

原著

小児科における呼吸器感染症病原微生物迅速抗原
診断キットの臨床予測的中率に関する検討武井 悠^{1,2)} 石和田 稔彦^{3,4)} 竹本 直輝¹⁾ 木谷 豊¹⁾
佐藤 純一¹⁾ 下条 直樹²⁾

要旨 背景：小児の感染症診療において迅速抗原診断キットは汎用されているが、必要性が低いと考えられる場面で用いられていることも多い。しかし、検査の適応、検査不要な臨床的状況や、的中率を検討した報告はない。

方法：2016年4月～2017年3月の1年間に小児科医10人を対象に、臨床現場で迅速抗原診断キット（インフルエンザウイルス、アデノウイルス、A群β溶血性レンサ球菌、肺炎マイコプラズマ、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス）を使用する際、予測する結果とその根拠を記載したのちに検査を行い、結果を自己記録した。結果に対する予測の一致件数の占める割合から予測的中率を検討した。

結果：209件が対象であった。検査前に陰性と予測した件数が半数近くを占めた。臨床予測的中率は0.74、陽性予測的中率は0.60、陰性予測的中率は0.89であった。経験年数別では小児科経験10年以上の群で陽性予測的中率が有意に高かった。予測の根拠では、流行歴に結果一致との弱い相関関係がみられた。

考察・結語：入院病床管理上、陰性確認が必要なこともあるが、少なくとも外来診療においては非流行疾患の陰性確認に迅速抗原診断キットを使用する必要性は低い。

1. 背景

呼吸器感染症の病原体診断のための迅速抗原検出キット（以下迅速キット）は、おおむね感度・特異度が良好で、迅速性や簡便性に優れており、一般小児科診療で広く利用されている。迅速キットの普及により、流行期以外にも対象のウイルス感染が存在することも明らかになった。一方で、臨床的に必要性が低いと思われる場合でも、安易に検査が行われていることが少なくない。また我々の実際の臨床現場では、陰性確認のための検査も多く行われている印象があった。米国内科専門医認定機構財団が2011年に始めた Choosing wisely キャンペーン¹⁾が

近年日本にも広がりを見せており、様々な診療場における検査や治療の賢い選択を行うことは医療費や、患者負担の観点からもより一層求められる状況にある。感染症の迅速キットに関しても、手技上患者に苦痛を与える点や医療費の点、検査担当者の負担の点から、適応は慎重に検討する必要がある。調べた限りでは、臨床医の予測と迅速キットの検査結果の一致の割合（ここでは臨床予測的中率とする）を検討した報告はなく、また迅速キットによる検査が必要もしくは不要な具体的な臨床状況も明らかになっていない。今回、迅速キットの臨床現場での適正使用を考える一助とする目的で、一般小児科診療における迅速キットの臨床予測的中率について検討

Key words：迅速診断キット、的中率、検査の適正化、Choosing wisely

1) 船橋市立医療センター小児科 2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 3) 同 真菌医学研究センター感染症制御分野 4) 五井病院小児科

連絡先：武井 悠 〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

を行った。

II. 対象と方法

この研究は、筆頭著者が所属する千葉大学小児科の関連施設である千葉県内の2つの一般病院(病院a・b)で行った。勤務する小児科医10名(A, B, C, D, E, F, G, H, I, J)を対象に、2016年4月~2017年3月までの1年間で、呼吸器感染症の病原体検出のための迅速キット(対象微生物: インフルエンザウイルス, 咽頭・角結膜アデノウイルス(以下アデノウイルス), A群β溶血性レンサ球菌(以下溶連菌), 肺炎マイコプラズマ, RSウイルス(RSV), ヒトメタニューモウイルス(hMPV))を添付文書に記載の標準的な検査方法で患者に適応した際、自己記録をつけるよう求めた、前向き観察研究である。外来や入院など迅速キット検査の実施場所、検査の適応や1回当たりの使用キット数は各診察医に委ね、具体的な実施基準は設定しなかった。患者への検査の適応を決意し患者あるいは保護者の同意を得て迅速キットを使用し、検査提出後、結果が判明するまでの間に①使用するキットの対象微生物名、②検査前予測(4段階、後述)、③予測の根拠(自由記載)を記載した。そして、検査結果が得られた時点で④検査結果を記載した。検査前予測は4段階で記載し(陰性の可能性が高い、陰性の可能性がやや高い、陽性の可能性がやや高い、陽性の可能性が高い、の4段階)、予測と結果の一致の度合いにより、1~4点でスコア化した。例えば高い陽性予測で、結果が陽性ならば4点、陰性ならば1点、高い陰性予測で、結果が陽性ならば1点、陰性ならば4点とした。自由記載した予測の根拠は結果を解析する際に、症状、流行歴、年齢、既往歴、病歴・経過、他の検査結果に大別し、1回の記録に複数の根拠の記載がある場合はそれぞれをカウントした。

