

## 遺伝子検査における Ct 値活用の方向性について ～ウイルス量および感染性との関連を中心に～

### 1. 背景

新型コロナウイルス感染症の診断法としては遺伝子検査、抗原検出法、抗体測定法が開発されている。特に遺伝子検査（PCR 法、LAMP 法など）の感度は高く、感染初期の無症状者の診断も可能であり広く臨床応用されている。一方、遺伝子検査の陽性は症状回復後も数週間にわたって続くことが多く、どこまで感染性が持続しているのかの判断は難しい。すなわち、症状回復後の遺伝子検査陽性事例の多くは感染性がない（あるいは低い）にもかかわらず検査結果が理由となって転院等が進まなくなる可能性がある。医療現場の逼迫を抑えるためにも、感染性のない宿主を出来るだけ速やかに鑑別して自宅等に移送することが必要である。このような背景のもと、遺伝子検査結果とウイルス量・感染性の関連を検討する目的で Cycle Threshold (Ct 値) の応用が検討されている。以下にこれまで報告されている代表的な成績を提示するとともに、感染性評価における Ct 値の活用の今後の方向性に関して現時点の考え方を示す。なお、Ct 値の標準化には課題があることには留意が必要である。

### 2. 発症日別の Ct 値の推移、Ct 値とウイルスゲノムの関連について

遺伝子検査における Ct 値とは、標的遺伝子の陽性結果が得られるまでの遺伝子増幅のサイクル数である。Ct 値が 30 ということは、30 サイクルの増幅で陽性が得られたことを示すものであり、その数値が小さいほど標的遺伝子の量が多い（大きいほど標的遺伝子の量が少ない）ということになる。図1に症状出現後の日数と Ct 値の推移を検討した成績を示した<sup>1)</sup>。発症日前後では Ct 値は 20 前後であるが、日数の経過とともに Ct 値は増加し、感染 9 日目で Ct 値は約 30 となっている。その後、日数の経過に伴いさらに Ct 値の増加が観察されている。

図2に Ct 値と検出されるウイルス遺伝子の大きさの関連について検討した成績を示す<sup>2)</sup>。新型コロナウイルスの全ゲノムは約 3 万塩基である。Ct 値が 30 以下の検体においては、ほとんどの検体で全ウイルスゲノムと考えられる約 3 万塩基が検出されている。一方、Ct 値が大きくなるにしたがって、検出されるウイルス遺伝子の塩基数が減少していることが確認されている。この成績は、Ct 値が 30 を超えるような（ウイルス標的遺伝子が少ない）場合には、ウイルス遺伝子の断片が検出されている、すなわち感染性が低下している可能性を示している。

### 3. Ct 値とウイルスの分離の相関について

検体中の生きたウイルスの存在は感染性を評価する上で重要である。感染性を評価す

るためにはウイルスの分離と増殖を検討することが必須であり、P3 以上の感染対策が実施できる研究施設での検討が求められる。図3に遺伝子検査 Ct 値とウイルス分離の関連を検討した成績を示す<sup>3)</sup>。Ct 値が 26 以下の検体からは 60%以上でウイルスが分離されているが、Ct 値の増加にともないウイルス分離率が低下している。Ct 値 34 以上ではウイルスの分離がみられていない。図4に発症後日数と Ct 値およびウイルス培養の関連を検討した成績を示す<sup>4)</sup>。Ct 値が増加するに従いウイルス培養陽性率が低下しており、Ct 値 30 でのウイルス培養陽性率は約 40%、Ct 値 35 では約 10%となっている。一方、発症後日数との関連においては、10 日目以降でのウイルス培養陽性はほとんど見られていない。図5に、症状出現からの日数と Ct 値およびウイルス培養との関連について示す<sup>5)</sup>。ウイルス培養が陽性となっているのは、発症後 12 日以内で Ct 値が 30 以下の症例に限られている。同様の成績が別の研究成績としても報告されている(図6)<sup>6)</sup>。図7の国立感染症研究所の報告では、培養陽性例の多くは Ct 値 30 以下であったが、Ct 値 30 以上でも数例からウイルスの分離が得られている<sup>7)</sup>。これらの成績は、(1) 発症から時間が経過するに従って Ct 値の増加(ウイルス量の減少)がみられる、(2) Ct 値 30~35 でウイルス分離の頻度が低下してくる、(3) Ct 値が 30 を超える検体からもウイルスが分離される症例も散見される、などの事実を示している。

#### 4. Ct 値以外で感染性に影響を及ぼす因子

一般的に Ct 値が高くなるに従いウイルス量が減少し、感染性が低下する。一方、ウイルス量以外に感染性に影響を与える要因として、症状、年齢、暴露様式などの重要性が指摘されている。呼吸器症状として咳嗽が強い場合には当然ウイルスの排出が多くなり感染性が高まることが想定される。図8に年齢・Ct 値と感染性の関連を検討した報告を示す<sup>8)</sup>。同じ Ct 値であっても、60 代以上の高齢者は若年者に比べて 2 次感染を起こしやすいことが観察されている。その理由として高齢者では咳嗽などの症状が強くみられる、感受性の高い高齢者との同居などの要因が考えられるが詳細は不明である。また、10 代以下の小児においても 2 次感染のリスクが高いことが示されている。

図9にウイルス量別に家庭内とそれ以外の状況での 2 次感染のリスクを比較した成績を示した<sup>9)</sup>。ウイルス量が増加するに従い両グループにおいて 2 次感染リスクの上昇がみられているが、特に家庭内感染群でその傾向が顕著である。家庭内では濃厚な接触が長時間にわたって持続することが要因の 1 つと想定される。Ct 値をもとに感染性を評価する場合には、呼吸器症状の有無、年齢、暴露様式なども重要な要因であることを考慮する必要がある。

#### 5. 他国の Ct 値の活用の実際

前述したように、Ct 値の増加および発症日からの日数の経過に従いウイルス培養陽性率が低下(感染性低下)することが報告されている。Ct 値に関しては、30 以上で感染性が低下することが報告されているものの、30 以上でもウイルスが分離されているという報告も

みられる。遺伝子検査における Ct 値の活用に関しては、国ごとに用いられる基準が異なることが報告されている。本邦の遺伝子検査では Ct 値 40 以上を陰性とすることが多いが、退院あるいは隔離解除の基準としての Ct 値は設定されていない。一方、台湾では Ct 値 30 以上を退院および隔離解除の基準として用いている（私信：台湾 CDC 所長 Dr. Jih-Haw）。陰性判定の Ct 値を大きく設定するほど、ウイルス培養陽性の見逃しは少なくなる。しかし一方で、遺伝子検査陽性かつウイルス培養陰性者の隔離を継続する必要性が生じることになる。ウイルス培養陽性患者の隔離解除は、次のクラスターのリスクを高めることになる。台湾は本感染症の封じ込めに成功している国であり、退院・隔離解除の基準として遺伝子検査 Ct 値のカットオフ値を 30 としているという事実は重要である。

