

รายงานวิจัย

Research Articles

สมรรถนะทางการวินิจฉัยโควิด-19 ระหว่างสมรรถนะทางคลินิก อัตราการละเลยหลง
และขอบเขตความชุกของชุดตรวจวินิจฉัยโควิด-19 แบบรวดเร็วโดยใช้ภาพโลจิสติกส์
**Diagnostic Performances of COVID-19 between Clinical Performance, False Omission
Rate and Prevalence Boundaries of COVID-19 Rapid Diagnostic Kits using Visual Logistics**

สุภาวดี ดีการกระทำ* วชันทน์ วงศ์เสนา[†] นภาพร อภิรัฐเมธีกุล[†] วันวิสาข์ ตรีบุพชาติสกุล[†]
Supawadee Deekankratham Wachanan Wongsena[†] Napaporn Apiratmeteekul[†]
Wanvisa Treebuphachatsakul[†]*

*วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

[†]Master of Science Program in Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

[†]ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

[†]Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

Corresponding author email-address: wanvisab@nu.ac.th

Received: May 14, 2024

Revised: December 23, 2024

Accepted: December 25, 2024

Abstract

Rapid diagnostic tests with good clinical performance are essential for effective infectious disease control. This study aimed to evaluate the utility of visual logistics in illustrating the clinical performance relationships of rapid COVID-19 test kits. Data on sensitivity and specificity for antigen tests (RAgTs) and molecular tests (RMOtS) were collected from the FIND and Thai FDA websites, covering reports from November 1, 2021, to June 30, 2022. The analysis categorized test kit performance into six groups: WHO criteria (9.0%), sub-tier level (7.0%), low-level (30.0%), Thai FDA criteria (26.3%), medium level at Tier 2 (24.4%), and high level at Tier 3 (3.3%). RAgTs showed low to medium clinical performance (sensitivity $\geq 94.2\%$, specificity $\geq 99.2\%$), while RMOtS exhibited moderate to high performance (sensitivity $\geq 98.4\%$, specificity $\geq 99.1\%$). Visual logistics revealed prevalence boundaries (PB) at 58.4%, 48.6%, 33.3%, 70.3%, 50.6%, and no boundary at a false omission rate (R_{FO}) of 5%. RAgTs with moderate and high performance demonstrated acceptable positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) across various PB levels. In conclusion, visual logistics offers a practical tool for understanding clinical performance relationships of test kits and could be applied to other infectious diseases in the future.

Keywords: clinical performance, false omission rate, prevalence boundaries, rapid COVID-19 tests, antigenic tests (RAgTs), molecular tests (RMOtS)

Buddhachinaraj Med J 2024;41(3):294-307.

บทคัดย่อ

ชุดตรวจวินิจฉัยอย่างรวดเร็วที่มีประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดีมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการควบคุมโรคติดเชื้ออย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินสมรรถนะทางการวินิจฉัยโควิด-19 ระหว่างสมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจโรคติดเชื้อไวรัสโควิด-19 แบบรวดเร็วโดยใช้ภาพโลจิสติกส์ รวมถึงค่าความไวและความจำเพาะของชุดตรวจทั้งทางแอนติเจน (RAgTs) และทางโมเลกุล (RMOts) จากข้อมูลเว็บไซต์ FIND และองค์การอาหารและยาที่แจ้งโดยผู้ผลิตระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 ซึ่งพบว่าชุดตรวจโควิด-19 มีสมรรถนะทางคลินิกแบ่งได้เป็น 6 กลุ่ม : เกณฑ์ WHO (9.0%) ระดับย่อย (7.0%) ระดับต่ำที่ Tier 1 (30.0%) เกณฑ์ อย. (26.3%) ระดับปานกลางที่ Tier 2 (24.4%) และระดับสูงที่ Tier 3 (3.3%) โดย RAgTs มีประสิทธิภาพทางคลินิกในระดับต่ำถึงกลาง (ความไว $\geq 94.2\%$, ความจำเพาะ $\geq 99.2\%$) ขณะที่ RMOts มีประสิทธิภาพในระดับปานกลางถึงสูง (ความไว $\geq 98.4\%$, ความจำเพาะ $\geq 99.1\%$) การวิเคราะห์โดยใช้ภาพโลจิสติกส์พบว่าขอบเขตความชุก (PB) อยู่ที่ 58.4%, 48.6%, 33.3%, 70.3%, 50.6% และไม่มีขอบเขตที่อัตราการละเลยลง (R_{FO}) 5% นอกจากนี้ RAgTs ที่มีประสิทธิภาพระดับกลางและสูงยังมีค่า PPV และ NPV ที่ยอมรับได้ในหลายระดับขอบเขตความชุก สรุปได้ว่าภาพโลจิสติกส์ช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ของประสิทธิภาพทางคลินิกของชุดตรวจได้ง่ายขึ้นและสามารถประยุกต์ใช้กับโรคติดเชื้ออื่น ๆ ได้อีกต่อไป

คำสำคัญ : สมรรถนะทางคลินิก, อัตราการละเลยลง, ขอบเขตความชุก, ชุดตรวจวินิจฉัยโควิด-19 แบบรวดเร็ว, ชุดตรวจทางแอนติเจน, ชุดตรวจทางโมเลกุล

พุทธชินราชเวชสาร 2567;41(3):294-307.

บทนำ

จากการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ที่เรียกชื่อว่าโรคปอดอักเสบจากไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่¹ เมื่อพบการระบาดในหลายประเทศของค์กรอนามัยโลกจึงเรียกว่าโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 (Coronavirus disease 2019) ต่อมาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ที่เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: SARS-CoV-2) เริ่มระบาดตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2019 จากนั้นวันที่ 11 มีนาคม ค.ศ. 2020 องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้เป็นโรคระบาดใหญ่ (pandemic)² โดยเริ่มจากเมืองอู่ฮั่น ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนและแพร่ระบาดไปทั่วโลก โดยพบรายงานแพร่ระบาดอย่างต่อเนื่องและยังคงรายงานการแพร่ระบาดอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน³ ในช่วงปี ค.ศ. 2020 โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 มีผลกระทบต่อรุนแรงต่อสังคมและเศรษฐกิจทั่วโลก สถานการณ์ในขณะนั้นได้มีการมาตรการควบคุมซึ่งหลายประเทศทั่วโลกได้ดำเนินการ

ปิดกั้นและมีมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดเพื่อรักษาความปลอดภัยส่วนบุคคลและสังคม มาตรการเหล่านี้รวมถึงการปิดสนามบิน การปรับปรุงข้อจำกัดการเดินทางที่ การบริหารจัดการระบบการแพทย์ และการสั่งปิดสถานที่สาธารณะ ผลกระทบทางเศรษฐกิจจากการปิดกั้นและมาตรการควบคุมได้ทำให้มีผลกระทบรุนแรงต่อเศรษฐกิจโลก การระดมทุนลดลง การสูญเสียงานที่มากมายและการต้องปรับตัวในรูปแบบการทำงานและการธุรกิจความไม่แน่ใจในการควบคุมการแพร่ระบาด⁴ การควบคุม การแพร่ระบาดของโรคยังคงมีความไม่แน่ใจและความกังวลในหลายที่โรคยังคงระบาดและพบรายงานผู้ป่วยเพิ่มขึ้น

ในปี ค.ศ. 2020 หลายประเทศได้เริ่มวางแผนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 วัคซีนเป็นแรงผลักดันให้เกิดความหวังว่าจะควบคุมการแพร่ระบาดได้ ในปี ค.ศ. 2021 เป็นปีที่หลายประเทศทั่วโลกเริ่มวางแผนและการให้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 แก่ประชากร ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการควบคุมการแพร่ระบาด

