

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19322

研究課題名(和文) インフルエンザの診断スコアリングシステム構築と迅速診断キットの適切な使用法の提言

研究課題名(英文) Construction of influenza diagnostic scoring system and recommendation of proper use of rapid influenza diagnostic test

研究代表者

種井 実佳 (Tanei, Mika)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：60749597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：診療で汎用されるインフルエンザ迅速診断キットは特異度は高いが感度は低い。インフルエンザの症状に特異的な症状は他の発熱性呼吸器疾患と比較し特になく、インフルエンザ診断スコアリングシステム構築は困難であったが、医師の診断特性は感度93.3%、特異度60%であり、流行状態、病歴、接触歴、身体所見から臨床診断が可能である。医師がインフルエンザを強く疑う時はキットの使用を控えることで無駄な検査を削減できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診療で汎用されるインフルエンザ迅速診断キットは特異度は高いが感度は低い。インフルエンザの症状に特異的な症状は他の発熱性呼吸器疾患と比較し特になく、インフルエンザ診断スコアリングシステム構築は困難であったが、医師の診断特性は感度93.3%、特異度60%であり、流行状態、病歴、接触歴、身体所見から臨床診断が可能である。医師がインフルエンザを強く疑う時はキットの使用を控えることで無駄な検査を削減できる。

研究成果の概要(英文)：Rapid influenza diagnostic tests(RIDTs), which are often used in clinical situation, have high specificity and low sensitivity. We did not detect more specific symptom of influenza than other febrile respiratory diseases. We could not construct a diagnostic scoring system for influenza. However, clinician's diagnostic accuracy, its sensitivity is 93.3% and the specificity is 60%. During flu season, clinicians can diagnose influenza accurately. When doctors suspect the patients have influenza, they should refrain from using RIDTs.

研究分野：総合診療

キーワード：インフルエンザウイルス 感染症 総合診療 臨床研究 診断特性

## 1. 研究開始当初の背景

日本におけるインフルエンザ診療は、1999年にイムノクロマト法を用いたインフルエンザ迅速診断キット(Rapid influenza diagnostic tests; RIDTs)が導入され、2001年に抗インフルエンザ薬であるノイラミニダーゼ阻害薬が導入されて以来、症状のみで診断し、安静療養しか方法がなかった従来の方法とは大きく変わった。インフルエンザウイルスを検出することは不必要な検査や不必要な抗菌薬投与を減らし、インフルエンザ感染予防や感染コントロールに役立つ。しかし、RIDTsでは特異度は高いが、感度は低いことが知られており、RIDTsの感度を下げる最大の要因は、発症から12時間以内という早すぎる段階での検査と言われている。逆に、特異度は高く、インフルエンザ流行期の除外診断には有用であり、インフルエンザを除外することで診断プロセスが一步進むような使い方は望ましい。インフルエンザの確定診断のためにRIDTsを行うのであれば、流行状況や病歴、身体所見から検査前確率はどの程度なのかを外来医師が推測し、不必要な場合は施行を控えるべきである。このため、医師のインフルエンザ診断力もRIDTsがたとえ簡単に行える環境下であっても大切な役割を果たすと考えた。

## 2. 研究の目的

医師の臨床診断の診断特性を明らかにし、またインフルエンザに特徴的な症状からインフルエンザ診断のためのスコアリングシステムを構築する。

## 3. 研究の方法

(1) 2012年12月~2014年4月にインフルエンザ様症状を呈し順天堂医院総合診療科を受診した患者の中で、30名(男性13名、女性17名、平均40.0歳 $\pm$ 2.90)を対象とした。対象者に問診、身体診察、鼻腔拭い液を用いたイムノクロマト法を用いたインフルエンザ迅速診断キット(ラピッドテスト<sup>®</sup>FLUNEO:積水メディカル社)およびgold standardとしてインフルエンザウイルスのRT-PCR法を施行した。また年齢、性別、体温、発症から検査までの時間、ワクチン接種歴、インフルエンザ患者への接触歴、過去のインフルエンザ罹患の既往および症状(咽頭痛・咽頭発赤、筋肉痛・関節痛、頭痛、震えない悪寒、震えのある悪寒、咳嗽、喀痰、鼻汁、鼻閉)について患者本人に規定の用紙に記入してもらい、情報を収集した。また患者を担当した医師がキット施行前にインフルエンザを疑うか、疑わないかについても記録を集め、以上の結果をインフルエンザ患者と非インフルエンザ患者間で比較、統計学的解析を行った。

(2)(1)で下記の如くインフルエンザ患者と非インフルエンザ患者間では咳嗽が有意な結果として挙げたものの、スコアリングシステムを構築に至らず、得られた結果に対して当初は予定していなかった解析を加えた。すなわち、インフルエンザ迅速診断キットを施行前、患者を診た医師がその患者にインフルエンザを疑うか、疑わないかで診断特性を計算し、迅速診断キットの診断特性を比較した。

