

平成 21 年度から平成 23 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

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、自動分析器で自動測定が可能な新たな検査方法（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の間の相関性の評価は十分なされていない。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。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。

さらに倍数希釈法の結果が治療前後に 4 倍以上低下した 10 人の検体に関して、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 18 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。84% (91 / 108) の検体で、自動化法の抗体価が cutoff 値未満まで、あるいは倍数希釈法よりも減少することが示された。少数だが、自動化法で倍数希釈法よりも減少の程度が小さい検体も観察され、自動化法による有意な抗体価の減少をどのように定義すればよいのかを検討するためにも、より多くの症例の蓄積が望まれる。

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いる。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。本邦で従来、主に行われていた倍数希釈法は、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ふ短所がある。

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、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。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おいて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は、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急務である。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目指した。

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 (エイアンドティー)、LASAY 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。

e.治療前後の抗体価の変化率に関する検討

98 検体の他にさらに検体を収集し、同一の患者で治療の前後の検体が揃っている症例で、倍数希釈法の結果が治療前後に 4 倍以上低下した 10 人の検体に関して、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 18 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。

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 10 人の検体に関して，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 18 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 17 通り (94%)，メディエース® RPR 「N」で 12 通り (67%)，ランリーム® STS で 18 通り (100%)，イムノティクルス®RPR で 14 通り (78%)，LASAY オート RPR で 15 通り (83%)，ラピディア® オート RPR で 15 通り (83%) で，全体では 84%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

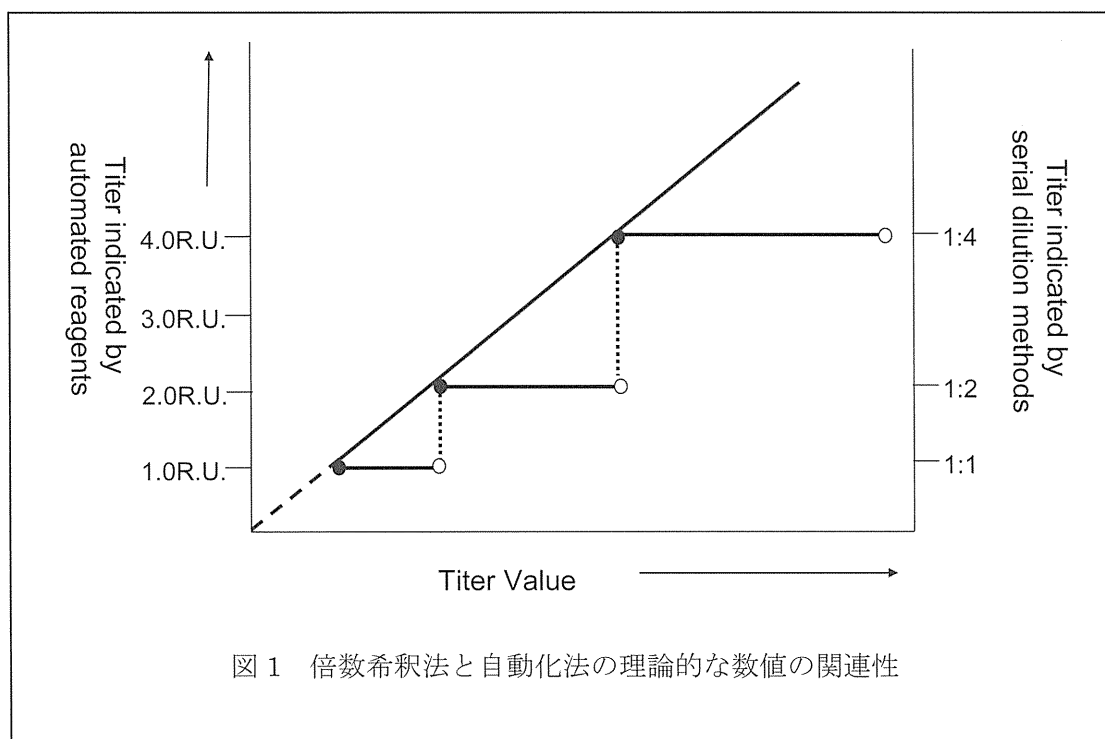


図1 倍数希釈法と自動化法の理論的な数値の関連性

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)

