

原著

小児におけるインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性率に影響する因子

倉田 浩 昭¹⁾ 神野 俊 介²⁾ 日高 智 子¹⁾ 尾上 泰 弘¹⁾
菅 尚 浩¹⁾ 高田 英 俊^{3,4)} 大賀 正 一³⁾

要旨 2016年1月から4月のインフルエンザ流行期に、発熱、頭痛、全身倦怠感、関節痛のいずれか一つ以上の症状を主訴に田川市立病院（以下「当院」という）の小児科を受診し、その後インフルエンザ抗原迅速診断検査を行った16歳未満の外来患者328例を対象として、インフルエンザ抗原迅速診断検査の結果を予測する患者背景と臨床像の検討を行った。インフルエンザ抗原迅速診断検査陽性に有意に関連していた因子は、0～2歳では、受診までの最高体温39℃以上、鼻汁、家族内のインフルエンザの発生、インフルエンザ予防接種歴で、3～15歳では、受診までの最高体温39℃以上、咽頭痛、咳嗽、保育園・幼稚園・学校でのインフルエンザの流行であった。また、3～15歳では、咽頭痛と咳嗽を呈する場合のインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率は70%を超え、咽頭痛と咳嗽があり受診までの最高体温が39℃以上である場合の陽性的中率が77.8%と最も高かった。夜勤帯受診者に比べ日勤帯受診者における陽性的中率が高い傾向が認められた。インフルエンザ流行期に、咽頭痛と咳嗽の有無、受診までの最高体温は、インフルエンザ抗原迅速診断検査の効率的な適応を判断する有用な指標になると考えられる。

はじめに

インフルエンザ抗原迅速診断検査の開発によって、インフルエンザの診断が容易にかつ迅速に行うことができるようになり、早期診断・治療を目的としてインフルエンザ抗原迅速診断検査が施行されるようになった。一方、検査に伴う不快感や医療経済的な面から、インフルエンザ抗原迅速診断検査を適切に行うことが望ましい。インフルエンザ抗原迅速診断検査は、発症後12時間以内では偽陰性の割合が高いことが指摘されており^{1~4)}、どのような臨床像を呈している場合に検査をすることが適切であるか、判断に迷うことも少なくない。

今回、当院小児科外来患者の間診票と臨床症状

をもとに、インフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性率に影響する因子を分析し、それらの因子の組み合わせとインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率を算出した。研究を行った2015/16シーズンは、2016年第1週に流行が開始し、第6週にピークを迎え、病原体ではインフルエンザウイルスAH1pdmとB型の山形系統が同時に流行する傾向がみられた⁵⁾。インフルエンザ流行時期におけるインフルエンザ抗原迅速診断検査の効率的施行のために有用な因子を検討して提示する。