## 6. 抗体検査を併用することによる Ct 値の活用の可能性

図 10 は、COVID-19 の発症前後のウイルス分離、鼻咽頭 PCR 検査、抗体検査 (IgG, IgM) の推移を模式的に示したものである<sup>10)</sup>。ウイルス分離は発症前からみられていることが重要であり、発症後に次第に減少する。一方で PCR 陽性はその後も数週間にわたって陽性が持続するものとされている。PCR 陽性であって、ウイルス培養陰性となる患者をどのように鑑別するかが重要である。図 10 では、ウイルスに対する特異的抗体価の上昇が感染性の低下に関与しているのではないかと指摘している。図 11 では発症後日数とウイルス培養結果・抗体陽転の関連に関して示している<sup>11)</sup>。前述されたように、ウイルスの培養陽性は発症後 9 日以内であり、それ以降の培養陽性はみられていない。下段に示されているように、抗体価の上昇は発症後の日数が経過するごとに高まっており、9 日目では約 80%が抗体陽性となっている。ウイルスを中和する抗体の誘導が感染性を低下させる可能性を示すものであり興味深い。特異抗体、特に中和抗体の誘導と感染性の関連に関してはさらに詳細に検討していく必要がある。

## 7. 本邦における Ct 値活用のために求められる課題

Ct 値が大きくなるに従いウイルス分離の可能性は低下する、すなわち感染性が低下するということは多くの研究者が報告している。しかし一方で、たとえ Ct 値が 35 以上であっても感染性リスクがゼロになっているとは断定できないことも事実である。特に鼻咽頭などの検体採取において適切な検体が取れていないと、感染性があるにもかかわらず Ct 値が大きな数値を示してしまうことに注意しなければならない。感染者の症状の強さ（特に咳嗽）、年齢、暴露状況なども感染性リスクを評価する上で重要である。また、Ct 値の算出に関する精度管理も重要な問題である。現在、遺伝子増幅法における COVID-19 検査には PCR 法や LAMP 法などに加えて多数の方法が応用されている。異なる増幅法を標準化した上で、統一した Ct 値の判定基準が必要であろう。特異抗体の検出、特に中和抗体の存在と感染性との関連は重要である。Ct 値に加えて、中和抗体の存在をもって感染性の低下をより正確に判断することができないか、今後検討していく必要がある。

## 8. これまでに報告されている知見と今後の課題

感染性評価における Ct 値の活用に関して、これまでに報告されている知見と今後の検討課題を示す。

### これまでに得られている知見

- (1) Ct 値が大きくなるに従いウイルス分離の頻度は低下する。
- (2) Ct 値 30~35 以上で感染性は低下するが、感染性を有する症例も散見される。
- (3) Ct 値に加え、症状・年齢・暴露様式も感染性リスクを評価する上で重要である。
- (4) 台湾では Ct 値 30 を退院・隔離解除の指標にしている。
- (5) 抗体価測定により感染性を評価できる可能性が示唆されている。
- (6) Ct 値および検体採取の標準化と精度管理に関してほとんど検討されていない。

### 今後検討していかなければいけない課題

- (1) 各種遺伝子検査における Ct 値と検体採取の標準化と精度管理
- (2) 標準化された Ct 値などと感染性の相関（後ろ向きクラスター事例の解析）
- (3) 感染性を正しく評価するためのカットオフ値の設定
- (4) Ct 値と抗体検査の組み合わせによる感染性評価の可能性

## 9. 文献

1. 国立感染症研究所 IASR  
<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2020/7/485r09f01.gif>
2. Gudbjartsson D.F. et al. NEJM 382:2302-2315, 2020
3. Scola B.L. et al. Eur J Clin Micro Infect Dis 39:1059-1061, 2020
4. Singanayagam A. et al. Euro Surveill 25: 2001483, 2020.
5. NEJM February 18, 2021. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19 (nejm.org)
6. Barnaby E. et al. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1280, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1280>
7. IASR Vol. 41 p171-172: 2020 年 9 月号
8. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.28.21252608v1>
9. <https://elifesciences.org/articles/69302>
10. Sethuraman N et al JAMA. 323:2249, 2020.
11. Roman Wolfel et al. Nature 581: 465-469, 2020.

作成者 大塚喜人（亀田総合病院）  
小坂 健（東北大学）  
押谷 仁（東北大学）  
舘田一博（東邦大学）  
三嶋廣重（愛知医科大学）  
宮地勇人（東海大学）  
柳原克紀（長崎大学）  
脇田隆字（国立感染症研究所）

図1. COVID-19患者: 発症からの日数とCt値との関連 (n=408)

