



〈企業特集 (第31・32回合同年次学術集会より)〉

## COVID-19検査診断予防治療

江川 孝則

## COVID-19 Testing Diagnosis Prevention Treatment

Takanori Egawa

**Summary** SARS-CoV-2 virus is a single-stranded RNA viruses, recently reported in as a seventh in the coronavirus family. In order to diagnosis of COVID-19, nucleic acid detection tests (PCR, etc.) and or specific antigen tests (qualitative and quantitative) are carried out for the final diagnosis. On the other hand, antibody tests are undertaken to confirm the presence of antibody in the serum, and antibody titer after vaccination, and an indicator of infection history. Standard precautions are the basis of infection prevention in medical institutions, and vaccination is also effective.

In Japan, antiviral drugs, neutralizing antibody drugs, immunosuppressive/or regulatory drugs, and anticoagulants are approved for the treatment of COVID-19. All drugs are clinically used for the treatment of "mild," "moderate I," "moderate II," and "severe COVID-19."

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, HCoV, Standard Precaution

### I. はじめに

2020年1月以降、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) は世界各地で猛威を振るっており、世界中の感染者数は2022年11月16日現在6.35億人を超え、死者数661万人に達している<sup>1)</sup>。ワクチンや治療薬での対応が進められているが、いまだ感染の終息の見込みは立っていない。

本稿ではSARS-CoV-2の基礎的内容、変異株と免疫機能、感染増殖、感染経路、感染後の発病、検査・診断、予防、治療について概説する。

### II. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2は、1本鎖 (プラス) RNAウイルスのコロナ科ウイルスであり、ウイルスの構造は、脂質二重膜のエンベロップ (カプシドを取り囲む脂質の膜) の中にNucleocapsid (N) タンパク (核酸を包むタンパクの殻) に巻きついたプラス鎖の一本鎖RNAのゲノムがあり、エンベロップ表面には Spike (S) タンパク、Envelope (E) タンパク、Membrane (M) タンパクが配置されている。ウイルスの設計図である一本鎖 (プラス) RNAには、複数のタンパ

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

シニアアドバイザー

〒108-0075 東京都港区港南1-2-70

品川シーズンテラス

Tel: +81-3-6634-1039

Fax: +81-3-5479-0581

E-mail: takanori.egawa@contractors.roche.com

Senior Advisor Roche Diagnostics K.K.

Shinagawa Season Terrace, 1-2-70, Konan,

Minato-ku, Tokyo 108-0075, Japan

ク質となる情報が書き込まれており、サイズは約 30kb (キロベース) である。

ウイルス表面のスパイクタンパク質が王冠 (コロナ:ギリシャ語) のよう見えることからコロナウイルスと名づけられ、SARS-CoV-2 によって引き起こされる病気であるため病名は COVID-19 (coronavirus disease 2019) と呼ばれている。

ヒトに感染するコロナウイルスはこれまで6種類が知られており、一般的な風邪の原因であるヒトコロナウイルス (HCoV:human coronavirus) である、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1の4種類のウイルスと、重篤な肺炎を引き起こす重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-1) および中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV: middle east respiratory syndrome coronavirus) の2種類であり、SARS-CoV-2 は7種類目となる。

### Ⅲ. 変異株と免疫機能

#### 1. 変異株

ウイルス変異とは、ウイルスの設計図である遺伝情報 (DNA や RNA に書き込まれている情報) が書き換わることである。

新型コロナウイルスのRNAは、約3万個の塩基が並んだ構造で、感染した細胞内でウイルスが増殖するとき、自分のRNAをコピーするが、その時ある塩基が別の塩基に置き換わったり、欠落したりするミスが起こる。これが変異であり、変異の頻度は約3万個の塩基を約2週間で1カ所の頻度で変化させている<sup>2)</sup>。塩基の並びが変わると、その情報をもとに作られ、タンパク質を構成するアミノ酸の並びも変わって、タンパク質の構造が変化することにより、そのタンパク質が担う様々な機能が変わる可能性がある。具体的変異の事例として、D614G変異では、塩基の並びが変わったことで、ウイルス表面のスパイクと呼ばれるタンパク質を作る614番目のアミノ酸がアスパラギン酸 (D) からグリシン (G) に変わり、スパイクの構造が変わることでウイルスの感染力が高まったりする。