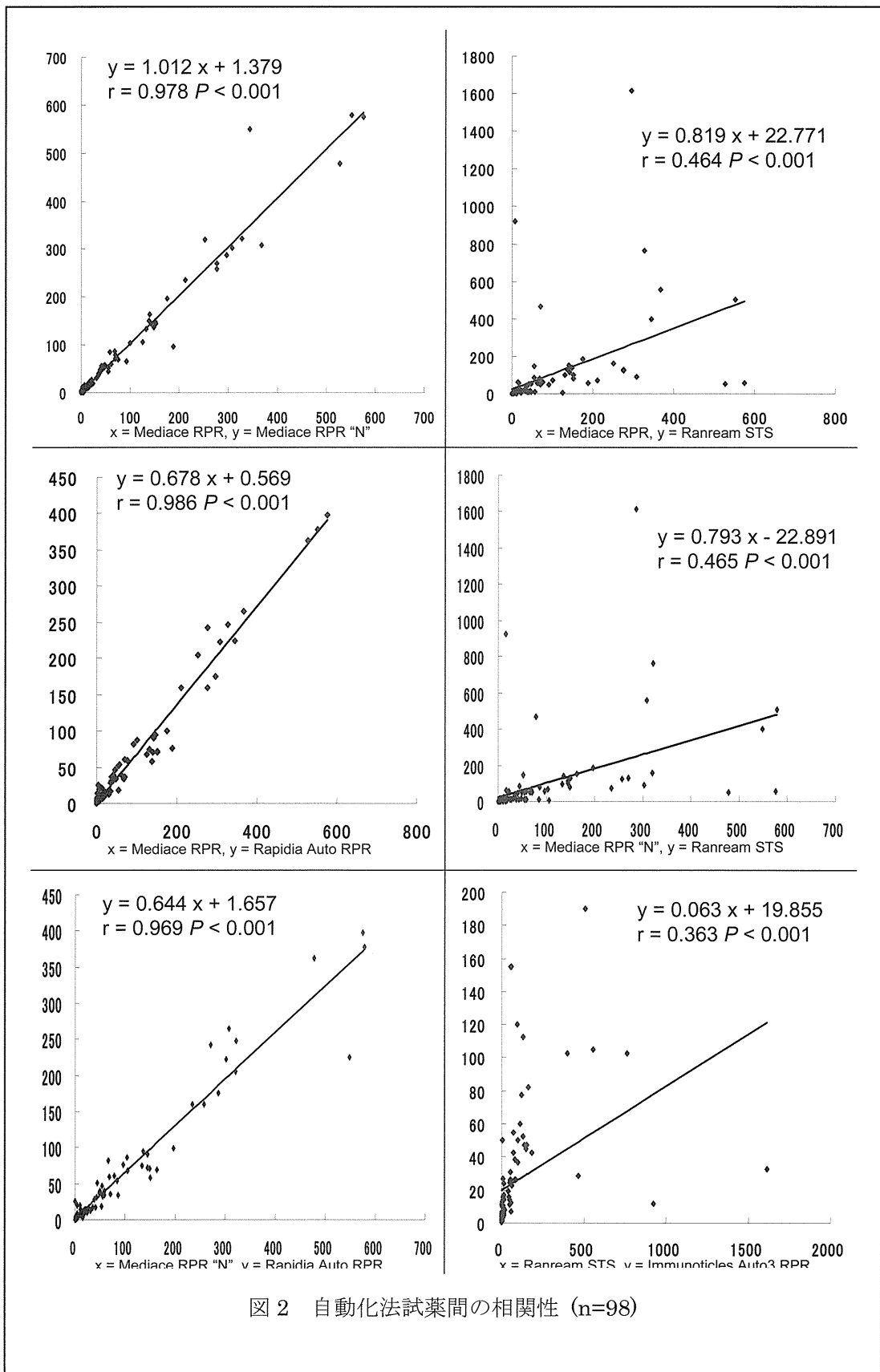


図2 自動化法試薬間の相関性 (n=98)

