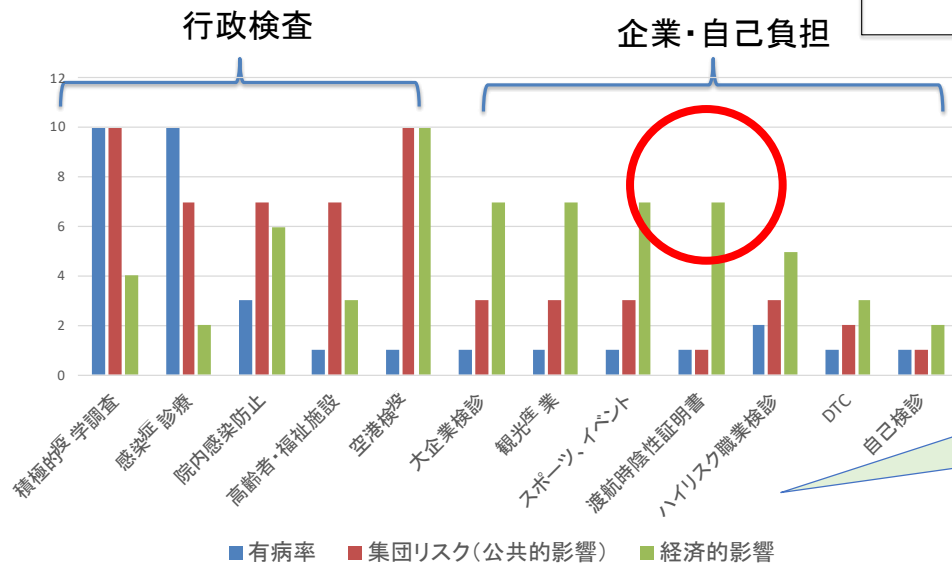


命題：6月以降の感染拡大への対策は？

感染制御とともに、社会・経済活動を継続するには、ヘルスケアの枠組みで利用促進



公共的、経済的影響と有病率



感染拡大のリスク管理の観点から、事前確率によらず、継続的な精度の確保と維持のもと、PCR利用拡大

検査結果の信頼性の重要性：内村航平「偽陽性」

■陽性判明後の対処方法は？



常に用心を怠らなかった。発熱なし。

PCR検査陽性



日本チーム：10月29日夕方 内村選手の個室隔離
 →他の選手も個室隔離
 →翌30日、体操練習場の封鎖、日本チーム練習とりやめ
 全選手の臨時的PCR検査→陰性

■再検査の結果と対応は？

- 1：都内病院＝民間検査会社への外部委託
- 2：東京国立大学病院
- 3：大阪公立大学病院



結果すべて陰性



大会医師団『偽陽性』との最終結論
 所轄の保健所に陽性届け出の取り下げ



11月8日の国際大会（東京・国立代々木競技場）
 の実施の決定

PCR検査、38件誤って「陽性」 横
 浜の民間検査会社

朝日新聞デジタル 2020年5月1日 13時17分

医療機関や自治体から依頼を受けて新型コロナウイルスのPCR検査を実施した民間検査会社「保健科学研究所」（本社・横浜市）が陰性を陽性と誤って判定した事例が38件あったことが分かった。横浜市が4月30日に立ち入り検査し、1日発表した。

第13回新型コロナウイルス感染症対策分科会提言(令和2年10月29日)

感染症対策と社会経済活動の両立に向けた考え方の整理

参考

5

②bについてのポイントの要旨

感染リスク及び検査前確率が低い②bに幅広く検査を行うことについては、以下の論点があることに留意が必要。

- (1) 検査時は陰性でもその後は陽性になる可能性もあり、絶対の安心にはつながらないこと
- (2) 一定数の偽陽性・偽陰性が存在すること
- (3) 広範な地域において一斉かつ頻回に検査を行うことは実務的に極めて困難であり、検査の負荷が増大すること
- (4) 検査の実施に伴い医療機関及び保健所の負荷が増大すること
- (5) 国際的にも、広範な地域において無症状の人に対して広範な検査を行うことで、感染制御に成功したエビデンスはないこと

このため、広く一般に推奨されるわけではないが、社会経済活動の観点から個別の事情などに応じて検査を受ける際は、検査の内容やその際の留意事項などを理解した上で受けることが重要。

7

② b 無症状者 感染リスク及び検査前確率が低い場合

検査実施のデメリットと考えられている点(つづき)

- 偽陽性の問題
 - 検査では一定数の偽陽性(感染していないが陽性と判定されること)がありうる。検査前確率が低くなるほど、偽陽性が出やすくなる。
- 偽陽性者の不利益:
 - 本来は不要な措置入院等を行うこととなる。
 - 真の陽性者と共に隔離されるため、不必要な感染をする可能性がある。
 - 退院後に自分が既感染者として免疫を獲得したと誤解する可能性がある。
- 偽陽性者がいても再度検査を行えば良い、という意見があるが、再度検査を実施しても偽陽性者を見分けることはできない。

6

② b 無症状者 感染リスク及び検査前確率が低い場合

検査実施のメリットと考えられている点

- 感染していることを自覚していなかった感染者を明らかにし、適切な感染防止策を講じることにより、2次感染を防止する。
- 健康状態を正しく知りたいという希望に応える。
- 不安を持つ受検者に「安心感」を与える: 陰性であった場合、その時点でウイルスに感染している可能性が低いことを示す。
- 海外渡航、興行などにおいて受検者がその時点では陰性であるという検査結果を提示することにより、社会経済活動に資すると期待できる。

検査実施のデメリットと考えられている点

- 感染リスク及び検査前確率が低い無症状者から感染者を発見する可能性は極めて低い。膨大な検査を実施しても陽性者は僅かである。従って感染拡大防止に対する効果も低い。

発症前に自ら自覚するだけでも実効再生産数を約30%低下させるのに対し、人口の5%に毎週検査を行い1感染者を隔離したとしても、実効再生産数を7%低下させるに過ぎないという報告がある。(Kucharski AJ et al. Lancet Inf. Dis. 2020)

医療従事者の帰国後の検査の機会が多い集団に週1度検査を行った場合は、当該集団からの感染を25~33%減らす。一般の集団に広く検査を実施した場合は、接触者調査とそれに基づく隔離以上に感染を減らす可能性は低いという報告がある。(Glassy N et al. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, 2020)

- 検査は万能ではなく、以下の様な偽陽性・偽陰性のような問題がある。

8

② b 無症状者 感染リスク及び検査前確率が低い場合

検査実施のデメリットと考えられている点(つづき)

