

インフルエンザの診断(090124)

インフルエンザが大流行。迅速診断キットではA型、B型のどちらも出ている。基本的に、急激な発熱と咳嗽を認めることが多いと思うが、初期には診断が難しい場合がある。どんなときにインフルエンザを疑えばよいだろうか？

症例

12歳女児。学校から帰ってきたら38度の熱が急激に出現したとのことで夕方来院)。体温の測定はしていなかったが、昼頃からなんとなく発熱がありそうだったという。咳嗽はなし。咽頭痛あり。鼻汁無し。当日も多くの発熱患者がインフルエンザと診断されており、流行の真っ只中である。発症間もなく、検査の感度が低いので、翌日インフルエンザの検査をする方針とした。迅速診断キットのタイミングについては「インフルエンザ迅速診断を行うタイミング」
<http://rockymuku.sakura.ne.jp/kokyuukinaika/innfuruennzazinnsokusinndannwookonautaiminngu.pdf>
も参照を。

翌日の午後にインフルエンザキットを施行。結果はA(-)、B(-)であった。感度90%程度なので、10人に1人は見落としのある検査であると説明していたところ、右のリンパ節が腫れてきたという。診察すると確かにリンパ節腫脹あり、喉を診察すると白帯と発赤を伴う右扁桃腺腫大をみとめた…。最終診断は化膿性扁桃腺炎。流行時期だからといってインフルエンザと決め付けずに診察するの必要を感じてしまった…。(そういえば、今週は後頸リンパ節腫脹を認めた伝染性単核球症の子もいた。リンパ節腫脹をとまなう感染症について復習をしよう。)

今回はインフルエンザの身体所見と迅速診断キットの感度/特異度についてまとめてみた。

参考文献1によると、陽性尤度比の高い単独の所見はあまり無いようだ。陰性尤度比が高い所見は発熱(0.40)、咳嗽(0.42)、鼻閉(0.49)などである。60歳以上の患者では発熱+咳嗽+急性発症の3つを認めると陽性尤度比は5.4、発熱+咳嗽で5.0とある。倦怠感(2.6)、悪寒(2.6)も比較的尤度比が高い。ちなみに、咽頭痛は尤度比が1に近く、陽性であっても陰性であっても事後確率をあまり変化させない。