ของโรค การวางแผนการฉีดวัคซีนเป็นศักยภาพในการกำจัดโรคและลดความรุนแรงของการติดเชื้อ การเริ่มกระจายวัคซีนไปยังประชากรและส่งเสริมให้ผู้คนรับวัคซีนทั้งผ่านการฉีดวัคซีนในศูนย์ฉีดวัคซีนและการจัดแคมเปญการฉีดวัคซีนให้แก่กลุ่มเป้าหมาย ในปี ค.ศ. 2022 ประชากรส่วนใหญ่ได้รับการฉีดวัคซีนแต่ยังคงมีความไม่แน่ใจในการควบคุมการแพร่ระบาดและยังคงพบรายงานการติดเชื้อ ในปี ค.ศ. 2023 การควบคุมการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ดูเป็นไปได้มากขึ้น แต่ยังคงระมัดระวังอย่างต่อเนื่องในการรักษาสุขภาพส่วนตัวและสังคม โดยการเปิดกิจกรรมทางเศรษฐกิจและสังคมจำเป็นต้องดำเนินการอย่างระมัดระวัง การใช้วัคซีนและมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดยังคงเป็นสิ่งสำคัญในการสร้างสถานการณ์ปกติให้แก่โลก ซึ่งในสถานการณ์ปัจจุบันการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ได้เดินสู่ขั้นตอนที่ถูกรับรู้มากขึ้น แต่ยังคงพบรายงานการติดเชื้อจนถึงปัจจุบัน⁶ จึงน่าเป็นห่วงโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาพยาบาลเฉพาะ ผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงและเด็กเล็กที่ยังไม่ได้รับวัคซีน⁶ สถานการณ์นี้ทำให้การตรวจวิเคราะห์โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 เป็นสิ่งสำคัญในการยับยั้งการแพร่ระบาดของโรคอย่างต่อเนื่องและป้องกันการระบาดอย่างกว้างขวาง การตรวจวิเคราะห์โควิด-19 เป็นเครื่องมือสำคัญในการติดตามและควบคุมการแพร่ระบาดของไวรัสในสังคม นอกจากนี้ยังช่วยให้บุคคลที่ติดเชื้อรู้ว่าต้องกักตัวหรือรับการรักษาเพื่อปกป้องสุขภาพของตนเองและผู้อื่น

เชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 จัดอยู่ในวงศ์ Coronaviridae สกุล Betacoronavirus เช่นเดียวกับ SARS-CoV และ MERS-CoV เป็นไวรัสชนิดมีเปลือกหุ้มไขมัน มีสารพันธุกรรมเป็น RNA สายบวก ความยาวประมาณ 30 กิโลเบส โดยมีความเหมือนกับ SARS-CoV ร้อยละ 79.6 โปรตีนโครงสร้าง Nucleocapsid (N), Membrane (M), Spike (S), Envelope (E) และโปรตีนที่ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นโครงสร้าง (nonstructural proteins) อีกหลายชนิด โดย S protein เป็น major surface antigen ประกอบด้วย S1 subunits เป็น Receptor binding

domain จะทำหน้าที่จับกับ Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors ซึ่งเป็นตัวรับอยู่บนผิวเซลล์หลายชนิดของมนุษย์โดยเฉพาะเซลล์ระบบทางเดินหายใจและ S2 subunits อยู่ในชั้นตอน membrane fusion ส่วน N protein ทำหน้าที่จับกับสารพันธุกรรมของไวรัส⁷ ซึ่งถูกสร้างในปริมาณมากทำให้ร่างกายสร้างภูมิตอบสนองต่อ S และ N protein

การแพร่กระจายของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 เกิดจากการติดเชื้อในมนุษย์ผ่านทางหายใจ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการสูดดมฝอยละอองขนาดเล็ก (aerosols) หรือขนาดใหญ่ (droplets) ที่เกิดขึ้นเมื่อผู้ติดเชื้อไอ จาม หรือพูด ฝอยละอองเหล่านี้จะถูกปล่อยออกมาจากระบบทางเดินหายใจของผู้ที่ติดเชื้อไปยังอากาศและสามารถเข้าสู่ทางเดินหายใจของผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ เมื่อได้รับเชื้อเข้าไประยะพักตัวของโรค (ช่วงเวลาที่ผู้ติดเชื้อได้รับเชื้อจนกระทั่งเริ่มแสดงอาการ) โดยทั่วไประยะพักตัวของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 อยู่ระหว่าง 2-14 วัน ซึ่งความหลากหลายขึ้นกับระบบภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคล อายุ และสภาพแวดล้อมที่เกี่ยวข้อง ในช่วงระยะพักตัวนี้ผู้ติดเชื้ออาจไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย แต่สามารถแพร่เชื้อไปยังผู้อื่นได้โดยไม่รู้ตัว (asymptomatic transmission) อาการทางคลินิก การแสดงอาการจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 จะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล โดยทั่วไปแบ่งกลุ่มอาการเป็น 3 ระดับ คือ 1) ไม่มีอาการ (asymptomatic cases) ผู้ที่ติดเชื้อบางรายอาจไม่มีอาการใดๆ เลย แม้ว่าจะพบการติดเชื้ออยู่ในร่างกายซึ่งสามารถแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้แม้จะไม่แสดงอาการประมาณร้อยละ 81 ของผู้ติดเชื้อมีอาการไม่รุนแรง เช่น ไข้ ไอ มีน้ำมูก เจ็บคอ คล้ายกับอาการของไข้หวัดใหญ่ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถหายได้ภายในไม่กี่วัน โดยไม่มีผลกระทบที่รุนแรง 2) อาการรุนแรง (severe cases) ประมาณร้อยละ 14 ของผู้ติดเชื้อจะแสดงอาการรุนแรง เช่น หายใจถี่ หายใจลำบาก ปวดบวม หรือปวดอวัยวะ อาการเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและบางรายอาจต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ 3) อาการวิกฤต (critical cases) ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ติดเชื้อจะพัฒนาเป็นอาการวิกฤต เช่น กลุ่มอาการ

ทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (acute respiratory distress syndrome: ARDS) ซึ่งเป็นสภาวะที่ระบบหายใจล้มเหลวอย่างหนัก โดยผู้ป่วยอาจต้องได้รับการรักษาอย่างเข้มข้นในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit: ICU) รวมถึงอาจต้องการเครื่องช่วยหายใจเพื่อรักษาชีวิต อัตราการเสียชีวิตโดยประมาณ จากการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 เท่ากับร้อยละ 2 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด ซึ่งขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุ สภาพร่างกาย การเข้าถึงการรักษาพยาบาลที่มีประสิทธิภาพ การควบคุมการระบาดของโรค^๑

การควบคุมการระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 เป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งสามารถทำได้โดย 1) การตรวจวินิจฉัยและคัดกรองผู้ติดเชื้ออย่างรวดเร็ว การใช้ชุดตรวจเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 อย่างรวดเร็วในการคัดกรองและตรวจวินิจฉัยผู้ติดเชื้อ จะช่วยให้สามารถแยกผู้ติดเชื้อออกจากผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อได้เร็วที่สุด ซึ่งเป็นการตัดวงจรการแพร่กระจายเชื้อและลดความเสี่ยงที่ผู้ติดเชื้อจะแพร่เชื้อไปยังผู้อื่น 2) การแยกตัวผู้ติดเชื้อ (isolation) เมื่อพบผู้ติดเชื้อ การแยกผู้ติดเชื้อออกจากชุมชนและคนในครอบครัวจะช่วยลดการแพร่กระจายของโรคในสังคม 3) การรักษาอย่างรวดเร็ว (early treatment) การให้การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่เนิ่น ๆ จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง 4) การปฏิบัติตามมาตรการป้องกัน เช่น การสวมหน้ากากอนามัย การล้างมือ และการเว้นระยะห่างทางสังคม (social distancing) ช่วยลดโอกาสการแพร่เชื้อจากบุคคลหนึ่งไปยังบุคคลอื่น การใช้มาตรการดังกล่าวร่วมกับการตรวจคัดกรองและการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยให้การควบคุมการระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ได้อย่างมีประสิทธิภาพและช่วยลดผลกระทบต่อสาธารณสุขได้ การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019^๑ ได้แก่

