

原著

RS ウイルス感染症は SARS-CoV-2 抗原定量検査の
判定保留を増加させるか

杉山 謙一朗^{1,2)} 日馬 由貴^{1~3)} 伊原 崇晃^{1,2)}
伊藤 雄介^{1,4)} 上村 克徳^{1,2)} 毎原 敏郎¹⁾

要旨 RS ウイルス (RSV) 感染症流行時、当院で SARS-CoV-2 抗原定量検査 (抗原定量検査) が判定保留 (微量の抗原検出) となる症例が増加した。RSV 感染症が SARS-CoV-2 抗原定量検査の判定保留を増加させるのではないかと、という仮説のもと RSV 感染症の抗原定量検査への影響を検討した。2022 年 1 月 1 日～12 月 31 日に当院を受診した 15 歳以下の児で、抗原定量検査の結果が判定保留、または陰性の児を対象とした。目的変数を判定保留、陰性の 2 値変数とし、説明変数を RSV 感染症としてロジスティック回帰分析でオッズ比を算出した。さらに、交絡因子として、月齢、「検査提出の多い月の採取」を説明変数に加え、多変量解析を行った。判定保留 29 例、陰性 175 例が対象となった。単変量解析では RSV 感染症は判定保留に影響を与える有意な因子であったが (OR 2.96, 95%CI: 1.10～7.93)、多変量解析では有意とならず (aOR 2.03, 0.71～5.81)、「検査提出の多かった月の採取」が有意な因子となった (aOR 4.34, 1.24～15.14)。また、提出検査数と判定保留の数には強い相関がみられた (R=0.85, 0.54～0.96)。このことから、判定保留が増加した原因は RSV 感染症ではなく、提出検査件数の増加であることが示唆された。

緒言

日本における第 6 波から新型コロナウイルス 2019 感染症 (以下、COVID-19) は小児においても流行するようになった¹⁾。パンデミック初期には外出自粛などの非薬物的介入によってヒトからヒトへ感染するウイルス感染症の発生頻度は大きく減少したが²⁾、非薬物的介入の減少とともにさまざまなウイルス感染症が流行するようになり、2022 年の夏には COVID-19 と RS ウイルス (RSV)

感染症の同時流行がみられた³⁾。COVID-19 と RSV 感染症はともに呼吸器感染症で症状が重複し、鑑別が難しいこと⁴⁾、重複感染があり得ること⁵⁾から、当院では RSV 感染症の疑い例、検査確定例に対しても抗原定量検査による SARS-CoV-2 の入院前スクリーニングを行っていた。この時期、抗原定量検査が「判定保留」となる回数が大きく増加した。抗原定量検査で「判定保留」となった場合、確認のために SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を追加されたが、その際には検査結果を待つ必要があり、

