



ONE POINT MEMO No.202

臨床検査ひとくちメモ

Q

梅毒血清反応には、STS法とTP抗原法が用いられてきましたが、最近、免疫比濁法や化学発光などの導入で高感度定量測定が可能となってきました。STS法、TP抗原法ともに多くの新規試薬が入手可能となっています。それぞれの特徴を教えてください。

A

琉球大学医学部 臨床検査医学分野
山根 誠久

はじめに

Serologic Test for Syphilis (STS法)、*Treponema pallidum* (TP) 抗原法、いずれも梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*: TP) による感染症、梅毒をヒト血清抗体の測定から診断する目的で実施される検査です。血清学の草分け的な検査ではありますが、トレポネーマが無数の抗原決定基(エピトープ)をもつ細菌であるということ、加えて梅毒が年単位での慢性の経過をとる感染症であることが原因して、未だに治療効果の客観的な評価あるいは治癒判定を確実に診断できる検査能力をもつ域にはないと考えられます。かつて一時期、梅毒特異IgM抗体に期待が寄せられましたが、必ずしも正確に治癒判定できるものではありませんでした^{1,2)}。

I. 梅毒の現況から見た検査の位置付け

国立感染症研究所感染症情報センターが公表している梅毒報告数の年次推移では、年間500～800件

の届けがあります[<http://idsc.nih.go.jp/disease.html>]³⁾。特徴的なのは、2003年以降、human immunodeficiency virus (HIV) 無症候性感染キャリアの増加と連動して、漸次増加している傾向が観察されることです。大里らの報告⁴⁾でも、STS法(rapid plasma reagin test: RPR)、*T. pallidum* hemagglutination (TPHA)法、いずれについても、HIV-1患者での陽性率は顕著に高く、一般成人での陽性率1%に対し、40%あるいは50%の陽性率にあります。しかし反面、全国規模での年間届け出患者数が500～800件(人口10万対1人未満)にある梅毒の現況と、臨床検査で実施されるSTS法あるいはTP抗原法の検査件数との間に極めて大きな乖離があることから、診療現場での検査依頼の目的が自発的な梅毒患者からの依頼ではないということが容易に想像されるでしょう。ほとんどの梅毒血清検査が、医療施設での感染予防対策としてマニュアル化された手術前あるいは内視鏡検査前検査、人間ドックや妊婦検診、輸血前後の確認検査として実施されているのが現状でしょう。梅毒血清検査の現状を端的に結論すれば、梅毒感染を疑って検査される場合は極めて限定的で

あり、多くは「陰性」であることを期待したスクリーニング検査として実施されているといえます。ただ、仮に「陽性」となった場合には、より治療が急がれる HIV 感染を逆に疑い、早期診断が可能となる潜在的な、あるいは偶発的な貢献をあげることができるでしょう。このような背景から、STS 法、TP 抗原法、いずれについても多数の検体を短時間に測定できる自動化の方向に向かっている現状です。

II. STS (Serologic Test for Syphilis) 法

脂質抗原をプローブとして用いる抗体検査法が STS 法と総称されています (表 1)。用いられるプローブはカルジオリピン (cardiolipin) で、その本体は動物細胞のミトコンドリアに局在する diphosphatidyl glycerol です。このプローブに反応する抗体は、*T. pallidum* 感染による組織破壊に伴い自己抗原が認識されて産生された一種の自己抗体です。反応の安定性と再現性を高める目的で、コレステロールとレシチンを混合した抗原がプローブに使用されています。

抗原・抗体反応の様式から、複数種類の検査方法が応用されています。歴史的には、補体結合反応を原理とするワッセルマン (Wasserman) 反応 (日本では緒方法)、綿状沈降反応を原理とするガラス板法の VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) テストやカードテスト法の RPR カードテストなどが知られていますが、最近ではラテックス粒子を抗原で被膜し、抗体の架橋で生じる凝集を光学的に測定する自動分析法が普及しています。

自己抗体 (レアギン) を検出する STS 法は感度が

高いことから感染の早期に陽性となり、梅毒による炎症の消長を反映することから治療効果の判定にも用いられています。反面、自己抗体を検出するという原理から、*T. pallidum* への特異性に弱点があり、梅毒以外の感染症、自己免疫疾患、妊娠などにおいて生物学的偽陽性 (biological false positive : BFP) を呈することがあります。