- 偽陰性の問題
 - 検査結果が陰性でも感染していないとは限らない。一定数の偽陰性(感染しているが陰性と判定されること)がありうる。
※一般的にPCR検査の感度は70%程度とされている。検体採取時期によってはさらに感度は低くなる。
 - 偽陰性者が無自覚に感染を広げるリスクを考慮する必要。
 - 検査で陰性であっても、その後感染する機会があれば、繰り返し検査を行う必要がある。
 - 検査結果を「陰性パスポート」として活用するには頻回な検査が必要
- 検査に係るコスト(人材、物資、資金)がある。検査対象者の数が膨大である。
 - 検査を実施するコストのみならず、偽陽性を含む陽性者に対する保健所、医療機関のコストも考慮。

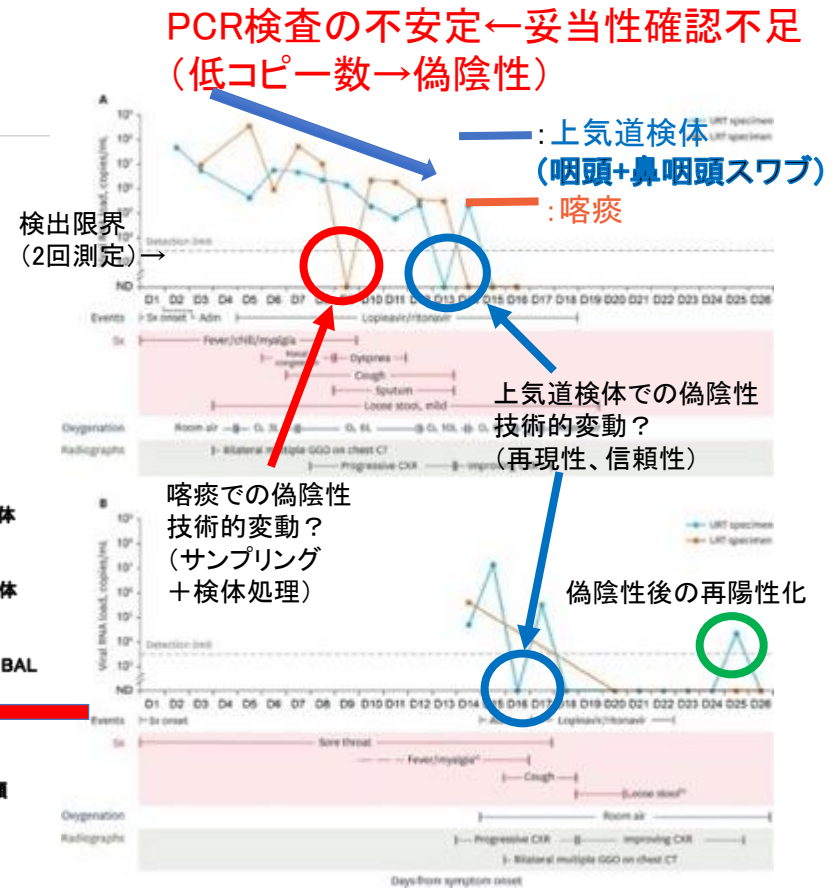
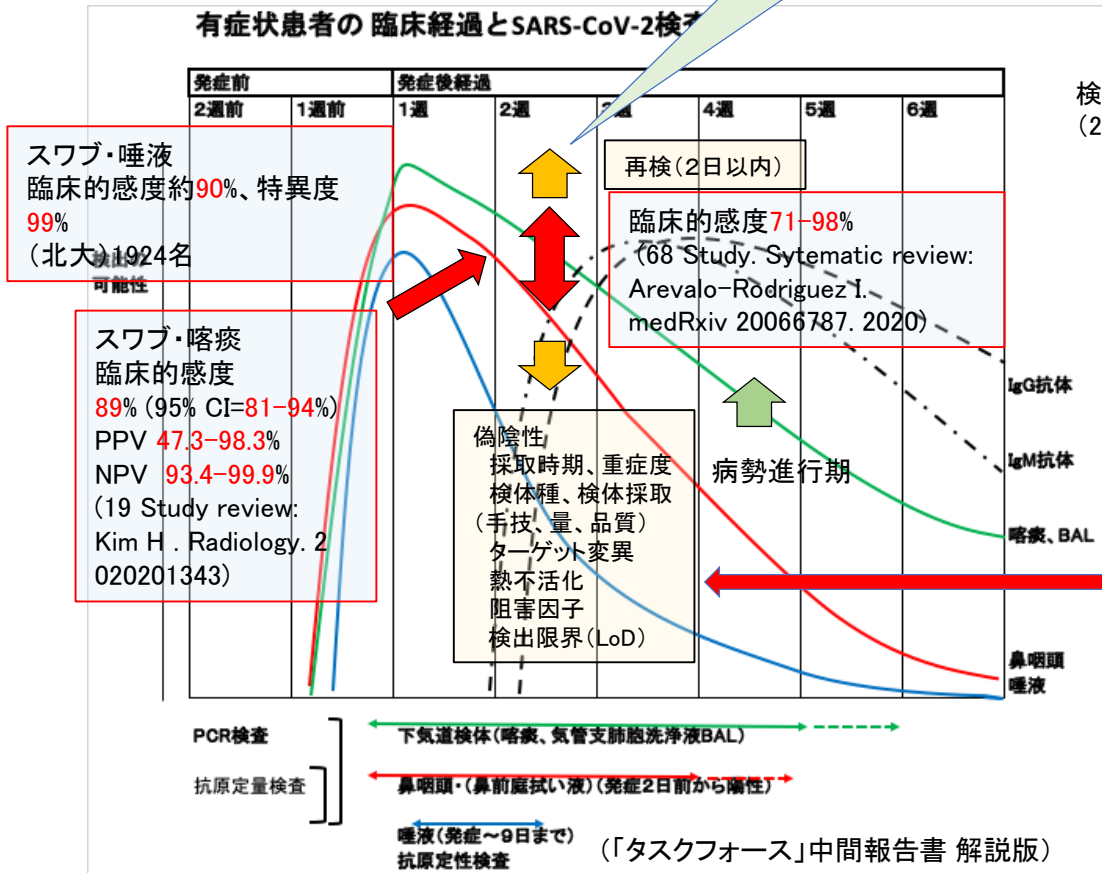
例えば新宿区で全員を対象とすれば、約35万人、5日間で行うならば1日7万件の検査が、東京都で全員を対象とすれば、約1,400万人、5日間で行うならば1日280万件の検査が必要



