

日本小児感染症学会若手会員研修会第7回浜名湖セミナー

焦らない、迅速検査の使い方～適応と限界を知る～

グループワーク：グループC

大澤一郎¹⁾ 浅野裕一朗²⁾ 内山知佳³⁾

尾曲久美⁴⁾ 澤友歌⁵⁾ 塚田洋樹⁶⁾

ジュニアチューター

阿部淳⁷⁾

チューター

橋本浩一⁸⁾

はじめに

小児感染症の診療において、原因病原体の同定は臨床経過の予測や抗菌薬の適正使用、院内感染対策上重要である。しかし、病原体の分離・培養は診断に有用であるが時間を要し、専門の施設、技術の習熟を必要とする。近年ではPCR法やLAMP法が用いられるようになってきているが、検査を施行できる施設は限られる。そのため、臨床の現場において簡便に実施でき、短時間で結果が得られる迅速検査は多用されており、数多くの迅速検査キットが流通している。

しかし、迅速検査が繁用されている現状には問題も多い。われわれが考えた迅速検査の問題点を表1にあげた。臨床の場では「検査が陰性だったので隔離しなかったら院内感染を起こした」、「検査前確率が高いので、検査が陰性の結果になると困るから検査はしない」など、さまざまな葛藤がみられる。検査前確率が低い対象が迅速検査陽性でも検査後確率は低いままであり、検査前確率が

表1 迅速検査の問題点

- ・検出感度は臨床技術により検査前確率が異なるため、研修医と指導医で異なる¹⁾。
- ・検査キットを正しく操作しないと十分な検体量を採取できないので、感度が低くなる²⁾。
- ・病原体により抗原量が高値となる時期が異なり、至適な検査のタイミングが異なる³⁾。
- ・迅速検査はすべての亜型を検出できない(表3)。
- ・保菌や死菌を検出することで偽陽性となる。

高い対象が迅速検査陰性でも検査後確率は高いままである(図1)。また、検査前確率は一律ではなく、検査前確率の設定の違いにより、迅速検査の検出感度は研修医60%、指導医88%と異なるとの報告がある¹⁾。検体採取のタイミングや手技による問題も指摘されており^{2,3)}、また、ノロウイルス抗原迅速検査はすべての亜型を検出できないことや(表2)、保菌や死菌を検出することで偽陽性となる問題もある。

迅速検査を施行する目的は、診断の精度を高め

Key words : 迅速検査, イムノクロマトグラフィ法, 検査前確率, RSウイルス, ノロウイルス, マイコプラズマ

- 1) 埼玉県立小児科センター小児科 2) 大原総合病院小児科 3) 松戸市立病院小児科 4) 国立病院機構長崎医療センター小児科 5) 東邦大学医療センター大森病院小児科 6) 公益財団法人星総合病院小児科 7) 唐津赤十字病院小児科 8) 福島県立医科大学医学部小児科学講座