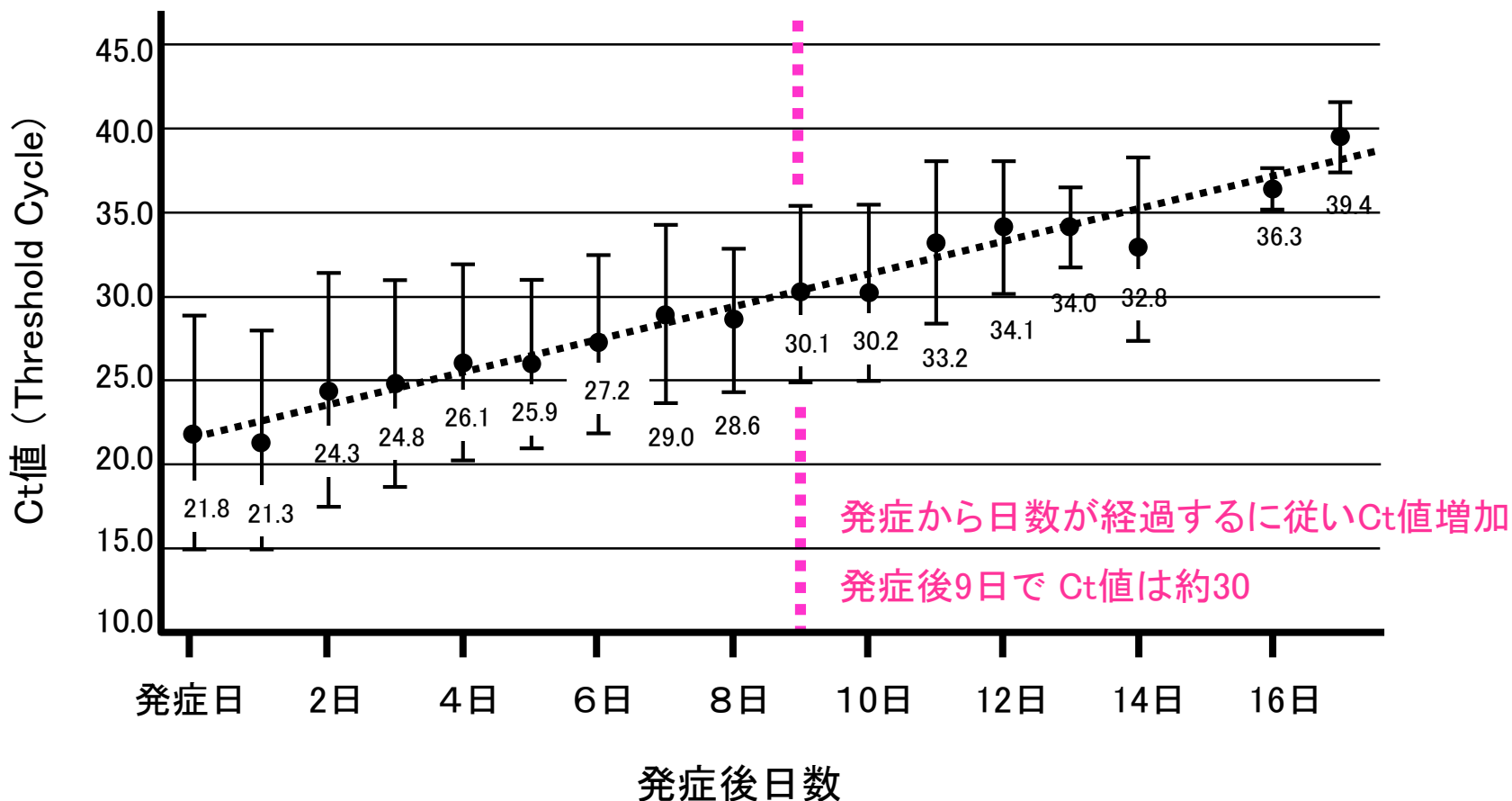
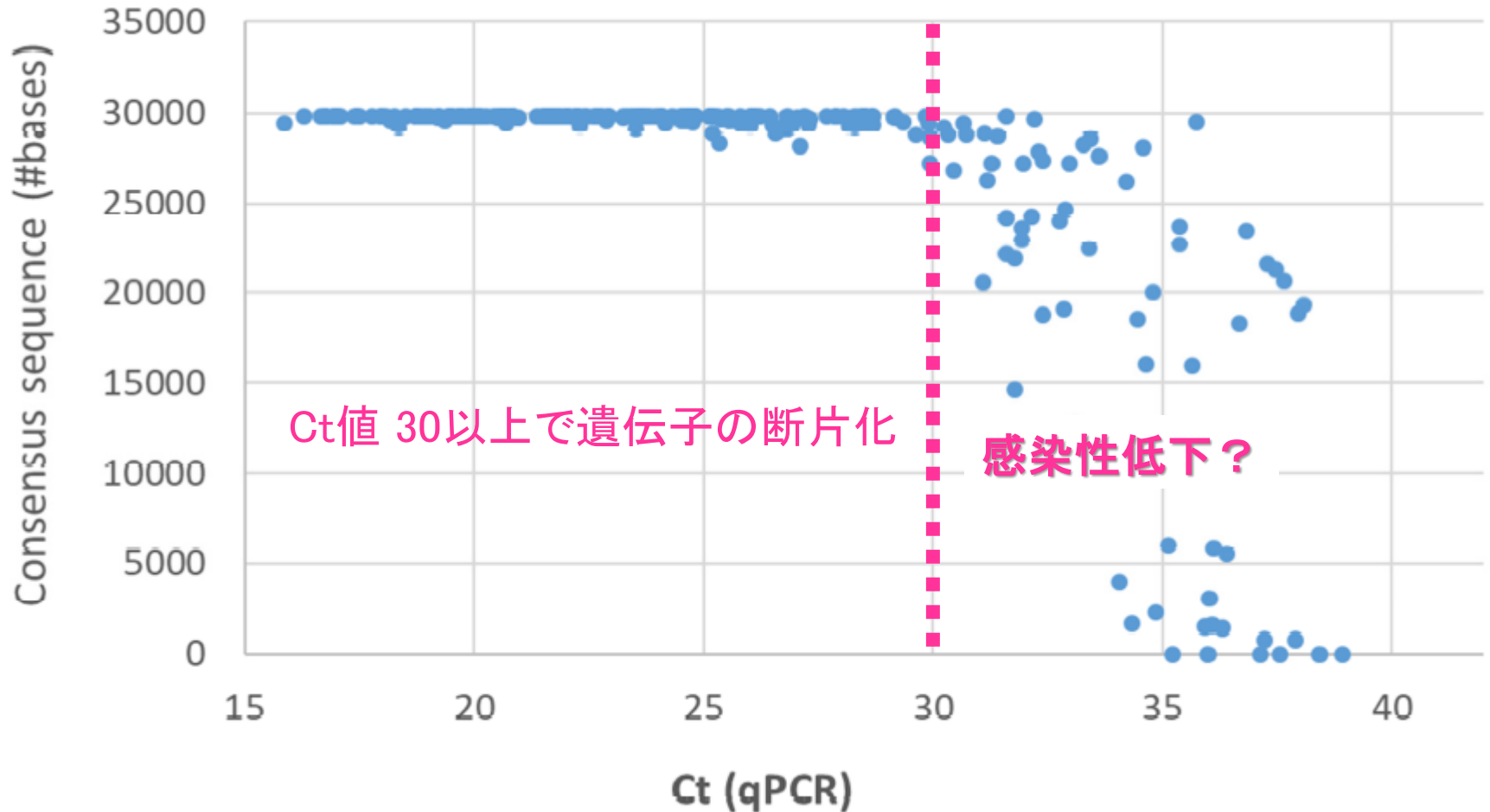