測定性能(臨床的感度・特異度) : 方法、検体種・時期で異なる

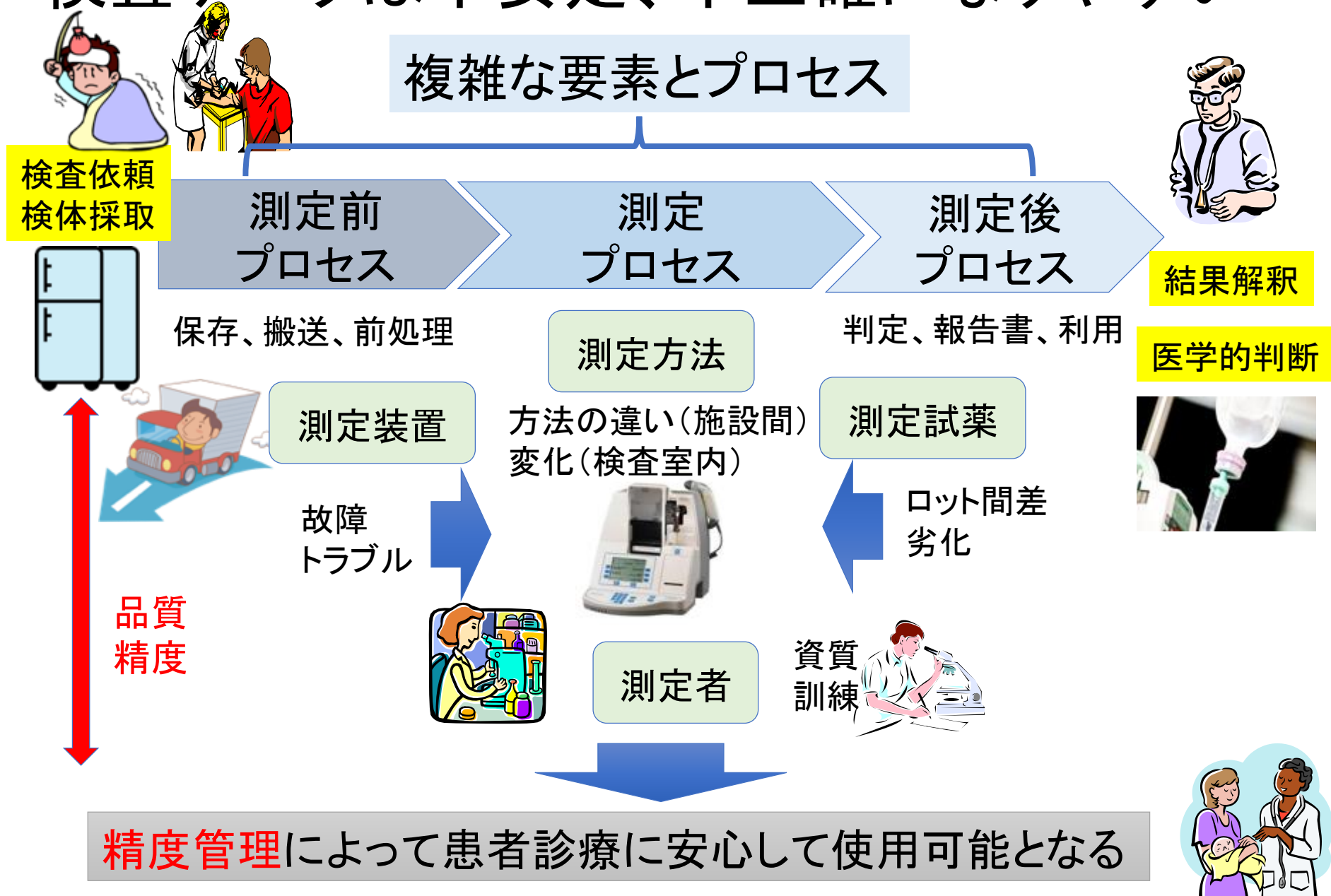


全米テニスの成功



• J Korean Med Sci. 2019;35(7):e86.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e86>

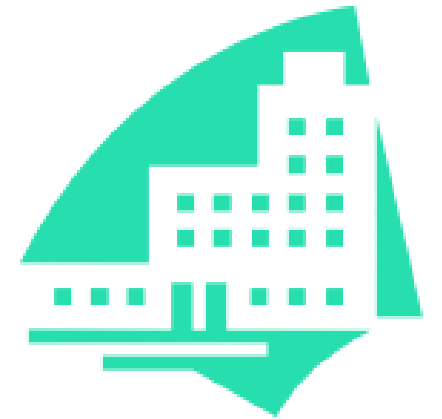
検査データは不安定、不正確になりやすい



検査データは不安定、不正確になりやすい

参考

- 複雑な要素とプロセス
- 3つのプロセス: 測定前～測定～測定プロセス
- 測定方法の違い(施設によって)
- 測定方法の変化(検査室内)
- 測定試薬や精度管理物質のロット間差、劣化
- 測定装置の故障、トラブル
- 測定者の資質 など



精度管理によって患者診療に安心して使用可能となる



検査データの信頼性に影響する要因

精密度 (ばらつきの小さい度合い)

正確度 (偏りの小さい度合い)



検査室内要因

影響
要因

検査室外要因

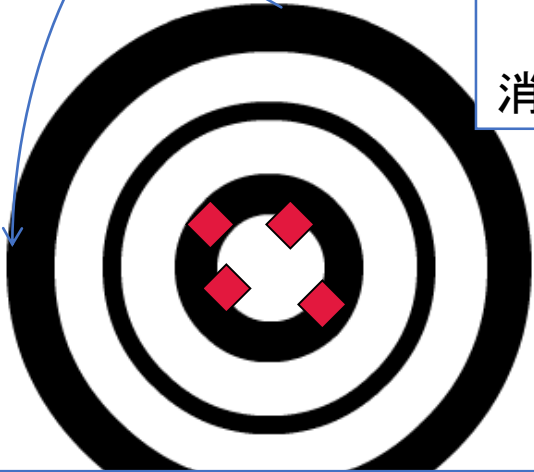


測定実施方法の変化
性能 (試薬調整, 保存, 人員訓練,
メンテナンス, トラブル対応など)

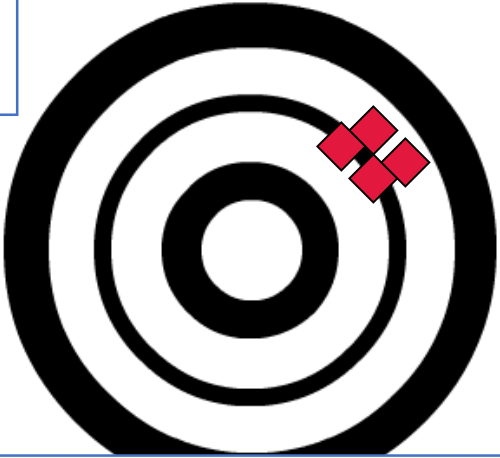
測定方法の選択
(機器, 試薬の種類)

