

2. 若年者を対象とした無症候感染者の調査

厚生労働科学研究補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」

（研究代表者：小野寺昭一）

平成 22 年度研究報告

分担研究報告書

若者における無症候感染者の実態調査と性感染症検査の実施体制の構築に関する研究

【研究要旨】

イベントや大学祭にてクラミジア検査キットと質問紙を被験者の同意の上配布し、クラミジア検査結果と質問紙の分析を行った。クラミジア陽性率は 3.3%、性感染症の経験率は女性に多くみられた。受診したい医療機関と受診しにくい理由については、昨年度と同じ結果であった。受診したい医療機関として、男性は医療機関のハード面を、女性はソフト面を重視する傾向があることがわかった。

小野寺昭一（東京慈恵会医科大学感染制御部）

荻野員也（Campus AIDS Interface）

渡部享宏（Campus AIDS Interface）

A. 研究目的

若年者が性感染症に感染して医療機関を受診する時、どのような要因が受診に結びつき、どのような要因が受診を遠ざけるのだろうか。本研究では若年者において感染判明後の医療機関へのスムーズな受診環境を整えるため、若年者を対象にどのような医療機関の受診を希望するのか、また、性感染症に感染した場合に医療機関への受診から遠ざかる要因を明らかにすることを目的とした。

b. 研究方法

Bboy Park、ディワリ横浜、アースガーデン秋、A 大学祭、B 大学祭、アースデイ、ジャマイカフェス、不明のイベント、において性器クラミジア検査キットと質問紙を配布し、郵送法で行った。配布数は 1075 件だった。

質問紙の項目は、性感染症の治療を受ける場合にどのような医療機関を受診したいか（22 項目 2 件法）、性感染症に感染した場合に医療機関を受診しにくい理由（26 項目 2 件法）、フェイスシート、普段「体調が悪

い」と感じてから病院を受診する期間、性的指向、性感染症に感染したことがあるか、の 6 つからなった。

検査キットの配布については、検査コーディネーターによるインフォームド・コンセントを行い、同意を得た上で配布した。

検査の参加と結果通知および郵送アンケートについては、匿名で受診者個人を特定しないパスワードの番号で対応可能とし、検査結果はホームページ上で確認できるようにした。

ホームページには、協力医療機関を掲載し、陽性者の受診を促した。

C. 結果

回収は 299 名（男性 101 名、女性 198 名）、回収率は 27.0% だった。年齢は 16 歳～39 歳、平均年齢 23.05 歳（SD=2.77）、クラミジア陽性率は 3.3% で性別に差はみられなかった（n. s.）。

性別による性感染症の感染経験の違いをみるために χ^2 検定を行った。その結果、感染経験は女性に多くみられた（ $\chi^2=8.99$, df=1,

p<.01 図1参照)。

「性感染症の治療を受ける場合にどのような医療機関を受診したいか」をみると、「家の近所、休日診療をしている、同性の医師がいる、親身に相談にのってくれる、きちんと教えてくれる、対応がていねい、きちんと説明してくれる、プライバシーに配慮してくれる」の項目で50%を超えていた。また、「性感染症に感染した場合に医療機関を受診しにくい理由」をみると、「パートナーへの告知をどうするか、パートナーへの感染不安、治療費が不明、どこを受診していいか不明、無症状だから、受診する時間がない、性感染症にネガティブなイメージがあるから、性器などを見せるのが恥ずかしい」の項目で20%を超えていた。

また男女差をみるために χ^2 検定を行った。その結果、「どのような医療機関を受診したいか」では、男性は女性より、「家の近くにある医療機関を受診したい」「学校や職場の近くにある医療機関を受診したい」「性感染症専門の医療機関を受診したい」で多く、女性は男性より「自分と同性の医師が診察してくれる医療機関を受診したい」「医療スタッフの対応がていねいな医療機関を受診したい」「診察時に、自分のわからないところをきちんと説明してくれる医師のいる医療機関を受診したい」で多かった(全てp<.05 図2

参照)。

「性感染症に感染した場合に医療機関を受診しにくい理由」では、男性は女性より「他の人と性的関係をもったことがばれてしまうかもしれないから」「恋人やパートナーが他の誰かと性的関係をもっていたかもしれないから」「感染相手が誰かわからないから」で多かった(全てp<.05 図3参照)。

D. 考察

受診したい医療機関および受診しにくい理由は、昨年度の結果と同傾向であり、これらの要因を取り入れと取り除きが、医療機関受診への促進要因となるといえる。また、男性は近場や専門といった医療機関のハード面を重視する傾向、女性はスタッフの対応が丁寧といったソフト面を重視する傾向にある。そのため、性別によって案内する病院を変えてみることも有効だと思われる。

男性は女性より性的パートナー数が多いことが考えられ、それが受診のしにくさにもつながっていることが示唆された。また、女性は感染経験が多いことから、男性のパートナー数のことも含め、予防教育について性別によって強調すべき点を変える必要があることが示された。

図1 性感染症経験率

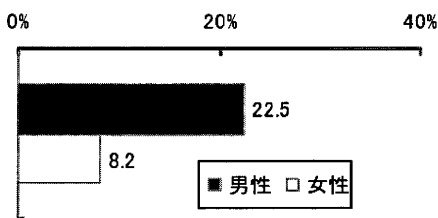


図3 医療機関を受診しにくい理由

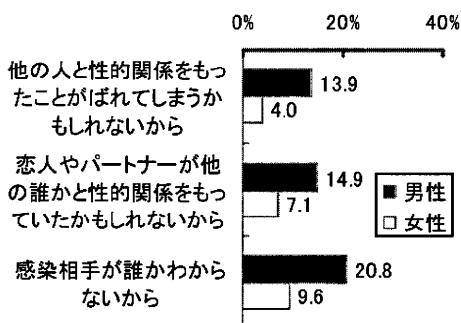
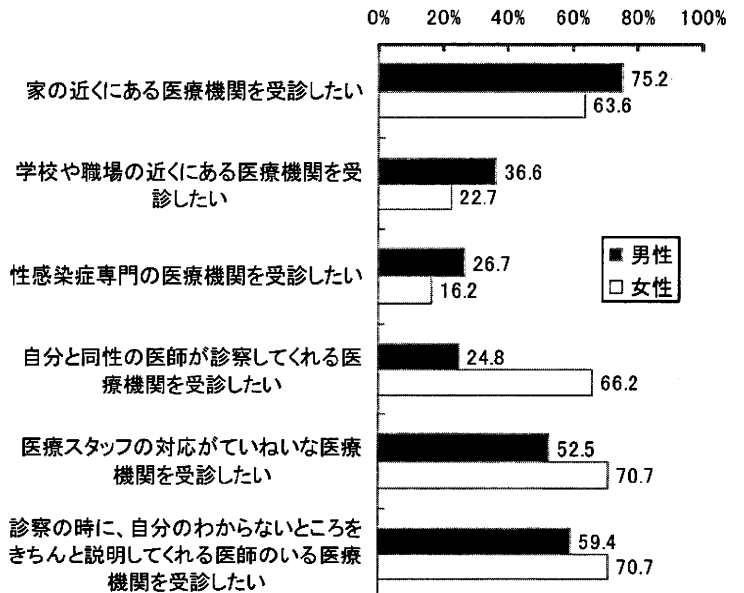