日本での新型コロナウイルス変異株の変遷は、各波の期間定義<sup>3)</sup>で示すとTable 1のように

なり、第6波、第7波で流行したオミクロン株は、デルタ株と比較して、病原性は低いが感染伝播性は2.8 倍高いとの報告がある<sup>4)</sup>。

Table 1 日本の新型コロナウイルス変異株変遷

	各波の期間	新型コロナウイルス株
第1波	2020年1月1日～5月31日	武漢原株
第2波	2020年6月1日～10月31日	武漢原株のD614G変異株
第3波	2020年11月1日～2021年3月31日	アルファ株
第4波	2021年4月1日～6月30日	アルファ株
第5波	2021年7月1日～12月31日	デルタ株
第6波	2022年1月1日～6月30日	オミクロン株 BA.1系統→BA.2系統
第7波	2022年6月1日～	オミクロン株 BA.2 系統→BA.5系統

#### 2. 免疫機能

体内へウイルス等の異物が侵入すると、マクロファージや好中球といった貪食細胞が抗原体を食べ、攻撃する。続いて、樹状細胞がリンパ節へ行き、ヘルパー T細胞へ病原体が侵入したことを伝達する。伝達を受けたヘルパー T細胞はB細胞に抗体を作らせ、B細胞は次第に形質細胞へと姿を変え、抗体を持った形質細胞は、異物を攻撃し、さらに、NK細胞やキラー T細胞も同様にして、異物を処理しようと作用する。これらの一連の免疫機能によって、身体が細菌やウイルスといった異物から守られている。

新型コロナウイルスでも感染やワクチン接種により抗体が産生される。Fig. 1に示すように、感染では、主にIgM、IgG、IgA 3種類の抗体が産生される。粘膜での増殖、体内への侵入を防ぐのに威力を発揮するのは、粘膜表面に分泌される分泌型のIgA、血中に侵入してきたウイルスを不活化 (感染防御) するのがIgG及びIgMである。抗体は臓器の細胞内に入れない為、臓器細胞内のウイルス増殖を止めるのはウイルス感染細胞そのものを破壊してしまうTリンパ球 (NK細胞) を中心とする細胞性免疫の働きによる。

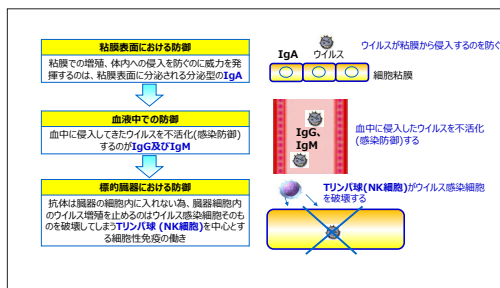


Fig. 1 ウイルス感染と免疫の働き

### 3. 変異株に対する中和抗体の効果

Fig. 2に示すように、ウイルス表面のスパイクタンパク質には抗原エピトープが多種類存在し、抗原エピトープの一つや二つが変異をしても、中和抗体は変異していない抗原エピトープに結合し、感染をブロックする。ワクチンではスパイクタンパク質の多くのエピトープを認識するポリクローナル抗体が誘導されるため、変異株に対しても一定のレベルの中和活性は維持されることが示唆されている<sup>5)</sup>。