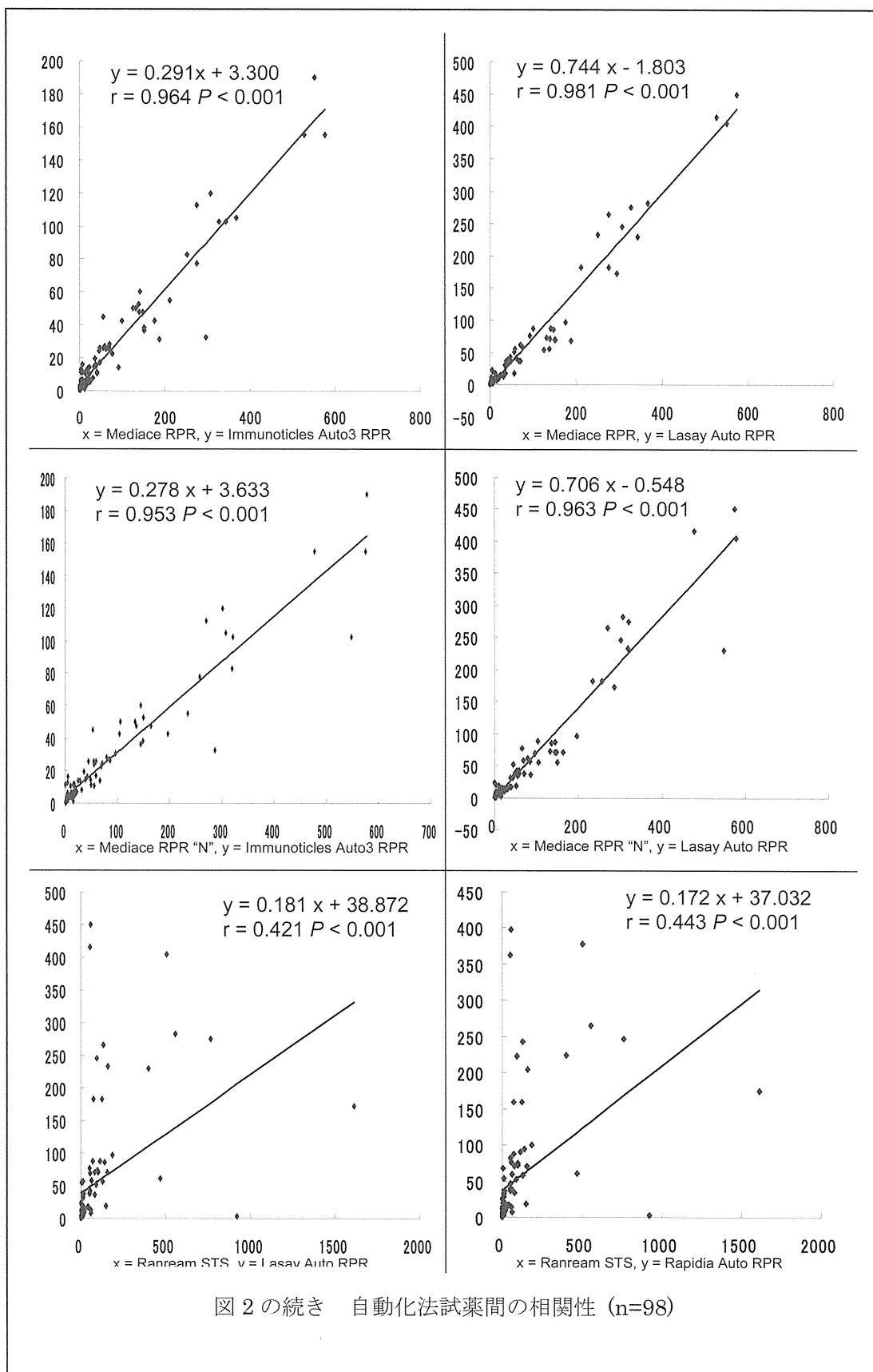