測定実施 (測定条件の選択, 試薬調製, 温度, 時間)

試薬, キャリブレーションの
ロット間差と安定性
消耗品の種類, 安定性



ばらつきがある: 精密度が不良



外れている (偏り): 正確度が不良

臨床検査データの精度管理 (品質管理)



臨床検査データの
精度管理

内部精度管理

検査室**内**部の活動

外部精度管理調査

外の施設(検査室)との比較

目的:どの医療機関を受診しても信頼性ある検査データの提供



検査導入時の評価と精度管理

妥当性確認と検証

- 特異性(選択性)
- 真度(正確さ)
- 精度
- 検出限界
- 定量限界
- 直線性
- 範囲
- 頑健性
- トレーサビリティ
- 不確かさ



内部精度管理

- 安定した精度管理物質は？
- 検出限界付近の管理範囲は？



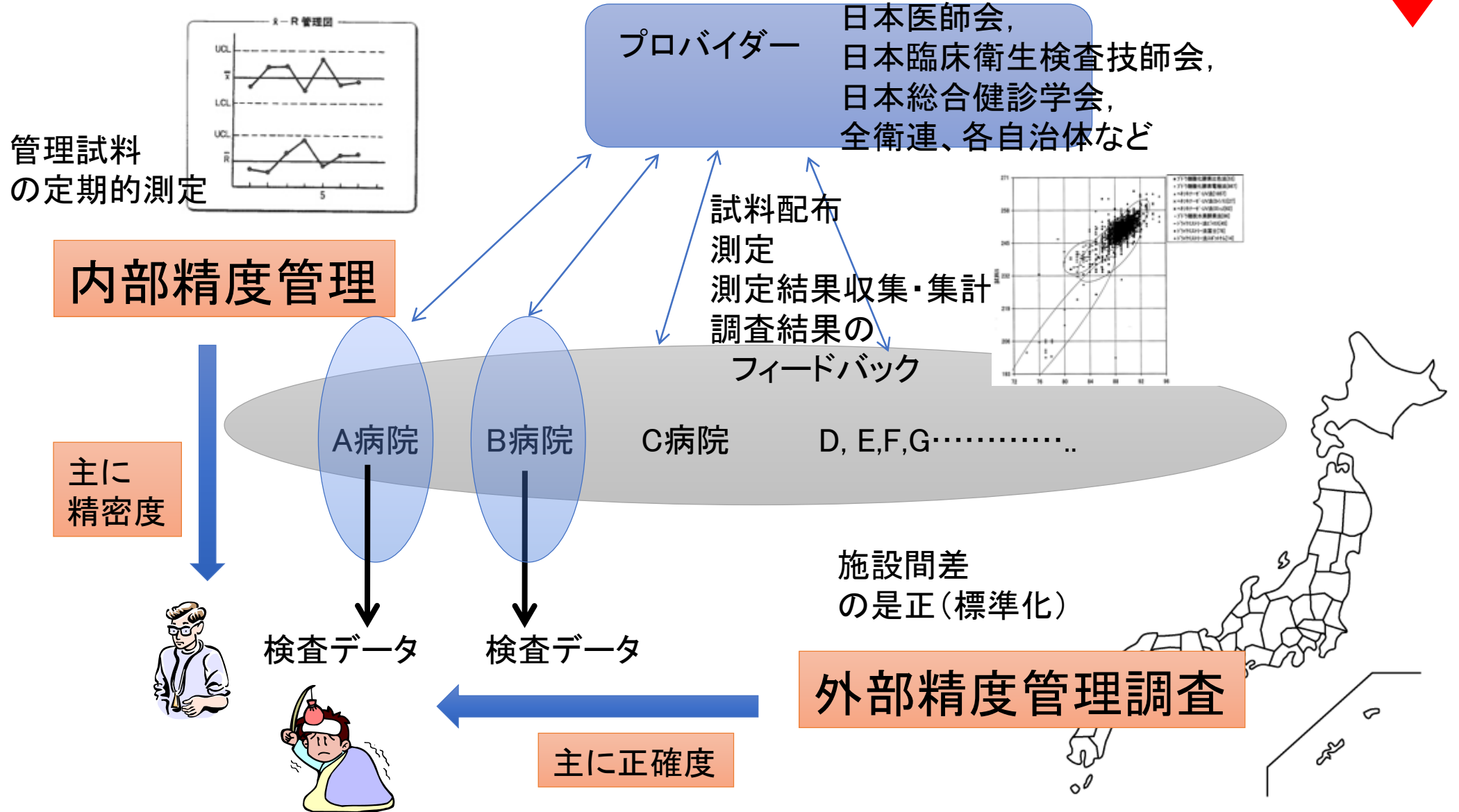
外部部精度管理
(施設間差の是正)