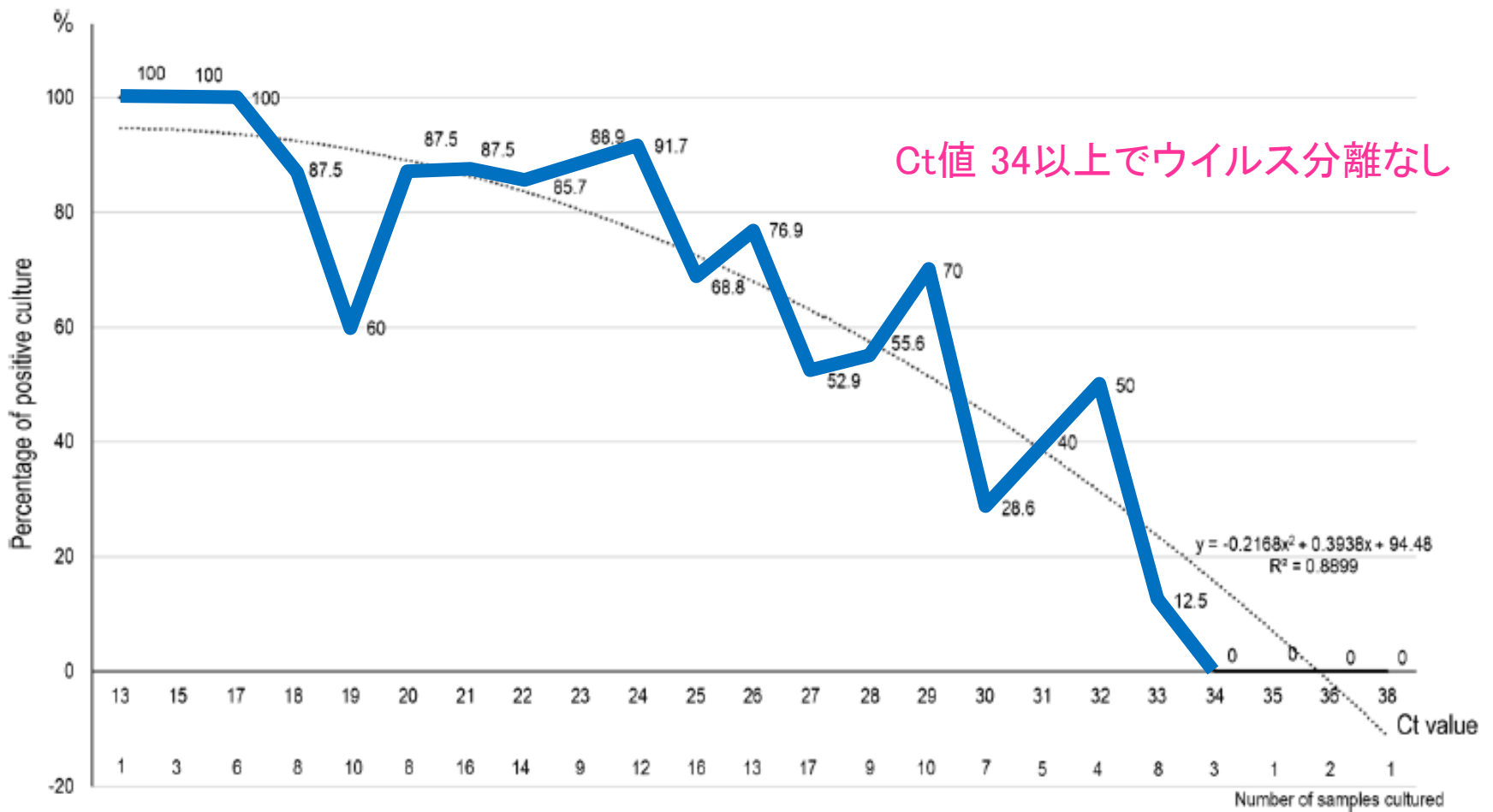