1. 対象と方法

2016年1月4日～4月3日（感染症発生动向調査の第1週～第13週）の間に当院小児科を受診し

Key words : インフルエンザ抗原迅速診断検査, 発熱, 咳, 咽頭痛, 陽性的中率

1) 田川市立病院小児科 2) 九州大学病院グローバル感染症センター 3) 同 大学院医学研究院成長発達医学
4) 同 周産期・小児医療学

連絡先: 倉田浩昭 〒825-8567 田川市楠1700-2 田川市立病院小児科

た16歳未満の外来患者を対象とした。発熱、頭痛、全身倦怠感、関節痛のいずれか一つ以上の症状を主訴に外来を受診した児の保護者に問診票を配布し、患者背景（年齢、性別、保育園・幼稚園・小中学校および家族内でのインフルエンザの流行状況、2015/16シーズンのインフルエンザワクチン接種歴の有無）、日勤帯（平日の8～17時と土曜日の8～11時）と夜勤帯（平日の18～22時）における受診、受診までの最高体温、全身症状（頭痛、全身倦怠感、関節痛）、呼吸器症状（咽頭痛、鼻汁、咳嗽、喀痰、喘鳴）の有無について調査した。問診票の内容を含む病歴と診察所見をもとに、診察医がインフルエンザ抗原迅速診断検査の実施を決定した。インフルエンザ抗原迅速診断検査にはプロラスト® Flu One (LSIメディエンス社、東京)を使用し、検体は全例鼻腔ぬぐい液を用いた。PCR法と比較した場合の鼻腔ぬぐい液を用いたプロラスト® Flu Oneの感度・特異度は、インフルエンザA型で感度98.7%、特異度100%、インフルエンザB型で感度99.0%、特異度100%とされる⁶⁾。自覚症状の訴えが可能で主に集団生活が開始される3歳を境に、症例を0～2歳と3～15歳の年齢層に分けて、インフルエンザ抗原迅速診断検査が陽性の結果であることに影響する因子を問診票と診療録を用いて解析した。なお、0～2歳の年齢層においては、咽頭痛と全身症状は評価の対象から除外した。統計学的解析にはJMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、有意水準を5%とした。2群間の比較にはカイ二乗検定を用い、さらにステップワイズ法（変数増減法、閾値 $p < 0.25$ ）を用いて各臨床像を選択し、ロジスティック回帰分析を用いてインフルエンザ抗原迅速診断検査が陽性の結果であることに関与する臨床像を検討した。ロジスティック回帰分析で有意であった臨床像の組み合わせとインフルエンザ抗原迅速診断検査の結果をもとに、臨床像の組み合わせの陽性的中率を算出した。本研究は事前に田川市立病院の倫理委員会にて承認を得た（田病第1219号）。

II. 結 果

インフルエンザ抗原迅速診断検査を実施された

417例のうち、問診票が回収できなかった85例と同意が得られなかった3例、インフルエンザA型とB型の両抗原が陽性の1例を除外し、328例（78.7%）について解析した。解析対象には複数回受診した症例は含まれなかった。

対象の年齢中央値は5歳4か月（範囲0か月～15歳10か月）で、そのうち0～2歳群は106例（32.3%）、3～15歳群は222例（67.7%）であった。年齢層別のインフルエンザ抗原迅速診断検査陽性者は、0～2歳群においては40例（37.7%）、そのうちA型が28例（70.0%）、一方、3～15歳群においては108例（48.6%）、そのうちA型が28例（25.9%）であった。いずれの年齢層においても、インフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性者数は2016年の第8週がピークであり、当二次医療圏である福岡県田川医療圏の感染症動向調査の患者推移とほぼ一致していた（図）。

臨床像と患者背景について、インフルエンザ抗原陰性者と比較してインフルエンザ抗原陽性者では、0～2歳群においては「受診までの最高体温 39°C 以上」「家族内のインフルエンザ発生」の割合が有意に高く、「予防接種歴」の割合が有意に低かった（表1）。3～15歳においては「受診までの最高体温 39°C 以上」「関節痛」「咽頭痛」「咳嗽」「喘鳴」「保育園・幼稚園・学校での流行」の割合が有意に高かった（表2）。各臨床像と患者背景からインフルエンザ抗原迅速診断検査陽性に関連する因子をステップワイズ法で選択し、多変量解析を行った結果、0～2歳群では「受診までの最高体温 39°C 以上」「鼻汁」「家族内のインフルエンザ発生」「予防接種歴」が、3～15歳群では「受診までの最高体温 39°C 以上」「咽頭痛」「咳嗽」「保育園・幼稚園・学校での流行」が有意な因子であった（表1、表2）。

これらの因子の組み合わせとインフルエンザ抗原迅速診断検査の結果を基に陽性的中率を解析したところ、0～2歳群では「受診までの最高体温 39°C 以上」と「家族内のインフルエンザ発生」の組み合わせを含む場合の陽性的中率は70%を超え、「受診までの最高体温 39°C 以上」「鼻汁」「家族内のインフルエンザ発生」「予防接種歴なし」の四つが該当する場合の陽性的中率が90.9%と最も