Key words : RS ウイルス感染症, SARS-CoV-2, 抗原定量検査, 判定保留

1) 兵庫県立尼崎総合医療センター小児科 2) 同 小児総合診療科

3) 大阪大学大学院医学系研究科感染制御学 4) 兵庫県立尼崎総合医療センター小児感染症内科

連絡先: 日馬由貴 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科感染制御学

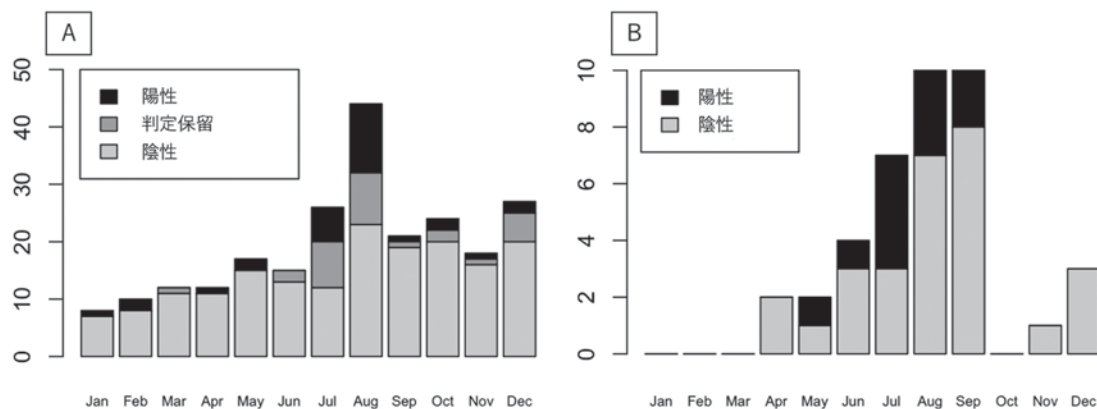


図1 SARS-CoV-2 抗原定量検査とRSウイルス迅速検査の提出数月次推移

A. SARS-CoV-2 抗原定量検査, B. RSウイルス迅速検査

年は2022年である。SARS-CoV-2 抗原定量検査は7月以降に多かった。RSウイルス迅速検査は4月から提出され始め、8～9月にピークとなった。

外来滞在時間は長くなった。われわれはRSV感染症がSARS-CoV-2 抗原定量検査の「判定保留」を引き起こしている可能性を考慮し、RSV感染症と抗原定量検査の「判定保留」の関連を検討した。

I. 対象と方法

1. 研究デザインと対象患者

電子カルテを利用した後方視的な症例対照研究である。

2022年1月1日～2022年12月31日の間に兵庫県立尼崎総合医療センターの外来、または救急外来を受診した15歳以下の患者で、鼻咽頭ぬぐい液でSARS-CoV-2 抗原定量検査（ルミパレス® SARS-CoV-2 Ag（富士レビオ株式会社））を行った症例を対象とした。ルミパレス SARS-CoV-2 Agの添付文書に従い、検査値10.0 pg/mLより高値を陽性、1.0～10.0 pg/mLを判定保留、1.0 pg/mL未満を陰性と定義し、陽性の患者は解析から除外した。

2. 抽出した患者情報

患者情報として、性別、月齢、気道症状の有無、発症から受診までの日数、RSV感染症の有無、抗原定量検査を行った月、SARS-CoV-2 抗原定量検査の定量値を収集した。RSV感染症は、迅速検査陽性例、多項目PCR検査（FilmArray 呼吸器パネル2.1（ビオメリュー・ジャパン株式会社））陽

性例、接触歴や臨床症状などによる診断例をすべて含めた。

3. 評価項目

症例をSARS-CoV-2 抗原定量検査「判定保留」、対象を「陰性」とし、RSV感染症が「判定保留」に与える影響をオッズ比として算出した。

4. 統計学的解析

オッズ比は「判定保留」を目的変数、RSV感染症を説明変数とした単変量ロジスティック回帰分析を用いて算出した。さらに、結果に影響を与える交絡因子として、月齢および検査提出数を考慮した。検査提出数は、対象期間となった12か月のうち、検査提出数が多かった上位6か月を「検査の多かった月（多検査月）」、下位6か月を「検査の少なかった月」として2群に分けた。月齢と、「多検査月」に行われた検査の割合を交絡因子としてRSV感染症とともに説明変数に組み入れ、多項ロジスティック回帰分析を行った。両側検定でp値が0.05未満であった場合を統計学的有意差ありと判断した。解析にはR version 4.0を用いた。

5. 倫理

本研究は兵庫県立尼崎総合医療センター倫理審査委員会の承認（研究課題名：RSウイルス感染症による新型コロナウイルス抗原定量検査偽陽性の研究、承認番号：4-61）を得て行い、患者同意は院内掲示とホームページ掲載を用いてオプトア

表1 対象患者の背景

	判定保留 (n=29)	陰性 (n=175)
女児 (%)	13 (44.8)	74 (42.3)
月齢 (第一四分位数, 第三四分位数)	24 (3, 52)	28 (12, 60.5)
「多検査月」に行われた数 (%)	26 (89.7)	111 (63.4)
呼吸器症状 (%)	18 (62.1)	89 (50.9)
症状から検査までの日数 (第一四分位数, 第三四分位数)	4 (1.5, 5.25)	2 (1, 4)