図2. PCR検査でCt値が高くなるにつれてウイルス断片が増加



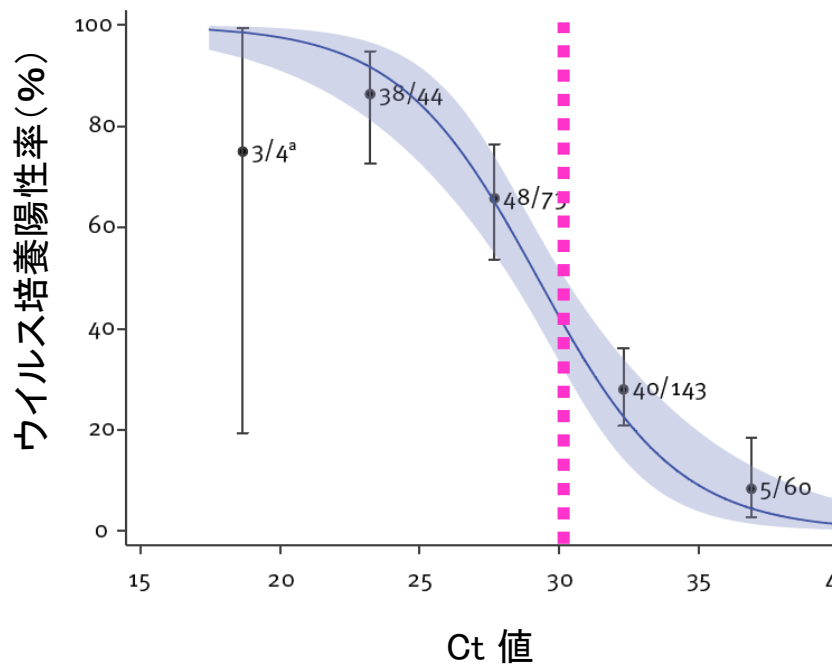
### 図3. ウイルス培養率 と Ct値との関連



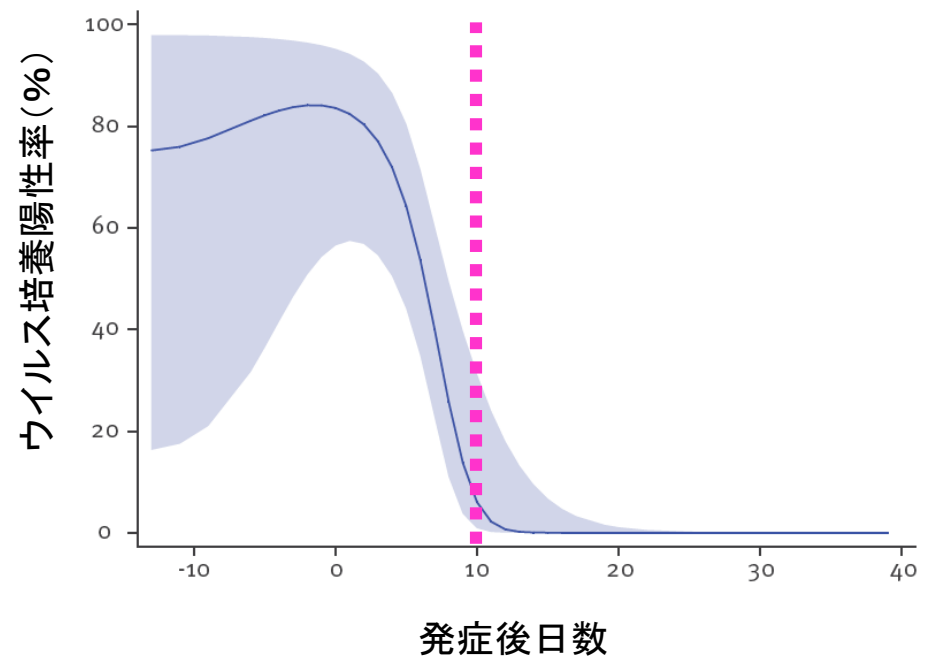


# 図4. 発症後日数と Ct値 および ウイルス培養の関連

a. 培養結果とCt値



b. 培養結果と発症からの日数