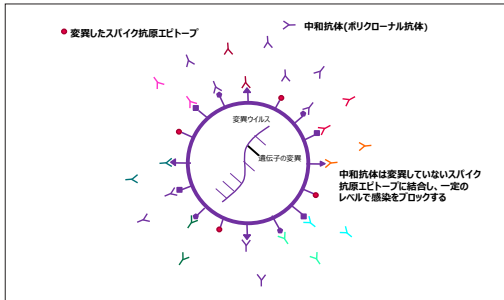


Fig. 2 変異株に対する中和抗体の効果

## IV. 感染増殖、感染経路

### 1. 感染増殖

SARS-CoV-2は、感染受容体であるアンギオテンシン変換酵素2 (ACE2: angiotensin converting enzyme2) を利用して細胞内に侵入感染する。ACE2は、上気道の粘膜上皮細胞や肺の肺胞上皮細胞に発現しており、このウイルスが呼吸器に感染するのはそのためであると考えられる。ACE2は、心臓、腎臓、肝臓、腸管など種々の臓器にも発現しているほか、血管内皮細胞にも発現しており、新型コロナウイルスが血中に侵入した場合、血管内皮細胞にも感染する可能性がある<sup>6)</sup>。

感染増殖の大まかな機序を下記に示す。

- 1) 人の細胞表面のタイプ2トランスメンブランプロテアーゼ (TMPRSS2) がウイルス表面のスパイクタンパクと人の細胞表面のACE2レセプターの結合を促して、細胞内に侵入。
- 2) ウイルス自身の酵素 (人体には存在しないRNAポリメラーゼ) を用いて複製。
- 3) ウイルスを構成するタンパク質や酵素を作って増殖。
- 4) 細胞外に出て他の正常な細胞に感染し増殖。

### 2. 感染経路

一般的には飛沫感染、接触感染で人から人への感染が起こる。飛沫感染は、感染者の飛沫(くしゃみ、咳、つばなど)と一緒にウイルスが放出され、他の人がそのウイルスを口や鼻などから吸い込んで感染、また眼からも感染する。接触感染は、感染者がくしゃみや咳を手で押さえた後、その手で周りの物に触れるとウイルスが付着し、他の人がそれを触るとウイルスが手に付着し、その手で口や鼻を触ると粘膜から感染、また眼からも感染する。感染経路としては、飛沫・エアゾル (飛沫より更に小さな水分を含んだ状態の粒子) の吸入が主要感染経路と考えられる<sup>7)</sup>。

## V. 感染後の発病

潜伏期間は1～14日間であり、曝露から5日 (オミクロン株は2～3日) 程度で発症することが多い。曝露から7日以内に発症するものが大部分であるとの報告がある<sup>8)</sup>。

発症時の症状は発熱 (52%)、呼吸器症状 (29%)、倦怠感 (14%)、頭痛 (8%)、消化器症状 (6%)、鼻汁 (4%)、味覚異常 (3%)、嗅覚異常 (3%)、関節痛 (3%)、筋肉痛 (1%) の順に多くみられた<sup>7)</sup>。インフルエンザや普通感冒と比較して、鼻汁・鼻閉は少なく、嗅覚・味覚障害の多いことがCOVID-19の特徴と考えられてきたが、オミクロン株による感染では、ウイルスが上気道で増殖しやすい特性に伴い、鼻汁・鼻閉、咽頭痛などの感冒様症状の頻度が増加したが、嗅覚・味覚障害の頻度は減少したと報告されている<sup>7)</sup>。

ウイルス感染は、呼吸器 (鼻、肺) だけでなく血管細胞にも感染し、感染によるサイトカイン異常増加 (サイトカインストーム) により免疫細胞が更に活性化し血管をはじめ各種臓器の正常細胞を攻撃することや血液の凝固異常により、血栓形成が起こることによって心筋炎、血栓症、多臓器不全等を起こし重症化するケースもある。現在のオミクロン株による流行では、アルファ株やデルタ株が主体の流行と比較して、酸素療法や人工呼吸管理を必要とする患者の割合が低下していることが報告されている<sup>7)</sup>。

VI. 検査・診断

1. 検査

新型コロナウイルスに関する検査の種類、検査目的、検査試料をTable 2に示す。

2. 核酸検出検査、抗原検査（定性、定量）適用検体

核酸検出検査、抗原検査（定性、定量）を実施する場合の鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、唾液の対象者が「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針<sup>9)</sup>」にて示されており（Table 3）、この表を参照して検査を行う。