プライマリーアウトカムは、臨床予測的中率、陽性予測的中率、陰性予測的中率とした。セカンダリーアウトカムは予測の根拠や、小児科経験年数別群と、臨床予測的中との関連、インフルエンザウイルスについては発熱からの病日と臨床予測的中との関連について検討した。これはインフルエ

ンザウイルス以外の病原体については連日の検査キットの使用に対して保険適用がないためである。

臨床予測的中率は、陰性もしくは陽性と予測した件数に対して結果が合致した件数の占める割合で算出した。陽性予測的中率は陽性の可能性が高い、陽性の可能性がやや高いと予測した件数に対して結果が陽性で合致した件数の占める割合、陰性予測的中率は陰性の可能性が高い、陰性の可能性がやや高いと予測した件数に対して結果が陰性で合致した件数の占める割合で算出した。小児科経験年数は、10年目以上6人のベテラン群(医師A, B, C, D, E, F)と9年目以下の4人の若手群(医師G, H, I, K)の2群に分けて比較した。統計学的検討の手法は、2群の割合の比較にはFisherの正確確率検定もしくは χ^2 乗検定、経験年数群と各スコアの割合の比較は順位和検定としてMann-Whitney U検定、予測の根拠と的中との相関関係の検討には、ロジスティック回帰分析を用いた。ロジスティック回帰分析は単回帰分析で有意な相関を認めた因子を重回帰分析した。統計解析には統計ソフト(STATA[®] ver.14.1.USA)を用い、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

施設によって導入されているキットの商品が異なっても同じ病原体を対象にしたものは、区別しないものとした。全てイムノクロマトグラフィーを原理として用いている。なお、病院aで用いていたキットはイムノエース[®]アデノ(栄研化学株式会社)、エスプライン[®]インフルエンザA&B-N(富士レピオ株式会社)、クイックナビ[™]-Strep A(デンカ生研株式会社/大塚製薬)、リボテスト[®]マイコプラズマ(旭化成ファーマ株式会社/極東製薬)、クイックナビ[™]-RSV(デンカ生研株式会社)、チェックhMPV(SA Scientific, Inc. USA)、病院bではラピッドテストRSV-アデノ(積水メディカル)、インフルエンザ富士ドライケムIMMUNO AGカートリッジFluAB(富士フイルム)、クイックナビ[™]-Strep A(デンカ生研株式会社/大塚製薬)、リボテスト[®]マイコプラズマ(旭化成ファーマ株式会社/極東製薬)であった。hMPV迅速キットは未採用であった。なお、本研究は実際に検討を行った医療機関を包括する研究計画書に基づき、千葉大学医学部倫理審査委員会(No.2367)の承認