標準化

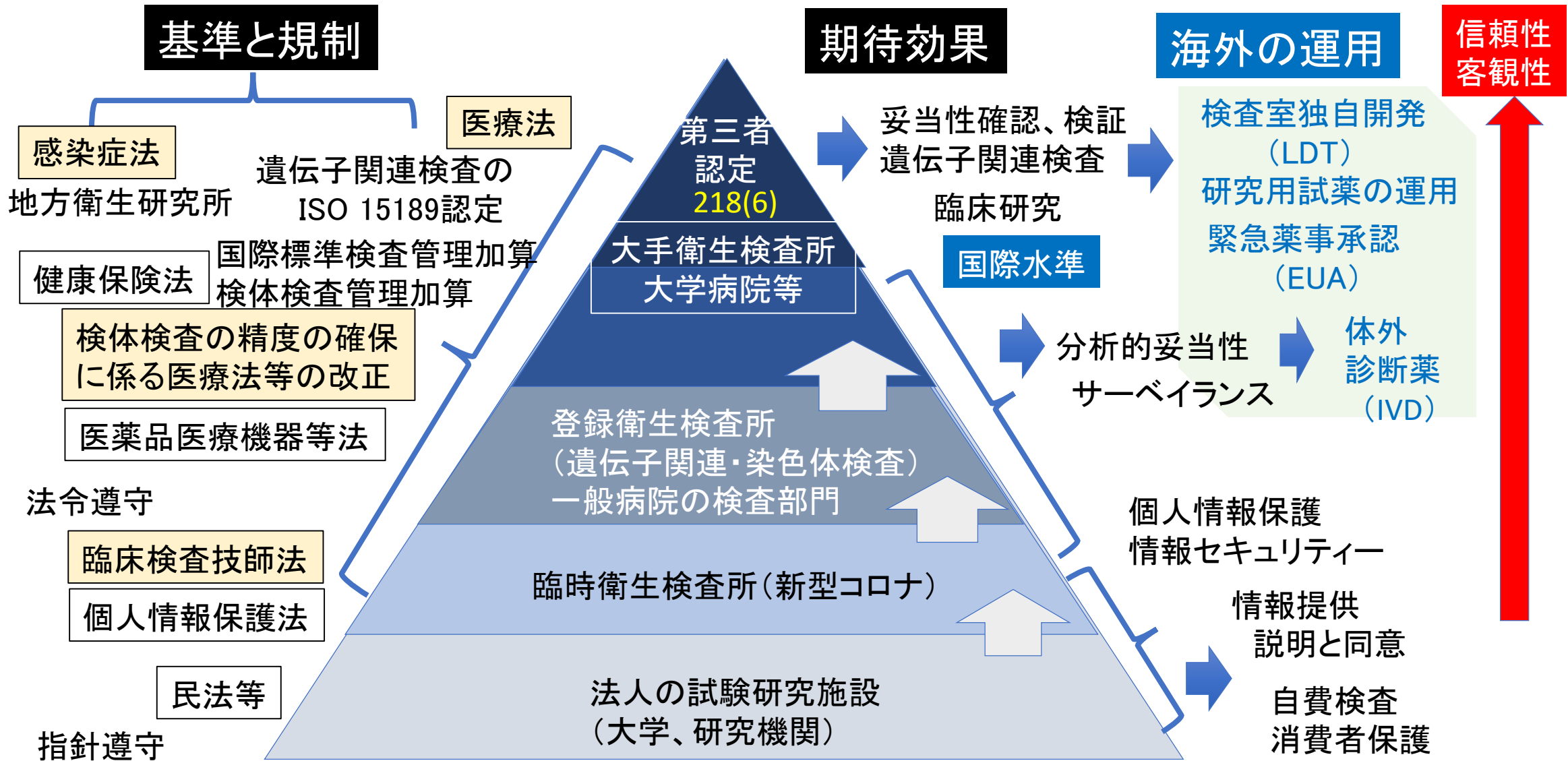


内部精度管理と外部精度管理調査の方法



新型コロナウイルス核酸検査の 精度確保に係る基準と規制

参考



遺伝子関連・染色体検査を行う場合の基準(まとめ)

遺伝子関連・染色体検査に係る

基準		規制
責任者の設置	精度の確保に係る責任者の配置 相応の経験と資質	義務
内部精度管理の実施		義務
適切な研修の実施		義務
外部精度管理調査の受検	代替法→クロスチェック	努力義務
第三者認定		勸奨

精度確保活動に基づく結果報告

モデル
ケース

「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」中間報告書 解説版

PCR検査の性能(感度80%、特異度99.99%)
有病率が比較的高い(10%)場合(例)

		感染 (人)	非感染 (人)	計	
P C R	陽性	800	1	801	陽性予測値 99.9%
	陰性	200	8999	9199	陰性予測値 97.8%
		1000	9000	10000	

有病率が低い(0.5%)場合(例)

		感染 (人)	非感染 (人)	計 (人)	
P C R	陽性	40	1	41	陽性予測値 97.6%
	陰性	10	9949	9959	陰性予測値 99.9%
		50	9950	10000	

(空港検疫6/14現在の陽性率0.43%, 249/58,392人)

リアル
ケース

輸血製剤スクリーニング検査108,291件
(Gale SA, TRANSFUSION 2018; 58: 649)

(T大学)

PCR検査の性能(感度92.3%、特異度100.0%)
PCR/ライトサイクラー(617件)

		感染 (人)	非感染 (人)	計 (人)	
P C R	陽性	12 (1)	0 (3)	12	陽性予測値 100.0%
	陰性	1	604	605	陰性予測値 99.80
		13	604	617	

LAMP検査の性能(感度100%、特異度99.0%)
カラム抽出→簡易抽出/LAMP(106件)

		感染 (人)	非感染 (人)	計 (人)	
P C R	陽性	1	1	2	陽性予測値 50.0%
	陰性	0	104	104	陰性予測値 100.0%
		1	105	106	

