

# 流行性感冒的快速診斷檢驗

趙珮娟<sup>1</sup> 蔡宏津<sup>2</sup>

高雄榮民總醫院 <sup>1</sup>急診醫學科 <sup>2</sup>感染管制室

流行性感冒的快速診斷檢驗可以幫助臨床醫療進行診斷及公衛的調查，目前快速診斷檢驗的方法有快速抗原檢驗及快速分子檢驗，兩者都可以在 30 分鐘內提供檢驗結果，特異度皆大於 95%，敏感度方面快速分子檢驗有 90% 以上，快速抗原檢驗用目視判讀結果的敏感度為 50~70%，若使用數位免疫分析的檢驗方式以儀器進行判讀可以提高敏感度。美國食品藥物管理局在 2017 年對流感的快速抗原檢驗試劑更改標準，要求試劑必須確保每年對流行病毒株的敏感度至少要 80% 以上。快速分子檢驗除了提供正確迅速的檢驗結果，目前也發展出可同時檢測多種致病原的試劑，但檢驗費用高，其使用的醫療經濟效益有待進一步的研究。（**感控雜誌 2019:29:23-28**）

**關鍵詞：**流行性感冒、快速診斷檢驗

## 快速診斷檢驗

快速診斷檢驗 (Rapid diagnostic test, RDT) 可以在檢驗當日提供結果報告，檢驗方法有快速且容易操作的特性，檢驗時間為 10 分鐘至 2 小時，一般是 20 分鐘。依據歐盟的定義[1]，RDT 為定性或半定量的體外診斷檢驗，使用非自動化方式對單一或少數檢體進行檢驗操作，提供快速的結果報告。許多 RDT 取

得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 臨床實驗室改進修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 豁免，也就是這些檢驗設備的操作及判讀簡單，不易產生錯誤，若操作不正確也沒有造成病人產生傷害的風險，可以設置在照護場所如門診、急診、居家醫療等提供定點照護檢驗 (point-of-care testing, POCT)，不必一定要由醫檢師操作，提高了檢驗的可近性

民國 107 年 10 月 1 日受理  
民國 107 年 12 月 27 日接受刊載

通訊作者：蔡宏津  
通訊地址：高雄市左營區大中一路386號  
連絡電話：(07) 3422121轉3434

DOI: 10.6526/ICJ.201902\_29(1).0003

中華民國 108 年 2 月第二十九卷一期

和方便性。對於感染性疾病時，快速診斷檢驗可以在資源有限的地區、急診室、或每日檢驗數量少的小實驗室進行，快速地提供臨床醫療人員初步結果以進行有效正確的處置；在公衛防疫方面，對機場入境者懷疑在境外感染傳染性疾病時，或對於發生於養護中心、學校或醫院等機構的群聚感染，RDT 快速正確的結果可以讓防疫措施提早介入、減少疫病的傳播。

目前對於感染性疾病的 RDT 發展迅速，檢測的方法有抗原檢驗、免疫分析、分子檢驗等。可以檢測的微生物包括細菌如披衣菌、結核分枝桿菌、幽門螺旋桿菌、退伍軍人桿菌、肺炎鏈球菌、奈瑟氏腦膜炎球菌等，病毒則有 HBV、HCV、HIV、HPV、HSV、登革熱病毒、茲卡病毒等，梅毒螺旋體及寄生蟲如瘧原蟲、血吸蟲、滴蟲等，除了單一微生物檢驗也發展複合式檢驗 (Combo test) 如對於急性腹瀉的 RDT 同時檢驗輪狀病毒、冠狀病毒、大腸桿菌及隱孢子蟲，同樣由蚊子傳播的茲卡病毒感染、登革熱及屈公病有三合一的 RDT。在非洲地區因醫療資源有限，世界衛生組織推廣使用 RDT 來診斷結核病、愛滋病毒的感染及瘧疾；目前台灣的爱滋篩檢也有提供 RDT 讓民眾可以在家使用唾液快速自我篩檢有無感染愛滋病毒。RDT 的發展讓疾病的診斷更快速正確，檢驗的地點也不再限於醫療院所，可以推展到居家、社區及機構，不論在醫療上或公

衛方面都有相當的助益。

## 流行性感冒的檢驗方法

流行性感冒 (簡稱流感) 每年都造成相當人數的感染及死亡，流感的診斷主要是依據流行病學及臨床症狀，不一定需要檢驗來確定感染及決定後續的相關處置，美國疾病管制署的建議是若社區處於流感的流行期對於非住院病人不需要做流感病毒的檢驗，但若病人為免疫不全者、有流感併發症的高風險者及需要住院的病人若懷疑可能感染流感病毒則一律進行檢驗[2,3]。流感的檢驗有以下數種方式[3-5]：