## 4. 研究成果

(1) 研究対象者30名の患者属性は結果(1)のとおりで、年齢の中央値は37.5歳と比較的若い集団であった。男性13名、女性17名、最高体温は平均38.1 $\pm$ 0.12であった。発症から受診までの時間は中央値24時間と比較的が、最短で発症後2時間~最長で144時間と幅がある。受診したシーズンにむけてインフルエンザの予防接種を受けた患者は16名と全体の53.3%、インフルエンザ患者への接触は13名(43.3%)、過去にインフルエンザに罹患したことがある人は19名(63.3%)であった。

この30名のうち、インフルエンザウイルスRT-PCR陽性者は15名、陰性者は15名であった(結果2)。両群間での年齢、性別、発症から受診までの時間、インフルエンザ予防接種の有無、インフルエンザ接触歴、過去のインフルエンザ接触歴において有意差は認められなかった。

この両群間で症状について比較した表が結果(3)である。体温やsick contact、症状の比較では咳嗽のみインフルエンザ患者で有意に多かった( $p=0.007$ )。前回研究で差が示唆された悪寒については震えない悪寒( $p=0.107$ )、震えのある悪寒( $p=0.659$ )、悪寒全体( $p=0.136$ )と有意な差は認められなかった(結果3)。インフルエンザの症状に特異的な症状は他の発熱性呼吸器疾患と比較し明確なものはなく、またスコアリングシステムを構築できるに足る研究参加者数を確保することができず、スコアリングシステム構築は困難であった。

## 結果 (1)

患者特性		n=30
年齢, (才)	中央値	37.5
	範囲	(21-81)
性別 男性, (%)		13 (43.3)
	女性, (%)	17 (56.7)
最高体温, (°C)	平均	38.1±0.12
発症～受診までの時間, (時間)	中央値	24
	範囲	(2-144)
予防接種の有無, (%)		16 (53.3)
インフルエンザ患者への暴露歴, (%)		13 (43.3)
インフルエンザの既往, (%)		19 (63.3)

## 結果 (2)

患者背景		RT-PCR+ (n=15)	RT-PCR- (n=15)	p値
年齢, (才)	中央値	40	36	0.309
	(範囲)	(26-68)	(21-81)	
性別 男性, (%)		7 (46.7)	6 (40.0)	0.500
最高体温, (°C)		38.3±0.21	37.9±0.15	0.603
発症～受診までの時間, (時間)	中央値	24	24	0.586
	(範囲)	2-96	2-144	
予防接種の有無, (%)		8 (53.3)	8 (53.3)	0.500
インフルエンザ患者への暴露歴, (%)		7 (46.7)	6 (40.0)	0.500
インフルエンザの既往, (%)		10 (66.7)	9 (60.0)	0.500

## 結果 (3)

症状	RT-PCR+ (n=15)	RT-PCR- (n=15)	p値
咽頭痛	9	9	0.645
鼻汁	10	7	0.231
鼻閉	4	1	0.165
筋肉痛・関節痛	5	8	0.231
頭痛	8	5	0.231
咳嗽	14	7	0.007
喀痰	1	1	0.759
腹痛	1	2	0.500
震えない悪寒	6	2	0.107
震えのある悪寒	4	4	0.659
悪寒全体	10	6	0.136
倦怠感	8	7	0.500

(2) インフルエンザ迅速診断キットおよびキット施行前の外来医師のインフルエンザに対する診断特性は結果(4)に示す通りである。迅速診断キットでは感度 60.0%、特異度 100%、 $K=0.60$ 、 $p=0.0002$ 、医師の診断特性は感度 93.3%、特異度 60%、 $K=0.5$ 、 $p=0.0010$ であった。医師の診断特性は感度 93.3%、特異度 60%と感度は高いが、特異度は迅速診断キットと比較して低いという結果であった。一方で迅速診断キットでは感度は低く、特異度は高いという我々の先行研究と矛盾しない結果であった。感度の低さは発症から受診までの時間が短すぎるのが原因と考えられている。ここから分かることは、発症早期に迅速診断キットを施行し、陰性という結果が出た場合、果たして本当の陰性なのか、または発症早期に行ったがために偽陰性となってしまっただけなのかの区別がつかず、外来担当医がたとえインフルエンザを疑っていたとして

も検査の結果に惑わされることとなる。このため、特に発症早期は流行状態や病歴、接触歴、身体所見から行う医師による臨床診断は十分尊重されるべきで、感度が低く特異度の高いインフルエンザ迅速診断キットと相補的な役割を十分果たすと考えられた。

## 結果 (4)

		迅速診断キット		計	感度 60.0 % 特異度 100 %
		A(+) and/or B(+)	(-)		
RT-PCR	陽性	9	6	15	
	陰性	0	15	15	
計		9	21	30	

		医師の診断		計	感度 93.3 % 特異度 60.0 %
		疑う	疑わない		
RT-PCR	陽性	14	1	15	
	陰性	6	9	15	
計		20	10	30	

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 種井実佳
2. 発表標題 季節性インフルエンザの症状の特徴と診断に関する横断研究
3. 学会等名 第16回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 種井実佳
2. 発表標題 季節性インフルエンザ患者の症状の特徴と診断に関する横断研究
3. 学会等名 第16回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考