Ct値 30で約40%がウイルス分離陽性  
発症後10日でウイルス分離はほぼ陰性

Singanayagam A. et al. Euro Surveill 25: 2001483, 2020.

# 図5. 症状出現からの日数とCt値およびウイルス培養との関連

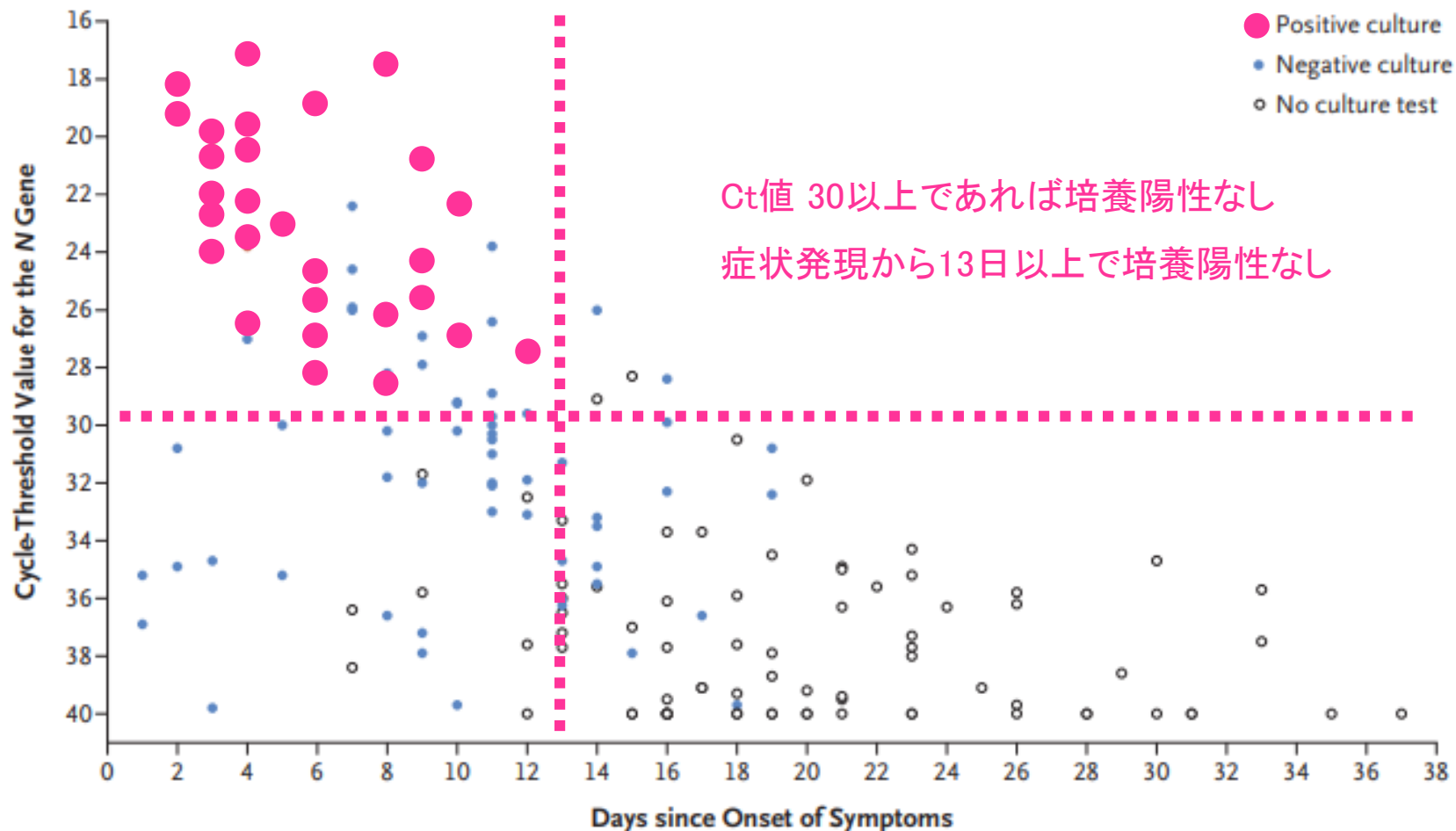
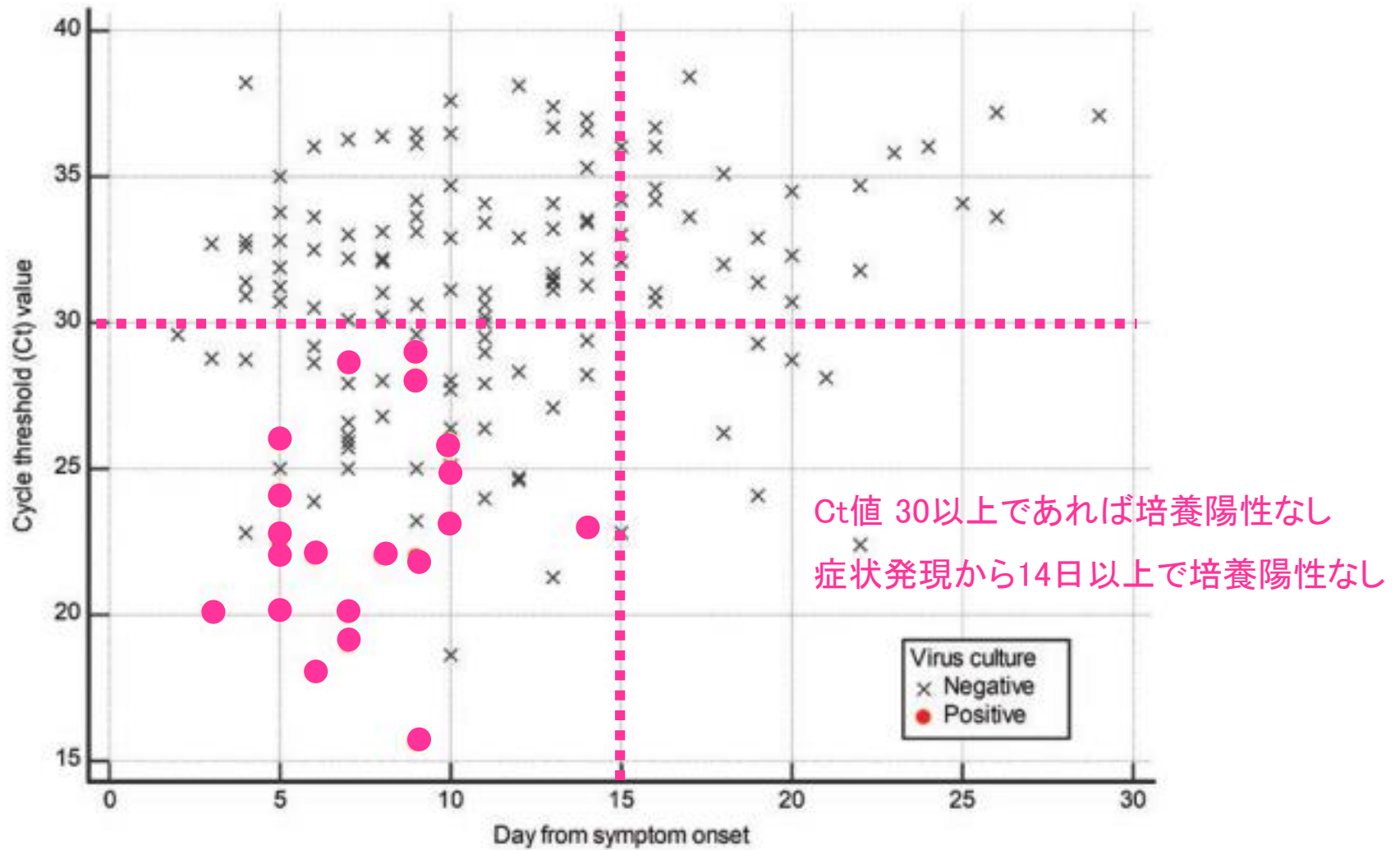