表 1 209 件の背景

| 検査件数 | n=209 (%) |
|-------------------|-----------|
| 年齢 中央値 [25%, 75%] | 4 [0.7] |
| 使用キット数/回[最大, 中央値] | [2,1] |
| キットの種類 | |
| Flu | 63 (30.0) |
| Mp | 40 (19.0) |
| GAS | 34 (16.3) |
| RSV | 27 (12.9) |
| hMPV | 26 (12.4) |
| ADV | 19 (9.1) |
| 医師別件数 | |
| A | 4 (1.9) |
| B | 20 (9.5) |
| C | 68 (32.5) |
| D | 14 (6.7) |
| E | 6 (2.9) |
| F | 4 (1.9) |
| G | 3 (1.4) |
| H | 42 (20.0) |
| I | 45 (21.5) |
| J | 3 (1.4) |
| 予測 | |
| 陰性予測 | 55 (26.3) |
| 低い陰性予測 | 38 (18.2) |
| 低い陽性予測 | 70 (33.5) |
| 陽性予測 | 46 (22.0) |

ADV: アデノウイルス, Flu: インフルエンザウイルス, GAS: A 群溶血性レンサ球菌, Mp: 肺炎マイコプラズマ, RSV: respiratory syncytial ウイルス, hMPV: ヒトメタニューモウイルス

を得て行った。各迅速キットの精度については、製品添付文書よりリポテスト[®] マイコプラズマの感度が57%、クイックナビ[™] RSVのRT-PCRとの陽性一致率が71.7%、チェック hMPVのRT-PCRとの陽性一致率が82.3%で、それ以外の感度・特異度または一致率は全て85%以上であった。

III. 結 果

1年間で216件が記録された。検査日付 (n=1) と結果予測の理由が記載されていない記録 (n=6) を除いた209件を解析対象とした。

表1に対象の背景を示す。患者の年齢は0~19歳 (中央値4歳, 4分位範囲0~7歳), 1回あたりの使用キット数は最大2, 中央値1であった。使

表 2 臨床予測的中

| | n | 臨床予測的中 (率) | 陽性予測的中 (率) | 陰性予測的中 (率) |
|-------|-----|----------------|---------------|--------------|
| 全体* | 209 | 154/209 (0.74) | 70/116 (0.60) | 84/93 (0.89) |
| ADV | 19 | 13/19 (0.68) | 6/11 (0.54) | 7/8 (0.875) |
| Flu** | 63 | 49/63 (0.79) | 34/45 (0.75) | 15/18 (0.83) |
| GAS | 34 | 21/34 (0.62) | 8/18 (0.44) | 13/16 (0.81) |
| Mp** | 40 | 29/40 (0.73) | 14/25 (0.56) | 15/15 (1.0) |
| RSV | 27 | 20/27 (0.74) | 5/9 (0.56) | 15/18 (0.83) |
| hMPV | 26 | 21/26 (0.80) | 2/7 (0.29) | 19/19 (1.0) |

ADV: アデノウイルス, Flu: インフルエンザウイルス, GAS: A 群溶血性レンサ球菌, Mp: 肺炎マイコプラズマ, RSV: respiratory syncytial ウイルス, hMPV: ヒトメタニューモウイルス

陽性予測的中と陰性予測的中の比較

* χ^2 二乗検定 $p < 0.05$

** Fisher 正確確率検定 $p < 0.05$

用キット別件数は、インフルエンザウイルス63件、肺炎マイコプラズマ40件、溶連菌34件、RSV27件、hMPV26件、アデノウイルス19件であった。医師別記録件数では各医師によりばらつきがみられた。結果予測では陰性予測が44% (93/209件) を占めた (表1)。

プライマリーアウトカム：全体・対象病原体別の臨床予測的中率を表2に示す。陰性予測的中率は0.89, 陽性予測的中率は0.60であった。陽性予測的中率に比較し、陰性予測的中率が有意に高かった。キット別では、インフルエンザウイルス、肺炎マイコプラズマ、hMPVでは陰性予測的中率が陽性予測的中率よりも有意に高かった。陽性予測的中率と陰性予測的中率を合わせた臨床予測的中率は0.74であった。異なるキット間での臨床予測的中率に有意差はなかった。全体の陽性予測的中率が0.60であった一方、hMPVでは陽性予測的中率が0.3に満たず、低い傾向にあったがnが少ないこと、迅速キットの感度がやや低かったことが原因として考えられた (統計学的有意差なし)。