1. การตรวจด้วยวิธี Real-time RT-PCR เป็นเทคนิคการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม มีความไวและความจำเพาะสูง ทำให้ทราบผลภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งสามารถตรวจจับเชื้อไวรัสปริมาณน้อย ๆ เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคเพื่อการรักษาที่รวดเร็วตั้งแต่

ระยะแรกของการติดเชื้อและใช้เป็นวิธีตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019

2. การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นภายหลังติดเชื้อ (binding antibody) และการตรวจหาแอนติบอดีที่ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส (neutralizing antibody: Nab) ซึ่งต้องทำในห้องปฏิบัติการระดับ 3 (BSL-3)

3. การตรวจหาเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ด้วยชุดตรวจ Antigen test kit (RAgT) ซึ่งใช้ตรวจหาโปรตีนหรือแอนติเจนของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 เหมาะสำหรับผู้สัมผัสโรคความเสี่ยงสูงเพื่อคัดแยกตนเองออกจากคนอื่นและติดต่อขอเข้ารับการรักษาหากสัมผัสโรค แต่ถ้าเชื่อน้อยอาจตรวจไม่พบได้ในระยะแรก ๆ อีกทั้งตัวอย่างตรวจที่ใช้ขึ้นกับชุดตรวจแต่ละยี่ห้อ จึงทำให้ผลผลิตชุดตรวจคัดกรองแบบรวดเร็ว หรือ Rapid test เป็นจำนวนมากทั่วโลก จากข้อมูลขององค์กร The Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)¹⁰ ที่รวบรวมข้อมูลการทดสอบและศึกษาวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิภาพชุดทดสอบให้แก่องค์การอนามัยโลก พบว่ามีชุดทดสอบสำหรับการตรวจหาตัวเชื้อ RAgT จำนวน 525 ชุดทดสอบ (ข้อมูล ณ วันที่ 23 เมษายน พ.ศ. 2565) ซึ่งข้อดีของชุดตรวจนี้ใช้เวลาตรวจ อ่านผลตรวจด้วยตาเปล่า และให้ผลตรวจได้ในระยะเวลา 15-30 นาที ถ้าตรวจได้ผลบวกจะช่วยแยกผู้ป่วยออกจากผู้ไม่ติดเชื้อได้เร็ว ทำให้ลดการกระจายเชื้อ ตัวอย่างที่ใช้ขึ้นกับชุดตรวจแต่ละยี่ห้อโดยทั่วไปนิยมใช้ตัวอย่างจากระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ตัวอย่างที่ได้จากการป้ายหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swab: NPS) และป้ายจากลำคอ (throat swab: TS) และตัวอย่างอื่น ๆ เช่น ตัวอย่างตรวจจากการป้ายในโพรงจมูก (nasal swab) หรือน้ำลาย (saliva) ทั้งนี้ การตรวจให้ปฏิบัติตามคำแนะนำที่ระบุในคู่มือการใช้ของชุดตรวจแต่ละยี่ห้อ การตรวจการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ด้วยวิธี RAgT¹¹ สามารถเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจหลังสงสัยว่าสัมผัสเชื้อหรือมีความเสี่ยงต่อการรับเชื้อตั้งแต่ 3-5 วันจนถึง 14 วัน ซึ่งส่วนใหญ่จะเก็บตัวอย่างตรวจในช่วง 3-7 วัน ไม่แนะนำให้เก็บตัวอย่างหลังวันที่ 14 ด้วยวิธี RAgT เนื่องจาก

ปริมาณของไวรัสอาจลดลงส่งผลให้ผลการทดสอบไม่แม่นยำ

ในประเทศไทยได้นำชุดทดสอบแอนติเจนแบบรวดเร็ว RAgT มาใช้อย่างแพร่หลายในการตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ทั้งในสถานพยาบาล หน่วยบริการเคลื่อนที่ (point-of-care testing) และใช้ตรวจเองที่บ้าน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยกองควบคุมเครื่องมือแพทย์ได้จัดทำข้อมูลรายชื่อชุดตรวจน้ำยาสำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ที่ได้รับการผลิตและนำเข้าจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสำหรับใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ (professional use) และสำหรับใช้โดยประชาชนทั่วไป (ATK Self-Test) โดยเผยแพร่ไว้บนเว็บไซต์กองควบคุมเครื่องมือแพทย์¹² จำนวน 271 รายการ (ข้อมูล ณ วันที่ 3 มีนาคม พ.ศ. 2565) เนื่องจาก RAgT เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและให้ผลตรวจรวดเร็ว แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องการแปลผลและมีสมรรถนะทางคลินิกที่แตกต่างกัน ทำให้ประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคมีข้อจำกัด¹³ โดยสมรรถนะทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ซึ่งขึ้นกับความแตกต่างของความชุกหรือขอบเขตของความชุก (prevalence boundary: PB) และการตรวจวิเคราะห์ซ้ำ การศึกษาวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินสมรรถนะทางการวินิจฉัยโควิด-19 ระหว่างสมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 แบบรวดเร็วโดยใช้ภาพโลจิสติกส์ที่สามารถมองด้วยตาเปล่า ซึ่งน่าจะช่วยให้เห็นความแตกต่างและความเกี่ยวข้องระหว่างค่าต่าง ๆ ของชุดตรวจได้ชัดเจน อีกทั้งการประเมินสมรรถนะทางคลินิกด้วยภาพช่วยให้เห็นจุดที่อาจเกิดความผิดพลาดได้ ช่วยให้การควบคุมโรคแม่นยำและครอบคลุมมากยิ่งขึ้นสามารถใช้เป็นเครื่องมือประเมินประสิทธิภาพของชุดตรวจในสถานะที่แตกต่างกัน ทำให้สามารถเตรียมความพร้อมและวางแผนการตอบสนองต่อการระบาดได้อย่างมีประสิทธิภาพและตรงจุด ทั้งนี้

สมรรถนะทางคลินิก (Clinical Performance) หมายถึง ความสามารถหรือประสิทธิภาพของวิธีการหรือเครื่องมือทางการแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยโรค

หรือประเมินสุขภาพของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ สมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจโรคหรือการทดสอบทางการแพทย์มักประเมินผ่านค่าที่สำคัญต่าง ๆ เช่น 1) ค่าความไว หมายถึง ความสามารถในการทดสอบในการระบุผู้ที่มีโรคอย่างถูกต้อง ค่าความไวสูง หมายถึง การทดสอบสามารถตรวจพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อได้มาก (ผลบวกจริง) และลดโอกาสในการพลาดผู้ป่วยที่มีโรค (ผลลบจริง) 2) ค่าความจำเพาะ หมายถึง ความสามารถในการทดสอบในการระบุผู้ที่ไม่ใช่โรคอย่างถูกต้อง ค่าความจำเพาะสูง หมายถึง การทดสอบสามารถยืนยันได้ว่าผู้ที่ไม่ใช่เชื้อหรือโรคนั้นไม่มีจริง ๆ (ผลลบจริง) และลดโอกาสในการระบุผู้ที่ไม่ใช่โรคว่าเป็นผู้ป่วย 3) ความแม่นยำ (accuracy) เป็นค่าที่บ่งบอกถึงสัดส่วนของผลการทดสอบที่ถูกต้องทั้งหมด (ทั้งผลบวกจริงและผลลบจริง) เทียบกับจำนวนการทดสอบทั้งหมด 4) ค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value: PPV) หมายถึง โอกาสที่ผลการทดสอบเป็นบวกแล้วผู้ป่วยคนนั้นมีโรคจริง ค่านี้มีความสำคัญในการวิเคราะห์ความน่าเชื่อถือของการทดสอบ 5) ค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value: NPV) หมายถึง โอกาสที่ผลการทดสอบเป็นลบแล้วผู้ป่วยคนนั้นไม่มีโรคจริง¹⁴