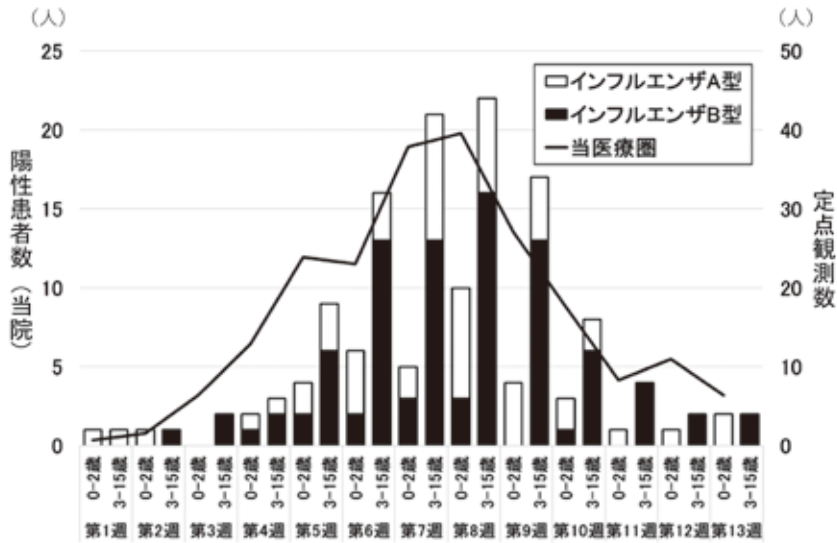


図 当院におけるインフルエンザ抗原迅速診断検査陽性患者数と当医療圏の定点観測数 (2016年第1週～第13週)

当院におけるインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性患者数を棒グラフで、当医療圏の定点におけるインフルエンザ患者数を折れ線グラフで示す。棒グラフのうち、白はインフルエンザA型、黒はインフルエンザB型を示す。

表 1 インフルエンザ抗原迅速診断検査に関連する臨床像と患者背景 (0～2歳)

	インフルエンザ 抗原迅速診断検査：人数 (%)		p 値*	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値†
	陽性 (n=40)	陰性 (n=66)			
最高体温 39℃以上	29 (72.5)	33 (50.0)	<0.05	3.80 (1.39～11.5)	<0.01
鼻汁	33 (82.5)	54 (81.8)	0.93	3.60 (1.02～14.6)	<0.05
咳嗽	30 (75.0)	50 (75.8)	0.93		
喀痰	8 (20.0)	10 (15.2)	0.52		
喘鳴	5 (12.5)	5 (7.6)	0.40		
保育園・幼稚園・学校での流行	23 (79.3)	32 (71.1)	0.43		
家族内の発生	22 (55.0)	14 (22.2)	<0.01	5.39 (2.05～15.5)	<0.01
予防接種歴	4 (10.3)	26 (40.0)	<0.01	0.13 (0.03～0.44)	<0.01
夜勤帯	13 (32.5)	21 (31.8)	0.94	0.50 (0.17～1.39)	0.19

*カイ二乗検定, p 値は有意確率

†ロジスティック回帰分析, p 値は有意確率

高かった(表3)。3～15歳群では「咽頭痛」と「咳嗽」の組み合わせを含む場合の陽性的中率は70%を超え、「咽頭痛」と「咳嗽」があり「受診までの最高体温39℃以上」が該当する場合の陽性的中率が77.8%と最も高かった(表4)。

診療時間別の解析では、3～15歳群で日勤帯受診者における陽性的中率は、夜勤帯受診者に比べ

高い傾向にあり、日勤帯受診者において「咽頭痛」と「咳嗽」があり「受診までの最高体温39℃以上」である場合の陽性的中率は86.7%と最も高かった。なお、0～2歳群では診療時間別の解析では、一定の傾向はなかった。

表2 インフルエンザ抗原迅速診断検査に関連する臨床像と患者背景 (3~15歳)