日常検査
(専従2名)
判定保留4件
↓
再検査 陽性1件
陰性3件

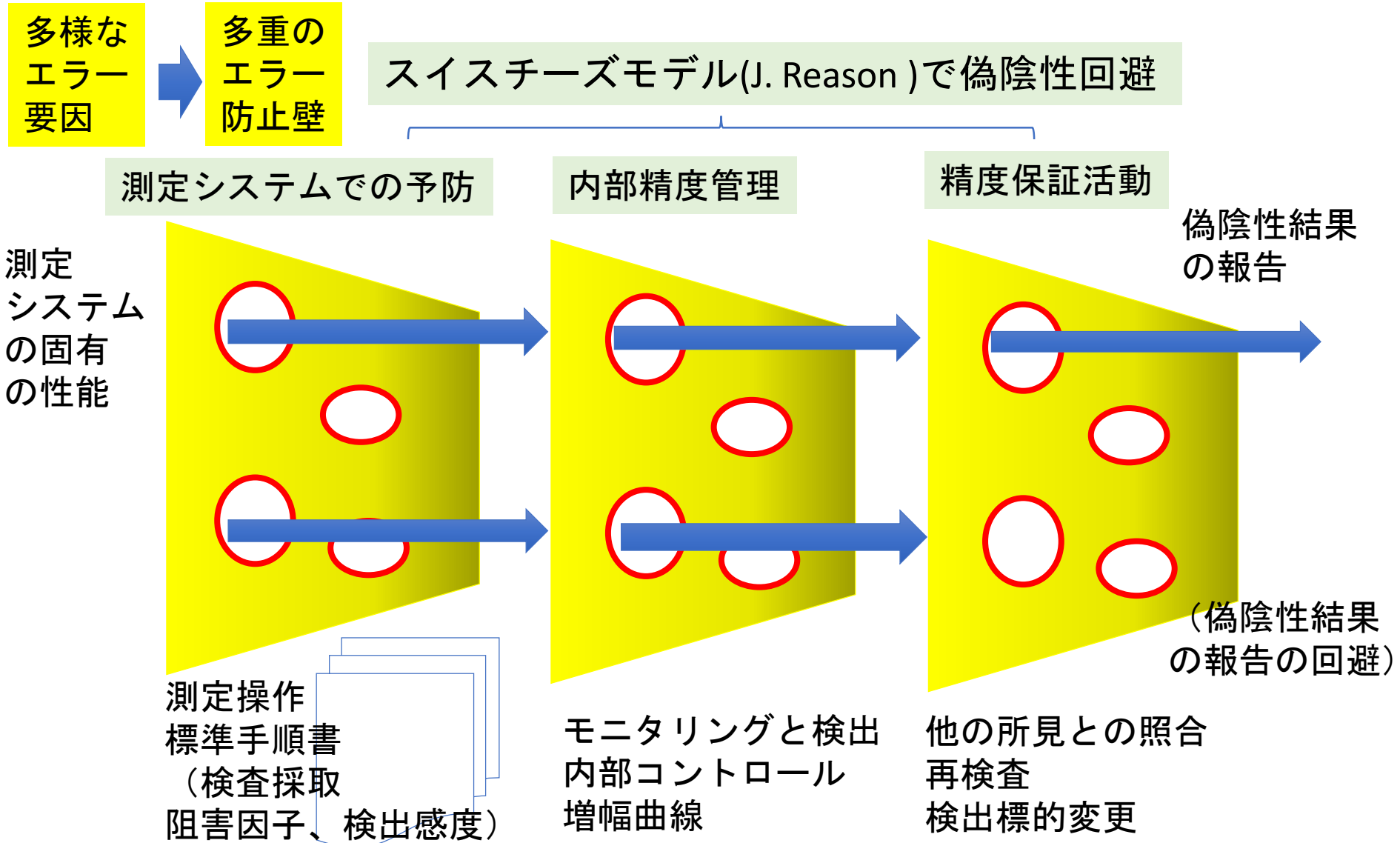


偽陽性要因
休日緊急(5名)
↓9月
24時間緊急
(21名体制)

改善
教育・訓練
標準手順書
見直し

内部精度管理、精度保証活動による 偽陰性結果報告の防止

参考

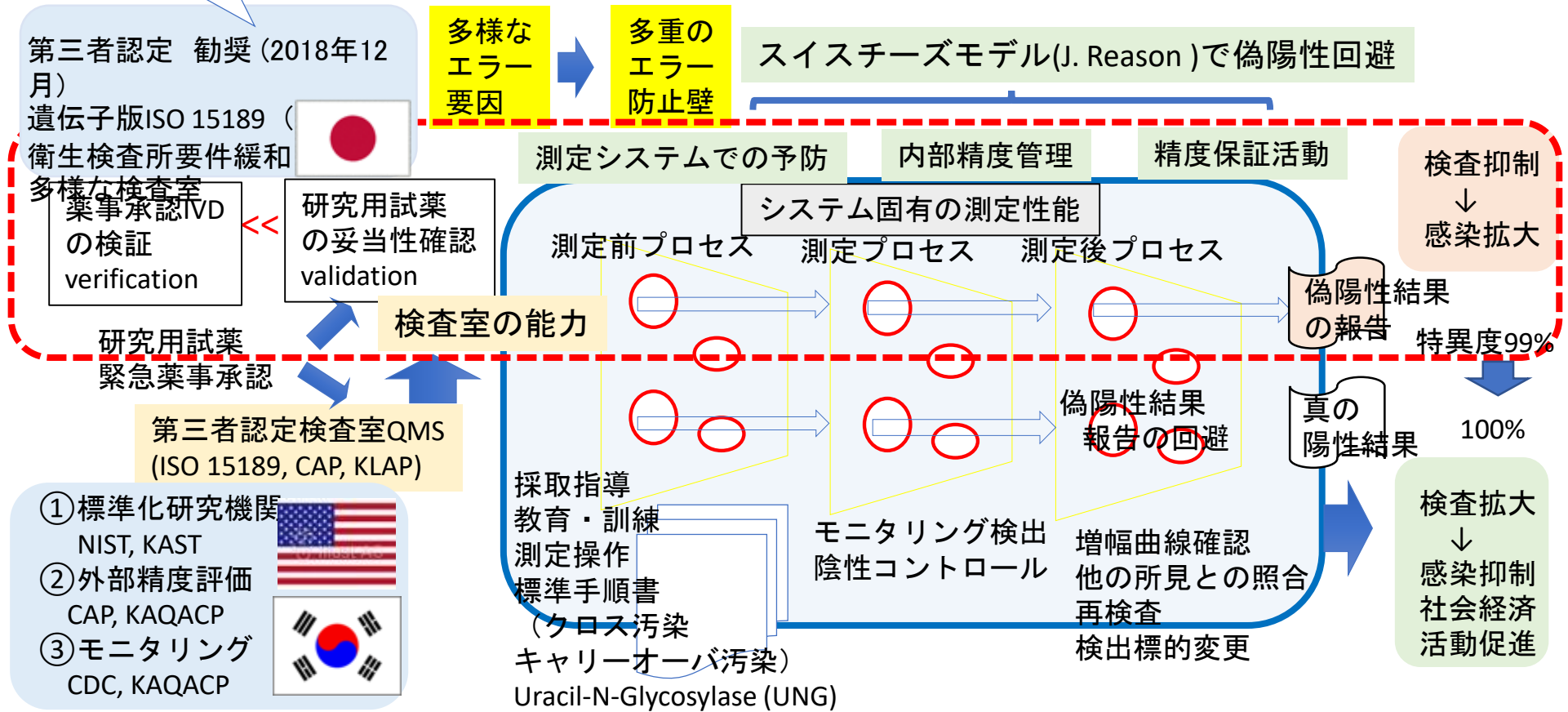


内部精度管理、精度保証活動による 偽陽性結果報告の防止



国家基盤
の遅れ

(「タスクフォース」
中間報告書 解説版その2)



第三者認定 勸奨 (2018年12月)
遺伝子版ISO 15189 (衛生検査所要件緩和 多様な検査室 薬事承認IVDの検証 verification)

多様なエラー要因 → 多重のエラー防止壁

スイスチーズモデル(J. Reason)で偽陽性回避

研究用試薬 緊急薬事承認

研究用試薬の妥当性確認 validation

測定システムでの予防 内部精度管理 精度保証活動

システム固有の測定性能

測定前プロセス 測定プロセス 測定後プロセス

検査抑制 ↓ 感染拡大

検査室の能力

偽陽性結果の報告 特異度99%

第三者認定検査室QMS (ISO 15189, CAP, KLAP)