図2 どのような医療機関を受診したいか



3. 梅毒の届出基準の制定

厚生労働科学研究補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」

（研究代表者：小野寺昭一）

平成 22 年度総括研究報告書

研究分担者 本田まりこ

題目 倍数希釈法および自動化法による梅毒血清検査の検討

研究者 本田まりこ	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座教授
松尾光馬	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座講師
尾上智彦	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座助教
新村真人	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座名誉教授

研究要旨

梅毒脂質抗体検査には従来行われてきた用手目視の操作が必要な検査方法（倍数希釈法）と、新たな自動分析器で自動測定が可能な検査方法（自動化法）がある。本邦で認可された自動化法の試薬は現在 6 種類あるが、各試薬間の相関性および自動化法と倍数希釈法との相関性の評価は十分なされているとは言いがたい。今回我々は自動化法試薬間および自動化法と倍数希釈法との相関性の評価を目的とし、梅毒脂質抗体検査陽性の血清 98 検体を対象に、自動化法の試薬 6 種と倍数希釈法で抗体価を測定し検討した。従来から懸念されている通り、倍数希釈法では、施行した施設により結果にばらつきが目立ち、検査結果の客観性に疑問を呈した。全ての自動化法試薬間で有意な相関性を認めたが、ランリーム® STS とその他の試薬間の相関係数は他の試薬間と比し低値であった。単回帰分析の結果からは試薬毎の単位の互換性には問題があり、抗体価の推移を評価するには同一の試薬を使用することが望ましいと考えられた。倍数希釈法と自動化法の各試薬間で有意な相関性を認めた。単回帰分析の結果からは倍数希釈法と自動化法の単位の互換性には問題があり、倍数希釈法と自動化法の検査に検査方法を比較する際には注意を要すると考えた。倍数希釈法に比し自動化法では、治療後に抗体価が大きく減少する傾向が強かった。倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自動化法の 16 単位以上あるいは 16 単位未満を比較した検討では、全体一致率は高く、日本性感染症学会が暫定的に推奨している「16 単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに明らかな問題点は見出せなかった。

A.研究目的

梅毒は *Treponema pallidum* (TP) の感染による全身性、慢性の性感染症である。梅毒は感染症法の全数把握疾患調査の結果では、毎年約 500～800 人の報告がある。全数調査の報告漏れを想定すれば、実際の感染者の人数は遥かに多いことが予測される。

また、特に 30 歳代男性や 20 歳代前半の女性を中心に患者が増加しており、早期先天梅毒は近年においても毎年 10 例程度の報告がある。また、世界的には男性同性愛者での梅毒と human immunodeficiency virus (HIV) 感染との合併が問題となっており、米国では主要な都市で男性同性愛者

の梅毒患者の 20-50%に HIV 感染が認められるとの報告があり、さらに異性間への感染の拡大が懸念されている。世間一般で梅毒が重要視されていない本邦の現状では、予防および治療が後手となり、公衆衛生上、今後重大な問題となる可能性がある。

梅毒の診断には TP の検出と梅毒血清反応が利用される。しかし実際の臨床では、TP の検出は病変のある病期でなければ実施できず、また施行することのできる施設も限られるため、血清学的検査で診断する必要が多い。梅毒血清反応は使用する抗原の違いから梅毒脂質抗体検査と梅毒トレポネーマ抗体検査に分類できる。このうち梅毒脂質抗体検査は、診断のみならず治療にとっても重要な指標である。梅毒脂質抗体検査は、旧来は用手目視による倍数希釈値で表す方法（以下、倍数希釈法）が一般的であった。本邦で現在は主に行われている倍数希釈法は、ガラス板法および RPR カードテストで、キット化され販売されている。倍数希釈法のキットは特別な装置を必要とせず、本邦で広く普及し使用されてきたが、検体の希釈や試薬との混合、結果判定を全て手操作で行うために検査技師の感染の危険性などが指摘されてきた。さらに操作が煩雑であるだけでなく、結果の判定を目視で行うために検査技師の熟練度による個人差が当然想定され、客観性にも疑問が残るという短所がある。

近年、従来の倍数希釈法に変わり、自動分析器で自動測定が可能な新しい検査方法（以下、自動化法）が普及しつつある。自動化法の結果は理論的には倍数希釈法の測定結果と図 1 および表 1 の如く対応する。倍数希釈法で問題となる用手目視に必要な

人件費、非効率性のため、自動化法のみを採用する検査会社が今後も増加し、倍数希釈法が委託できなくなることが予測されている。すでにガラス板法のキットは本邦では製造が中止となっている。また一部の自動化法試薬は海外でも使用され始めている。

しかしこれら倍数希釈法と自動化法での抗体価の相関性を十分に検討したデータは存在しないのが現状で、自動化法が倍数希釈法に比べ IgM に反応性が高いことが一因と考えられるが、両者の乖離も指摘される。さらに厚労省に認可された数種類の自動化法試薬同士の相関性も十分評価されているとはいえない。また感染症法においては梅毒の無症候梅毒の届出の基準として梅毒脂質抗体検査抗体検査で『抗体価が 16 倍以上またはそれに相当する抗体価を保有するものに限る』という規定があるが、これは元々倍数希釈法による測定値を想定したものであり、自動化法での届出基準を判断するデータは存在しない。さらに日本性感染症学会で策定されている梅毒の治療ガイドラインも倍数希釈法を前提にした表記であり、自動化法による梅毒の治療、治癒判断基準には未だデータが不足していると言わざるを得ない。こうした梅毒血清検査に関する問題は日本性感染症学会の梅毒血清反応検討委員会に於も議題として取り上げられている。