Table 2. Test Characteristics of Clinical Findings, by Study

Symptoms, Authors	Sensitivity	Specificity	Positive LR (95% CI)*	Negative LR (95% CI)*	DOR (95% CI)*
Fever					
No age restriction					
Carrat et al	0.84	0.73	3.1 (2.6-3.7)	0.21 (0.15-0.31)	14 (8.8-23.0)
Monto et al	0.68	0.60	1.7 (1.6-1.8)	0.53 (0.49-0.57)	3.2 (2.8-3.7)
Hulson et al	0.86	0.25	1.1 (1.0-1.3)	0.59 (0.35-0.87)	1.9 (1.0-3.4)
Summary			1.8 (1.1-2.9)	0.40 (0.25-0.66)	4.5 (1.8-11.0)
Only patients ≥ 60 y					
Govaert et al	0.34	0.91	3.8 (2.8-5.0)	0.72 (0.64-0.82)	5.2 (3.4-7.9)
Feverishness					
No age restriction					
Monto et al					1.1 (0.89-1.4)
van Elden et al	0.88	0.15	1.0 (0.86-1.2)	0.70 (0.27-2.5)	1.3 (0.35-4.6)
Summary					1.1 (0.88-1.4)
Only patients ≥ 60 y					
Nicholson et al	0.47	0.78	2.1 (1.2-3.7)	0.68 (0.45-1.0)	3.1 (1.2-8.1)
Cough					
No age restriction					
Carrat et al	0.84	0.29	1.2 (1.1-1.3)	0.58 (0.39-0.85)	2.0 (1.3-3.2)
Monto et al	0.93	0.20	1.2 (1.1-1.2)	0.35 (0.29-0.42)	3.3 (2.7-4.1)
Hulson et al	0.96	0.07	1.0 (0.95-1.1)	0.61 (0.25-1.5)	1.9 (0.71-5.0)
van Elden et al	0.98	0.23	1.3 (1.1-1.5)	0.11 (0.01-0.82)	12 (1.4-97.0)
Summary			1.1 (1.1-1.2)	0.42 (0.31-0.57)	2.8 (2.1-3.7)†
Only patients ≥ 60 y					
Nicholson et al	0.53	0.56	1.2 (0.75-1.9)	0.85 (0.52-1.4)	1.4 (0.5-3.7)
Govaert et al	0.66	0.77	2.9 (2.5-3.4)	0.44 (0.34-0.56)	6.7 (4.5-10.0)
Summary			2.0 (1.1-3.5)	0.57 (0.37-0.87)	3.4 (1.2-9.7)
Myalgia					
No age restriction					
Monto et al	0.94	0.06	1.0 (0.98-1.0)	1.0 (0.76-1.3)	0.99 (0.75-1.3)
Hulson et al	0.64	0.21	0.81 (0.97-1.1)	1.7 (1.2-2.5)	0.50 (0.29-0.83)
van Elden et al	0.60	0.38	0.97 (0.68-1.4)	1.0 (0.60-1.8)	0.94 (0.38-2.3)
Summary			0.93 (0.83-1.0)	1.2 (0.90-1.6)	0.79 (0.54-1.1)
Only patients ≥ 60 y					
Nicholson et al	0.47	0.83	2.7 (1.5-5.0)	0.64 (0.41-0.98)	4.3 (1.6-12.0)
Govaert et al	0.45	0.81	2.4 (1.9-3.0)	0.68 (0.58-0.80)	3.4 (2.3-5.0)
Summary			2.4 (1.9-2.9)	0.68 (0.58-0.79)	3.5 (2.4-5.0)
Malaise					
No age restriction					
van Elden et al	0.73	0.26	0.98 (0.75-1.3)	1.1 (0.51-2.2)	0.91 (0.34-2.5)
Only patients ≥ 60 y					
Govaert et al	0.57	0.78	2.6 (2.2-3.1)	0.55 (0.44-0.67)	4.9 (3.3-7.1)
Headache					
No age restriction					
Carrat et al	0.84	0.26	1.1 (1.0-1.2)	0.62 (0.42-0.91)	1.9 (1.2-3.0)
Monto et al	0.91	0.11	1.0 (0.99-1.0)	0.81 (0.66-0.99)	1.3 (1.0-1.6)
Hulson et al	0.88	0.16	1.1 (0.95-1.1)	0.75 (0.43-1.3)	1.4 (0.76-2.7)
van Elden et al	0.70	0.43	1.2 (0.87-1.7)	0.70 (0.38-1.3)	1.8 (0.76-4.5)
Summary			1.0 (1.0-1.1)	0.75 (0.63-0.89)	1.4 (1.2-1.8)†
Only patients ≥ 60 y					
Nicholson et al	0.68	0.57	1.6 (1.1-2.3)	0.56 (0.28-1.1)	2.8 (1.0-7.8)
Govaert et al	0.44	0.79	2.1 (1.7-2.6)	0.71 (0.60-0.83)	3.0 (2.0-4.4)
Summary			1.9 (1.6-2.3)	0.70 (0.60-0.82)	3.0 (2.1-4.3)†

Abbreviations: CI, confidence interval; DOR, diagnostic odds ratio; LR, likelihood ratio.

*Positive LR is the LR when the finding is present; negative LR is the LR when the finding is absent; DOR is an indicator of the test's overall accuracy.

†Homogeneous DOR ($P > .05$). When the DOR was heterogeneous, we assessed for homogeneity separately for the positive and negative LRs.

(参考文献 1 より引用)