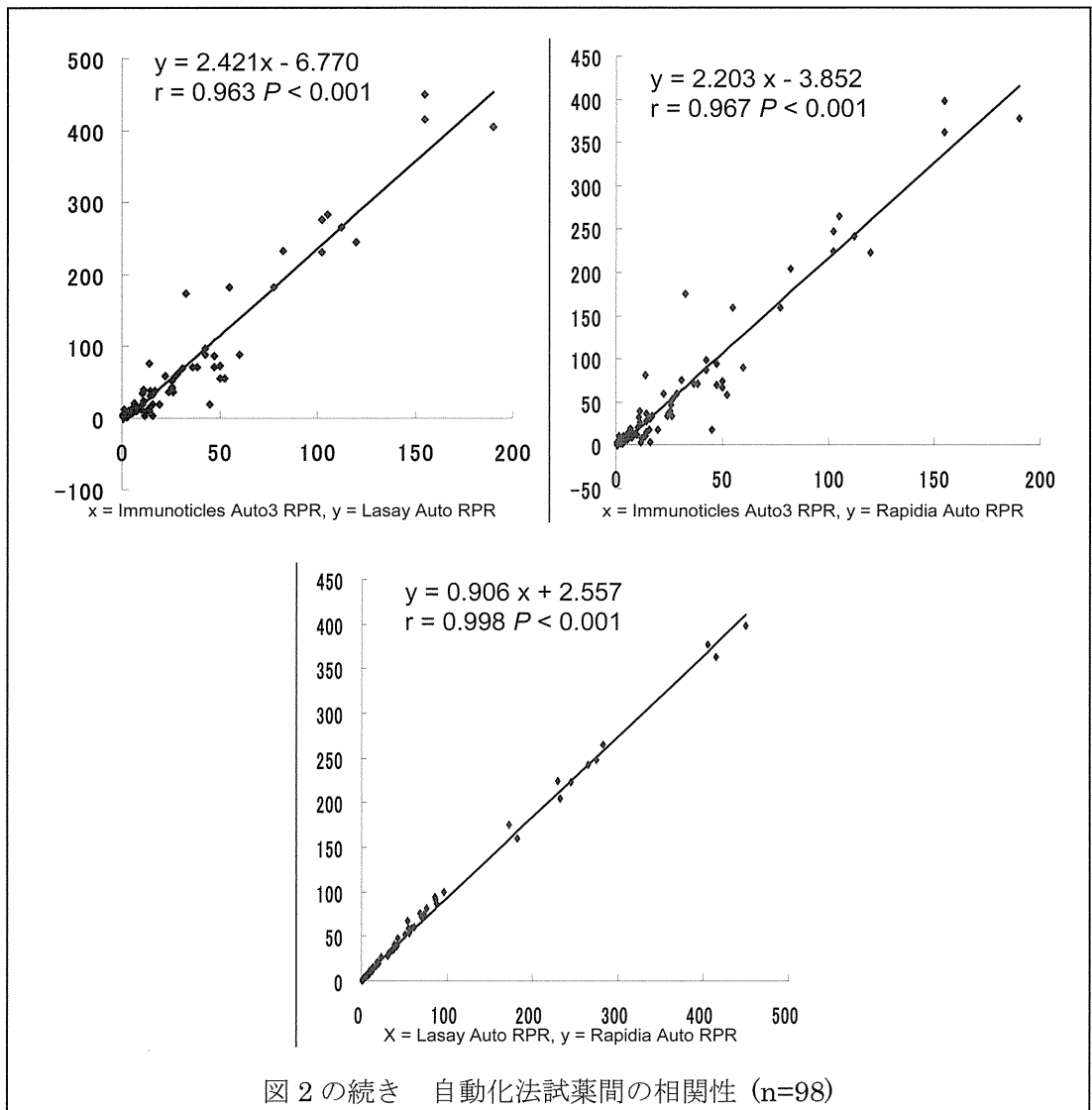