อัตราการละเลยผล (False Omission Rate) หมายถึง อัตราส่วนของผู้ที่มีโรคหรือภาวะนั้นจริง แต่ผลการทดสอบกลับออกมาเป็นลบ เป็นอัตราส่วนของผู้ป่วยที่การทดสอบไม่สามารถตรวจพบได้แม้ว่าจะมีโรคอยู่จริงก็ตาม ซึ่งอัตราการละเลยผลที่ต่ำเป็นสิ่งที่ต้องการเพราะหมายความว่าผลการทดสอบสามารถตรวจพบผู้ที่มีโรคได้อย่างแม่นยำมาก หากอัตราการละเลยผลสูงแปลว่ามีความเสี่ยงที่การทดสอบจะพลาดและทำให้ผู้ที่มีโรคได้รับผลการทดสอบเป็นลบ ซึ่งอาจนำไปสู่ความล่าช้าในการรักษาหรือการควบคุมการแพร่ระบาดของโรค¹⁵

$$\text{ค่านี้คำนวณได้จากสูตร : อัตราการละเลยผล} = \frac{\text{จำนวนผู้ที่มีโรคจริงแต่ทดสอบได้ผลลบ}}{\text{จำนวนผู้ที่มีโรคจริงทั้งหมด}} \times 100$$

ขอบเขตของความชุก (Prevalence Boundaries: PB) ของชุดตรวจการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 แบบรวดเร็ว หมายถึง สัดส่วนของจำนวนผู้ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ในกลุ่มประชากรทั้งหมด ณ ช่วงเวลาหนึ่ง ซึ่งการกำหนดขอบเขตของความชุกนี้มีความสำคัญในการประเมินประสิทธิภาพของชุดตรวจ¹⁶

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยแบบพรรณานครั้งนี้นำเสนอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 อีกทั้งประเมินความไวและความจำเพาะของการทดสอบกับความชุกของโรค โดยงานวิจัยนี้ได้รับการยกเว้นการผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโดยระบุรายละเอียดในแบบยืนยันความเกี่ยวข้อง/ไม่เกี่ยวข้องของวิทยานิพนธ์กับจริยธรรมการวิจัย (บว.14 GS.14) ทั้งนี้ ชุดตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 หมายถึง อุปกรณ์หรือเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจหาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 โดยชุดตรวจเหล่านี้ออกแบบมาเพื่อระบุการติดเชื้อในร่างกายของผู้ป่วย เป็นข้อมูลที่ใช้รวมถึงค่าความไวและความจำเพาะของชุดตรวจทั้งทางแอนติเจน (RAgTs) และทางโมเลกุล (RMOtS) ที่แจ้งโดยผู้ผลิตในช่วงวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 จากข้อมูลเว็บไซต์ FIND และองค์การอาหารและยา (อย.) ชุดตรวจนี้ใช้ตรวจหาส่วนประกอบของไวรัสที่ได้จากตัวอย่าง เช่น น้ำลายหรือสารคัดหลั่งจากจมูก สามารถให้ผลลัพธ์ได้อย่างรวดเร็ว อนึ่ง ปัจจัยที่ศึกษาในการวิจัยนี้ประกอบด้วยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 แบบรวดเร็วซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญในการสร้างภาพโลจิสติกส์¹⁷ เพื่อแสดงความเกี่ยวข้องของปัจจัยเหล่านี้ ปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ 1) ค่าความไว 2) ค่าความจำเพาะ 3) ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) 4) ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) 5) อัตราการละเลยลง 6) ขอบเขตของความชุก

การรวบรวมข้อมูลสมรรถนะทางคลินิกจากฐานข้อมูลและการจัดกลุ่มของชุดทดสอบแอนติเจนโควิด-19

ผู้วิจัยได้ศึกษาค้นคว้าข้อมูลและรวบรวมข้อมูลสมรรถนะทางคลินิกของชุดทดสอบแอนติเจนโควิด-19 แบบรวดเร็ว หรือ Rapid Antigen Test (RAgT) ชุดทดสอบสารพันธุกรรมโควิด-19 แบบรวดเร็ว หรือ Rapid Covid-19 based on molecular (RMOtS) ที่ใช้ในประเทศไทยและทั่วโลกจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เช่น ฐานข้อมูลองค์กร The Foundation for innovative New Diagnostics (FIND) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้แก่ ค่าความไวและความจำเพาะ ช่วงระยะเวลาการเก็บข้อมูลความชุกของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์-19 ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 รวบรวมข้อมูลเป็นรูปแบบข้อมูลในไฟล์ Excel ซึ่งในการประเมินค่าสมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจ COVID-19 แบบรวดเร็วใช้เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ 1) ชุดตรวจต้องมีค่าความไวและความจำเพาะระบุไว้ครบถ้วน 2) วันที่ประกาศหรือแจ้งข้อมูลโดยผู้ผลิตชุดตรวจทั้งหมดจะต้องมีข้อมูลที่ระบุช่วงเวลาโดยผู้ผลิตระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เพื่อให้ข้อมูลสอดคล้องกับสถานะการแพร่ระบาดในช่วงเวลาดังกล่าว 3) ที่มาและการลงทะเบียนของชุดทดสอบข้อมูลของชุดตรวจมาจากเว็บไซต์ FIND ซึ่งเป็นแหล่งข้อมูลเกี่ยวกับการประเมินชุดตรวจ COVID-19 อย่างเป็นทางการและจากข้อมูลที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ของประเทศไทย ส่วนเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ 1) ชุดตรวจที่ไม่มีข้อมูลความไว และความจำเพาะที่ชัดเจน โดยเป็นชุดตรวจใด ๆ ที่ไม่ระบุค่าความไวและความจำเพาะที่ได้รับการยืนยันจากผู้ผลิตจะถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากขาดข้อมูลสำคัญที่จำเป็นในการวิเคราะห์ 2) ข้อมูลเก่าหรือข้อมูลที่ไม่อยู่ในช่วงเวลาที่กำหนดโดยชุดตรวจที่ประกาศข้อมูลก่อนวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 หรือหลังวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565

จะถูกตัดออกจากการศึกษาเพื่อให้การวิเคราะห์สะท้อนสถานการณ์ปัจจุบันในช่วงการระบาดได้ดีที่สุด 3) ชุดตรวจที่ไม่ได้รับการรับรองหรือไม่มีแหล่งที่มาตามที่กำหนด ชุดตรวจที่ไม่ได้ลงทะเบียนหรือไม่มีข้อมูลจากเว็บไซต์ FIND และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะถูกตัดออกเพราะขาดความน่าเชื่อถือ ซึ่งจากเกณฑ์เหล่านี้ทำให้การประเมินใช้จำนวนชุดตรวจทั้งหมด 456 ชุดทดสอบนำค่าความไวและความจำเพาะที่ได้มาจัดเป็น 6 กลุ่มหลักตามค่าความไวและความจำเพาะของการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ประสิทธิภาพผ่าน WHO (ความไว $\geq 80\%$ และความจำเพาะ $\geq 97\%$), ระดับย่อย (ความไว $< 90\%$ และความจำเพาะ $< 95\%$), ระดับ 1: ประสิทธิภาพต่ำ (ความไว $\geq 90\%$ และความจำเพาะ $\geq 95\%$); ประสิทธิภาพผ่าน FDA ของไทย (ความไว $\geq 90\%$ และความจำเพาะ $\geq 98\%$); ประสิทธิภาพปานกลางระดับ Tier 2 (ความไว $\geq 95\%$ และความจำเพาะ $\geq 97.5\%$) และประสิทธิภาพสูงระดับ Tier 3 (ความไว 100% และความจำเพาะ $\geq 99\%$)

การคำนวณค่าขอบเขตของความชุกที่อัตราการเลเยลงต่าง ๆ และค่าการทำนายโรค

กำหนดสมการที่สำคัญในการประเมินการทดสอบโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 โดยใช้ตัวแปรที่สำคัญ เช่น ความไวและความจำเพาะ จากนั้นใช้สูตรคณิตศาสตร์เพื่อสร้างภาพโลจิสติกส์สำหรับการตีความผลการทดสอบโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019¹⁸ ดังนี้