Table 3. Test Characteristics of Clinical Findings, by Study

Symptoms, Authors	Sensitivity	Specificity	Positive LR (95% CI)*	Negative LR (95% CI)*	DOR (95% CI)*
Sore throat					
No age restriction					
Monto et al	0.84	0.16	1.0 (0.97-1.0)	1.0 (0.85-1.2)	1.0 (0.8-1.2)
Hulson et al	0.75	0.28	1.0 (0.91-1.2)	0.89 (0.62-1.3)	1.2 (0.72-2.0)
van Elden et al	0.80	0.33	1.2 (0.91-1.6)	0.61 (0.28-1.3)	1.9 (0.69-5.3)
Summary			1.0 (0.98-1.0)	0.96 (0.83-1.1)	1.1 (0.87-1.3)†
Only patients ≥60 y					
Nicholson et al	0.58	0.36	0.91 (0.61-1.4)	1.2 (0.66-2.1)	0.8 (0.3-2.1)
Govaert et al	0.40	0.81	2.1 (1.7-2.7)	0.74 (0.64-0.85)	2.9 (2.0-4.3)
Summary			1.4 (0.81-2.5)	0.77 (0.66-0.89)	1.8 (0.81-4.0)
Sneezing					
No age restriction					
Carrat et al	0.50	0.59	1.2 (1.0-1.5)	0.85 (0.71-1.0)	1.4 (1.0-2.1)
van Elden et al	0.33	0.69	1.1 (0.55-2.0)	0.97 (0.71-1.3)	1.1 (0.42-2.8)
Summary			1.2 (1.0-1.5)	0.87 (0.75-1.0)	1.3 (0.95-1.9)†
Only patients ≥60 y					
Nicholson et al	0.32	0.33	0.47 (0.24-0.92)	2.1 (1.4-3.1)	0.2 (0.1-0.6)
Nasal congestion					
No age restriction					
Monto et al	0.91	0.19	1.1 (1.1-1.2)	0.47 (0.40-0.56)	2.4 (2.0-2.9)
van Elden et al	0.68	0.41	1.1 (0.81-1.6)	0.79 (0.44-1.4)	1.4 (0.58-3.6)
Summary			1.1 (1.1-1.2)	0.49 (0.42-0.59)	2.3 (1.9-2.8)†
Only patients ≥60 y					
Nicholson et al	0.47	0.50	0.95 (0.57-1.6)	1.0 (0.67-1.7)	0.9 (0.3-2.4)
Chills					
No age restriction					
Carrat et al	0.83	0.25	1.1 (1.0-1.2)	0.68 (0.46-0.99)	1.6 (1.0-3.0)
Only patients ≥60 y					
Govaert et al	0.46	0.82	2.6 (2.0-3.2)	0.66 (0.55-0.77)	3.9 (2.7-5.7)
Vaccine history					
No age restriction					
Hulson et al	0.12	0.83	0.71 (0.41-1.2)	1.1 (0.96-1.2)	0.69 (0.37-1.3)
van Elden et al	0.02	0.82	0.11 (0.01-1.1)	1.2 (0.02-1.4)	0.12 (0.01-1.0)
Summary			0.63 (0.37-1.1)	1.1 (1.0-1.2)	0.60 (0.33-1.1)†
Fever and cough					
No age restriction					
Monto et al	0.64	0.67	1.9 (1.8-2.1)	0.54 (0.50-0.57)	3.6 (3.1-4.2)
Only patients ≥60 y					
Govaert et al	0.30	0.94	5.0 (3.5-6.9)	0.75 (0.66-0.84)	6.6 (4.2-10.0)
Fever and cough and acute onset					
No age restriction					
Monto et al	0.63	0.68	2.0 (1.8-2.1)	0.54 (0.51-0.58)	3.6 (3.1-4.1)
Only patients ≥60 y					
Govaert et al	0.27	0.95	5.4 (3.8-7.7)	0.77 (0.68-0.85)	7.1 (4.5-11.0)

Abbreviations: CI, confidence interval; DOR, diagnostic odds ratio; LR, likelihood ratio.

*Positive LR is the LR when the finding is present; negative LR is the LR when the finding is absent; DOR is an indicator of the test's overall accuracy.

†Homogeneous DOR ($P > .05$). When the DOR was heterogeneous, we assessed for homogeneity separately for the positive and negative LRs.

(参考文献 1 より引用)

参考文献 3 にも症状/身体所見の感度・特異度がまとめられている。こちらの論文でも単独で有

用な陽性所見は無い(rigor: 普段より症状が酷いこと?の陽性尤度比が 7.16 となっている)。陰性所見で有用なのは咳嗽(LR:0.38)などがある。組み合わせだと、発熱+咳嗽+鼻閉で陽性尤度比 2.27、陰性尤度比 0.55 とある。流行期にはもうすこし役に立つと思うが・・・。