図 2 の続き 自動化法試薬間の相関性 (n=98)



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)

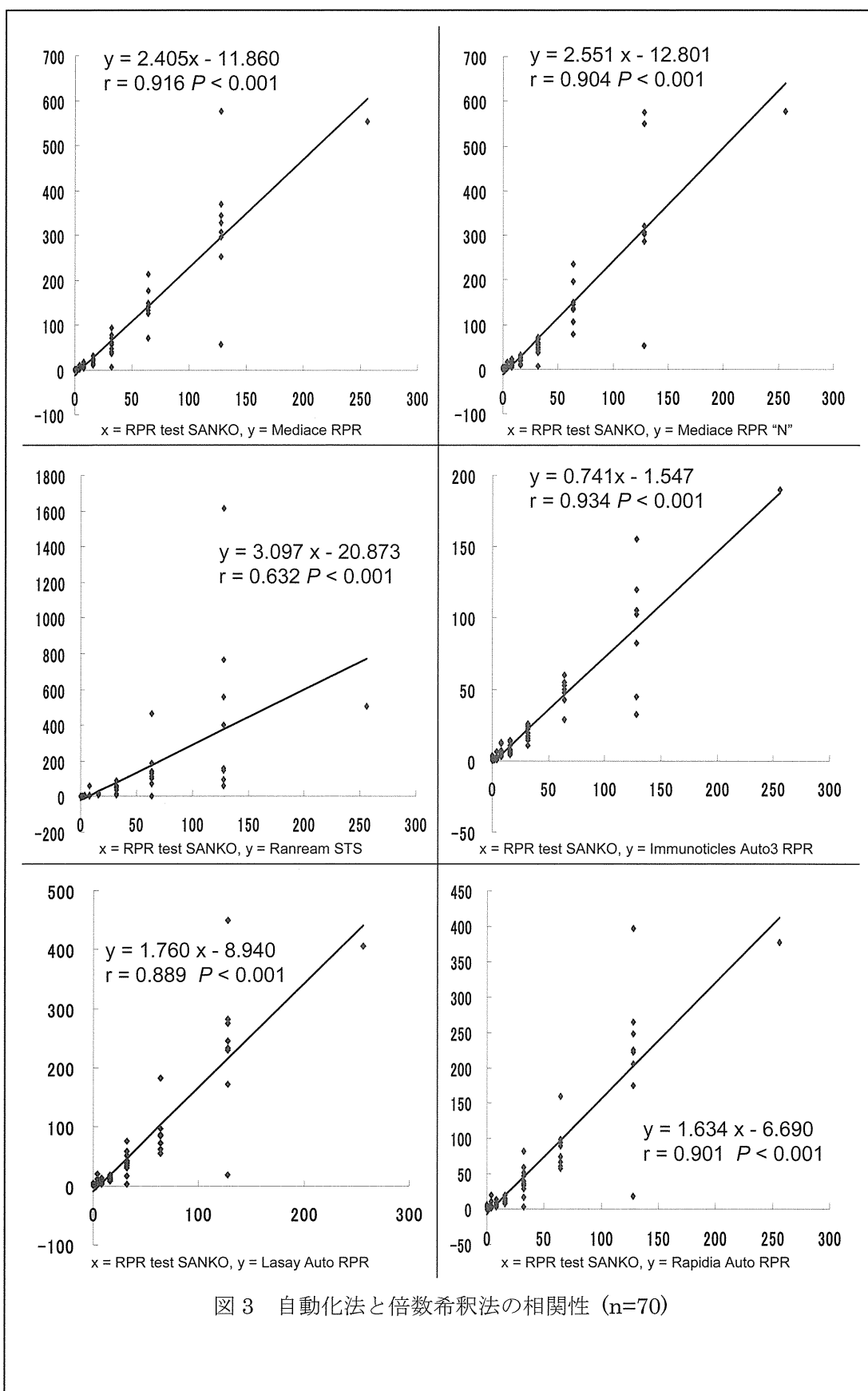


図3 自動化法と倍数希釈法の相関性 (n=70)

Patient no.	検体治療								倍数希釈法
	から採取 までの期 間(ヶ月)	メディエース RPR	メディエース RPR「N」	ランリーム STS	イムティクルス RPR オート 3	LASAY オート RPR	ラピディア オート RPR		
1	0	6	3.85	6.99	3.5	3.5	3.7	8	
	12	0.1	0	0.32	0.7	0.5	0.5	1	
2	0	552	578.36	505.8	190	405	377.5	256	
	10	20	18.21	19.05	7.4	9.6	9.8	16	
3	0	252	320.11	159.2	82.5	232.5	205	128	
	12	10	9.44	5.86	4.2	7.9	7.9	16	
4	0	212	234.83	72.09	55	182.5	160	64	
	12	0	0	0.65	0.4	0.5	0.5	0	
5	0	138	149.94	129	52.5	55.5	58.5	64	
	10	2.2	2.99	1.88	1.2	1.7	1.7	2	
6	0	148	136.45	139.7	47.5	85.5	94.5	64	
	9	10	12.79	10.28	4.8	6.9	7.6	8	
	15	6.5	6.05	4.73	3.1	4.5	4.6	8	
7	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	
8	0	512	476.8	429.6	2.1	402.5	400	128	
	4	3.3	3.94	1.75	1.4	3.3	3.3	2	

	7	2.1	2.52	1.16	0.7	2	2	2
9	0	70	85	40.19	9.6	57.5	58	16
	2	0.8	2.58	0.33	0.5	0	0	1
	3	0	1.61	0.03	0	0	0	1 未満
	4	0	2.23	0	0	0.1	0	1 未満
	7	0	1.47	0.02	0	0	0	1 未満
10	0	66	64.2	97.48	22.4	12.2	11.9	32
	1	11.5	11.6	20.77	11.5	3.3	3.3	8
	2	0	2.33	0.24	1.3	0	0	1 未満