以上、梅毒の適切な診断、治療ならびに予防の為に、倍数希釈法から自動化法への移行の態勢を整えることが重大な急務であると考えられる。本研究の全体の計画では、認可された自動化法試薬間及び倍数希釈法との相関性の評価を主な目的とし、さらに梅毒の自動化法での診断および治癒判

断の方法また自動化法での無症状病原体保有者の届出基準案の提唱を考慮している

B.研究方法

概要

既知の梅毒患者のうち、治療開始前あるいは治療開始後の期間が明確な患者の血清 98 検体を厚労省に認可されている自動化法試薬 6 種および倍数希釈法でそれぞれ抗体価を測定し、試薬間および自動化法と倍数希釈法の相関性を評価した。

a.対象試薬および倍数希釈法キット

対象とした自動化法試薬はランリーム® STS (シスメックス), メディエース® RPR (積水化学メディカル), メディエース® RPR 「N」 (積水化学メディカル), イムノティクルス® オート 3 RPR (エイアンドティ), LASSAY オート RPR (シマ研究所), ラピディア® オート RPR (富士レビオ) の 6 種類である。ガラス板法は梅毒血清診断用ガラス板法抗原 (大日本住友製薬) を用いて測定し, RPR カードテストには RPR テスト “三光” (三光純薬) を用いた。

b.血清検体

検体は新宿さくらクリニック (東京都新宿区), 宮本町中央診療所 (神奈川県川崎市) 及び東京慈恵会医科大学附属青戸病院 (東京都葛飾区) にて採取された血清および東京大学 医科学研究所で保存されていた血清。臨床的に早期梅毒と診断され確認され, 治療開始前あるいは治療開始後の期間が明確な患者血清合計 98 検体。検体は使用時まで凍結保存していた。

c. 測定方法

98 検体を匿名化の上, 対象試薬の製造販売元, 販売元および専用機の製造会社に配送し, 製造販売元指定で既知の最適条件とされる分析パラメータにて添付文書に従い測定した。4 施設ではさらに RPR カードテスト施行した。

d. 統計学的解析

対象試薬間および対象試薬と RPR カードテスト相関性は単回帰分析およびピアソンの相関係数検定によって解析した。 $P < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

C.研究結果

a. 倍数希釈法のばらつき

同一検体について施設間で倍数希釈法の結果が 4 倍以上のばらつきのあった検体が 98 検体中 36 検体 (36.7%) と高率であった(表 2)。

b.自動化試薬間の相関性の解析

自動化法試薬間の散布図, 相関係数, 回帰式を図 2, 表 3 に示す。相関性は全ての自動化法試薬間で有意であった ($P < 0.001$) がランリーム® STS とその他の試薬間の相関係数は他の試薬間と比し低値 ($r = 0.368 \sim 0.465$) であった。

また回帰式の傾きは 0.181 から 2.421 で, 1.0 からは大きく乖離しているものが散見された。

c.自動化法と倍数希釈法の相関性の解析

RPR カードテストの結果のばらつきが大きいため少なくとも 2 施設以上で倍数希釈法の検査結果が一致する 70 検体に関してのみ, その抗体価を用いて解析した。散

布図，相関係数，回帰式を図 3，表 4 に示す．すべての試薬で相関性は統計的に有意であった ($P < 0.001$)．また回帰式の傾きは 0.741 から 3.097 で，1.0 からは大きく乖離しているものが散見された．

d.治療前後の自動化法の抗体価の減少率の検討

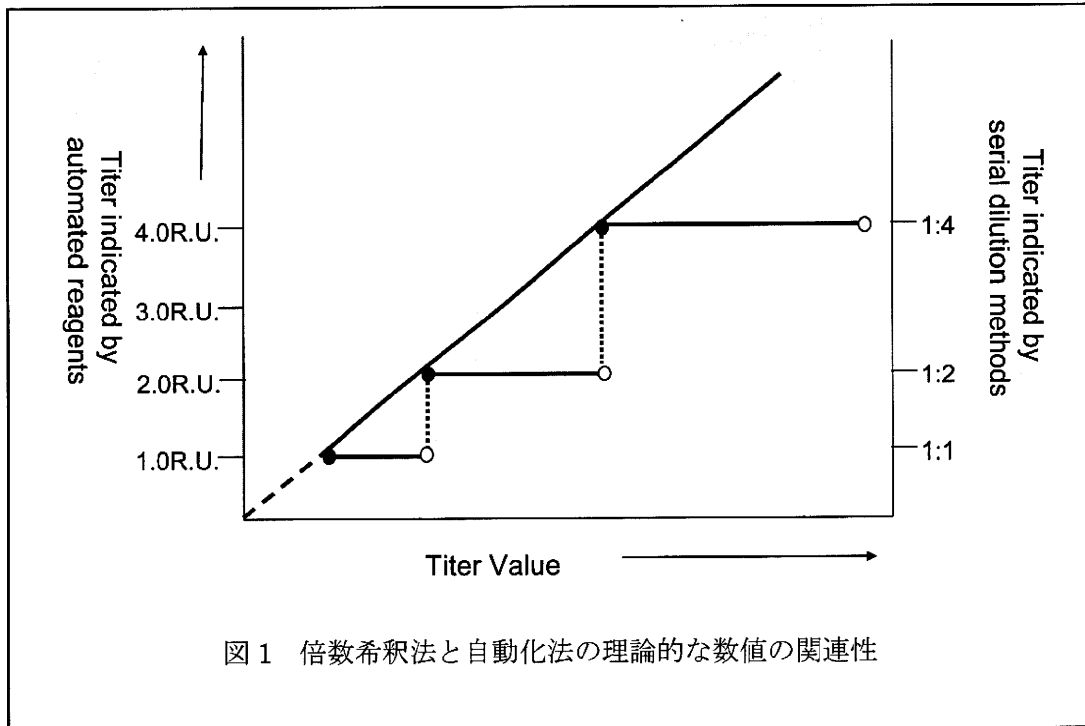
同一の患者で治療の前後の検体が揃っている症例のうち，2 施設以上で倍数希釈法の検査結果が一致し且つ一致した倍数希釈法の結果が治療前後に 4 倍以上低下した 7 症例の検体に関して，自動化法の抗体価がどの程度減少したかを検討した．