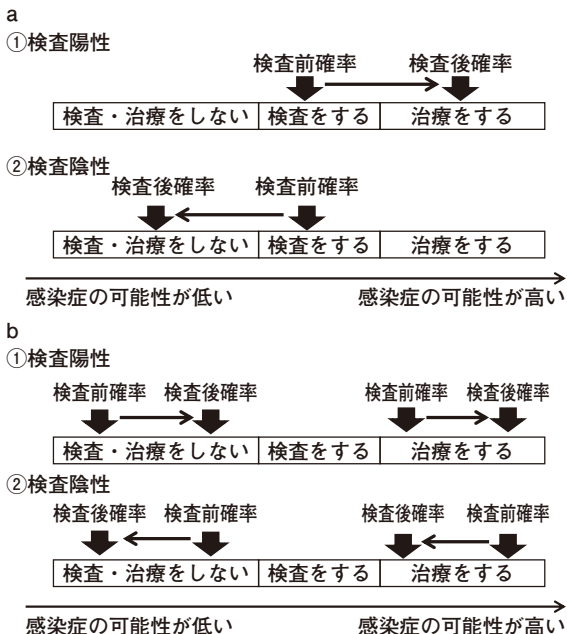


図 1 迅速検査による検査前後確率の変化

- a : 迅速検査が必要な集団
- ① 検査前確率が中等度で、検査陽性となった場合治療を行う対象
 - ② 検査前確率が中等度で、検査陰性となった場合治療を行わない対象
- b : 迅速検査が不必要な集団
- ① 左側 検査前確率が低いので、検査陽性でも偽陽性として治療を行わない対象
 - ① 右側 検査前確率が高いので、検査陽性を確認する必要がない対象
 - ② 左側 検査前確率が低いので、検査陰性を確認する必要がない対象
 - ② 右側 検査前確率が高いので、検査陰性でも偽陰性として治療を行う対象

抗菌薬などを使用するかどうかを判断するため、臨床経過の予測を行うため、適切な感染対策を行うため、などと考える。今回、われわれは小児感染症セミナーのグループワークでこれらの問題点を踏まえたうえで、具体例として *Mycoplasma pneumoniae* (マイコプラズマ), respiratory syncytial virus (RS ウイルス), Norovirus (ノロウイルス) をあげ、おのおのの迅速検査の使い方について検討した。

表 2 ノロウイルス遺伝子型によるクイックナビTM—ノロ2の最小検出濃度の違い

遺伝子型	G I. 1	G I. 2	G I. 3
最小検出濃度 (ng/ml)	6.25	50	50
遺伝子型	G I. 4	G I. 8	G I. 11
最小検出濃度 (ng/ml)	50	12.5	100
遺伝子型	G II. 1	G II. 2	G II. 3
最小検出濃度 (ng/ml)	3.13	3.13	0.2
遺伝子型	G II. 4	G II. 5	G II. 6
最小検出濃度 (ng/ml)	0.78	50	0.78
遺伝子型	G II. 7	G II. 8	G II. 10
最小検出濃度 (ng/ml)	3.13	3.13	0.78
遺伝子型	G II. 12	G II. 14	G II. 15
最小検出濃度 (ng/ml)	12.5	12.5	25
遺伝子型	G II. 17		
最小検出濃度 (ng/ml)	6.25		

(文献 4, 5) より引用, 一部改変)

I. 迅速検査：イムノクロマトグラフィ法

迅速検査キットは、抗原抗体反応を用いたイムノクロマトグラフィ法、ラテックス凝集法、酵素免疫抗体法、化学発光免疫測定法などが利用されている。われわれは、なかでも感度・特異度が優れ、臨床現場で広く使用されているイムノクロマトグラフィ法を用いた迅速検査キットについて議論を進めた。

イムノクロマトグラフィ法の原理を以下に示す。採取した検体を、金属コロイドなどで標識された対象病原体 (抗原) に対する抗体 (標的抗体) が含まれた吸収紙へ染み込ませる。検体が毛细管現象によって移動する間に抗原が標的抗体と免疫反応を起こし、免疫複合体を形成する。検出ラインには免疫複合体に対する抗体が、コントロールラインには標的抗体に対する抗体が存在し、免疫反応が起きていれば検出ラインとコントロールラインともに発色することで病原体の存在を示すことができる。

表 3 PT-PCR 法を基準とした場合の感度・特異度の比較

キット名	チェック RSV		ラビットテスト RSV- [®] アデノ	
	鼻腔拭い液	鼻腔吸引液	鼻腔拭い液	鼻腔吸引液
感度	94.2%	89.0%	90.4%	90.4%
特異度	98.0%	100.0%	98.0%	99.3%
全体一致率	96.1%	94.6%	94.2%	94.9%

(文献 6) より引用, 一部改変)