Table 2. Test Characteristics for Selected Signs and Symptoms

Variable	n	Sens	Spec	LR+	LR-	Weighted AUROCC
Abdominal pain		0.17	0.88	1.46	0.94	
Variables with LR+ >2.0 and/or LR- < 0.5						
Rigors (10)	291	0.16	0.98	7.16	0.86	NA
Fever and ≥ 3 days ill (age >65) (8)	677	0.40	0.90	4.03	0.67	NA
Sweating (10)	291	0.47	0.83	2.86	0.63	NA
Fever and cough >36 hours (8)	3744	0.50	0.81	2.64	0.61	NA
Confined to bed (10)	291	0.63	0.74	2.45	0.50	NA
Smoker (10)	291	0.32	0.87	2.39	0.79	NA
Unable to cope with daily activities (10)	291	0.74	0.68	2.30	0.39	NA
Fever + cough + nasal congestion (8)	3744	0.59	0.74	2.27	0.55	NA
Fever + cough + weakness (8)	3744	0.60	0.72	2.10	0.56	NA
Any systemic symptom (10)	291	0.84	0.43	1.49	0.36	NA
Cough (8, 9, 11, 13)		0.88 (0.72 to 0.96)	0.32 (0.17 to 0.52)	1.29	0.38	0.679
Commonly measured variables with LR+ <2.0 and LR- >0.5						
Chills (9, 11)	1497	0.83 (0.79 to 0.86)	0.25 (0.22 to 0.27)	1.11	0.68	NA
Subjective temp (8, 10, 11, 14)	5720	0.68 (0.62 to 0.72)	0.60 (0.43 to 0.75)	1.7	0.53	0.672
Objective temp (8, 9, 13)	4684	0.70 (0.46 to 0.86)	0.49 (0.29 to 0.69)	1.37	0.61	0.653
Headache (8, 9, 10, 11, 13)	5872	0.77 (0.65 to 0.86)	0.39 (0.23 to 0.58)	1.26	0.59	0.606
Myalgia (8, 10, 11, 13)	5272	0.68 (0.57 to 0.77)	0.47 (0.18 to 0.78)	1.26	0.60	0.620
Nasal congestion (8, 10, 11)	4932	0.70 (0.56 to 0.81)	0.42 (0.23 to 0.63)	1.21	0.71	0.654
Nasal secretions (purulent) (10, 13)	631	0.17 (0.04 to 0.48)	0.79 (0.63 to 0.89)	0.81	1.05	0.613
No sneezing (9, 10)	891	0.56 (0.39 to 0.72)	0.53 (0.31 to 0.74)	1.19	0.83	0.555
Not vaccinated (12, 14)	912	0.69 (0.19 to 0.96)	0.30 (0.02 to 0.89)	0.98	1.03	0.534
Sore throat (8, 10, 11, 13)	5272	0.68 (0.61 to 0.74)	0.36 (0.26 to 0.47)	1.06	0.89	0.558
Sputum (9, 11)	1497	0.36 (0.25 to 0.48)	0.68 (0.43 to 0.86)	1.13	0.94	0.450

NA, not applicable because there was only one study; n, number of patients; AUROCC, area under the receiver operating characteristic curve.

(参考文献 3 より引用)

インフルエンザ流行期に発熱(高熱)、咳嗽、鼻閉、急性発症、倦怠感、悪寒などのキーワードで発症するとインフルエンザの可能性が高くなる。それでも、発症初期や不完全な症状の場合には診断に迷うことが多い。迅速診断キットを用いることが多いと思うが、感度・特異度についてまとめてみる。

診療所で使用している検査キットの感度と特異度は以下のとおり。A: 感度 91.1%、特異度 93.7%、B: 感度 87.5%、特異度 98.6%(鼻腔拭い液)。10 人に 1 人はインフルエンザでも見落としがある。

2) ウイルス分離培養法との相関性

① 鼻腔吸引液

A型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=237
		+	-	計	
本品	+	81	9	90	陰性一致率: 93.9%
	-	8	139	147	陽性一致率: 91.0%
	計	89	148	237	全体一致率: 92.8%

B型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=237
		+	-	計	
本品	+	86	9	95	陰性一致率: 93.6%
	-	11	131	142	陽性一致率: 88.7%
	計	97	140	237	全体一致率: 91.6%

② 鼻腔ぬぐい液

A型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=205
		+	-	計	
本品	+	72	8	80	陰性一致率: 93.7%
	-	7	118	125	陽性一致率: 91.1%
	計	79	126	205	全体一致率: 92.7%

B型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=205
		+	-	計	
本品	+	56	2	58	陰性一致率: 98.6%
	-	8	139	147	陽性一致率: 87.5%
	計	64	141	205	全体一致率: 95.1%

③ 咽頭ぬぐい液

A型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=198
		+	-	計	
本品	+	55	11	66	陰性一致率: 91.6%
	-	12	120	132	陽性一致率: 82.1%
	計	67	131	198	全体一致率: 88.4%*

B型インフルエンザウイルス抗原

		分離培養法			n=198
		+	-	計	
本品	+	53	2	55	陰性一致率: 98.6%
	-	7	136	143	陽性一致率: 88.3%
	計	60	138	198	全体一致率: 95.5%

Dynamed で紹介されている検査キットの感度・特異度も特異度が低く、感度は高い傾向は同じ。
(ちょっと感度が悪いような気がするけど・・・)

QuickVue Influenza Test	73-81% sensitivity and 95-99% specificity
ZstatFlu	57-65% sensitivity and 95-100% specificity
Flu OIA	77% sensitivity and 93% specificity

参考文献

1. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? JAMA. 2005 Feb 23;293(8):987-97.
2. プロラスト Flu 添付文書
3. Ebell MH, White LL, Casault T. A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza. J Am Board Fam Pract. 2004 Jan-Feb;17(1):1-5.