方法としては治療の前後で 10 通りの組み合わせでその低下の比率を自動化法と倍数希釈法で比較した．検討した症例を表 5 にと低下率を表 6 に示す．経過中に自動化法が cutoff 以下あるいは倍数希釈法の抗体価の低下率と同等以上の低下率を示した組み合わせはメディエース RPR で 9 通り (90 %)，メディエース® RPR 「N」で 9 通り (90 %)，ランリーム® STS で 10 通り (100 %)，イムノティクルス®RPR で 9

通り (90 %)，LASAY オート RPR で 8 通り (80 %)，ラピディア® オート RPR で 8 通り (80 %) で，全体では 86%であった．

e.倍数希釈法 16 倍以上および 16 倍未満と自動化法 16 単位以上および 16 単位未満との一致率の検討

複数施設での倍数希釈法の検査結果が 16 倍以上あるいは 16 倍未満で統一されている 75 検体について，自動化法で 16 単位以上または 16 単位未満との一致率を検討した．結果を図 4 に示す．全体一致率はメディエース®RPR で 96.0 %，メディエース® RPR 「N」で 97.3 %，ランリーム® STS で 93.3 %，イムノティクルス®RPR で 94.7 %，LASAY オート RPR で 93.3 %，ラピディア® オート RPR で 93.3 %であった．試薬全体では全体一致率は 94.7 %であった



倍数希釈法	自動化法(各社単位)
- , ±	0.0 - 0.9
1 倍	1.0 - 1.9
2 倍	2.0 - 3.9
4 倍	4.0 - 7.9
8 倍	8.0 - 15.9
16 倍	16.0 - 31.9
32 倍	32.0 - 63.9
64 倍	64.0 - 127.9
128 倍	128.0 - 255.9
256 倍	256.0 - 511.9

表1 倍数希釈法と自動化法の結果の理論的な対応

sample no.	施設 A	施設 B	施設 C	施設 D
a34	1	陰性	陰性	4
a55	8	4	2	8
a77	32	8	16	32
a94	32	8	16	16
a4	128	32	128	
a9	32	8	16	
a23	4	1	4	
a122	16	4		16
a124	32	8		16
a127	16	2		8
a129	16	4		16
a130	32	4		16
a132	32	8		32

表 2 倍数希釈法で 4 倍以上のばらつきのあった検体の一部 (単位: 倍)

Explanatory variable (x)	Response variable (y)	Pearson's	Regression	
		correlation coefficient (r)	coefficient, slope of regression line (a)	Intercept of regression line (b)
メディエース RPR	メディエース RPR 「N」	0.978 *	1.012	1.379
メディエース RPR	ランリーム STS	0.464 *	0.819	22.771
メディエース RPR	イムノティクルス オ ート3 RPR	0.964 *	0.291	3.3
メディエース RPR	LASAY オート RPR	0.981 *	0.744	-1.803
メディエース RPR	ラピディア オート RPR	0.986 *	0.678	0.569
メディエース RPR 「N」	ランリーム STS	0.465 *	0.793	22.891
メディエース RPR 「N」	イムノティクルス オ ート3 RPR	0.953 *	0.278	3.633
メディエース RPR 「N」	LASAY オート RPR	0.963 *	0.706	-0.548
メディエース RPR 「N」	ラピディア オート RPR	0.969 *	0.644	1.657
ランリーム STS	イムノティクルス オ ート3 RPR	0.368 *	0.063	19.855
ランリーム STS	LASAY オート RPR	0.421 *	0.181	38.872
ランリーム STS	ラピディア オート RPR	0.443 *	0.172	37.032
イムノティクルス オ ート3 RPR	LASAY オート RPR	0.963 *	2.421	-6.77
イムノティクルス オ ート3 RPR	ラピディア オート RPR	0.967 *	2.203	-3.852
LASAY オート RPR	ラピディア オート RPR	0.998 *	0.906	2.557

Analyzed by Pearson' s correlation coefficient analysis and simple regression: * $P < 0.001$; the simple regression line is expressed as "y = ax + b"

表 3 自動化法試薬間の相関性 (n=98)