表2 多変量解析の結果

	判定保留 (n=29)	陰性 (n=175)	調整オッズ比	p 値
RSウイルス感染症 (%)	7 (24.1)	17 (9.7)	2.03 (0.71, 5.81)	0.19
月齢 (第一四分位数, 第三四分位数)	24 (3, 52)	28 (12, 60.5)	1.00 (0.99, 1.01)	0.55
「多検査月」に行われた数 (%)	26 (89.7)	111 (63.4)	4.34 (1.24, 15.14)	0.02

ウト方式で取得した。

II. 結 果

234例が対象となった。対象におけるSARS-CoV-2抗原定量検査結果の推移と、RSV迅速検査結果の推移を図1に示す。全対象から抗原定量検査が陽性であった30例を除外し、残った204例を解析対象とした。解析対象の内訳は、「判定保留」が29例、「陰性」が175例であった。対象期間の12か月のうち「多検査月」は、7月、8月、9月、10月、11月、12月であった(図1)。対象の患者背景を表1に示す。「多検査月」に実施された割合は「判定保留」(89.7%)が「陰性」(63.4%)よりも多かったが、その他の背景には大きな差はなかった。「判定保留」群における抗原定量値の中央値(四分位範囲)は、2.04(1.49~3.17)pg/mLであった。「判定保留」29例のうち、临床上COVID-19と判断されたのは2例であった。1例はRT-PCRが陽性であり、もう1例は抗原量が高く(9.34pg/mL)、COVID-19患者との接触歴があったことからRT-PCRを行わずにCOVID-19と診断された。

単変量解析の結果、RSV感染症によってSARS-CoV-2抗原定量検査が「判定保留」となるオッズ比は2.96(95%信頼区間1.10~7.93)であり、有意に「判定保留」に影響を与える因子であった($p=0.03$)。しかし、月齢と「多検査月」に検査が行われたかどうかを説明変数に加えて多変量解析

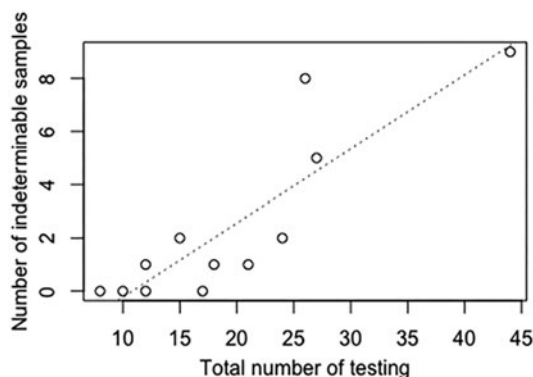


図2 検体数と判定保留となった検体数の関係

スピアマンの相関係数0.85(95%信頼区間0.54~0.96)であり、両者に強い相関関係を認めた。

したところ、RSV感染症のオッズ比は2.03(95%信頼区間0.71~5.81)となり、単変量解析でみられた有意差はみられなくなった($p=0.19$) (表2)。一方、「多検査月」に行われたかどうかのオッズ比は4.34(95%信頼区間1.24~15.14)で有意となった($p=0.02$)。

この結果から、検査提出数と判定保留の相関を確認するために各月の検査数をX軸、各月の判定保留の件数をY軸とした相関図を作成したところ(図2)、強い相関がみられた(スピアマンの相関係数0.85(95%信頼区間0.54~0.96))。

III. 考 察

本研究は、RSV 感染症の流行に伴い、SARS-CoV-2 抗原定量検査の「判定保留」が増加したという臨床医の印象を後方視的に検討したものである。その結果、SARS-CoV-2の「判定保留」はRSV 感染そのものではなく、検査提出数に影響されていたことが示唆された。

抗原定量検査は抗原定性検査と比較して偽陽性が少ないことが知られている⁶⁾。核酸増幅検査との比較では検体に含まれる不純物による偽陽性が報告されているが⁷⁾、添付文書にはRSV subgroup A と B の添加濃度が $1.32 \sim 1.60 \times 10^5$ pfu/mL まで測定値に影響を認めなかったことが記載されている。抗原定量検査で「偽陽性」だった症例において、多項目PCR検査でライノウイルス（またはエンテロウイルス）が検出された症例報告があるものの⁸⁾、本報告でも偽陽性は非特異的反応のせいであろうと考察されている。以上のように、RSV 感染症が原因で判定保留が増加する理由は、文献検索してもみつけることができなかった。