表 5 検体採取時期と自動化法および倍数希釈法の抗体価

Patient no.	検体治療から採取までの期間(ヶ月)	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	ラピディア オート RPR	倍数希釈法
1	12	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	8.00
2	10	27.60	31.76	26.55	25.68	42.19	38.52	16.00
3	12	25.20	33.88	27.17	19.64	29.43	25.95	8.00
4	12	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	陰性化
5	10	62.73	50.00	68.62	43.75	32.65	34.41	32.00
6	9	14.80	10.66	13.59	9.90	12.39	12.43	8.00
	15	22.77	22.53	29.53	15.32	19.00	20.54	8.00
7	1	9.21	9.70	13.29	2.81	5.81	5.94	4.00
	3	45.90	22.10	<Cutoff	34.62	7.50	9.20	32.00
	4	29.95	35.54	<Cutoff	<Cutoff	4.00	4.60	32.00
8	4	155.15	121.02	245.49	1.50	121.97	121.21	64.00
	7	243.81	189.21	370.34	<Cutoff	201.25	200.00	64.00
9	2	<Cutoff	32.95	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	16.00
	3	<Cutoff	52.80	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	陰性化
	4	<Cutoff	38.12	<Cutoff	<Cutoff	575.00	<Cutoff	陰性化
	7	<Cutoff	57.82	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	<Cutoff	陰性化
10	1	5.74	5.53	4.69	1.95	3.70	3.61	4.00
	2	<Cutoff	27.55	<Cutoff	17.23	<Cutoff	<Cutoff	陰性化