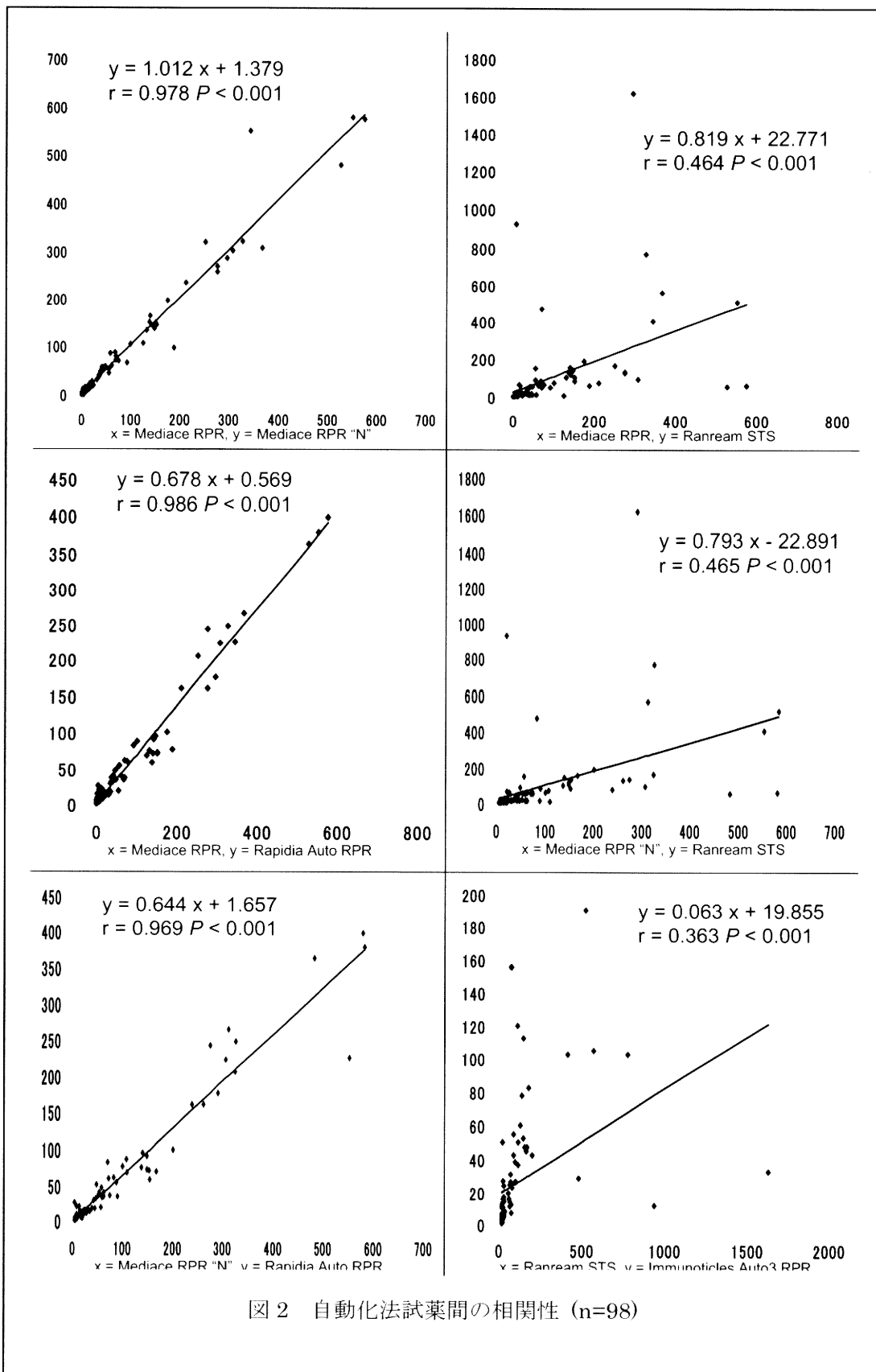


図2 自動化法試薬間の相関性 (n=98)