1. 病毒培養：傳統的病毒培養一般需耗時 7~10 天，使用殼小瓶培養法 (shell viral culture) 可以縮短至 24~72 小時，具有高敏感度及高特異度，但不具時效性。

2. 血清學檢驗抗體：需急性期及恢復期兩次抗體指數比較，在臨床使用上無法即時提供結果。

3. 免疫螢光檢驗：將用螢光物質標記之抗體加入病人血清中，若有流感病毒的抗原便會產生螢光反應，檢驗時間為 1~4 小時。

4. 快速抗原檢驗：可在 20 分鐘內提供報告，具高特異度但為低至中度敏感度。

5. 分子檢驗：分子檢驗的敏感度和病毒培養比較有過之而無不及，不只可以定性還可以定量，提取病毒

核酸也減低了其傳染性，因為這些優點分子檢驗漸漸取代病毒培養成為流感的黃金診斷標準。傳統的反轉錄聚合酶鏈式反應 (Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 檢驗時間一般為 1~8 小時，快速分子檢驗可將檢驗時間縮短至 30 分鐘內，具有高敏感度及高特異度。

上述流感的檢驗方法中，快速抗原檢驗及快速分子檢驗可以在 30 分鐘內提供報告，這些 RDT 的使用讓臨床醫師可以快速正確地診斷病人是否為流感，給予適當的抗病毒藥物治療、減少其他的檢驗、減少住院、減少不必要的抗生素使用及進行適當的感染管制措施[6]。

### 流感的快速抗原檢驗

快速抗原檢驗是利用免疫分析的方法偵測呼吸道檢體中有無流感病毒的核蛋白，提供定性的結果 (陽性或陰性)，可以檢測的呼吸道檢體包括鼻咽拭子、鼻腔拭子、喉嚨拭子、鼻咽抽取物或沖洗物。此種檢驗的優點為操作簡單而且只需 15~20 分鐘就可以提供結果，具有高特異度 (90~95%)，缺點為和 RT-PCR 或病毒培養比較其敏感度偏低 (50~70%)，對成人的敏感度比孩童低，有的試劑無法分別 A 型或 B 型流感，可以分別 A 型或 B 型的試劑則對 B 型流感的敏感度低於對 A 型流感的，也無法分別 A 型流感的亞型或者是否為

新型流感；檢體的種類、採檢是否正確及採檢的時間是否是在症狀發生的 4 天內 (此時間內流感病毒量最高) 都會影響檢驗的結果，又因檢體來自上呼吸道，若病人為下呼吸道感染則不太能夠檢出流感抗原；病人若有接受鼻噴式減毒流感疫苗，可能在接受苗後的 7 天內甚至更長的時間會呈現偽陽性的檢驗結果[7]。結果的判讀以往是由操作者目視判定，會有主觀認定的因素影響，目前發展出數位免疫分析 (Digital immunoassay, DIA) 使用側流免疫層析 (Lateral flow immunochromatography) 的檢驗方法以儀器對試劑進行數位掃描提供判讀，不必由操作者主觀目視認定檢驗結果[6]。

美國 FDA 把醫療器材依風險來分級 (Class I、II、III)，Class I 為危害人體健康的可能性極小的醫療器材，如彈性繃帶、一般手套等；Class II 醫療器材指的是必須實施特殊管制 (Special Controls) 之醫療器材，如助聽器、血壓計等，特殊管制包括 FDA 制定的指引或其他國際公認的標準、上市後監督及標籤標示等；Class III 的醫療器材用來維持生命或植入人體，有相當的風險會造成人體傷害，例如植入式心律節律器、人工水晶體等[8,9]。FDA 在 2017 年將流感的快速抗原檢驗試劑由原本 CLIA 豁免的 Class I 改列為 Class II，原因是部分此類試劑的低敏感度造成誤診、甚至導致病人死亡，因此改為需

要符合特定管制條件的 Class II，以確保檢驗的正確性、可靠性和臨床相關性。管制條件包括每年檢測針對當前流行的流感病毒株的敏感度至少要 80% 以上，對於突發流行的病毒株也必須進行檢測敏感度是否符合最低標準，原本已上市的試劑若不符合新標準只能銷售至 2018 年 1 月 12 日 [10,11]。

### 流感的快速分子檢驗

流感的快速分子檢驗利用核酸增幅試驗 (Nucleic acid amplification test, NAAT) 可以偵測呼吸道檢體中有無流感病毒的核糖核酸 (Ribonucleic acid, RNA) 或核酸，包括具有高敏感度及高特異度，但偵測到病毒的 RNA 或核酸不代表呼吸道中一定有活的病毒或病毒正在進行複製。部分試劑在 15~30 分鐘內可以提供檢驗結果且有 CLIA 豁免可以作為 POCT；有些試劑除了分別 A 型或 B 型流感外，還可以檢驗出 A 型流感病毒的亞型；還有些試劑則是除了檢驗流感病毒外還可以同時檢測其他呼吸道致病原，如微晶呼吸道病原體多標的核酸檢測試劑組 (FilmArray Respiratory Panel)，可以在 45~80 分鐘內提供多種致病原的檢驗結果。快速分子檢驗的缺點為部分試劑必須在實驗室進行檢驗、不能檢驗下呼吸道檢體，有些試劑只能檢驗 A 型流感不能檢驗 B 型流感，雖然有些試劑能檢驗 A 型