II. RS ウイルス

1. RS ウイルス抗原迅速検査

RS ウイルス抗原迅速検査は, PCR 法と比較して感度・特異度は 90% 以上と非常に良好で, 検体は鼻腔拭い液・鼻腔吸引のどちらでも同等である(表 3)。これは, 異なった検査キットでもほぼ同様の結果である。ただし鼻腔吸引で, 吸引後生食を加えると検体が希釈され, 偽陰性となるので注意が必要である。

2. RS ウイルス感染症における迅速検査の賢い使い方

RS ウイルス抗原迅速検査は感度・特異度ともに高く, 簡便に調べることのできる有用な検査方法である。RS ウイルス感染症は乳児や心疾患など基礎疾患をもつ児で重症化しやすいこと, 感染力が強いことが知られており, 迅速検査は臨床経過の予測や感染対策に有用である。ただ, RS ウイルス感染症は健常児や年長児では軽症で済む場合がほとんどであり, リスクの低い児に対しては, 保育園や保護者から希望があったとしても, 検査を行う意義は少ない。

III. ノロウイルス

1. ノロウイルス抗原迅速検査

検体は糞便を採取するが, 適切な検体量採取が求められる。クイックチェイサー[®] Noro では, 水様便は 75~150 μ l, 固形便では 50~100 μ l の採取が必要である(図 2)。キットによっては排泄便でも直腸便(スワブを肛門に挿入し採取した便)でも検査が可能であり, 各キットごとの特性を理解

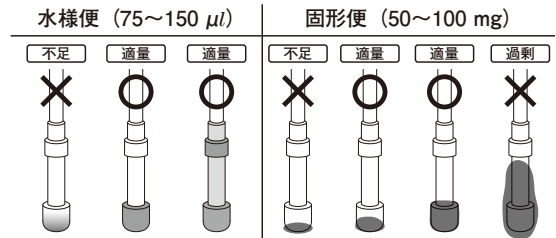


図 2 クイックチェイサー[®] Noro の適切な検体量 (クイックチェイサー[®] Noro 添付文書 第 1 版 (2014 年 9 月) より抜粋)

する必要がある。

感度は迅速検査キットにより 47.6~92.2% とばらつきがみられる^{4,5)}。これは, 主に遺伝子型に対する検出感度の差と考えられている。遺伝子型にも左右されることが知られており, ウイルス様中空粒子 (VLPs) を用いた検討では, 各遺伝子型で最小検出濃度にも違いがある⁵⁾。実際に 2014/15 年に流行した G II.17 型では, G II.4-2012 型に比べて検出されにくい傾向が認められた⁸⁾。2016 年夏に迅速検査キットが改良され検出率は改善しているが, 依然として検出しにくい遺伝子型も存在する。

2. ノロウイルス感染症における迅速検査の賢い使い方

ノロウイルスに対する迅速検査は感度が十分とはいえない。院内感染対策においては, 迅速検査結果が陰性の場合でも対策をとる必要がある。また, 検体採取量や専用スワブを使用した採取方法を正しく行うことや, 流行している遺伝型によっては検出率が低いことがあること, 新生児や経管栄養剤を使用している児では偽陽性となる可能性があることに留意する必要がある⁷⁾。

IV. マイコプラズマ

1. マイコプラズマ抗原迅速検査

マイコプラズマの検査は, 咽頭を付属の綿棒で回転させながら咽頭部を擦過して採取する。その際綿棒が咽頭部の表面以外に触れないように注意する。

マイコプラズマには多数の検査法が存在するが, それぞれ利点と欠点がある。抗体迅速検査イ

表 4 PT-PCR 法を基準とした場合の感度・特異度の比較

キット名	リボテスト® マイコプラズマ	プロラスト® Myco
感度	62.5%	79.5%
特異度	90.9%	98.0%
全体一致率	88.9%	89.2%

(文献 11, 12) より引用, 一部改変)