1. ความไว (Sensitivity: Sen) เท่ากับจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็นโรค (True Positive)หารด้วยจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เป็นโรค (True Positive + False Negative)

$$X = \text{Sen} = \text{TP}/(\text{TP} + \text{FN}) \text{ สมการที่ 1}$$

2. ความจำเพาะ (Specificity: Spec) เท่ากับจำนวนผู้ที่ตรวจพบว่าเป็นโรค (True Negative) หารด้วยจำนวนผู้ที่ตรวจพบว่าเป็นโรคทั้งหมด (True Negative + False Positive)

$$Y = \text{Spec} = \text{TN}/(\text{TN} + \text{FP}) \text{ สมการที่ 2}$$

3. นำข้อมูลความไวและความจำเพาะที่ได้มาคำนวณค่าขอบเขตของความชุกด้วยสูตรสมการที่ 31: $x = [\text{PB} - R_{\text{FO}}(y + \text{PB} - yx \text{PB})]/[\text{PB}(1 - R_{\text{FO}})]^{18}$ (PB: prevalence boundary: ขอบเขตความชุก) โดยกำหนดอัตราการเลเยลง (R_{FO}) ที่ 5%, 10%, 20% จากนั้นสามารถใช้สูตรคณิตศาสตร์เพื่อสร้างภาพโลจิสติกส์ เช่น ใช้กราฟฟิกเพื่อแสดงผลลัพธ์ของการทดสอบโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 และให้แนวทางในการปรับปรุงมาตรฐานการตรวจวินิจฉัย อีกทั้งยังสร้างระดับการออกแบบที่เหมาะสมสำหรับความไวและความแม่นยำของการทดสอบโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ตามข้อกำหนดของมาตรฐาน WHO สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย (FDA) และข้อกำหนดขั้นต่ำสำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 โดยใช้ซอฟต์แวร์ต่าง ๆ เช่น Desmos (<https://www.desmos.com/calculator>) ใช้พล็อตกราฟสมการเส้นตรง พาราโบลา ส่วนโค้งทำให้แสดงค่าสูงสุด ต่ำสุด และจุดตัดใช้ตรวจสอบสูตรการคำนวณ, Mathematica (<https://www.wolfram.com/mathematica/>) ใช้ในเชิงสัญลักษณ์และเชิงตัวเลขในการคำนวณแสดงผลเป็นภาพเคลื่อนไหวและภาพ 3 มิติทำให้เห็นภาพได้ชัดเจน, Wolfram Alpha Widgets (<https://www.wolframalpha.com/widgets>) เป็นเครื่องมือคำนวณที่ตอบคำถามตามความเป็นจริง ใช้จัดเรียงตัวแปรใหม่อย่างรวดเร็ว และ Symbolab Math Solver (<https://www.symbolab.com/>) เป็นโปรแกรมทางคณิตศาสตร์ ซึ่งจะใช้โปรแกรมดังกล่าวเพื่อยืนยันการคำนวณ อีกทั้งช่วยในการสร้างสมการและวิเคราะห์ได้อย่างรวดเร็วเป็นเชิงรูปภาพเพื่อให้สามารถทำซ้ำและสำรวจผลลัพธ์ได้ด้วยตนเอง

การสร้างภาพโลจิสติกส์

นำค่าสมรรถนะทางคลินิกต่าง ๆ ที่คำนวณได้มาแสดงความเกี่ยวข้องของระหว่างขอบเขตของความชุกและสมรรถนะทางคลินิกของชุดทดสอบ RAgT อัตราการเลเยลงและระดับความชุกต่าง ๆ ด้วยแผนภาพแสดงความเกี่ยวข้องแบบภาพโลจิสติกส์ และสร้างภาพโลจิสติกส์ประกอบด้วยแกน X ได้แก่ ขอบเขตของ

ความซุก (PB) แขน Y ด้านซ้าย ได้แก่ PPV, NPV และแกน Y ด้านขวา ได้แก่ อัตราการละเลยลง (R_{FO})

การรวบรวมข้อมูลสมรรถนะทางคลินิกจากฐานข้อมูลและการจัดกลุ่มของชุดทดสอบแอนติเจนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 จากงานวิจัยในประเทศไทย

ผู้วิจัยได้ศึกษาสมรรถนะทางคลินิกของชุดตรวจโดยใช้ค่าความไวและความจำเพาะที่ผู้ผลิตระบุมาเปรียบเทียบกับมาตรฐานที่กำหนดโดยกลุ่มองค์การอนามัยโลก (WHO), กลุ่มย่อย, กลุ่มสมรรถนะทางคลินิกต่ำ, กลุ่ม Thai FDA, กลุ่มสมรรถนะทางคลินิกปานกลาง และกลุ่มสมรรถนะทางคลินิกสูง รวมถึงการเปรียบเทียบ Performance Level ของชุดตรวจ RAgT ที่ได้รวบรวมมาจากงานวิจัยในประเทศไทย 4 บริษัท¹⁹⁻²⁰ คือ 1) ชุดตรวจของบริษัทไบโอเซนเซอร์ 2) ชุดตรวจของบริษัท Shenzhen Lvshiyuan Biotechnology Co.,Ltd. 3) ชุดตรวจของบริษัท Nova Tec Immunodiagnostic GmbH 4) ชุดตรวจคัดกรองแอนติเจน SARS-CoV-2 แบบ Professional FlowFlex ความไวสัมพัทธ์เท่ากับ 86.4%, 98.5%, 93.5%, 97.6% ตามลำดับ; ความจำเพาะสัมพัทธ์เท่ากับ 99.6%, 100%, 99.3%, 99.4% ตามลำดับ ตามเอกสารคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตได้รับการอนุญาตให้นำเข้าจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นชุดตรวจแบบรวดเร็วเชิงคุณภาพหลักการอิมมูโนโวกมาโตกราฟีสำหรับการตรวจหานิวคลีโอแคปซิด (Nucleocapsid) แอนติเจนของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ที่มีอยู่ในช่องจมูกของมนุษย์ (Human nasal sample)

ผลการศึกษา

จากการศึกษาชุดทดสอบ COVID-19 จำนวน 456 ชุดซึ่งครอบคลุมทั้งชุดทดสอบแอนติเจนแบบรวดเร็ว (RAGTs) และชุดทดสอบโมเลกุลแบบรวดเร็ว (RMOts) พบว่าชุดทดสอบ RAGTs ร้อยละ 30.5 ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่มีสมรรถนะทางคลินิกอยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง ขณะที่ชุดทดสอบ RMOts ร้อยละ 37.5

ถูกจัดอยู่ในกลุ่มสมรรถนะทางคลินิกปานกลางถึงสูง และชุดทดสอบ RAGTs ร้อยละ 2 ถูกจัดอยู่ในกลุ่มสมรรถนะทางคลินิกปานกลางถึงสูง ดังแสดงในตารางที่ 1