	インフルエンザ 抗原迅速診断検査：人数 (%)		p 値*	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値†
	陽性 (n=108)	陰性 (n=114)			
最高体温 39°C以上	58 (54.2)	45 (42.1)	0.08	1.88 (1.04~3.47)	<0.05
頭痛	50 (46.3)	46 (40.4)	0.37		
倦怠感	48 (44.4)	43 (37.7)	0.31		
関節痛	24 (22.2)	14 (12.3)	<0.05		
咽頭痛	49 (45.4)	26 (22.8)	<0.01	3.01 (1.59~ 5.83)	<0.01
鼻汁	64 (59.3)	61 (53.5)	0.39		
咳嗽	85 (78.7)	67 (58.8)	<0.01	3.03 (1.57~6.00)	<0.01
喀痰	20 (18.5)	18 (15.8)	0.59		
喘鳴	12 (11.1)	3 (2.6)	<0.05	2.47 (0.71~ 11.5)	0.16
保育園・幼稚園・学校での流行	102 (95.3)	100 (89.3)	0.09	4.16 (1.30 ~ 15.3)	<0.05
家族内の発生	24 (23.3)	21 (19.4)	0.49		
予防接種歴	36 (33.6)	37 (32.7)	0.89		
夜勤帯	51 (47.2)	52 (45.6)	0.81		

*カイ二乗検定, p 値は有意確率

†ロジスティック回帰分析, p 値は有意確率

表3 臨床像と患者背景の組み合わせとインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率 (0~2歳)

因子		陽性的中率 (%)				
家族内の発生	最高体温 39°C以上	鼻汁	予防接種歴 なし	全体 (n=106)	日勤帯 (n=72)	夜勤帯 (n=34)
○				61.1	55.0	68.8
	○			46.8	46.3	47.6
		○		37.9	39.3	34.6
			○	47.3	50.0	42.3
○	○			76.2	72.7	80.0
○	○	○		81.3	77.8	85.7
○	○		○	70.0	72.7	66.7
○	○	○	○	90.9	100	83.3

○は的中率算定に用いた因子を示す。

III. 考 察

今回、われわれはインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性結果の予測に有用な臨床像と患者背景の検討を行った。インフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性率はインフルエンザの流行状況に影響を受け、流行期では陽性率は高く、非流行期では低くなる⁷⁾。インフルエンザは全国のインフルエンザ定点医療機関に週単位で届け出がなされる疾患である。今回の検討を行った2016年第1週から第13週までの間の福岡県田川医療圏におけるイン

フルエンザ定点報告数は、第4週から第10週までの間は10を超えており、今回の検討はほぼ2015/16シーズンの流行期に行ったものである。

自覚症状の訴えが一般的に可能である3歳以上の児における検討では、保育園・幼稚園・学校での流行、咳嗽、咽頭痛、最高体温39°C以上という臨床像を有する患者がインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性者において有意に多く、発熱・咽頭痛・咳嗽の三つを有した場合、抗原迅速診断検査の陽性的中率は77.8%であった。Ohmitら⁸⁾はウイルス分離、血清抗体価の4倍以上の上昇、RT-

表4 臨床像と患者背景の組み合わせとインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率 (3~15歳)

因子		陽性的中率 (%)				
咽頭痛	咳嗽	最高体温 39°C以上	保育園・幼稚園・ 学校での流行	全体 (n=222)	日勤帯 (n=119)	夜勤帯 (n=103)
○				65.3	64.1	66.7
	○			55.9	54.6	57.3
		○		56.3	59.6	52.9
			○	50.5	50.9	50.0
○	○			70.9	71.4	70.4
○	○	○		77.8	86.7	66.7
○	○		○	74.5	81.8	68.0
○	○	○	○	73.9	84.6	60.0
○		○		71.1	80.0	61.1

○は的中率算定に用いた因子を示す。

PCRのいずれかで診断された5~12歳のインフルエンザ患者を対象として、オセルタミビルとザナミビルの効果を評価するための二つの試験において、インフルエンザ罹患の予測に有用な臨床症状を検討した。有意であった臨床症状のインフルエンザ罹患のオッズ比と95%信頼区間は、ザナミビル試験(n=468)においては、38.2°C以上の発熱で2.67(1.66~4.30)、咳で5.19(2.66~10.11)、オセルタミビル試験(n=255)においては、咳で10.94(2.93~40.83)、頭痛で2.24(1.15~4.37)であった。症状の陽性的中率は、ザナミビル試験/オセルタミビル試験はそれぞれ、発熱のみで79/69%、咳のみで77/70%、発熱と咳の組み合わせで83/71%と報告している。また、Montoら⁹⁾は12歳以上の年長児と成人を対象とした研究で、37.8°C以上の発熱、咳、鼻閉、倦怠感、発症から36時間以上、食欲低下、咽頭痛などを有意な因子としてあげた。陽性的中率は発熱のみで76.85%、咳のみで69.43%、発熱と咳の組み合わせで79.04%、発熱と咳と鼻閉の組み合わせで81.45%と報告している。5歳未満を含む小児におけるわれわれの検討の結果からも、発熱だけでなく咽頭痛・咳嗽といった気道症状を参考にすることで、インフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率は上昇すると考えられる。