ムノカードは 15 分程度と短時間で結果を知ることができるが、発症 7 日目までは感度 70%、特異度 45% 程度であり実用的ではない⁹⁾。診断のゴールドスタンダードは培養検査であるが、結果が出るまで 2~3 週間を要する¹⁰⁾。感度の高い PCR 法や LAMP 法は院内で検査ができる施設は限られるため、その場の方針決定に用いることは困難である。血清抗体価は急性期、回復期のペア血清が必要であり、結果が出るまで時間がかかる。

抗原迅速検査は病初期にも検出可能であるが、2 つの抗原迅速検査キットを PCR 法と比較すると、感度は 62.5% と 79.5% と低い (表 4)。また、不適切な検体採取では検査感度は低下し、口蓋扁桃検体は咽頭拭い検体と比較し感度が 79.5% から 22.9% に低下する。

2. マイコプラズマ感染症における迅速検査の賢い使い方

抗原迅速検査キットは発症初期でもマイコプラズマ抗原を検出できるが、感度が低いことを認識したうえで、感度を上げるために咽頭後壁を強くこすりつけ、咽頭部の表面以外に触れないように検体採取を行う必要がある。また陰性となった場合でも、臨床経過や症状・身体所見からマイコプラズマ感染症の可能性が高い場合は、迅速検査キットの感度が低いことを考慮し、マイコプラズマ感染症としての加療を行うことも重要である。

V. 明日から使える迅速検査の有用な使用方法

感染症の診療において、抗菌薬を使用する判断や、疾患の経過を予測する、病棟や集団保育所での感染対策のため診断をつけることは重要である。しかし培養検査は時間がかかり、PCR 法は施行できる施設は限られているため、迅速検査が頻

表 5 検査前確率と検査後確率 (例: 感度 70%, 特異度 95%, 偽陽性 5%)

検査前確率	検査後確率	
	検査陽性	検査陰性
0.8	98%	58%
0.6	97%	32%
0.4	90%	17%
0.2	78%	7%

用されている。今回、RS ウイルス、ノロウイルス、マイコプラズマの 3 つの病原体の迅速検査を具体例として検討したが、いずれの検査も一長一短があり、迅速検査の検査結果をそのまま診断にあてはめることはできない。迅速検査の結果を、より有効に活用するために注意すべき点について考察する。

1. 検査を行う対象

診察の基本は丁寧な問診と身体診察であり、すべての患児が検査対象となるわけではない。前述のように、マイコプラズマなど典型的な症状や周囲の流行が揃っている場合は、検査結果にかかわらず、経験的に治療を開始することもある。迅速検査の対象となる小児感染症には流行時期や好発年齢があり、流行状況、病歴・症状・身体所見から疾患を推測することができ、検査前確率を上げることができる。検査前確率が低すぎる対象や高すぎる対象では、迅速検査を行わなくても感染症の診断や除外が可能である。一方、検査前確率が中等度の場合には、迅速検査の結果で検査後確率が明確に上がるもしくは下がるため、診断に有用である (表 5)。以上から、問診や身体所見からある程度疾患が疑われるときの診断に、ベッドサイドや外来で施行できる迅速検査は有用である。また、年齢が上がるにつれて迅速検査の感度は低下すると報告されているが¹³⁾、具体的な時期や年齢による迅速検査の使い方についてはほとんど報告されていないため、今後データを集積していく必要がある。

2. 検体の正しい使い方

迅速検査キットには、添付文書などに適切な検体採取方法が記載されており、方法を十分把握したうえで使用する必要がある。例えば、鼻腔拭い

液は鼻腔から平行に綿棒を入れる必要があり、咽頭拭いは採取部位が咽頭後壁か扁桃周囲かにも注意を要する。便検体を採取する際は、適切な検体量を知っておく必要がある。また、迅速検査キットの保存方法や有効期限、検体採取から検査までの時間、判定までの正しい反応時間にも留意する。