แผนภาพโลจิสติกส์

ความเกี่ยวข้องระหว่างขอบเขตความซุก (PB) กับสมรรถนะของการทดสอบทางคลินิก ความไว และความจำเพาะของชุดทดสอบ RAGTs ในระดับต่าง ๆ พบว่าระดับ Tier 1 มีขอบเขตความซุก (PB) ที่ร้อยละ 33.3 ซึ่งเหมาะสำหรับการใช้งานเมื่อโรคมมีความซุกไม่เกินร้อยละ 33.3, ระดับ Subtier-WHO ขอบเขตความซุกที่ร้อยละ 48.6-58.4, ระดับ Tier 2 ขอบเขตความซุกที่ร้อยละ 50.6, ระดับ Thai FDA ขอบเขต PB ที่ร้อยละ 70.3 และระดับ Tier 3 ไม่ได้กำหนดขอบเขตของความซุก ซึ่งสามารถใช้ได้ทุกความซุกของโรคเหมาะสมที่สุดในทุกระดับของการแพร่ระบาด ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนความเกี่ยวข้องระหว่าง PB กับค่า PPV, NPV และ R_{FO} นั้น พบว่าเมื่อความซุกของโรคเพิ่มขึ้นค่า PPV จะสูงขึ้น ซึ่งความแม่นยำในการพยากรณ์ผลบวกดีขึ้นเมื่อพบโรคบ่อยในประชากร ส่วนค่า NPV จะลดลงเล็กน้อยเมื่อความซุกเพิ่มขึ้นซึ่งยกเว้นใน Tier 3 ที่ค่า NPV ยังคงมีค่าร้อยละ 100 ไม่เปลี่ยนแปลงแสดงถึงความสามารถในการพยากรณ์ผลลบได้อย่างแม่นยำแม้ความซุกจะสูง และ R_{FO} มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อความซุกเพิ่มขึ้น ซึ่งหมายความว่าเมื่อพบโรคบ่อยขึ้นความเสี่ยงในการละเว้นผลบวกที่ผิดพลาดจะเพิ่มขึ้นด้วย โดยได้กำหนด R_{FO} Tolerance Limit ไว้ที่ร้อยละ 5 (เส้นสีแดง) เป็นขีดจำกัดที่ยอมรับได้สำหรับการละเว้นผลบวกผิดพลาด เพื่อให้มั่นใจว่าการทดสอบมีความน่าเชื่อถือในการพยากรณ์โรค ดังแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 1 การจัดกลุ่มของชุดตรวจตามสมรรถนะทางคลินิก* ของ RAgTs และ RMoTs (n = 456)

สมรรถนะทางคลินิก	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	RAgTs n (%)	RMoTs n (%)	ค่าเฉลี่ย n (%)
1. WHO	≥ 80	≥ 97	40 (9.1)	1 (6.2)	20.5 (9.0)
2. Sub-tier	< 90	< 95	30 (6.8)	2 (12.5)	16 (7.0)
3. Low (Tier 1)	≥ 90	≥ 95	134 (30.5)	3 (18.8)	68.5 (30.0)
4. Thai FDA	≥ 90	≥ 98	118 (26.8)	2 (12.5)	60 (26.3)
5. Marginal (Tier 2)	≥ 95	≥ 97.5	109 (24.8)	2 (12.5)	55.5 (24.4)
6. High (Tier 3)	100	≥ 99	9 (2.0)	6 (37.5)	7.5 (3.3)
			440 (100.0)	16 (100.0)	228 (100.0)

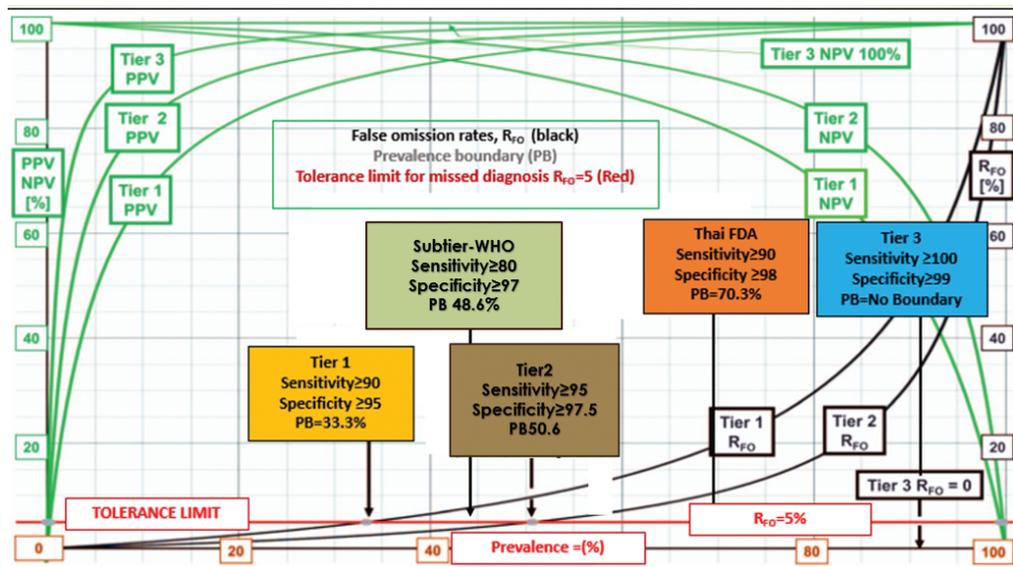
*ความไว (Sensitivity) (%), ความจำเพาะ (Specificity) (%)

ตารางที่ 2 ความเกี่ยวข้องระหว่าง PB และสมรรถนะทางคลินิก* ของ RAgTs (n = 440)

สมรรถนะทางคลินิก	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	Target Prevalence Boundary (Actual) at R _{FO} of		
			5%	10%	20%
1. WHO	≥ 80	≥ 97	58% (58.4)	74% (74.7)	86% (86.9)
2. Sub-tier	< 90	< 95	48% (48.6)	66% (66.6)	81% (81.8)
3. Low (Tier 1)	≥ 90	≥ 95	33% (33.3)	50% (51.4)	70% (70.3)
4. Thai FDA	≥ 90	≥ 98	70% (70.3)	83% (83.3)	91% (91.8)
5. Marginal (Tier 2)	≥ 95	≥ 97.5	50% (50.6)	70% (68.4)	85% (83.0)
6. High (Tier 3)	100	≥ 99	No Boundary	No Boundary	No Boundary

PB (Prevalence Boundaries): ขอบเขตของความชุก, *ความไว (Sensitivity) (%), ความจำเพาะ (Specificity) (%)

R_{FO} : อัตราการละเลยหลง (False Omission Rate)



รูปที่ 1 ภาพโลจิสติกส์แสดงความเกี่ยวข้องของสมรรถนะทางคลินิกของชุดทดสอบวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ซึ่งดัดแปลงจากงานวิจัยของ Kost GJ17

การจัดกลุ่มชุดตรวจโรคโควิด-19 ตามผลการประเมินสมรรถนะทางคลินิก ความไว และความจำเพาะที่ได้ศึกษาในประเทศไทยจากงานตีพิมพ์กลุ่ม Sub-Tier เป็นกลุ่มที่ค่าความไวน้อยกว่าร้อยละ 90 และค่าความจำเพาะน้อยกว่าร้อยละ 95 จากการศึกษานในประเทศไทยได้ประเมินสมรรถนะทางคลินิก 3 บริษัทพบค่าเฉลี่ยความไวร้อยละ 92.2, 96.36, และ 97.25 ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความจำเพาะร้อยละ

84.59, 85.13, และ 79.94 ตามลำดับ พบว่าสมรรถนะต่ำกว่ามาตรฐานที่ผู้ผลิตระบุแต่ยังคงมีประสิทธิภาพในการตรวจโรค กลุ่ม Marginal (Tier 2) กำหนดค่าความไว \geq ร้อยละ 95 และความจำเพาะ \geq ร้อยละ 97.5; ได้ประเมินสมรรถนะทางคลินิก 1 บริษัทพบว่าชุดตรวจในกลุ่มนี้มีค่าความไวร้อยละ 98.3 และค่าความจำเพาะร้อยละ 98.49 ซึ่งใกล้เคียงกับมาตรฐานที่ผู้ผลิตระบุดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การจัดกลุ่มชุดตรวจโรคโควิด-19 ตามผลการประเมินสมรรถนะทางคลินิก* ที่ศึกษาในประเทศไทยจากงานตีพิมพ์

สมรรถนะทางคลินิก	(%)		สมรรถนะของชุดตรวจที่ได้จากการศึกษา (%)			
	ความไว	ความจำเพาะ	1 ความไว ความจำเพาะ	2 ความไว ความจำเพาะ	3 ความไว ความจำเพาะ	4 ความไว ความจำเพาะ
1. WHO	≥ 80	≥ 97	-	-	-	-
2. Sub-Tier	< 90	< 95	92.20 84.59	96.36 85.13	97.25 79.94	-
3. Low (Tier 1)	≥ 90	≥ 95	-	-	-	-
4. Thai FDA	≥ 90	≥ 98	-	-	-	-
5. Marginal (Tier 2)	≥ 95	≥ 97.5	-	-	-	98.30 98.49
6. High (Tier 3)	100	≥ 99	-	-	-	-
ค่าความไว [†]			86.40	98.50	93.50	97.60
ค่าความจำเพาะ [†]			99.60	100.0	99.30	99.40