表 6 治療前後の抗体価の減少率（倍低下）

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
メディアース 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
メディアース 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					
		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、

凝集塊形成による濁度の変化量を吸光度で測定、あるいは counting immunoassay 法により凝集ラテックスをシースフロー中で直接カウントし、結果は連続値で示される。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

積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がない現状であり、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された。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3RPR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．しかし少数だが，自動化法で倍数希釈法よりも減少の程度が小さい検体も観察された．自動化法による有意な抗体価の減少をどのように定義すればよいのかを検討するためにも，より多くの症例の蓄積が望まれる．

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．治療により鋭敏に反応する自動化法試薬は，臨床上的利点も大きいと推測されるが，具体的な使用指針の策定の為にも今後の症例の蓄積が必要である．

倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自

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なく、あくまで抗体価であること。つまりあくまで病原微生物を直接検知できる検査ではないことを認識すべきである。

次に数値の程度は別として倍数希釈法のカットオフである 1.0 単位以上は少なくとも梅毒血清抗体価で定性陽性として取り扱うことは十分妥当であるということ。また数値の取り扱いはこの研究結果からも慎重にすべきであり、従来の倍数希釈法と同様に評価することが妥当かどうかはまだ結論が出ていないことを認識すべきである。

さらに顕性梅毒の届け出は、臨床症状を主体に評価し、カルジオリピンを抗原として用いた梅毒血清抗体価は従来どおり補助診断に用いるべきこと。前述の通り、カットオフである 1.0 単位以上は十分参考にすべき数値であるが、再感染などに伴う数値の比較には注意が必要である。

最後に無症候性梅毒は 16 単位以上を暫定的に届け出として推奨しているが、問診と症状をみて、早期潜伏梅毒と予想できるものを届け出すべきこと。繰り返しになるが、自動化法の数値の取り扱いに関してはまだガイドラインを提示できる十分な検討がなされていないことを認識すべきである。

今後も梅毒の適切な診断、治療およびサーベイランスに当たり、自動化法に関する検討、症例の蓄積が望まれる。

F.研究発表

学会発表 講演

- 1) 梅毒 皮膚科の常識: 尾上智彦, 第7回メディエース研究会, 東京都, 2011年9月26日
- 2) 皮膚科医から見た梅毒: 尾上智彦, 日本性感染症学会 第24回学術大会 ICD 講習会, 東京都, 2011年12月4日
- 3) 再発型性器ヘルペスに対する抑制療法について: 水野冴岐, 菊池荘太, 尾上智彦, 堀田健人, 佐々木一, 本田まりこ, 伊東秀記, 中川秀己: 日本皮膚科学会雑誌, 121巻14号 Page3426(2011.12)
- 4) 皮膚科領域検体を対象とする PURE/LAMP法を用いた単純ヘルペスウイルス検出に関する検討: 尾上智彦, 佐々木一, 伊東秀記, 松尾光馬, 中川秀己, 本田まりこ: 日本性感染症学会誌 (0917-0324)22 巻 2 号 Page56(2011.11)
- 5) 「性感染症 診断・治療ガイドライン 2010」改訂に関するコンセンサスマーケティング 性器ヘルペス(会議録): 本田まりこ: 日本性感染症学会誌 (0917-0324)21 巻 2 号 Page31(2010.11)
- 6) 新規抗ヘルペスウイルス薬 ASP2151 の国内性器ヘルペス新鮮臨床分離株に対する感受性の検討(会議録): 尾上智彦, 本田まりこ, 長野浩治, 佐々木一, 堀田健人: 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)120 巻 3 号 Page751(2010.03)
- 7) バラシクロビル再発型性器ヘルペス抑制療法によるアシクロビル耐性株出現の検討(会議録): 尾上智彦, 佐々木一, 本田まりこ, 白木