セカンダリーアウトカム：予測の根拠別の的中率を表3に、経験年数別の的中率を表4に示す。予測の根拠は症状が最多であった。ロジスティック単回帰分析で症状と流行歴でそれぞれの中と有意な相関があったため、症状と流行歴で重回帰分析を行ったところ、流行歴のみオッズ比2.59 [95% CI: 1.1 ~ 6.23] で弱い相関関係が認められた。参加医師の背景としては、感染症専門医が1名で

表3 予測の根拠と臨床予測的中

| 根拠 | n | 臨床予測的中 (率) |
|--------|-----|---------------|
| 症状 | 146 | 99/146 (0.67) |
| 流行歴 | 66 | 58/66 (0.88) |
| 年齢 | 5 | 3/5 (0.60) |
| 既往歴 | 3 | 2/3 (0.67) |
| 病歴・経過 | 41 | 34/41 (0.83) |
| 他の検査結果 | 12 | 9/12 (0.75) |

表5 経験年数別スコア

| 小児科経験年数 | 1 | 2 | 3 | 4 | total |
|------------|----|----|----|----|-------|
| 10年目以上(6人) | 6 | 22 | 46 | 42 | 116 |
| 9年目以下(4人) | 10 | 17 | 23 | 43 | 93 |
| total | 16 | 39 | 69 | 85 | 209 |

Mann-Whitney U 検定 $p=0.66$

あった。9年目以下の若手医師群4人のうち小児科専門医は2名、非専門医が2名であった。経験年数群別では陽性予測的中率のみベテラン群で有意に高かった。しかし、予測と結果の一致の度合いを示す1～4点のスコアは、経験年数群別でそれぞれのスコアの割合に有意差はなかった ($p=0.66$) (表5)。

さらに、インフルエンザウイルスについては発熱からの日数が記録されていた34件で、発熱日数と臨床予測的中率、陽性予測的中率を検討した。臨床予測的中率は発熱1日目0.67、2日目0.79、陽性予測的中率は発熱1日目0.67、2日目0.78で、統計学的に有意な差は認めなかった(それぞれ $p=0.61$, $p=0.62$)。陰性予測的中率に関しては該当する検査数が1件のみであり検討ができなかった(表6)。

IV. 考 察

臨床現場においてある検査を行う場合、検査前確率と尤度比から結果を予測した上で検査を行うのが原則である。感染症の検査前確率を上げる因子は様々あるが最も一般的には周囲の流行歴と身体所見である。迅速キットを用いる場合も同様で、問診、診察からある感染症の病原体を予測し、結果が陽性であることを期待して検査を行うことが原則であるが、今回の調査では陰性予測、すなわち陰性確認が半分近くを占めていた。臨床予測的

表4 経験年数群別予測的中

| 小児科経験年数 | 臨床予測的中 (率) | 陽性予測的中 (率) | 陰性予測的中 (率) |
|------------|---------------|----------------|--------------|
| 10年目以上(6人) | 88/116 (0.76) | 51/75 (0.68) * | 36/41 (0.88) |
| 9年目以下(4人) | 66/93 (0.71) | 18/40 (0.45) | 48/53 (0.91) |

臨床予測的中 χ^2 乗検定 $p=0.43$, 陽性予測的中 χ^2 乗検定 $p<0.05$, 陰性予測的中 Fischer の正確確率検定 $p=0.74$
* 有意差あり

表6 インフルエンザ迅速診断キットの病日別予測的中

| 発熱日数 | 臨床予測的中 (率) | 陽性予測的中 (率) | 陰性予測的中 (率) |
|------------|--------------|--------------|------------|
| 1日目 (n=6) | 4/6 (0.67) | 4/6 (0.67) | - |
| 2日目 (n=28) | 22/28 (0.79) | 21/28 (0.78) | 1/1 (1.0) |