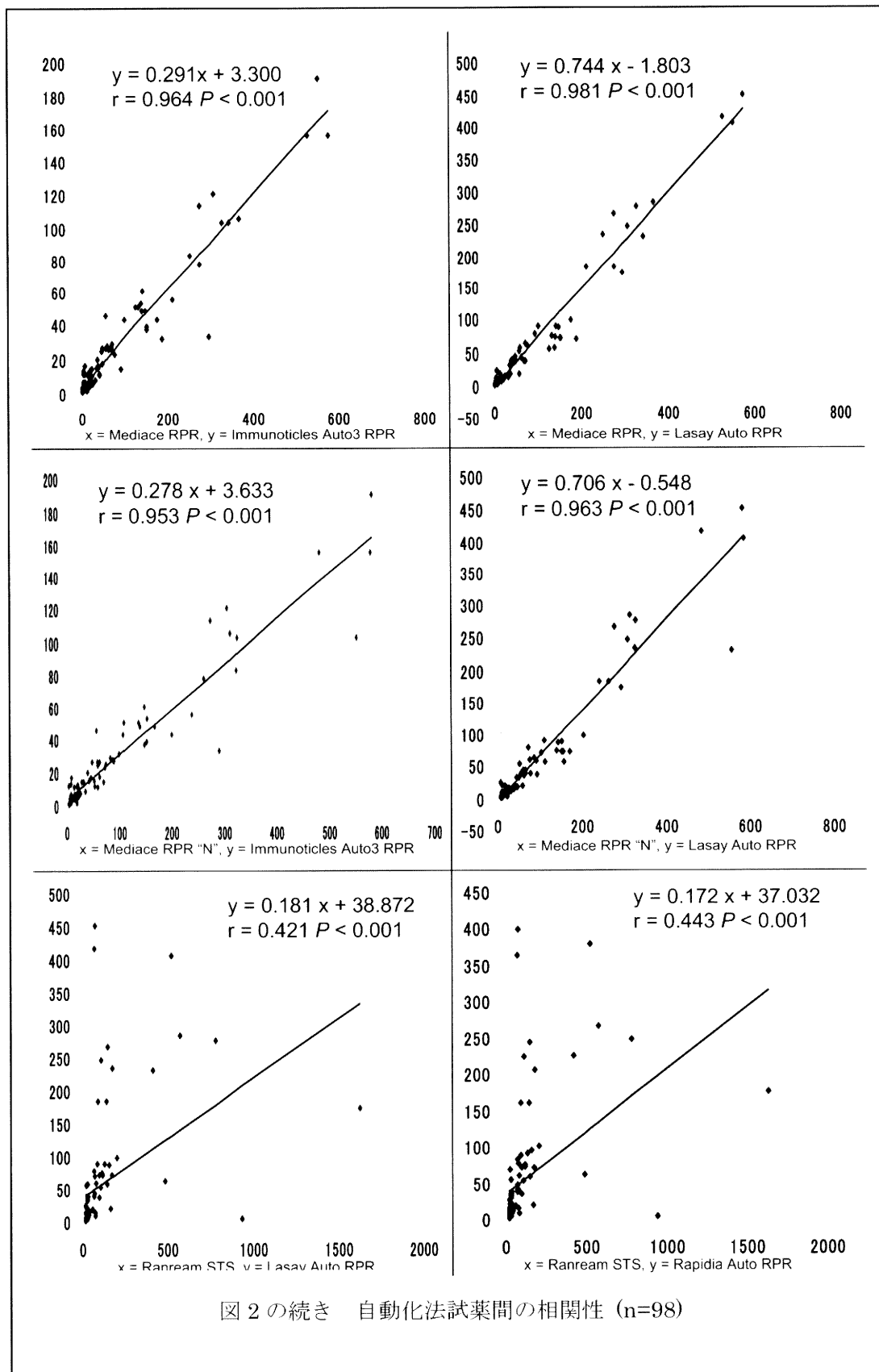
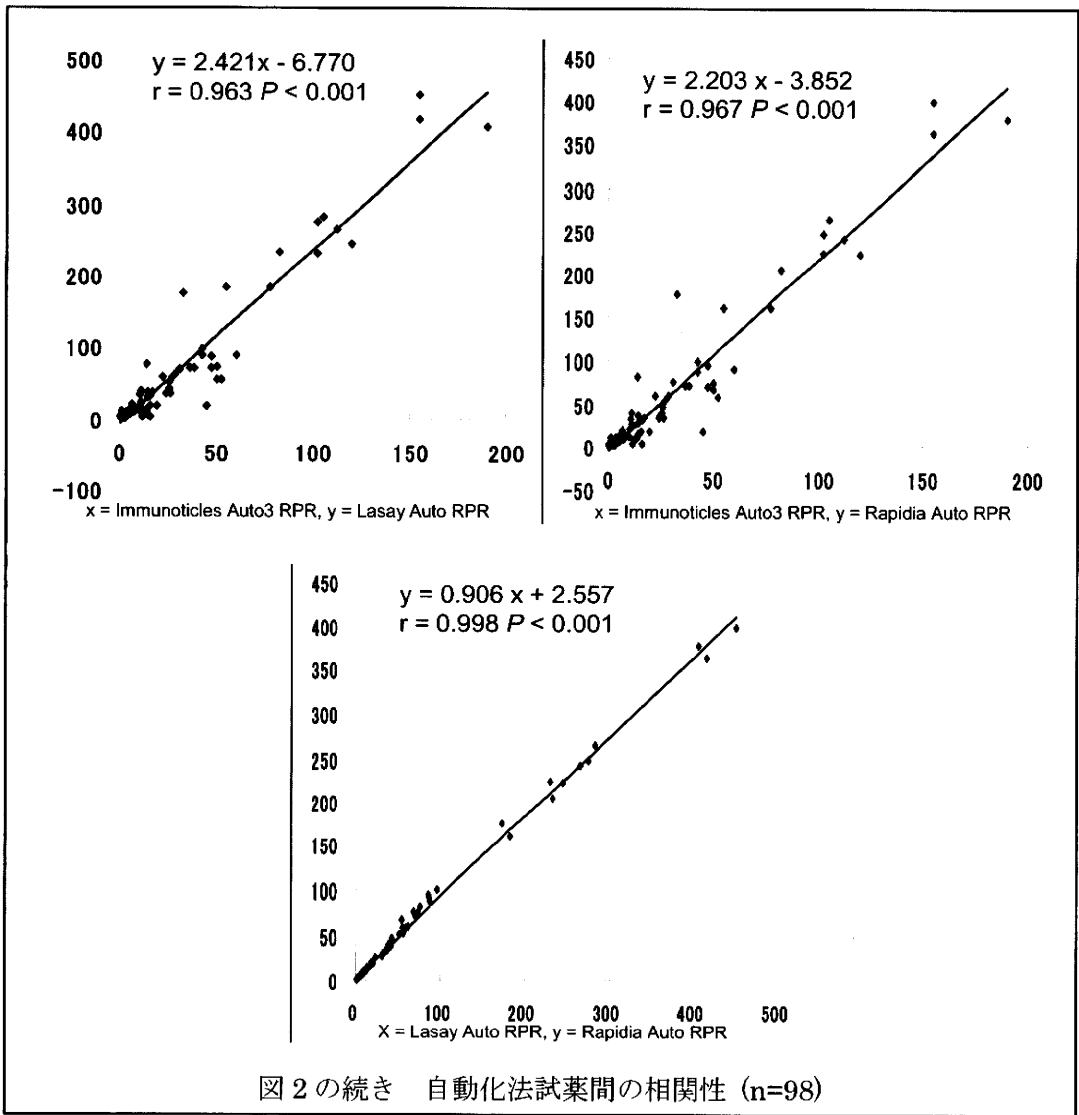