公康, 尾上泰彦: 日本性感染症学会誌 (0917-0324)20 巻 2 号 Page61(2009.11)

8) 再発型性器ヘルペスに対する抑制療法について(会議録):水野冨岐, 菊池荘太, 尾上智彦, 堀田健人, 佐々木一, 本田まりこ, 伊東秀記, 中川秀己: 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)119 巻 7 号 Page1291(2009.06)

9) 単純ヘルペスウイルス感染症に対する抗ウイルス薬には外用薬と内服薬がありますが、どのように使い分けますか、特に軽症の口唇ヘルペスの場合、外用薬だけでよいでしょうか?(Q&A): 本田まりこ: Herpes Management(1345-7799)12 巻 1 号 Page8(2008.09)

10) 新規抗ヘルペスウイルス薬 ファムシクロビルの基礎と臨床 臨床(会議録):本田まりこ: 日本皮膚科学会雑誌(0021-499X)119 巻 5 号 Page929(2009.04)

論文発表

1) The Journal of Dermatology 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01341.x. [Epub ahead of print]

Examination of the correlation between the manual and automated serological testing methods for syphilis.

Onoe T, Honda M, Matsuo K, Sasaki H, Sawamura M, Onoe Y, Iwamoto A, Onodera S, Kawana T, Tada Y, Nimura M, Nakagawa H.

2) 性感染症 尖圭コンジローマが疑われて来院したら(図説):松尾光馬, 伊東秀記, 中川秀己: 日本性感染症学会誌(0917-0324)22 巻 2 号 Page86-88(2011.11)

3) 【口腔粘膜・舌病変の診療】 感染症に伴う口腔粘膜・舌の病変(梅毒、ウイルス感染症、

AIDS)(解説/特集): 本田まりこ: Derma.(1343-0831)186 号 Page21-25(2011.12)

4) 水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス感染と妊娠中の児への影響(解説):本田まりこ: 小児科 (0037-4121)52 巻 9 号 Page1297-1302(2011.08)

5) 【新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使いかたのすべて】 主な感染症に対する実地医家の抗菌薬使用の実際 主要感染症からみた抗菌薬の選択と使用の実際 ヘルペスウイルス感染症(解説/特集):本田まりこ: Medical Practice(0910-1551)28 巻 臨増 Page416-422(2011.04)

6) 【内科医がおさえておくべき皮膚科の基本】 皮膚からみた感染症 単純疱疹の診断と治療: 本田まりこ: 診断と治療(0370-999X)99 巻 Suppl. Page307-311(2011.03)

7) 【どう守る 性の健康】 性器ヘルペスウイルス感染症(解説/特集): 本田まりこ: 臨床とウイルス (0303-8092)38 巻 4 号 Page284-288(2010.10)

8) 【ヘルペスウイルス科ウイルスによる感染症のすべて】 単純ヘルペスウイルス感染症 皮膚科領域(解説/特集):松尾光馬, 尾上智彦, 伊東秀記, 本田まりこ, 中川秀己: 化学療法の領域 (0913-2384)26 巻 10 号 Page1965-1971(2010.09)

9) 透析患者の抗ヘルペスウイルス療法の実際(解説):本田まりこ: 日本透析医会雑誌 (0914-7136)25 巻 2 号 Page246-252(2010.08)

10) 【やさしい皮膚病診療ガイド 皮膚科医の手の内を伝授!】 痛みを訴える疾患 単純疱疹(解説/特集): 本田まりこ: 治療 (0022-5207)92 巻 9 号 Page2123-2125(2010.09)