3. 抗体検査

抗体検査試薬は、日本国内で体外診断用医薬品として承認を得た検査試薬はなく、さまざまな検査キットが研究用試薬として市場に流通している。

抗体検査はウイルスを検出する検査ではなく、ウイルスに対する抗体の有無を調べる検査であり、陽性となる時期は症状出現後、1～3週間経ってから陽性となることが知られている。これはウイルスRNAが検出されなくなる時期と重なり、一般に感染歴の指標に使用されるほか、ワクチン接種後の抗体産生の有無、定量検査では抗体価確認等に使用される。日本で承認されているワクチンは、スパイクタンパク質に対する抗体が産生されるため、ワクチン接種後の抗体産生の有無、抗体価確認を行う場合は、スパイク抗体を測定できる抗体検査を用いる必要がある。

4. 診断

COVID-19における診断補助検査として、現在、核酸検出検査（PCR等）、抗原検査（定性、定量）が実施されている。いずれの検査でも病原体が検出された場合、検体採取時点における感染が確定される。ただし、ウイルス量が少ない例では検出限界以下（陰性）となることや、同一被検者でも経時的に排出ウイルス量が変化するため、適切なタイミングでの採取が求められる。

Table 2 核酸検出検査、抗原検査、抗体検査の目的、検査試料

検査	検査目的	検査試料
核酸検出検査 (PCR検査等)	「今」感染しているかどうか がわかる検査	鼻咽頭ぬぐい液、 鼻腔ぬぐい液、唾液等
抗原検査  定量キット (発光法)  定性(簡易)キット (イムノクロマトグラフィ法)	「今」感染しているかどうか がわかる検査  定量キット:PCR検査と比較して感度はやや低い  定性(簡易)キット:簡易の場合、PCRまたは抗原定量キットでの再検査必要	鼻咽頭ぬぐい液、 鼻腔ぬぐい液、唾液
抗体検査  (発光法、 イムノクロマトグラフィ法)	「ウイルスまたはワクチン接種に対する 抗体の有無」 を調べる検査  定量法:「産生された抗体量※」 の確認検査  ※抗体量で感染防止に十分かどうかは、現状では 分かっていない	血清、血漿、全血

Table 3 核酸検出検査、抗原検査（定性、定量）適用検体<sup>9)</sup>

各種検査の特徴<sup>※1</sup>

検査の対象者	新型コロナウイルス感染症にかかる各種検査								
	核酸検出検査			抗原検査(定量)			抗体検査(定性)		
	鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔 <sup>※2</sup>	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液
有症状者 (症状発症後 5日以内)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有症状者 (症状発症後 10日以後)	○	○	△ (※5)	○	○	△ (※5)	△ (※4)	△ (※4)	△ (※5)
無症状者	○	○	○	○	○	△ (※6)	△ (※6)	△ (※6)	△ (※5)
想定される主な活用場面	<small>                     ※1: 本表では行政検査を実施するにあたって推奨される事項をわけて示している。                      ※2: 抗体検査を行う必要であるため、陽性は検体である。                      ※3: 検査検体での実施可能性は現時点で調査中である。                      ※4: 使用可能だが、陽性の場合は臨床検査科が必要に応じて核酸検出検査や抗原定量検査を行うことが推奨される。(△)                      ※5: 検出限界以下(△)                      ※6: 確定診断としての使用は推奨されないが、感染拡大地域の医療機関や高齢者施設等において簡便に検査を実施する際(スクリーニング)に使用することは可能。                      ただし、結果が陽性の場合でも感染予防効果は限定的である。また、結果が陰性の場合「陽性」結果と一致しない核酸検出検査や抗体検査の結果にのみ確認すること。感染拡大地域の医療機関や高齢者施設等以外の検査が低い場合は、スクリーニングの陽性率の低下に留意が必要である。なお、スクリーニングは、主に診断目的ではなく感染リスクを下げる目的で実施するものである。                 </small>								

VII. 予防

新型コロナウイルスの主な感染経路である飛沫感染及び接触感染に対する感染予防の基本は、各医療機関で実施されている標準予防策（standard precaution）で、すべての患者さん、医療従事者に対して、標準的に用いる最も重要な感染対策である。特に、感染者（感染の疑いがある方）、非感染者の外来や病棟での空間の分離（ゾーニング）も含めた対策が必要である。