図 2 の続き 自動化法試薬間の相関性 (n=98)



Explanatory variable (x)	Response variable (y)	Pearson's correlation coefficient (r)	Regression	
			coefficient, slope of regression line (a)	Intercept of regression line (b)
RPRテスト”三光”	メディエース RPR	0.916 *	2.405	-11.86
RPRテスト”三光”	メディエース RPR「N」	0.904 *	2.551	-12.801
RPRテスト”三光”	ランリーム STS	0.632 *	3.097	-20.873
RPRテスト”三光”	イムノティクルス オート3 RPR	0.934 *	0.741	-1.547
RPRテスト”三光”	LASAY オート RPR	0.889 *	1.76	-8.94
RPRテスト”三光”	ラピディア オート RPR	0.901 *	1.634	-6.69

Analyzed by Pearson's correlation coefficient analysis and simple regression: *P < 0.001; the simple regression line is expressed as "y = ax + b"

表4 自動化法と倍数希釈法の相関性 (n=70)

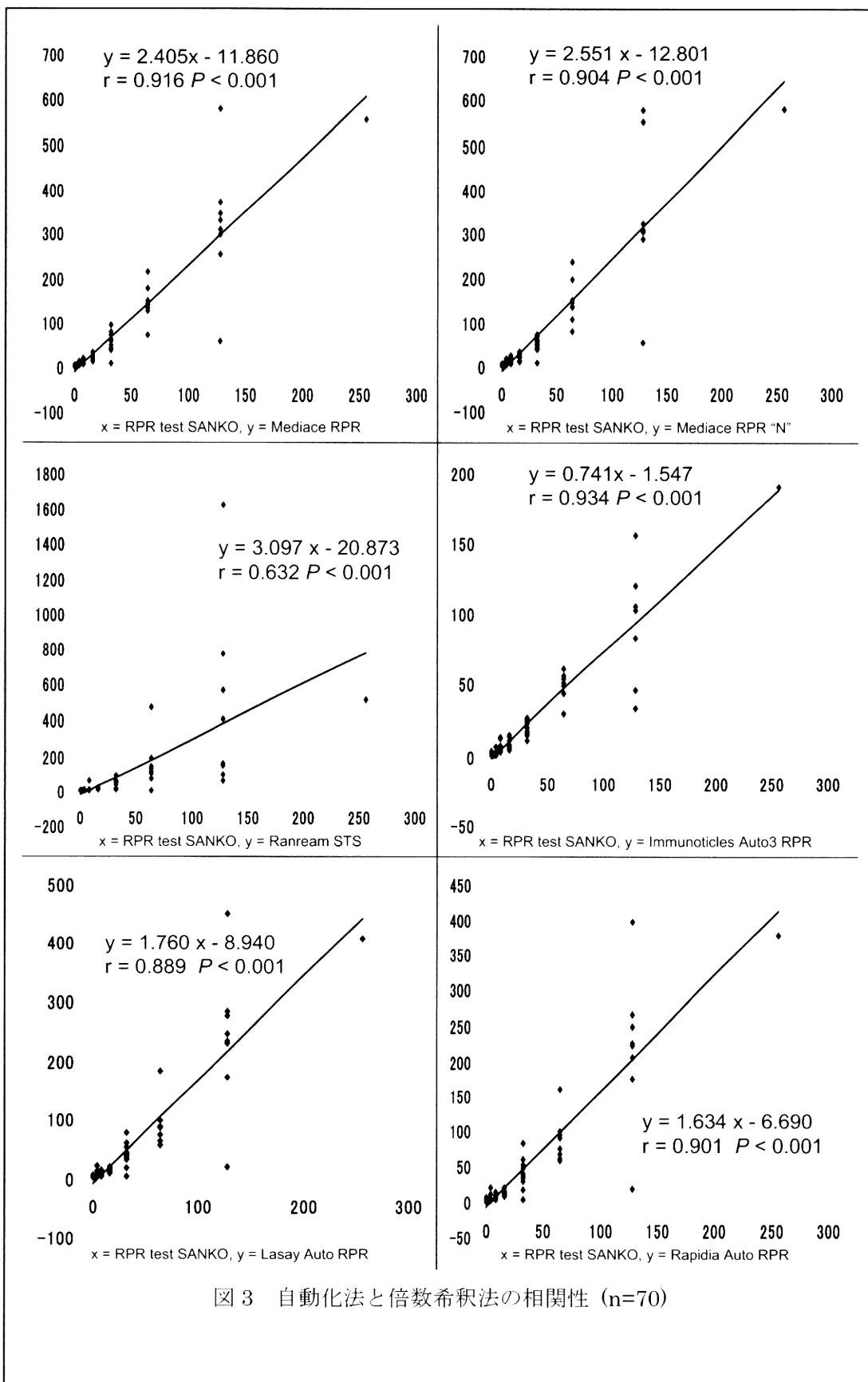


図3 自動化法と倍数希釈法の相関性 (n=70)

	Sample Collection (months)	メディエース	メディエース「N」	ランリーム STS	イムノティクス	LASAY オート RPR	ラビディア オート RPR	倍数希釈法
b1	0	6	3.9	6.99	3.5	3.5	3.7	8
	12	0.1	0.0	0.32	0.7	0.5	0.5	1
b2	0	552	578.4	505.80	190.0	405.0	377.5	256
	10	20	18.2	19.05	7.4	9.6	9.8	16
b3	0	252	320.2	159.20	82.5	232.5	205.0	128
	12	10	9.4	5.86	4.2	7.9	7.9	16
b4	0	212	234.8	72.09	55.0	182.5	160.0	64
	12	0	0.0	0.65	0.4	0.5	0.5	0
b5	0	138	149.9	129.00	52.5	55.5	58.5	64
	10	2.2	3.0	1.88	1.2	1.7	1.7	2
b6	0	148	136.5	139.70	47.5	85.5	94.5	64
	9	10	12.8	10.28	4.8	6.9	7.6	8
	15	6.5	6.1	4.73	3.1	4.5	4.6	8
b7	0	56	52.6	148.15	45	18	18.4	128
	1	6.08	5.42	11.15	16	3.1	3.1	32
	3	1.22	2.38	0.65	1.3	2.4	2	4
	4	1.87	1.48	0.47	0.5	4.5	4	4

表 5 倍数希釈法の検査結果が治療前後で 4 倍以上低下した 7 症例 (b1-7)

	Sample Collection (months)	メディエース	メディエース「N」	ランリーム STS	イムノティクス RPR	LASAY オート RPR	ラビディア オート RPR	倍数希釈法
b1	12	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	8
b2	10	27.6	31.8	26.6	25.7	42.2	38.5	16
b3	12	25.2	33.9	27.2	19.6	29.4	25.9	8
b4	12	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	< Cut off	陰性化
b5	10	62.7	50.0	68.6	43.8	32.6	34.4	32
b6	9	14.8	10.7	13.6	9.9	12.4	12.4	8
	15	6.5	6.1	4.73	3.1	4.5	4.6	8
b7	1	9.2	9.7	13.3	2.8	5.8	5.9	4
	3	45.9	22.1	< Cut off	34.6	7.5	9.2	32
	4	29.9	35.5	< Cut off	90.0	4.0	4.6	32
		90 %	90 %	100 %	90 %	80 %	80 %	86 %

表 6 自動化法と倍数希釈法での抗体価の“治療前 / 治療後”の変化率の比較

全体一致率 96.0 %		倍数希釈法		全体一致率 94.7 %		倍数希釈法	
		16倍以上	16倍未満			16倍以上	16倍未満
メディエース RPR	16単位以上	38	1	イムノティクルス オート3 RPR	16単位以上	36	0
	16単位未満	2	34		16単位未満	4	35
全体一致率 97.3 %		倍数希釈法		全体一致率 93.3 %		倍数希釈法	
		16倍以上	16倍未満			16倍以上	16倍未満
メディエース RPR 「N」	16単位以上	38	0	LASAY オート RPR	16単位以上	37	2
	16単位未満	2	35		16単位未満	3	33
全体一致率 93.3 %		倍数希釈法		全体一致率 93.3 %		倍数希釈法	
		16倍以上	16倍未満			16倍以上	16倍未満
ランリーム STS	16単位以上	35	0	ラピディア オート RPR	16単位以上	37	2
	16単位未満	5	35		16単位未満	3	33
全体一致率 94.7 %		倍数希釈法		全体一致率 94.7 %		倍数希釈法	
		16倍以上	16倍未満			16倍以上	16倍未満
試薬全体	16単位以上	221	5				
	16単位未満	19	205				

図4 倍数希釈法 16 倍以上および 16 倍未満と自動化法 16 単位以上および 16 単位未満との一致率の検討(n=75)

D. 考察

梅毒脂質抗体検査は、従来 RPR カードテスト、ガラス板法などの用手、目視の操作が必要な倍数希釈法が主流であったが、その操作性の煩雑さや肉眼判定による誤差など迅速性・客観性に問題があり、自動化が望まれていた。但し梅毒脂質抗体検査は、梅毒の診断および治療に非常に重要な位置を占める検査であるゆえに、倍数希釈法から自動化法への移行には両者の関係性相関性を慎重に評価する必要がある。

自動化法はラテックス凝集法を原理としている。患者血清中の特異的抗体がカルジ

オリピン-レシチン感作ラテックスと抗原抗体反応を起こし、ラテックス粒子が凝集する。この凝集反応を吸光度 (OD) 変化として捉える。具体的にはほかの方法で予め抗体価を値付け、定義された 3~5 点程度の標準血清を測定し、その一時測定値をプロットし、これらを通るスプライン曲線を検量線とする。抗体価が未知の検体を測定した一次測定値から検量線を使用して定義抗体価を読み取る。