*ความไว (Sensitivity) (%), ความจำเพาะ (Specificity) (%)

[†]ที่ผู้ผลิตระบุ

วิจารณ์

การศึกษาสมรรถนะของชุดทดสอบแอนติเจน (RAGTs) และชุดทดสอบสารพันธุกรรม (RMOts) โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 แบบรวดเร็ว ชุดทดสอบ RAGTs ส่วนใหญ่ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มที่มีสมรรถนะต่ำถึงปานกลาง ซึ่งสอดคล้องกับข้อจำกัดของ RAGTs ที่มีราคาถูกกว่า ใช้งานง่าย และเหมาะสมสำหรับการตรวจเชิงปริมาณในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีทรัพยากรจำกัด แต่จะมีข้อจำกัดเรื่องความแม่นยำที่ต่ำอาจนำไปสู่ผลลบหรือผลบวกที่ผิดพลาด ส่งผลกระทบต่อการควบคุมโรคในระยะยาว ชุดทดสอบ RMOts แสดงสมรรถนะที่ดีกว่า โดยมีสัดส่วนของชุดที่สมรรถนะปานกลางถึงสูงร้อยละ 37.5 เทียบกับ RAGTs ที่มีเพียงร้อยละ 2 ซึ่งข้อได้เปรียบของ RMOts คือ มีความแม่นยำสูงและเหมาะสมแก่การยืนยันผลในผู้ป่วยหรือการใช้ในสถานการณ์ที่ต้องการความแน่นอน แต่มีข้อจำกัดที่ค่าใช้จ่ายสูงกว่า การใช้งานที่ซับซ้อนกว่า และความต้องการอุปกรณ์เฉพาะทำให้การใช้งานในพื้นที่ชนบทหรือหน่วยงานที่มีทรัพยากรจำกัดอาจไม่สะดวก แม้ RMOts จะมีสมรรถนะที่ดีกว่า แต่ค่าใช้จ่ายที่สูงและการเข้าถึงที่จำกัดทำให้ไม่สามารถทดแทน RAGTs ได้อย่างสมบูรณ์ในทุกสถานการณ์ RAGTs จึงเหมาะสำหรับการคัดกรองเบื้องต้นในพื้นที่ที่มีความชุกต่ำถึงปานกลาง หรือในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ เช่น การตรวจคัดกรองในที่ทำงานหรือโรงเรียน²¹ ส่วน RMOts เหมาะสำหรับการยืนยันผลในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อ หรือในพื้นที่ที่พบการแพร่ระบาดสูงที่ต้องการการตัดสินใจทางคลินิกที่รวดเร็วและแม่นยำ ควรใช้ RAGTs และ RMOts ควบคู่กันในกลุ่มยุทธศาสตร์ควบคุมโรค โดยใช้ RAGTs ในการคัดกรองเบื้องต้นและ RMOts สำหรับการยืนยันผล จึงควรสนับสนุนการพัฒนาชุดทดสอบ RAGTs ที่มีสมรรถนะใกล้เคียงกับ RMOts เพื่อลดช่องว่างด้านประสิทธิภาพ พร้อมทั้งการเพิ่มการเข้าถึง RMOts เพื่อให้สามารถใช้งานได้ในวงกว้างยิ่งขึ้น โดยเฉพาะในพื้นที่ชนบท

ภาพโลจิสติกส์ความเกี่ยวข้องระหว่างขอบเขตความชุก (PB) กับสมรรถนะของการทดสอบทางคลินิก

ในระดับต่าง ๆ รวมถึงความไว ความจำเพาะ PPV, NPV และ R_{FO} ให้ข้อมูลที่มีความสำคัญในเชิงการประยุกต์ใช้งานชุดทดสอบ RAGTs อย่างมีประสิทธิภาพ ในสถานการณ์ที่แตกต่างกัน โดยความเหมาะสมของการกำหนดขอบเขตความชุก (PB) ซึ่งแสดงถึงความแตกต่างของค่าความชุกในบริบทที่กว้างขึ้น พบว่ากลุ่ม Tier 1 PB เท่ากับร้อยละ 33.3, Subtier-WHO PB เท่ากับร้อยละ 48.6-58.4, Tier 2 PB เท่ากับร้อยละ 50.6, Thai FDAPB เท่ากับร้อยละ 70.3 ส่วน Tier 3 ไม่ได้กำหนด PB ซึ่งใช้ได้ในทุกขอบเขตความชุก แสดงถึงการจัดระดับที่จะช่วยแนะนำการเลือกใช้ชุดทดสอบในระดับขอบเขตความชุกต่าง ๆ ความเกี่ยวข้องระหว่าง PB กับ PPV และ NPV พบว่า PB สูงทำให้ PPV สูงขึ้น ซึ่งหมายถึงความแม่นยำในการพยากรณ์ผลบวกที่ดีขึ้นในสถานการณ์ที่โรคพบบ่อย แม้ว่าค่า PPV จะสูงขึ้นเมื่อ PB เพิ่มขึ้น แต่ในระดับ PB ต่ำ (เช่น Tier 1) PPV อาจต่ำมาก ทำให้การใช้งานในพื้นที่ที่มีความชุกต่ำควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง, PPV ที่สูงในกลุ่ม Thai FDA (PB ร้อยละ 70.3) อาจสะท้อนถึงความเหมาะสมสำหรับพื้นที่ที่การระบาดรุนแรง แต่ต้องพิจารณาถึงต้นทุนและความพร้อมของทรัพยากรด้วย ส่วนค่า NPV ลดลงเล็กน้อยเมื่อ PB เพิ่มขึ้น จึงควรตรวจสอบสมรรถนะในสถานการณ์ความชุกต่ำ ความเกี่ยวข้องระหว่าง PB กับ R_{FO} การเพิ่มขึ้นของ PB ทำให้ R_{FO} มีแนวโน้มสูงขึ้นซึ่งสะท้อนถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการละเว้นผลบวกผิดพลาดในพื้นที่ที่โรคแพร่ระบาดมาก และการกำหนด R_{FO} Tolerance Limit ที่ร้อยละ 5 เป็นมาตรฐานที่ชัดเจนและเป็นที่ยอมรับ ส่วนในระดับที่ R_{FO} สูงเกินกว่าร้อยละ 5 ควรมีแนวทางสนับสนุนหรือการใช้งานร่วมกับชุดทดสอบโมเลกุล (RMOts) เพื่อป้องกันความเสี่ยงในการละเว้นผลบวกผิดพลาด ดังนั้น จะเห็นว่าขอบเขตของความชุกเป็นเครื่องมือสำคัญในการประเมินความเสี่ยง วางแผนทรัพยากร ปรับมาตรการป้องกัน และติดตามการระบาดของโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่เกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยให้สามารถตอบสนองต่อสถานการณ์ได้อย่างรอบคอบและยืดหยุ่น