感染予防には、ワクチン接種も有効である。現在日本では、4回目から5回目のワクチン接種が行われているが、ワクチン接種後数カ月経つと感染予防効果、発症予防効果が減衰することも明らかになってきており、ワクチン接種者が感染するブレイクスルー感染も発生している。しかし、ワクチン接種によりこれまで多くの疾病の流行防止と死亡者の大幅な減少をもたらしている。

VIII. 治療

COVID-19の薬物治療に関して説明する。現在日本で承認されている治療薬は、「新型コロナ



ナウイルス感染症診療の手引き第8.1版<sup>7)</sup>」に示されているように (Fig. 3)、抗ウイルス薬、中和抗体薬、免疫抑制・調整薬、抗凝固薬であり、「軽症」「中等症I」「中等症II」「重症」の4分類すべてをカバーする治療薬が揃っている。

薬物治療の対象と開始のタイミングとして、COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられていることから、発症早期には抗ウイルス薬又は中和抗体薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では免疫抑制・調整薬、抗凝固薬の投与が重要となる<sup>10)</sup>。現在承認されている中和抗体薬は、オミクロン株に関しては効果が減弱する恐れがある点を示されている。従って、「軽症」「中等症I」の薬物治療は、抗ウイルス薬が主流となっている。一般に、重症化リスク因子のない無症状病原体保有者では薬物治療は推奨しない点を示されている<sup>10)</sup>。

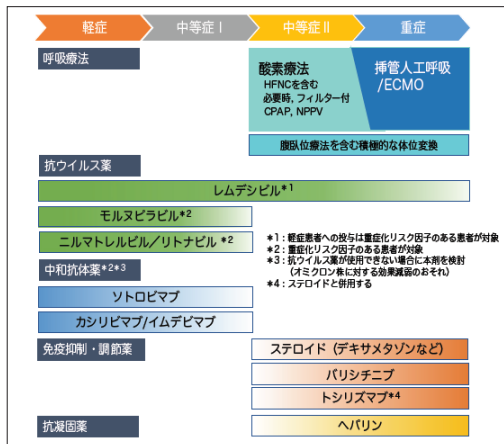


Fig. 3 重症度別マネジメントのまとめ (文献7より引用)

## 区. おわりに

新型コロナウイルスは2020年1月以降変異を繰り返し、2022年11月現在、日本ではオミクロン株BA5からの変異株BQ.1、BQ.1.1やBA2からの変異株XBB等での感染が報告され、第8波による感染拡大が起こっている。今後もウイルスの変異が経時的に発生し続ければ、新型コロナウイルスの終息は見通しにくい状況である。従って、今後も感染対策を継続する必要がある、

新たな変異株に対応できるワクチンや治療薬の登場が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE  
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 2) 西順一郎:新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株. Up-to-date子どもの感染症, 9: 4-8, 2021.
- 3) 第98回 (令和4年9月7日) 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード, 資料3-9. (厚生労働省)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000987073.pdf>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 4) 新型コロナウイルス感染症対策ADB「感染者の療養解除および濃厚接触者の健康観察の期間の短縮について」 (令和4年1月14日公表) (厚生労働省)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000881512.pdf>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 5) 一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言第3版2021年7月27日  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2107\\_covid-19\\_3.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2107_covid-19_3.pdf)  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 6) 増田道明: 新型コロナウイルスのウイルス学的特徴. モダンメディア, 66: 313-320, 2020.
- 7) 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第8.1版 2022年10月5日 (厚生労働省)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 8) SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統 (オミクロン株) の潜伏期間の推定:暫定報告. 2022年1月13日 (国立感染症研究所)  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10903-b11529-period.html>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 9) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 病原体検査の指針第5.1版2022年3月17日  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000914399.pdf>  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)
- 10) COVID-19 に対する薬物治療の考え方第14.2版 2022年9月30日  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_220930.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220930.pdf)  
 (最終閲覧日：2022年11月16日)