偽陽性結果報告の回避

真の陽性結果 100%

- ① 標準化研究機関 NIST, KAST
- ② 外部精度評価 CAP, KAQACP
- ③ モニタリング CDC, KAQACP

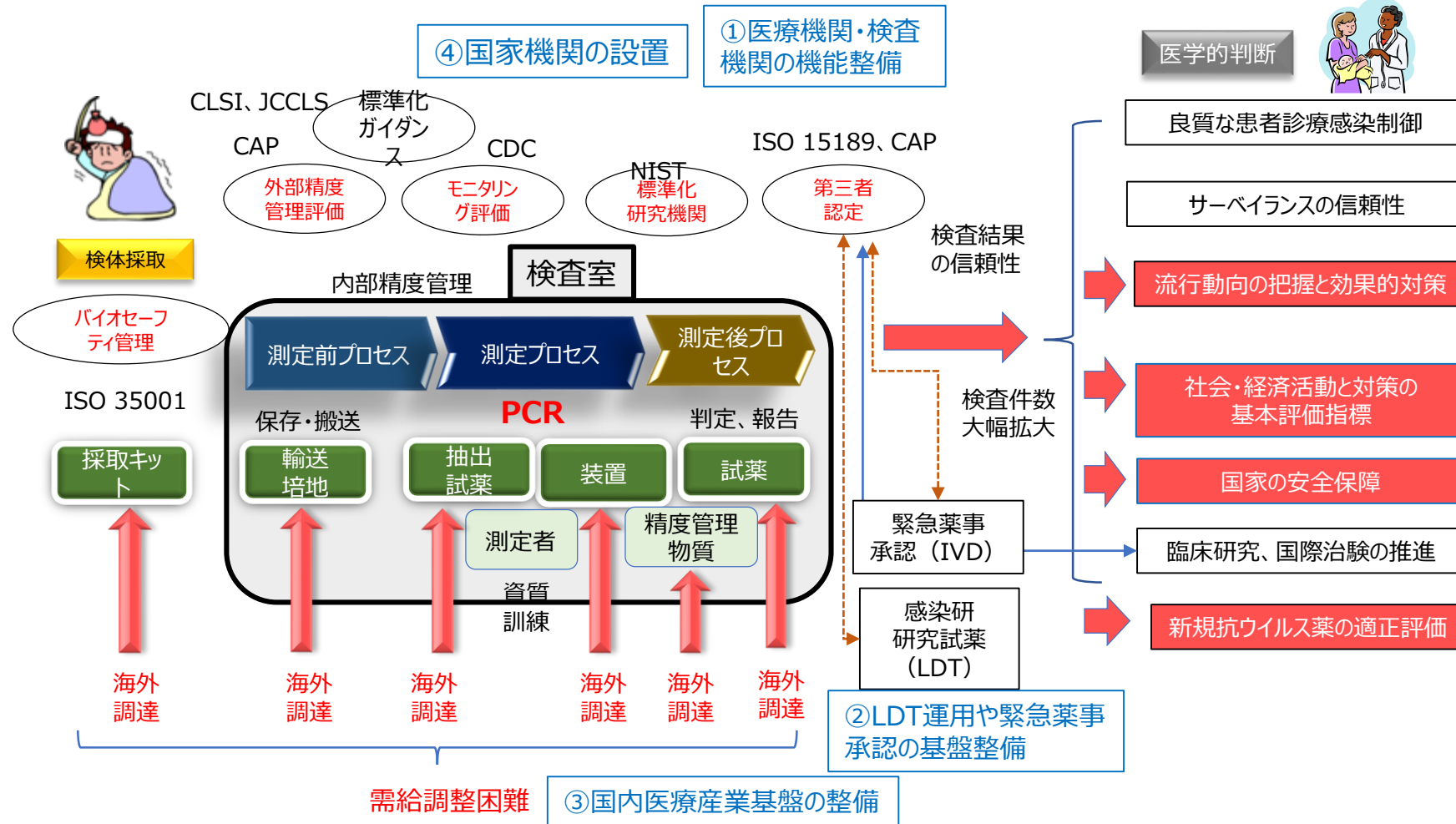
採取指導 教育・訓練 測定操作 標準手順書 (クロス汚染 キャリーオーバー汚染) Uracil-N-Glycosylase (UNG)

モニタリング検出 陰性コントロール 増幅曲線確認 他の所見との照合 再検査 検出標的変更

検査拡大 ↓ 感染抑制 社会経済活動促進

国に求める長期的戦略

(日本医師会COVID-19有識者会議
PCR検査タスクフォース中間報告書)



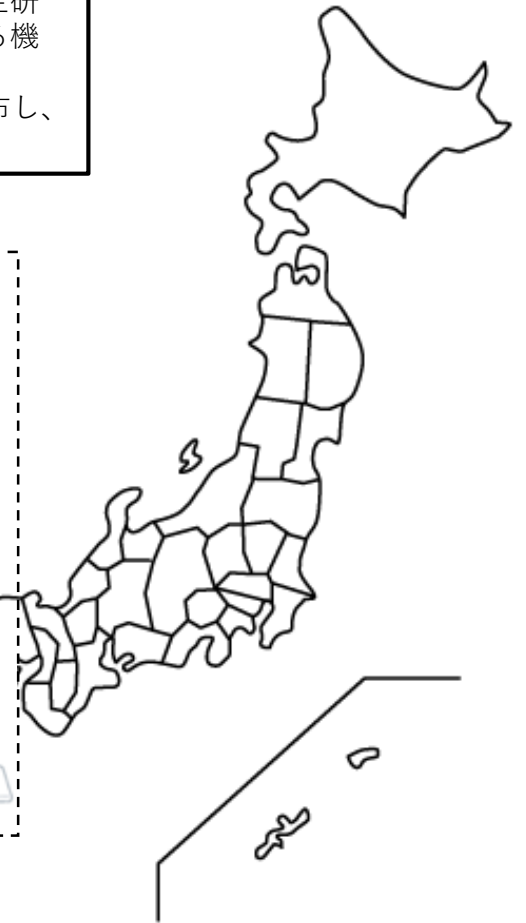
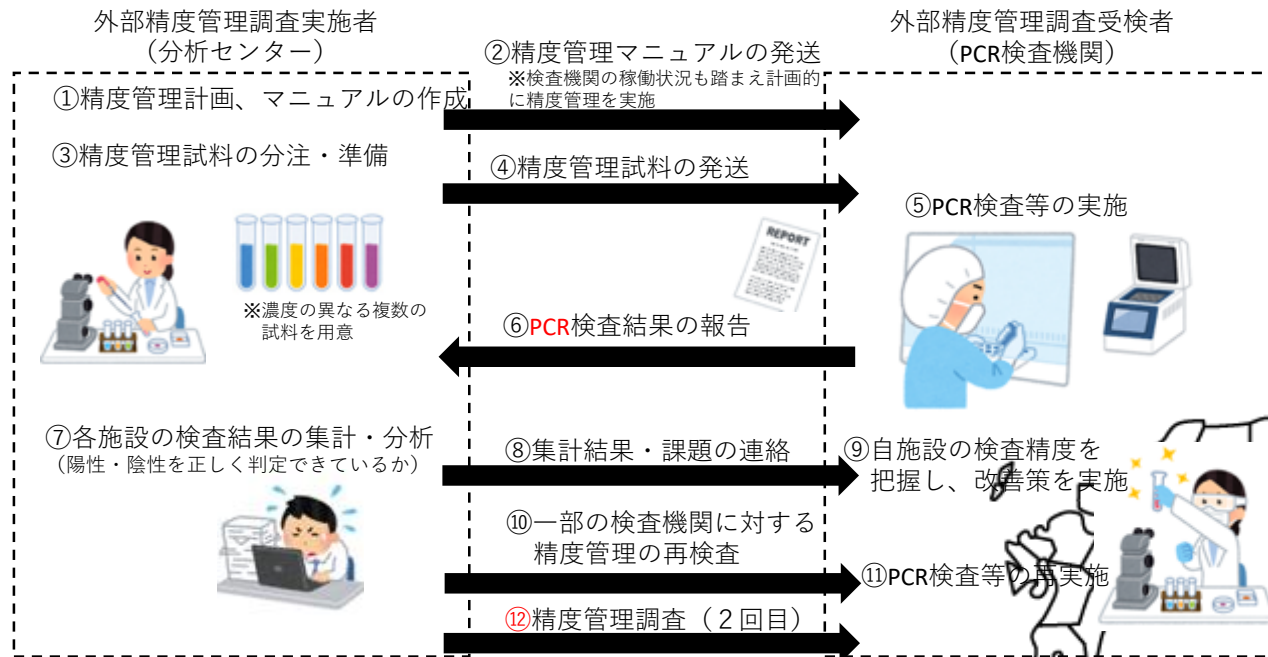
新型コロナウイルス感染症のPCR検査等の外部精度管理調査事業