流感的亞型但不是所有的亞型都可以檢驗得出來，且費用方面快速抗原檢驗為 300~400 元，而快速分子檢驗單單項病毒檢測為 2,000~3,000 元，多標的核酸檢測試劑組費用更高至 6,000~10,000 元；可以檢驗多種致病原的試劑可能同時檢驗出 2 個以上的致病原，例如檢測出有流感病毒及鼻病毒，但無法知道病人的臨床表現是因何種病毒所致 [5,12]。

在一項比較流感診斷檢驗準確性的整合分析中 [6]，將快速抗原檢驗、DIA 及 NAAT 與傳統 RT-PCR 比較，對於 A 型流感病毒，NAAT 的匯總敏感度 (pooled sensitivity) 為 92%，DIA 為 80%，快速抗原檢測為 54%；對於 B 型流感病毒，NAAT 的匯總敏感度為 95%，DIA 為 77%，快速抗原檢測為 53%。三者的匯總特異度 (pooled specificity) 則一致都高於 98%。

### 結語

檢驗的進步讓疾病由臨床診斷走向精準診斷，感染性疾病由耗時費工的傳統培養方式演變成可用分子檢驗快速且多種致病原同時檢測，檢驗的地點更從實驗室批次檢驗進展到可以現場即時檢驗。流感的快速抗原檢驗雖然有 high 特異度但敏感度不佳，在 FDA 更改對此類試劑的標準後，市售的試劑必須確保每年對流行病毒株的敏感度至少要 80% 以上。至於敏

感度及特異度皆達 90% 以上的快速分子檢驗可以更準確地診斷流感，檢驗費用雖高，但可以減少其他檢查、減少抗生素使用、減少群聚感染，需要進一步醫療經濟學的研究來提供臨床使用及政策制定的參考。

## 參考文獻

1. European Union (2009, November 27): Commission Decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices. Access to European union law. Available <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:32009D0886>
2. USA CDC (2018, February 20): Overview of influenza testing methods. Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>
3. Raphael Dolin (2017, October 9): Diagnosis of seasonal influenza in adults. UpToDate. Available [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?search=dianosis%20of%20flu&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?search=dianosis%20of%20flu&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)
4. Vemula SV, Zhao J, Liu J, et al: Current approaches for diagnosis of influenza virus infection in humans. *Viruses* 2016;8:96-111.
5. Peaper DR, Landry ML: Rapid diagnosis of influenza: state of the art. *Clin Lab Med* 2014;34:365-85.
6. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al: Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:394-409.
7. USA CDC (2018, March 6): Rapid influenza diagnosis tests. Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>
8. USA FDA (2018, October 22): Consumers (Medical Devices). U.S. Food & Drug Administration. Available <https://www.fda.gov/medicaldevices/resourcesforyou/consumers/default.htm>
9. 柯宏翰：美國高風險醫療器材的上市送件流程。當代醫療法規月刊 2016;68:8-21。
10. USA FDA (2017, January 12): CLIA-waived rapid flu test facts. U.S. Food & Drug Administration. Available <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/UCM596063.p>
11. USA FDA: Microbiology Devices; Reclassification of Influenza Virus Antigen Detection Test Systems Intended for Use Directly With Clinical Specimens. *Fed Regist* 2017;82:3609-619.
12. USA CDC (2018, February 20): Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Available <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>

# Rapid Diagnostic Tests for Influenza

Pei-Juan Chao<sup>1</sup>, Hung-Chin Tsai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, <sup>2</sup>Department of Infection Control,  
Kaohsiung General Veterans Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Rapid diagnostic tests for influenza can help in medical diagnosis and public health investigations. At present, rapid diagnostic tests include rapid antigen test and rapid molecular assay, both of which can provide results within 30 min, and the specificity of each test is > 90%. The sensitivity is > 90% for the rapid molecular assay and 50%-70% for the rapid antigen test with visual interpretation. If the rapid antigen test uses digital immunoassay with instrument interpretation, the sensitivity could be even higher. The US Food and Drug Administration changed the standard for rapid antigen test reagents for influenza in 2017, requiring reagents to ensure at least 80% sensitivity in detecting the epidemic strains for every year. In addition to providing correct and rapid test results, rapid molecular tests have led to the development of reagents that can simultaneously detect multiple pathogens, although the cost of these tests is high. The medical and economic benefits of the use of these tests need further study.

Key words: Influenza, rapid diagnostic test