1日目と2日目の比較

臨床予測的中 Fisher の正確確率検定 $p=0.61$

陽性予測的中 Fisher の正確確率検定 $p=0.62$

中率を検討したところ、陰性予測的中率は8～9割と比較的高い水準で、陰性予測した場合はほとんどが結果と一致した。今回実施場所の記録を付けていないため詳細は不明であるが、実際には外来でも陰性確認のための検査が行われている可能性があること、また入院病床管理上、陰性を確認することが必要な場面もあることから、陰性確認の記録が多かった可能性がある。今回入院設備のある小児科での記録が141件(67%)を占めており、陰性確認の記録数に影響しているかもしれない。家族の希望で検査したという理由も、特にインフルエンザウイルスの迅速キットで散見された。

予測が大きく外れた結果を再検討したところ、陰性の可能性が高いと予測し、結果が陽性であったものはRSV1件(9月)、溶連菌2件(6月)の計3件にとどまった。いずれもそれぞれのキットの記録件数が最も多かった月であり、当時の国立感染症研究所からの感染症流行状況の報告からも、その病原体による感染症の流行期にあったと思われた²³⁾。したがって、それ以外の時期において、陰性の可能性が高いと予測したものは全ての中していたと言える。また、予測の根拠と結果との一致で検討したところ流行歴のみが弱い相関関係を認めた。一般的に非流行期では抗原ベースの検査の感度および特異度は低く、信頼性が落ちるため、年間を通した使用は推奨されない⁴⁵⁾。一方

で2017年夏から秋に流行したRSウイルス感染症のように今まで非流行期と考えられていた時期にも流行が明らかとなったことは迅速キットの普及によるところも大きいと考えられる。しかし、検査の適正化という点と今回の検討結果と併せると、少なくとも外来診療においては、非流行期の陰性確認のための迅速キットの使用は原則不要と考えられる。

経験年数別の検討では的中率におおむね差は認めなかったが、陽性予測的中率は有意にベテラン群で高かった。理由として、問診・診察からある感染症を具体的に想定し、陽性所見を積極的に取りに行く能力に違いがある可能性が考えられた。

インフルエンザウイルスの迅速キットについては発熱からの期間で再検討した。感度は1日目が3~6割、2~3日目が7~9割で最高となり、その後は急速に低下するため⁶⁾、今回の検討では発熱2日目が最も陽性予測的中率も高くなると考えられた。しかし2日目での中率が高い傾向はあったが有意な差ではなかった。これは、件数が34と少ないこと、病日が記録され検討対象となったインフルエンザウイルスの記録が特定の医師1人に偏っていたことが一つの原因と考えられた。

本研究の限界について2つに大別し述べる。第1に研究デザインや記録上の問題である。当初、参加病院を広く募ったもの実際に参加したのは前述の2病院10医師のみで病院間の医師数もばらつきがあった。そのため施設間での結果の比較検討は不可能であった。観察期間中、2施設において行われた全ての迅速キットの検査が記録されたわけではなくまたすべての小児科医を対象としたわけではない。医師間で記録数に幅があり、研究参加に積極的な医師が多く記録したと考えられるため、結果に選択バイアスがかかった可能性がある。実際、医師CとHとIの3名の記録が7割を占めた。特にインフルエンザウイルスの記録数は一人の医師に偏りがあったため結果が全体を反映しているとは言えない。結果が出た後に記載した例があったとしても、確認ができないため、厳密には前向き研究と言い切れない。また予測の根拠は自由記載のため、記載がなければ不明であり、厳密には網羅的には検討できていない。検査を行った

場面が救急外来か一般外来診療か入院患者かが不明であるが、上記で述べたように、入院病床管理上陰性確認が必要な場面があった可能性があり、入院施設のある小児科か外来かなど、各医療機関によりの中率は大きく変化すると考えられる。また検査結果を受け最終的に診断がどうなったか、治療方針の変更はあったか、偽陰性・偽陽性の判断は今回の検討には含めていない。第2に迅速キットそのものの感度や特異度は考慮しておらず、今回、溶連菌と肺炎マイコプラズマ以外の迅速キットは、施設により異なる製品を用いていたが、その差については検討していない。