การจัดกลุ่มและวิเคราะห์สมรรถนะของชุดตรวจโรคโควิด-19 ในประเทศไทยตามเกณฑ์ความไวและความจำเพาะสะท้อนถึงความหลากหลายของคุณภาพชุดตรวจและความเหมาะสมในการใช้งาน โดยกลุ่ม Sub-Tier ผลการศึกษาพบค่าความไวเฉลี่ยของชุดตรวจจาก 3 บริษัทอยู่ที่ร้อยละ 92.2, 96.36, และ 97.25 ซึ่งสูงกว่าขอบเขตเกณฑ์ Sub-Tier (น้อยกว่าร้อยละ 90) แต่ค่าความจำเพาะเฉลี่ยอยู่ในช่วงร้อยละ 79.94-85.13 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานของผู้ผลิต (มากกว่าร้อยละ 95) ชุดตรวจในกลุ่มนี้ยังคงแสดงศักยภาพในการตรวจหาเชื้อได้ดีในแง่ของความไว โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาค่าความไวที่สูงเกินกว่าเกณฑ์ ขณะที่กลุ่ม Sub-Tier มีข้อเสียเรื่องความจำเพาะที่ต่ำกว่าร้อยละ 95 อาจนำไปสู่ผลบวกที่ผิดพลาด (false positives) ซึ่งส่งผลกระทบต่อการวินิจฉัยและการจัดการผู้ป่วย โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคต่ำ ส่วนกลุ่ม Marginal (Tier 2) ชุดตรวจที่ประเมินในกลุ่มนี้พบค่าความไวร้อยละ 98.3 และค่าความจำเพาะร้อยละ 98.49 ซึ่งใกล้เคียงกับเกณฑ์มาตรฐานของผู้ผลิต ชุดตรวจในกลุ่มนี้แสดงความสมดุลของทั้งค่าความไวและค่าความจำเพาะ ทำให้เหมาะสมสำหรับการใช้งานในสถานการณ์ที่ต้องการความแม่นยำสูง เช่น การยืนยันผลในผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อ และการที่ชุดตรวจบางส่วนมีสมรรถนะต่ำกว่าที่ผู้ผลิตระบุสะท้อนถึงความท้าทายของการใช้งานในสภาพแวดล้อมจริง (real-world conditions) เช่น การจัดเก็บ การขนส่ง หรือการใช้งานโดยบุคลากร สำหรับการเลือกใช้งานตามสถานการณ์ กลุ่ม Marginal (Tier 2) ใช้ในกรณีที่ต้องการผลลัพธ์ที่แม่นยำสูง ขณะที่กลุ่ม Sub-Tier อาจเหมาะสำหรับการคัดกรองเบื้องต้นในสถานการณ์ที่มีความชุกสูง

แนวทางการศึกษาต่อไปในอนาคตสามารถมุ่งเน้นไปที่การพัฒนาชุดทดสอบ RAgTs และ RMoTs ให้มีสมรรถนะทางคลินิกที่สูงขึ้นโดยเฉพาะในด้านความไวและความจำเพาะเพื่อให้เหมาะสมสำหรับการใช้งานในสถานการณ์ที่พบการแพร่ระบาดสูง รวมถึงการวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่ม PB ที่แตกต่างกันในพื้นที่ที่มีอัตราการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ 2019 ที่แตกต่างกัน การวิจัยควรพิจารณาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของชุดทดสอบในพื้นที่ต่าง ๆ ที่มีความเสี่ยงสูงหรือพื้นที่ที่พบการระบาดซ้ำ เพื่อให้สามารถปรับใช้ชุดทดสอบได้อย่างเหมาะสมตามสภาพแวดล้อม นอกจากนี้การศึกษายังสามารถสำรวจการเปรียบเทียบสมรรถนะทางคลินิกของชุดทดสอบจากผู้ผลิตที่แตกต่างกันในระดับสากล เพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นในการเลือกใช้ชุดทดสอบที่ได้มาตรฐาน รวมถึงการพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ เช่น ต้นทุนการผลิตและความพร้อมในการจัดหาซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการใช้งานในระดับประเทศ การศึกษาเชิงลึกเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลกระทบของอัตราการละเลยลง (R_{Fo}) ต่อการตรวจจับผู้ป่วยในสถานการณ์การแพร่ระบาดเฉพาะพื้นที่จะช่วยให้สามารถปรับแต่งกลยุทธ์การตรวจสอบได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้ การวิเคราะห์ในอนาคตควรเน้นที่การพัฒนาวิธีทดสอบที่ใช้เวลาน้อยลงและแม่นยำมากขึ้นเพื่อรองรับสถานการณ์การระบาดในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร. นพ.เจอร์ราร์ด เจ คอส สำหรับคำแนะนำเกี่ยวกับแหล่งข้อมูล สูตรคำนวณ และการเขียนบทความ ขอขอบคุณผู้อำนวยการและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ที่ให้การสนับสนุนการทำวิจัยในโรงพยาบาลฯ และขอขอบคุณทุนอุดหนุนการวิจัยจากคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control. Public health guidelines for managing the COVID-19 outbreak under the provisions issued pursuant to Section 9 of the Emergency Decree on Public Administration in Emergency Situations B.E. 2548 [Internet]. [updated 2023 Mar 25; cited 2023 Sep 11]. Available from: URL: http://www.ddc.moph.go.th/viralpneumonia/file/g_other/g_Other02.pdf
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [updated 2020 Dec 4; cited 2023 Oct 6]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance.html>
3. World Health Organization. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [updated 2024 Nov 24; cited 2024 Dec 6]. Available from: URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
4. Mardian Y, Kosasih H, Karyana M, Neal A, Lau CY. Review of current COVID-19 diagnostics and opportunities for further development. *Front Med* 2021;8:615099. doi: 10.3389/fmed.2021.615099
5. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [updated 2021 Jan 29; cited 2024 Oct 6]. Available from: URL: <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
6. COVID-19 target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0 [Internet]. [updated 2020 Sep 28; cited 2021 Mar 9]. Available from: URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-target-product-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-response-to-the-covid-19-pandemic-v.0.1>
7. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LL, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):411-2. doi:10.1016/s1473-3099(20)30113-4
8. Lee SW, Lee J, Moon SY, Jin HY, Yang JM, Ogino S, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: A nationwide cohort study. *Br J Sports Med* 2022;56(16):901-12. doi:10.1136/bjsports-2021-104203
9. Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):743-55. doi:10.5858/133.5.743
10. External quality assessment resources for COVID-19 testing [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: URL: <https://www.finddx.org/tools-and-resources/dxconnect/test-directories/external-quality-assessment-resources-for-covid-19-testing/>
11. Denzler A, Jacobs ML, Witte V, Schnitzler P, Denkinger CM, Knop M. Rapid comparative evaluation of SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests. *Infection* 2022;50(5):1281-93. doi:10.1007/s15010-022-01810-1
12. List of COVID-19 test kits and reagents that have been approved for production and import -THFDA DATA CATALOG [Internet]. [cited 2023 Oct 25]. Available from: URL: <https://catalog.fda.moph.go.th/es/dataset/testkit-covid19>

13. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology* 2020;17(1):177. doi: 10.1186/s12985-020-01452-5
14. Wong HB, Lim GH. Measures of diagnostic accuracy: Sensitivity, specificity, PPV and NPV. *Proceedings of Singapore Health care* 2011 Dec;20(4):316-8. doi.org/10.1177/201010581102000411
15. Kost GJ. The impact of increasing prevalence, false omissions, and diagnostic uncertainty on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) test performance. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:797-813. doi:10.5858/arpa.2020-0716-SA
16. Kost GJ. Diagnostic strategies for endemic coronavirus disease 2019 (COVID-19) rapid antigen tests, repeat testing, and prevalence boundaries. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146:16-25. doi: 10.5858/arpa.2021-0386-SA
17. Kost GJ. Designing and interpreting COVID-19 diagnostics: Mathematics, visual logistics, and low prevalence. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:291-307. doi: 10.5858/arpa.2020-0443-SA
18. Kost GJ. The Impact of repeating COVID-19 rapid antigen tests on prevalence boundary performance and missed diagnoses. *Diagnostics* 2023;13(20):3223. doi:10.3390/diagnostics13203223
19. Itsarasongkram M. Evaluation of the effectiveness of antigen test kits from three manufacturing companies imported to Thailand for COVID-19 screening. *J Off Dis Prev Control 10th Ubon Ratchathani Province* 2022;20(1):36-48.
20. Jutrakul Y. Evaluation of the accuracy, sensitivity, and specificity of SARS-CoV-2 Antigen testing using Rapid Antigen test kits and Self-Antigen Test Kits at Udonthani Hospital. *Udonthani Hosp Med J* 2023; 31(1):42-50.
21. Caruana G, Croxatto A, Kampouri E, Kritikos A, Opota O, Foerster M, et al. Implementing SARS-CoV-2 rapid antigen testing in the emergency ward of a Swiss university hospital: the INCREASE study. *Microorganisms* 2021;9(4):798. doi: 10.3390/microorganisms9040798