令和2年度第二次補正予算案：0.4億円

新型コロナウイルス感染症のPCR法又はLAMP法による検査については、検疫所、地方衛生研究所・保健所、民間検査機関、大学、医療機関等の複数の施設において行われているが、使用する機器・試薬や手技等によって検査結果が異なるのではないかなどの指摘がある。

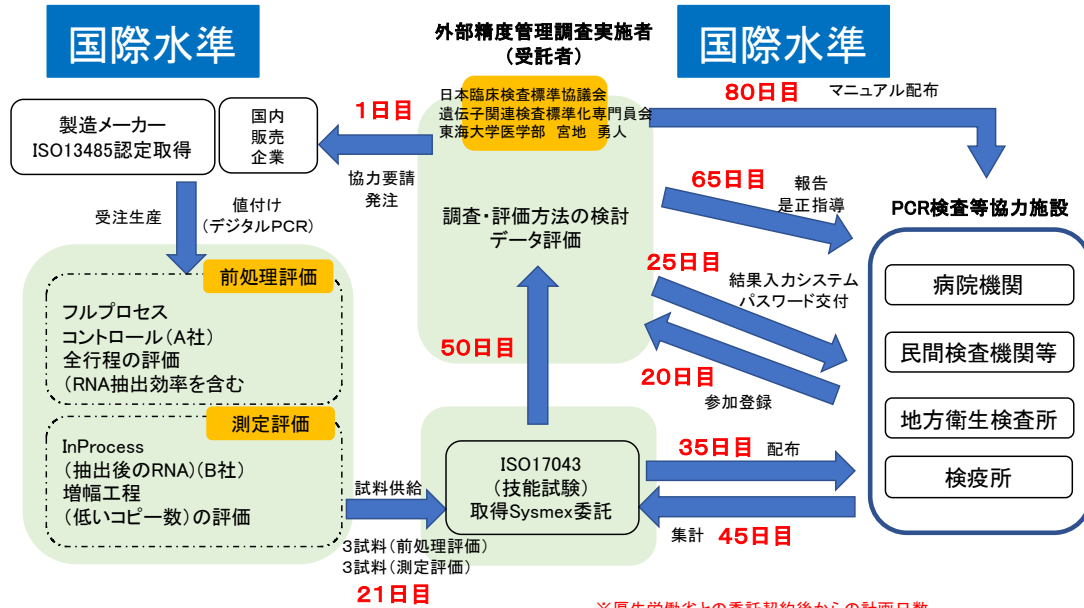
新型コロナウイルス感染症のPCR検査等の精度を確保するため、統一的な試料を各施設に配布し、その検査結果を報告させるなどの外部精度管理調査を実施し、PCR検査等の精度の確保を図る。





厚生労働省事業 「新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) 核酸検査 の外部精度管理調査」: 国際水準に向けて

外部精度管理の体制・環境整備



スケジュール	日程 (予定)
参加登録開始	2020年11月2日 (月)
参加登録締切 (先着600施設にて締切とさせていただきます。)	2020年11月7日 (土)
施設での試料測定	2020年11月中旬
集計締切	2020年12月上旬
参加施設用の報告書報告	2020年12月下旬
公表 (個別の検査施設は特定されません)	2021年1月初旬
精度管理実態調査、外部精度管理調査に基づく精度管理マニュアル配布	2021年1月初旬

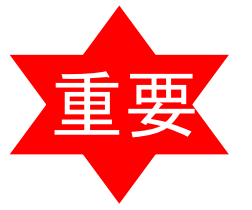
国際水準

参加申し込み入力システムURLは下記の通りです↓

https://crm.fjcl.fujitsu.com/certification/login_ini.do?tl=c8c7d446b877ff0aea5777886efc8868926f2a9b3c50dcd5

海外事例：CAPサーベイ(2020) SARS-CoV-2 RNA

	サンプル1		サンプル2		サンプル3	
目標値	陽性		陰性		陽性	
	施設数	(%)	施設数	(%)	施設数	(%)
A社製	81	100.0	81	100.0	81	100.0
B社製	78	98.7	77	75.3	78	98.7
C社製	93	88.2	93	95.7	93	93.5
D社製	21	81.0	21	100.0	21	81.0



利用目的別に求められる検査方法と性能

目的/ 性能	患者診療、 診断	院内感染・施設内 検疫（水際対策）	（ターゲット） サーベイランス
検出感度、 特異度	高感度～中等度	高感度（LOD）	（高感度～）中等度、高 特異度（偽陽性回避）
検体種	NPスワブ、 喀痰	NPスワブ （唾液、自己採取）	唾液、プール方式 鼻前庭、自己採取
報告時間	迅速、24時間	即日報告、迅速	短時間（2日以内）
処理能力	リアルタイム	中～高スループット	高スループット
頻度	1回+再検査	1回+再検査	高頻度（3日, 7日）
コスト	品質コスト	品質コスト	低コスト



空港検疫



抗原定量検査（ルミパルス）：高スループット、高感度、高特異度、短時間報告

ご静聴有り難うございました。