図6. 症状出現からの日数とCt値およびウイルス培養との関連



## 図7. 発症からの日数とCt値の関連

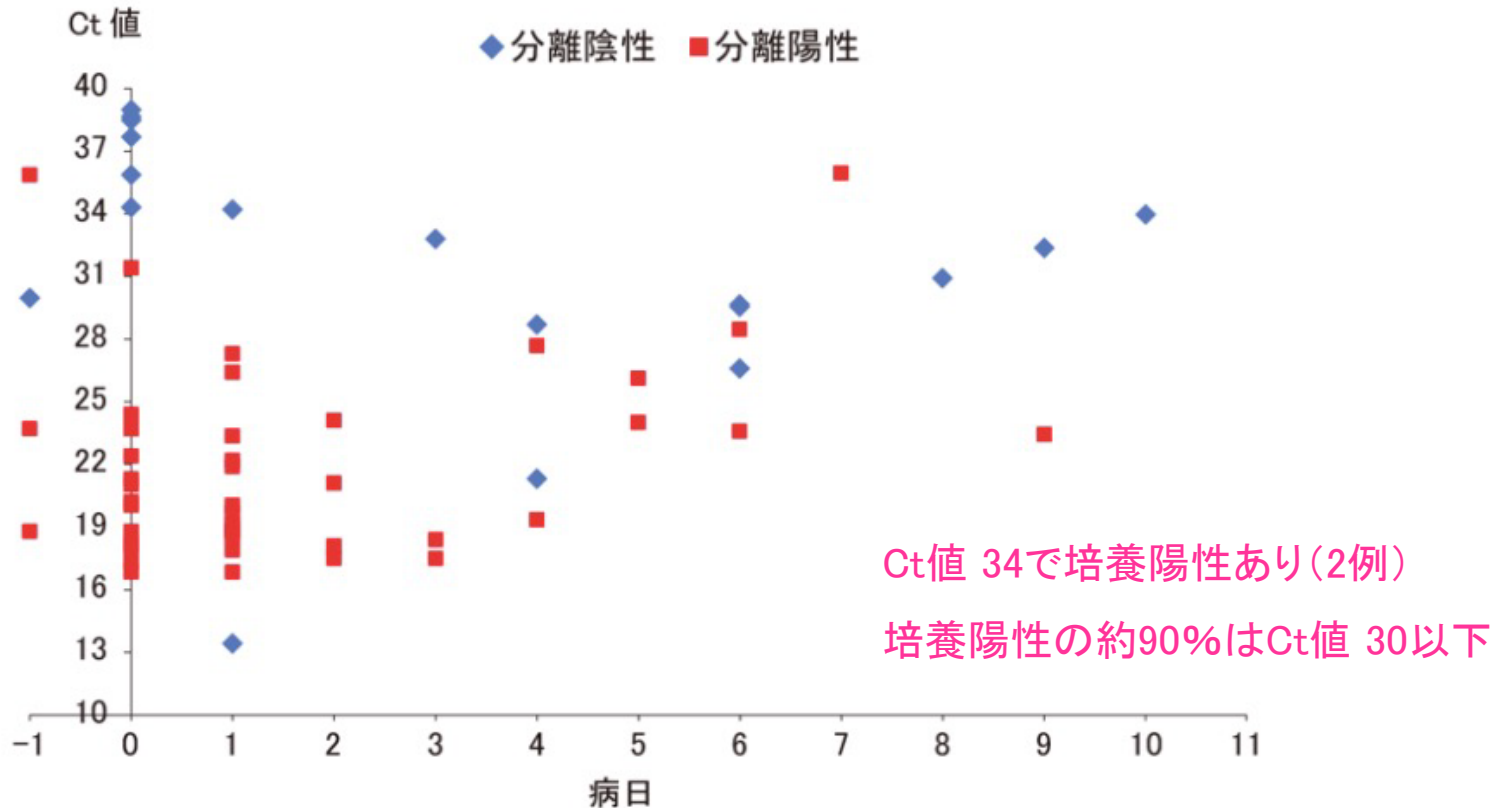
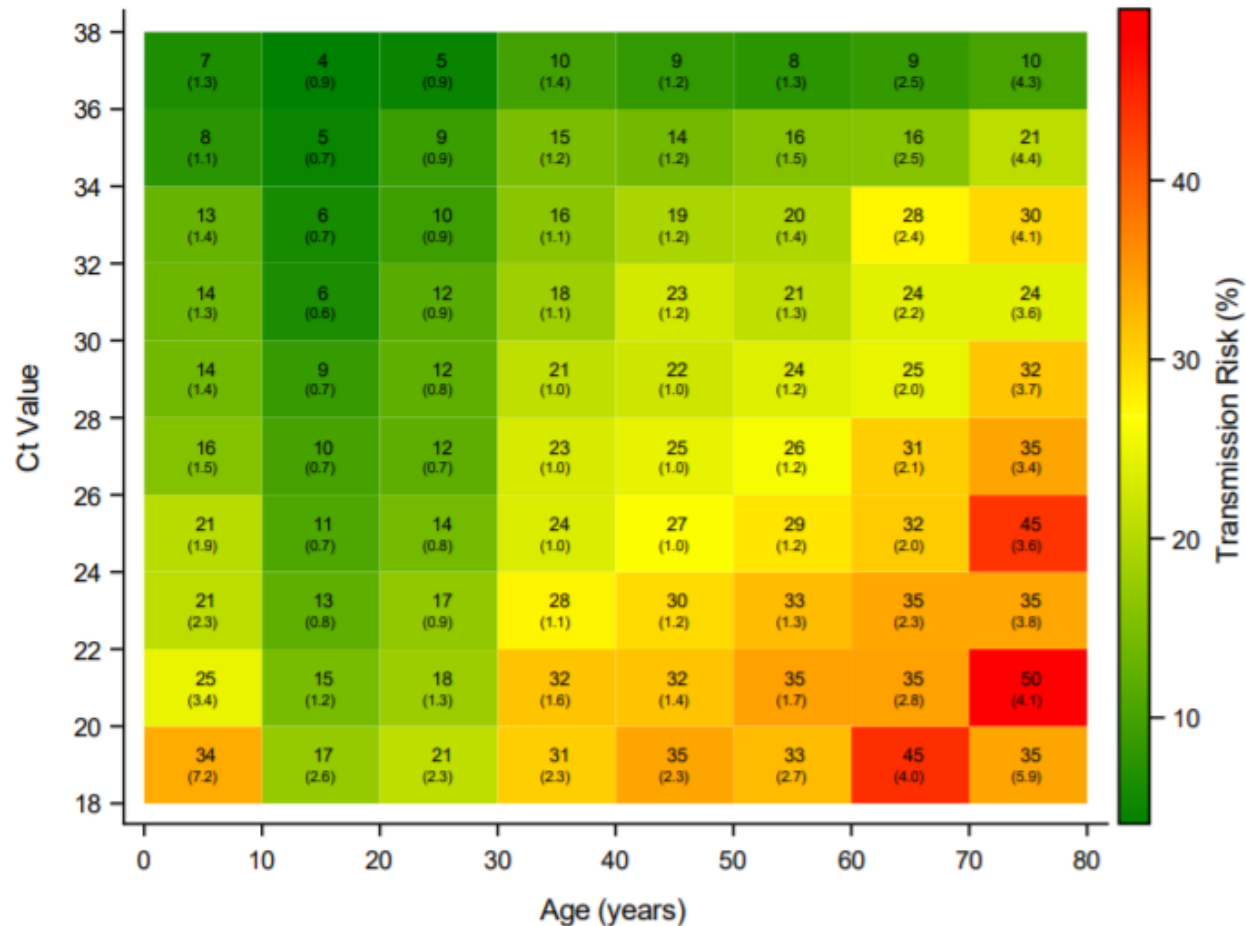