3. 検査目的

検査は検査後の治療や感染対策など、検査の結果により適切な行動をとるための一助として施行すべきものである。特異的な治療法がないウイルス感染症と思われる症例や、全身状態がよい症例で病名をつけるためだけに検査を施行するのは不適切である。検査を行うにあたっては、生じるコストやリスクに比較して、診療における治療方針や感染対策への寄与が十分なものであるかを検討したうえで施行すべきである。

VI. 迅速検査の今後

迅速検査は特異度は高いが、感度は十分高いとはいえない迅速検査が多い。そのため、迅速検査の感度をさらに高めるような抗原抗体反応や新たな反応の開発が望まれる。

2014年にわが国で68年ぶりに確認されたデング熱の迅速検査キットが2015年から使用可能になり、2014～2015年にかけて西アフリカで流行したエボラ出血熱の迅速検査キットが開発され¹⁴⁾、使用できる迅速検査の種類は増えている。一方で、感染管理の面では早期に診断すべき病原体である麻疹に対する迅速検査はまだない。麻疹は以前はありふれた疾患であったが、現在では経験の少ない医療者も多く、迅速検査が担う役割は大きいと考えられる。今後は、現在使用可能な迅速検査キットの感度を高める工夫や、新たな病原体に対する迅速検査キットの開発により、臨床現場でのおおのの疾患に対し適切に迅速な加療を行えることが望まれる。

結 語

地域の流行状況、問診と診察から原因病原体を推定し、検査前確率を考慮し迅速検査を行う対象を選定する。そして迅速検査は正しい方法で行い、正しい結果を得られるように努力する。検査

目的を明確にし、おのおのの検査の特性を理解したうえで結果を解釈することで、「焦らない、迅速検査の使い方」を実践し、よりよい診療を行うことができると思う。

この論文は2016年9月24日、25日に開催された日本小児感染症学会若手研修会夏季セミナーのグループワークで発表した内容をもとに作成した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 鈴木 陽：迅速診断キット結果の見極め。日小児呼吸器会誌 26：276-281, 2015
- 2) Fox JW, et al：Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. J Clin Microbiol 44：3918-3922, 2006
- 3) Karron RA, et al：Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. J Infect Dis 176：1428-1436, 1997
- 4) 磯浦喜浦, 他：ウイルス抗原迅速診断薬を用いたノロウイルス感染症の診断経験。小児臨 69：1205-1211, 2016
- 5) 田中智之, 他：ノロウイルス抗原検出診断薬クイックナビTM-ノロ2の評価。医と薬学 68：1033-1039, 2012
- 6) 高尾信一, 他：RSウイルス。小児臨 54：2537-2543, 2012
- 7) 田中智之：新規に保険収載された検査法 ノロウイルス抗原迅速定性検査。モダンメディア 58：337-341, 2012
- 8) 楠原 一, 他：ノロウイルスGII.17型の流行とその特徴について-三重県。IASR 36：91-92, 2015
- 9) Infectious Diseases Weekly Reported Japan, 39：7-9, 2012
- 10) 諸角美由紀, 他：Mycoplasma pneumoniaeの迅速検索を目的としたPCR-小児呼吸器感染症検体を用いて。日化療誌 51：289-299, 2003
- 11) Miyashita N, et al：Diagnostic sensitivity of a rapid antigen test for the detection of Mycoplasma pneumoniae：Comparison with real-time PCR. J Infect Chemother 21：473-475, 2015

- 12) 大島匠平, 他:新規マイコプラズマ迅速検査キット-プロラスト® Myco, 生物試料分析, 生物試料分析 38 : 303-308, 2015
- 13) Chartrand C, et al :Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection : systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol 53 : 3738-3749, 2015
- 14) Bhadelis N :Rapid diagnostics for Ebola in emergency settings. Lancet 386 : 833-835, 2015

* * *