自動化試薬では測定値は、従来の倍数希釈法の結果とは異なり連続値で表示される。自動化法の試薬は現状で 6 種類あるが、全

ての試薬で1.0 単位以上は梅毒血清反応陽性を意味し、倍数希釈法 1 倍と対応するよう定義されている。測定範囲内では理論的には2 倍は 2.0 単位、4 倍は 4.0 単位と対応する。しかし倍数希釈法の測定値は連続値ではないため、自動化法と倍数希釈法の理論的な数値の関係性は、表 1 および図 1 に示すように 1 倍は 1.0~1.9 単位、2 倍は 2.0~3.9 単位、4 倍は 4.0~7.9 単位となる。但しこれはあくまでも理論的な関係性である。

認可された自動化法の試薬 6 種類を表 7 に示す。各試薬製造会社がそれぞれに測定単位を設定していて「R.U.」、「SU/ml」、「U」があり、添付文書上でも定義の仕方がそれぞれ違う。前述した通りの数値の対応があれば、自動化法試薬間の単回帰式としては、測定単位にかかわらず理論的には傾きが 1 で切片が 0 に近いことが予測される。しかし、こうした理論的な相関性が果たして担保されているのかどうかに関して、未だ evidence が無い現状であり、例えば A 社の試薬で治療前の抗体価を測定し、B 社の試薬で治療後の抗体価を測定するような運用が可能なのかあるいは妥当なのか判断が不可能だった。今回我々は臨床的に早期梅毒と診断され確認され、治療開始前あるいは治療開始後の期間が明確な患者血清合計 98 検体を用いて自動化法同士の相関性と自動化法と倍数希釈法の相関性を評価した。

まず自動化法の試薬同士の検討に関しては、全ての自動化法試薬間で有意な相関関係が認められた ($P < 0.001$) がランリーム®®STS とその他の試薬間の相関係数は他の試薬間と比し低値($r = 0.368 \sim 0.465$)であった。それ以外の試薬間では $r = 0.953 \sim 0.998$ と相関係数からはきわめて強い相関

関係が認められた。これは製造会社の違う試薬間でも、概ねその傾向が認められた。また回帰式からは、各社規格の単位を無視した互換性は成立しないと考えられ、抗体価の推移を評価する際には同一の試薬を使用することが望ましいと考えられた。

次に倍数希釈法の測定結果は、測定した施設によって 4 倍以上の差が出た検体が 98 検体中 36 検体 (36.7%) と高率であった (表 2)。倍数希釈法は結果の判定を目視で行うために検査技師の熟練度による個人差が想定され、客観性が疑問視されているが、それを支持する結果であった。自動化法と倍数希釈法 (RPR カードテスト) の相関性の検討に関しては、統計学的に相関関係が有意に認められた ($P < 0.001$)。単回帰分析の結果からは倍数希釈法と自動化法の単位の互換性には問題があり、倍数希釈法と自動化法の検査に検査方法を比較する際には注意を要すると考えた。

治療前後の自動化法の抗体価の減少率の検討では倍数希釈法に比し自動化法では、治療後に抗体価が大きく減少する傾向が強かった (表 5, 6)。自動化法が倍数希釈法に比べ、IgM の反応に優れていることが報告されており、自動化法で治療による低下が顕著である一因であると推測できる。三浦らは梅毒感染患者の血清検体をゲルろ過法による分画し、IgG、IgM との反応性を検討し、イムノティクルス® オート 3 RPR がガラス板法および RPR カード法よりも IgM 画分に高い反応性を示したと報告している。また本邦で散見されている临床上、自動化法が倍数希釈法に比べ梅毒感染後早期に陽性になりやすく、治療後陰性化しやすいとする報告は、今回の研究結果を支持

するものである。

倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自動化法の 16 単位以上あるいは 16 単位未満を比較した検討では、全体一致率は高かった (図 4)。日本性感染症学会が暫定的に推

奨している「16 単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに今回の研究では明らかな問題点は見出せなかった。

試薬名	製造販売元あるいは販売元	測定単位
メディエース® RPR	積水メディカル	R.U.(RPR UNITS)
メディエース® RPR「N」**	積水メディカル	R.U.(RPR UNITS)
ランリーム®STS ***	シスメックス	SU / ml
イムノティクルス® オート3 RPR	エイアンドティ	U
LASAY オート RPR	シマ研究所	R.U.(自社規格)
ラピディア® オート RPR *	富士レビオ	R.U.(自社規格)

*ラピディアオート RPR は LASAY オート RPR の一物多名称品
 **メディエース RPR「N」は株式会社シーメンスの自動分析装置「BN システム」専用試薬
 ***ランリーム STS も自社の自動分析装置「PAMIA シリーズ」専用試薬

表 7 認可された自動化法試薬と測定単位

E. 結論

既知の梅毒患者血清 98 検体を自動化法および倍数希釈法で抗体価を測定し相関性を評価等の解析をした。従来から懸念されている通り、倍数希釈法では、施行した施設により結果にばらつきが目立ち、検査結果の客観性に疑問を呈した。全ての自動化法試薬間で有意な相関性を認めたが、ランリーム®STS とその他の試薬間の相関係数は他の試薬間と比し低値であった。単回帰分析の結果からは試薬毎の単位の互換性には問題があり、抗体価の推移を評価する際には同一の試薬を使用することが望ましいと考えた。倍数希釈法と自動化法の各試薬の間で有意な相関性を認めた。単回帰分析の結果からは倍数希釈法と自動化法の単位

の互換性には問題があり、倍数希釈法と自動化法の検査に検査方法を比較する際には注意を要すると考えた。倍数希釈法に比し自動化法では、治療後に抗体価が大きく減少する傾向が強かった。倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自動化法の 16 単位以上あるいは 16 単位未満を比較した検討では、全体一致率は高く、日本性感染症学会が暫定的に推奨している「16 単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに明らかな問題点は見出せなかった。

以上を踏まえて今後、自動化法を臨床で利用するに当たり、認識すべき点は以下のようなことだと考察する。まず、前提として従来の倍数希釈法と同様で、カルジオリピンを抗原とした自動化法は病原診断では