図1. 分離成績、病日、Ct値の相関  
—患者(有症者)の陽性確定時の検体—



図8. Ct値と年齢別にみた感染性リスクとの関連

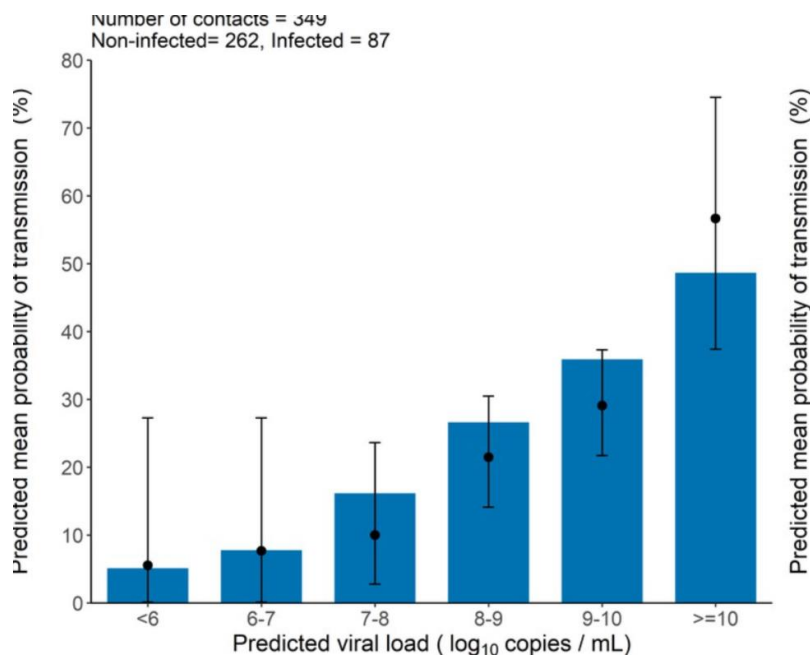


<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.28.21252608v1>

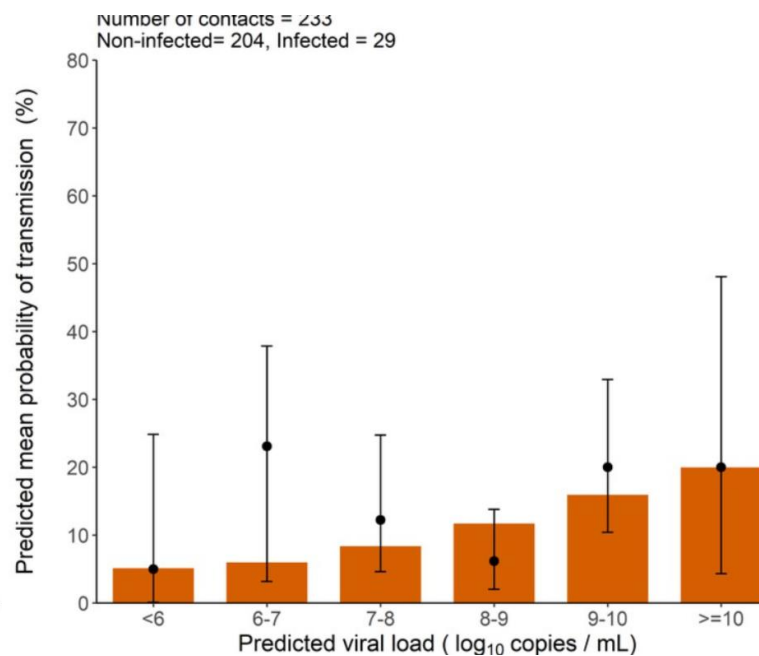
# 図9. ウイルス量と感染性リスクの関連

## Household と Non-household の比較

### Household contacts

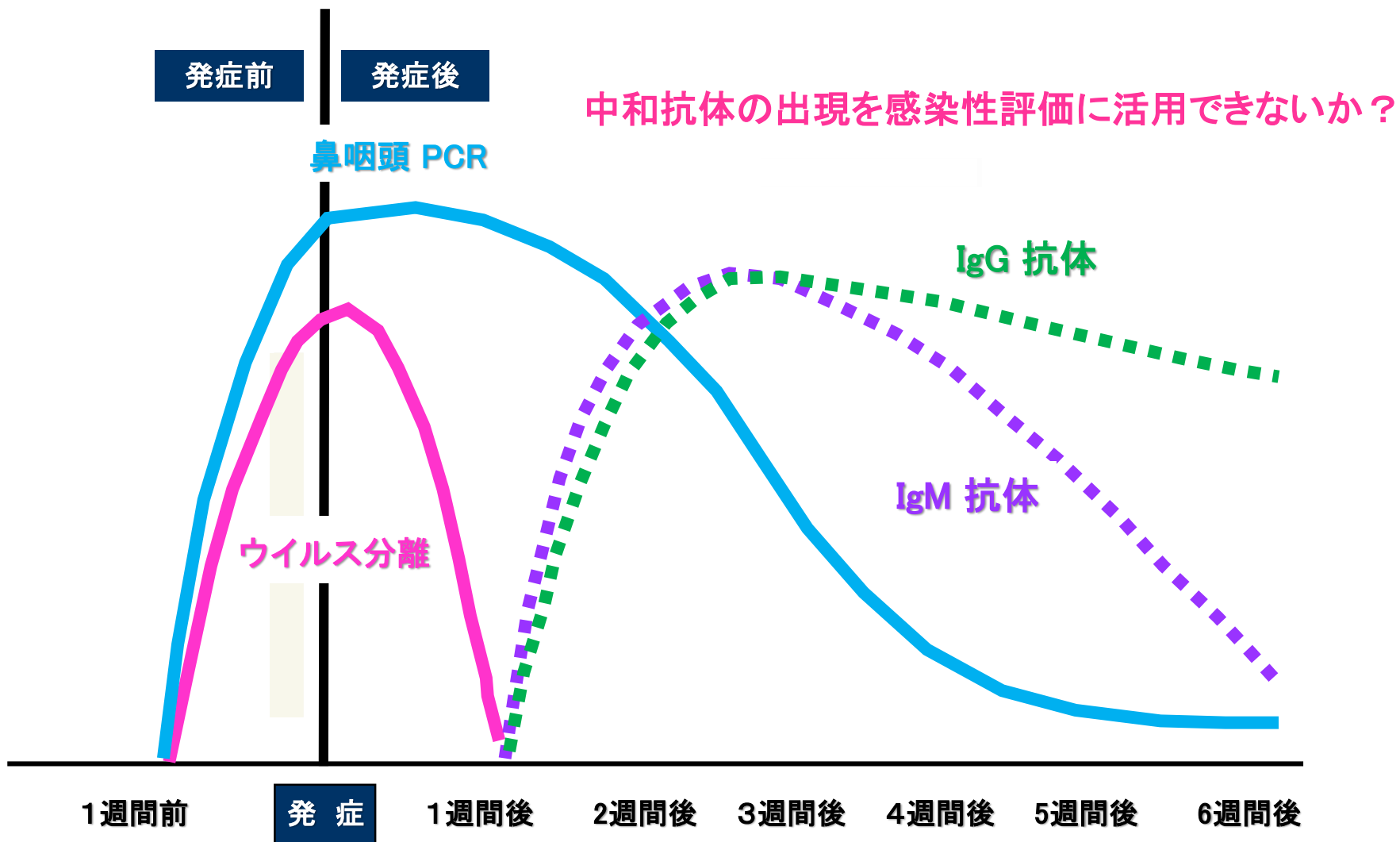


### Non-household contacts



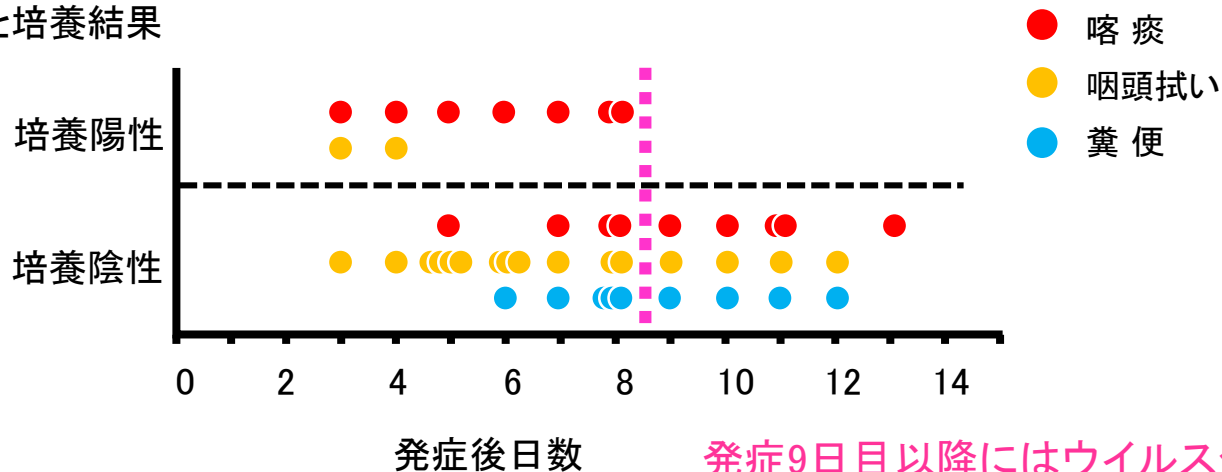
<https://elifesciences.org/articles/69302>

# 図10. COVID-19発症前後で予測される検査結果



# 図11. SARS-CoV-2培養結果と抗体陽転化との関連

a. 発症後日数と培養結果



b. 発症後日数と抗体陽転化率