今回の検討において推定されたインフルエンザ抗原迅速診断検査の陽性的中率は、日勤帯に受診した患者のほうが夜勤帯に受診した患者より高

かった。羽田ら³⁾はインフルエンザ流行期の救急時間帯に受診した小児患者に施行されたインフルエンザ抗原迅速診断検査のうち426検体中118検体(27.7%)が陽性で、それに対して平日通常勤務帯に受診した患者では539検体中210検体(39.0%)であると報告した。この理由の一つとして、救急時間帯は発症12時間以降に検査を受けた患者の割合が54.2%と平日通常勤務帯の76.2%に比べて少ないためであると考察している。

一方、発症からインフルエンザ抗原迅速診断検査を受けるまでの時間に注目した進藤ら⁴⁾は、鼻咽腔のウイルス分離を基準としたインフルエンザ抗原迅速診断検査の感度について、A型/B型陽性例はそれぞれ、0~6時間で64.3/71.4%、7~12時間で90.6/83.3%、13~24時間で84.1/77.6%、25~48時間で96.6/80.6%であり、48時間以内では時間の経過とともに感度が上昇する傾向にあることを示した。このことは成人のデータを含むインフルエンザ抗原迅速診断検査の感度に関するメタアナリシスでも示されている¹⁰⁾。

今回の検討では症状出現から受診までの時間が明確でないが、夜勤帯受診者に比べ、日勤帯受診者は発症から検査までの時間が長いために陽性的中率が高くなった可能性がある。今回の年齢層別患者背景の検討において、0~2歳児では予防接種歴のオッズ比が0.13と有意に低かった。2012年のシステムティックレビューでは2歳以下における不活化インフルエンザワクチンの有効性は認めら

れないとされるが¹¹⁾、一方で6か月以上2歳未満のインフルエンザワクチンの有効性を指摘する研究もある。Katayose¹²⁾の福島県相馬市と新地町での前向き観察研究では、6～11か月においてもインフルエンザA型/B型の発病予防効果はそれぞれ80%、67%と高かったが、ワクチンの接種がランダム化されていないため、乳児へのワクチン接種を家族が選ぶかどうかの結果に影響している可能性が示唆されている。われわれの検討においても、インフルエンザ抗原迅速診断検査陰性の0～2歳児では家族内の発症者が有意に少なく(表1)、乳幼児にワクチンを接種する家庭ではインフルエンザに対する予防意識が高いことが背景にある可能性がある。

今回の研究の限界として、インフルエンザ抗原迅速診断検査の結果をもとに検討したことと再受診症例がないことがあげられる。インフルエンザ抗原迅速診断検査の感度は、A型>B型、発病6時間以降>6時間以内、発病12時間以降>発病12時間以内とされ、検体採取手技の影響も受けるとされる²⁾。このため、発症から検査までの時間が短く偽陰性だった症例も含まれていた可能性があり、また当院においては、インフルエンザ抗原迅速診断検査の再検査をしていないため、偽陰性の確認ができなかった。したがって、今回の検討では陽性的中率が過小評価されている可能性もある。また、診察医による選択バイアスの可能性がある。なぜなら、インフルエンザ抗原迅速診断検査の実施は、発熱、頭痛、全身倦怠感、関節痛といったインフルエンザの全身症状を主訴に外来を受診した児を診察医が問診・診察した上で最終的に決定したからである。ただし、インフルエンザ流行期に上記の症状を有して受診した小児を対象としており、インフルエンザ抗原迅速診断検査実施の選択バイアスは大きくないと考えられる。

