

(抜粋・要約)

◇背景・目的

COVID-19管理のためには正確で迅速な診断法が不可欠である。RT-PCRがCOVID-19診断の参照標準として広く使用されているが、SARS-CoV-2特異的抗体を検出する血清学的検査は、急性期診断におけるRT-PCRの補完として関心が寄せられている。そこで、COVID-19血清学的検査の診断精度を比較検討することを目的として、システムティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。

◇方法

◇データソース

2020年1月1日～4月30日に発表された論文について、Medlineを用い、COVID-19(またはSARS-CoV-2)と血清学的検査を表す主題見出し/副見出しとテキストワードを組み合わせて検索した。査読前(プレプリント)論文も同様に検索した。言語の制限は設けなかった。

◇適格基準およびデータ解析

ウイルス培養またはRT-PCRを参照標準とし、少なくとも1種類のCOVID-19血清学的検査の感度もしくは特異度またはその両方を報告している研究(無作為化試験、コホート研究、または症例対照研究)を適格とした。参加者またはサンプルが5例未満の研究等は除外した^A。バイアスリスクは、QUADAS-2を用いて評価した。2変量ランダム効果モデルを用いたメタアナリシスにより、統合された感度^Bおよび特異度^Cを推定した。

◇アウトカム指標

主要アウトカムは、血清学的検査の種類(ELISA^D、LFIA^E、またはCLIA^F)と免疫グロブリンクラス(IgG、IgM、または両方)で層別した、統合的な感度および特異度とした。副次アウトカムは、研究または参加者の特性(発症からの日数など)によって定義されたサブグループ内で層別した感度および特異度とした。

◇結果

◇メタアナリシスに組み入れた血清学的検査関連研究とその特徴

^A 総説、論説、症例報告、モデリングや経済学的研究、検出感度のみを報告した研究も除外した。

^B sensitivity: COVID-19 確定患者における陽性の割合

^C specificity: COVID-19 発症以前の検体、または COVID-19 感染リスクの低い検体における陰性の割合

^D enzyme linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)

^E lateral flow immunoassay (側方流動免疫測定法): イムノクロマトグラフィーの原理を利用し、ラテラルフローデバイスを用いる迅速簡易検出法。目視判定による定性分析が可能。

^F chemiluminescent immunoassay (化学発光免疫測定法)

5,016の発表論文^Gを特定し、そのうち40研究^Hが適格基準を満たした。バイアスリスク評価を49件(評価した集団および検査法につき1件)について実施したところ、患者選択バイアスリスクは評価したうちの98%で高く、パフォーマンスまたは解釈については73%でバイアスリスクが高いかまたは不明であった。外来患者が含まれていた研究はわずか10%であった。ポイントオブケア検査^Iに使用され得るLFIAの評価を行っていた17研究のうち、実際にポイントオブケア検査を評価していた研究は2報のみであった。

◇診断精度(感度, 特異度, 異質性)に関する統合解析

各検査法について、統合された感度および特異度は、測定した免疫グロブリンクラスと関連していなかった。

• 感度

IgGまたはIgMの測定に関する統合された感度は、ELISAでは84.3%、LFIAでは66.0%、CLIAでは97.8%であった。全解析において、統合された感度はポイントオブケア検査に使用され得るLFIAで低かった。LFIAについては、市販のキット(65.0%)は自家製のアッセイ(88.2%)に比べ、統合された感度が低かった。

• 特異度

統合された特異度は96.6%~99.7%の範囲であった。特異度の推定に用いたサンプルのうち、83%はCOVID-19発生以前に検査された集団由来か、またはCOVID-19感染疑いのないものであった。

• 異質性

研究間の異質性は、すべての解析でみられた。感度は、発症から少なくとも3週間後(範囲: 69.9%~98.9%)の方が、1週間以内(範囲: 13.4%~50.3%)に比べ、高かった。

◇考察

◇本システムティックレビューの限界

本研究の限界として最も重要なことは、異なる研究集団間で統合された推定値を比較したことである。したがって、感度や特異度の違いを説明する交絡(研究間でサンプリングのタイミングが異なる, など)が存在する可能性がある。また、共変量の報告が少なかったことから、多くの研究が除外されることになるためメタ回帰を行わなかったこと、Embaseを検索しなかったため、発表論文をいくつか見逃した可能性があることなどの限界がある。

◇結論

本システムティックレビューとメタアナリシスにより、COVID-19血清学的検査の診断精度に関するこれまでのエビデンスは、バイアスリスクが高く、異質性があり、ポイントオブケア検査と外来患者集団へ一般化できる可能性が低いことがわかった。COVID-19の血清学的検査の診断精度を評価するためには、より質の高い臨床研究が緊急に求められる。現時点で入手可能なエビデンスからは、既存のポイントオブケアの血清学的検査を引き続き使用することは支持されない。

^G データベース検索から 5,014 件(重複を除くと 4,969 件)、フルテキスト論文の手動検索から 2 件。

^H 40 研究の内訳は、中国 28(70%)、イタリア 3、米国 3、デンマーク、スペイン、スウェーデン、日本、英国、ドイツが各 1 であった。このうち 50% (20/40) が査読前論文であった。

^I point-of-care test (即座検査): 被検者の傍ら(外来・ベッドサイド)で医療従事者が行う迅速簡易検査。