一方、検査は特異度が100%でない限り一定の確率で偽陽性が発生するため、抗原定量検査の提出数が増加すればするほど、判定保留の数は増加する。今回の検討では多変量解析によって、検査提出数の多かった月であることが「判定保留」が検出される有意な因子であることがわかり、さらに、各月の抗原定量検査提出数と「判定保留」の数には強い相関が認められることがわかった。このことからわれわれは、「判定保留」の数が増加した本当の理由はRSV 感染症の流行ではなく、RSV 感染症の増加と並行して起こった抗原定量検査提出数の増加によるものであったと推測した。

本研究結果は、気道感染症の流行中に抗原定量検査を用いてSARS-CoV-2をスクリーニングすることの難しさを反映している。本研究の対象時期となった年は、RSV 感染症の流行と同時に、COVID-19ほか、複数のウイルス性気道感染症が流行していた。当科では発熱や気道症状のある患者で入院が必要な場合はスクリーニングとしてSARS-CoV-2の抗原定量検査を行っていたため、結果として提出検査数が増加し、「判定保留」が相対的に増

加することになったと推測される。「判定保留」となった患者はRT-PCRによる確認を行ったため、患者には不必要な侵襲や、検査結果判明まで入院を待たされるなどの不利益が生じた。また、病院としては高額な検査コストを負担することになった。COVID-19が5類感染症となってから入院前スクリーニングの是非は活発に議論されている⁹⁾。SARS-CoV-2の流行初期には、無症候性感染者を発見するために入院患者全例の抗原定量スクリーニングが有用とする報告もあるが¹⁰⁾、SARS-CoV-2をパンデミックではなくエンデミックとして扱う状態となった現在、検査コストや過剰な感染対策と院内感染予防のバランスを取る必要がある。スクリーニング検査に頼るのではなく、検査前確率を念頭に置いた検査戦略が重要である。

この研究にはいくつかの限界がある。まず施設研究であり、この結果が他施設へ応用ができるかどうか不明である。外的妥当性については、今後、他施設での検証が必要である。また、症例数が少なかったため、多変量解析における説明変数の数は制限された。しかし、重要と考えられる発症から検査までの日数や呼吸器症状の有無には単変量解析で両群の差がわずかであり、影響は最小限であると考えられる。

結 論

RSV 感染症のSARS-CoV-2抗原定量検査への影響を検討したが、多変量解析でRSV 感染症は有意に「判定保留」を増加させておらず、「抗原定量検査の提出数の多かった月」が有意な因子であった。提出検査数と「判定保留」の数には強い相関がみられ、RSV 感染症は判定保留が増加した原因ではなく検査件数の増加が原因と考えられた。抗原定量検査を用いてSARS-CoV-2スクリーニング検査を行っている場合、気道感染症の流行時に検査件数が増えることで「判定保留」が増加する可能性がある。SARS-CoV-2の診断をスクリーニング検査に頼るのではなく、検査前確率を念頭に置いた検査戦略をとることが重要である。