最後に大切なこととして、迅速キットで予測と異なる結果が出た場合、結果を鵜呑みにすることなく、疫学状況や所見を再度検討した上で、偽陰性や偽陽性を判断し、最終的に診断を下すのは診察医であることを忘れてはならない。今回、陽性予測的中率が低く、臨床的にある感染症と予想していても検査結果が陰性であった症例が少なからず存在した。これは検査結果により治療方針が変更されることにつながる。今回、臨床的な予測と迅速キットの結果が不一致であった症例の治療方針（抗菌薬や抗インフルエンザ薬の投与）に関しては解析できていないが、今後この点を含めさらに詳しい研究を行う必要がある。

結 語

呼吸器感染症の病原体診断のための迅速キットの使用記録は、陰性確認の検査が半分近くを占めていた。陰性予測的中率は8~9割と高く、陽性予測的中率は全体で6割と有意に低かった。結果的中に相関があったのは周囲の流行歴であった。したがって、特に外来診療では、流行していない疾患の陰性確認のための検査の必要性は低く、検査を省くことができる可能性がある。上記のようにlimitationは多いが、迅速キットの臨床予測的中率について検討した研究はこれまでなく、今後、検査の適正化の根拠の一つとなりうる。

本研究の要旨は第21回日本臨床微生物学会(2017年1月、長崎)で口演発表した。

会員外協力者：丹羽淳子、坂井美穂、内山 薫

高橋 香

全ての著者に関して、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) “Choosing wisely”. Choosing wisely. <http://www.choosingwisely.org/>, (参照 2017/10/29)
- 2) “週別診断名別 Respiratory syncytial virus 分離・検出報告数, 2016 & 2017 年”. IASR. <https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data101j.pdf>, (参照 2017/10/28)
- 3) “A 群溶血性レンサ球菌月別 T 血清型分離報告数, 過去 4 年間との比較, 2013~2017 年”. IASR. <https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data55j.pdf> (参照 2017/10/28)
- 4) Henrickson KJ, et al : Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 11 : 36-40, 2007
- 5) Principi N, et al: Antigen-based assays for the identification of influenza virus and respiratory syncytial virus: why and how to use them in pediatric practice. *Clin Lab Med* 29 : 649-660, 2009
- 6) Chartrand C, et al : Accuracy of rapid influenza diagnostic tests : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 7 : 500-511, 2012

Analysis of clinical predictive rate compared with antigen-based rapid diagnostic assays for respiratory infectious pathogens in a pediatric department

Haruka TAKEI^{1,2)}, Naruhiko ISHIWADA^{3,4)}, Naoki TAKEMOTO¹⁾,
Yutaka KITANI¹⁾, Junichi SATO¹⁾, Naoki SHIMOJO²⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Funabashi Municipal Medical Center*
- 2) *Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine*
- 3) *Department of Infectious Diseases, Medical Mycology Research Center, Chiba University*
- 4) *Department of Pediatrics, Goi Hospital*

Background: Antigen detection kits are often used for rapid point-of-care diagnosis of infectious diseases. However, these tests are sometimes unnecessary. We examined clinical predictive rates to determine appropriate or inappropriate use of antigen detection kits.

Method: Between April 2016 and March 2017, the results of rapid antigen detection testing for influenza virus, adenovirus, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory syncytial virus, and human metapneumovirus were analyzed. Ten pediatricians recorded their predictions of the test results (using a 4-point scale) and the reasons for their predictions. We calculated predictive rates based on the rates of consistency with the test results.

Results: We analyzed 209 records. Negative results were predicted for nearly half of the tests. The clinical predictive rate was 0.74, the positive predictive rate was 0.60, and the negative predictive rate was 0.89. Epidemic history showed concordance between predictions and test results.

Conclusion: The negative predictive rate was high, and negative predicted results before testing accounted for nearly half of all cases in the current study. Negative test results for certain inpatient infections sometimes require confirmation; however, rapid antigen detection kits are not necessarily needed for confirmation of negative results in non-epidemic infectious diseases, particularly in outpatient care, because of high negative clinical predictive rate.

Key words: rapid antigen detection kits, predictive value, appropriate use of test, Choosing wisely

(受付 : 2018 年 1 月 29 日, 受理 : 2018 年 9 月 10 日)