最後に、インフルエンザの型についての検討も今後の課題である。2015/16シーズンはインフルエンザA型とB型が同時に流行し⁵⁾、当院では年少児にインフルエンザA型、年長児にインフルエンザB型が多い傾向がみられた。このため、3歳未満はインフルエンザA型の、3～15歳はインフルエンザB型の特徴を示していた可能性もある。

今後もこの研究を継続し、インフルエンザの型による違いも含めて分析することが必要である。

ま と め

インフルエンザ流行期に、0～2歳において「受診までの最高体温39℃以上」と「鼻汁」の症状があり「感染者の家庭内の発生」がある場合、また3～15歳において「咽頭痛」と「咳嗽」があり「受診までの最高体温39℃以上」である場合には、インフルエンザ抗原迅速診断検査でA型・B型のいずれかが陽性となる確率は高かった。この結果は、インフルエンザ抗原迅速診断検査を行う際に参考になるものと考えられた。

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) 徳永好美, 他: 発症からインフルエンザ迅速診断キット検査を受けるまでの時間に関する調査. *INFECT CONTROL*16: 984-987, 2007
- 2) 三田村敬子, 他: インフルエンザの迅速診断インフルエンザの診断法. *小児科臨床* 65: 2497-2507, 2012
- 3) 羽田敦子, 他: インフルエンザウイルス抗原迅速診断検査利用法 最適な検査時期についての1考案. *感染症学雑誌* 78: 846-852, 2004
- 4) 進藤静生 他: インフルエンザの診断 小児科領域における臨床診断と迅速診断キットによる診断について. *インフルエンザ* 5: 227-233, 2004
- 5) “今冬のインフルエンザについて(2015/16シーズン)”. 国立感染症研究所厚生労働省結核感染症課. <http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludocol1516.pdf>, (参照2017/6/14).
- 6) “製品紹介 インフルエンザウイルスキット プロラスト® Flu One”. 株式会社LSIメディエンス. http://www.medience.co.jp/h1_prorast/product.html, (参照2018/6/12).
- 7) Ebell MH, et al: Development and validation of a clinical decision rule for the diagnosis of influenza. *J Am Board Fam Med* 25: 55-62, 2012
- 8) Ohmit SE, et al: Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 43: 564-568, 2006

- 9) Monto AS, et al : Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 160 : 3243-3247, 2000
- 10) Chartrand C, et al : Accuracy of rapid influenza diagnostic tests : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 156 : 500-511, 2012
- 11) Jefferson T, et al : Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 8 : CD004879, 2012
- 12) Katayose M : The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine* 29 : 1844-1849, 2011

Affecting factors for positive rapid influenza diagnostic test in children

Hiroaki KURATA¹⁾, Shunsuke KANNO²⁾, Tomoko HIDAHA¹⁾, Yasuhiro ONOE¹⁾,
Naohiro SUGA¹⁾, Hidetoshi TAKADA^{3,4)}, Shouichi OHGA³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Tagawa Municipal Hospital*
 2) *Center for the Study of Global Infection, Kyushu University Hospital*
 3) *Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*
 4) *Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

This study investigated predictive factors for the positive rapid influenza diagnostic antigen test, during the influenza season of January to April 2016, by analyzing clinical data of 328 pediatric outpatients aged less than 16 years old. Positive results of the influenza antigen tests among patients under 3 years old correlated significantly with the highest body temperature (>39°C), rhinorrhea, family members having influenza, and lack of influenza vaccination. Positive antigen among patients aged 3 years and over correlated significantly with the highest body temperature (>39°C), sore throat, cough, influenza epidemic in the nursery, and elementary or junior-high schoolers. These older patients presented both sore throat and cough, and their positive predictive value (PPV) exceeded 70%. In those showing sore throat, cough and the highest body temperature (>39°C), the PPV was at its highest at 77.8%. Patients who visited the hospital during daytime had a higher PPV than those visiting during nighttime. These results suggested that sore throat, cough and the highest body temperature are effective predictors for the positive influenza antigen test among pediatric patients during the influenza seasons.

Key words: rapid influenza diagnostic test, fever, cough, sore throat, positive predictive value

(受付 : 2018 年 1 月 29 日, 受理 : 2018 年 10 月 18 日)

* * *