利益相反：著者に開示すべき利益相反はない。また、本論文に関する助成、経済的支援は受けていない。

文 献

- 1) Mizuno S, Ogawa E, Nozaki M, et al : Hospital burden and characteristics of pediatric COVID-19 based on a multicenter collaborative retrospective study in Japan. *IJID Reg* 6 : 108-112, 2023
- 2) Nakajo K, Nishiura H : Assessing Interventions against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Osaka, Japan : A Modeling Study. *J Clin Med* 10 : 1256, 2021
- 3) Yoshioka S, Phyu WW, Wagatsuma K, et al : Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus during 2019-2022 and Surviving Genotypes after the COVID-19 Pandemic in Japan. *Viruses* 15 : 2382, 2023
- 4) Fedorczak A, Zielińska N, Nosek-Wasilewska P, et al : Comparison of COVID-19 and RSV Infection Courses in Infants and Children under 36 Months Hospitalized in Paediatric Department in Fall and Winter Season 2021/2022. *J Clin Med* 11 : 7088, 2022
- 5) Swets MC, Russell CD, Harrison EM, et al : SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 399 : 1463-1464, 2022
- 6) Dang Y, Liu N, Tan C, et al : Comparison of qualitative and quantitative analyses of COVID-19 clinical samples. *Clin Chim Acta* 510 : 613-616, 2020
- 7) Kobayashi R, Murai R, Moriai M, et al : Evaluation of false positives in the SARS-CoV-2 quantitative antigen test. *J Infect Chemother* 27 : 1477-1481, 2021
- 8) Hase R, Kurita T, Mito H, et al : Potential for false-positive results with quantitative antigen tests for SARS-CoV-2 : A case of a child with acute respiratory infection. *J Infect Chemother* 28 : 319-320, 2022
- 9) Talbot TR, Hayden MK, Yokoe DS, et al : Asymptomatic screening for severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) as an infection prevention measure in healthcare facilities: Challenges and considerations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 44 : 2-7, 2023
- 10) Morishima M, Kimura M, Sakoh T, et al : Universal admission screening for COVID-19 using quantitative antigen testing and questionnaire screening to prevent nosocomial spread. *PLoS One*. 2022 Nov 10; 17 (11) : e0277426. doi:10.1371/journal.pone.0277426. PMID : 36355849 ; PMCID : PMC9648767.

**Evaluating the relationship between RS virus infections and “indeterminable”
SARS-CoV-2 antigen quantitative test results**

Kenichiro SUGIYAMA^{1,2)}, Yoshiaki KUSAMA^{1~3)}, Takateru IHARA^{1,2)},
Yusuke ITO^{1,4)}, Katsunori KAMIMURA^{1,2)}, Toshiro MAIHARA¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki Medical Center*
- 2) *Division of General Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki Medical Center*
- 3) *Prevention, Graduate School of Medicine/Faculty of Medicine, Osaka University*
- 4) *Division of Pediatric Infectious Diseases, Hyogo Prefectural Amagasaki Medical Center*

The number of patients in our facility who had “indeterminable” results on the SARS-CoV-2 antigen quantitative test increased during the respiratory syncytial virus (RSV) epidemic. Thus, we hypothesized that RSV infection increases the number of “indeterminable” in SARS-CoV-2 antigen quantitative test. To test this hypothesis, we investigated the relationship between RSV and the SARS-CoV-2 antigen quantitative test. From January 2022 to December 2022, we assessed patients under the age of 15 who underwent examinations in our hospital. Specifically, we focused on patients whose SARS-CoV-2 antigen test results were either “negative” or “indeterminable”. We calculated the odds ratio using logistic regression, binary objective variables of “indeterminable” and “negative,” and an explanatory variable of “RSV infection.” Furthermore, we included “month age” and “tests performed during months with a higher number of submissions” as explanatory variables and conducted a multivariable analysis. We identified 29 cases of “indeterminable” samples and 175 cases of “negative” samples. RSV infection was a significant factor of “indeterminable” samples in univariate analysis (OR 2.96, 95% CI: 1.10-7.93); however, it became non-significant in multivariate analysis (aOR 2.03, 0.71-5.81). Conversely, “tests performed during months with a higher number of submissions” became a significant factor of “indeterminable” samples (aOR 4.34, 1.24-15.14). In addition, the quantity of test submissions and that of “indeterminable” samples were strongly correlated ($R=0.85$, $0.54-0.96$). These findings imply that an increase in “indeterminable” samples in SARS-CoV-2 antigen quantitative tests could be a result of the increased test submissions, rather than increased incidence of RSV infections.

Key words : RSVirus infection, SARS-CoV-2, antigen quantitative test, indeterminable

(受付 : 2023 年 12 月 23 日, 受理 : 2024 年 3 月 13 日, 受付 No. 1059)

* * *