III. TP (*Treponema pallidum*) 抗原法

T. pallidum に特異的な抗体を測定する検査方法では、*T. pallidum* Nichols 株より作成された抗原を用います。赤血球に TP 抗原をまぶし、血清中の特異抗体による架橋で生じる赤血球凝集を判定する TPHA 法と、あらかじめ非病原性 Reiter 株で血清中の非特異的な抗体を吸収した後、病原性のある Nichols 株と反応させ、間接蛍光抗体法で特異抗体を検出する FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-absorption) 法が代表的な検査方法です。最近では、TPHA テストに代わり、自動分析装置に適用可能なラテックス凝集試薬、化学発光シグナルを測定する試薬、またウサギ睾丸で培養された精製 *T. pallidum* 天然抗原を用いる試薬、あるいは *T. pallidum* の特定のペプチド (47kd、37kd、17kd、15kd) のレコンビナント抗原を用いる試薬など、多種多様な検査試薬が臨床検査の領域で応用されています (表 2)。

TP 抗原法は特異性に優れるので、梅毒の確定診断には必須の検査ですが、STS 法に比べて感染後に陽性となる時期が遅れること、治療により *T. pallidum* が消失した後も陽性が続くため、治療効果の判定には使えないといった欠点をもちます⁵⁾ (図 1)。

表 1 脂質抗原 (STS) 法

検査方法	ガラス板法	RPR カード法	ラテックス凝集法
検査原理	凝集法	凝集法	凝集法
抗原担体	なし	炭素末・着色粒子	ラテックス粒子
検査手法	用手法 肉眼判定	用手法 肉眼判定	自動測定 光学判定
測定時間	10 分間	10 分間	10 分間
検体前処理	非働化血清	生血清	生血清
単位	希釈倍数 (陽性終末点)	希釈倍数 (陽性終末点)	各社独自の単位
陽性閾値	1 倍	1 倍	各社独自の設定
主な市販試薬	市販試薬なし	RPR カードテスト SST 抗原 (ヤトロロン) RPR テスト “三光” ニューカルジオスライド ‘榮研’	メディエース ランリーム STS イムノティクルスオート 3 RPR

表2 *Treponema pallidum* (TP) 抗原法

検査方法	FTA-Abs 法	TPHA・TPPA 法	ラテックス凝集法	化学発光法	イムノクロマト法
検査原理	蛍光抗体法	凝集法	凝集法	化学発光	クロマト
抗原担体	なし	赤血球・ゼラチン粒子	ラテックス粒子	磁性粒子	クロマト担体
検査手法	用手法 肉眼判定	用手法 肉眼判定	自動測定 光学判定	自動測定 光学判定	用手法 肉眼判定
測定時間	2～3時間	2～3時間	10分間	30分間	15分間
検体の種類	血清・血漿	血清	血清	血清・血漿	血清・血漿
単位	希釈倍数 (陽性終末点)	希釈倍数 (陽性終末点)	各社独自の単位	cutoff index	定性
陽性閾値	20倍	80倍	各社独自の設定	1C.O.I	

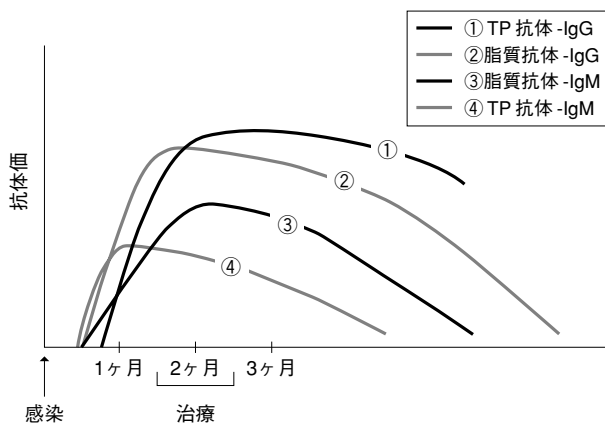


図1 梅毒感染に伴う抗体反応と推移
文献5) より一部改変して引用

表3 STS法とTP抗原法の結果解釈

検査の方法		結果の解釈
STS法	TP抗原法	
陰性	陰性	梅毒に感染していない(非梅毒) 梅毒感染の極初期(極めて稀)
陰性	陽性	梅毒が治癒あるいは治療後の抗体保有者 TP抗原法での偽陽性 (反応系に起因する偽陽性、その他の トレポネーマ感染、ハンセン氏病、 異好抗体、伝染性単核症など)
陽性	陰性	梅毒感染の初期 生物学的偽陽性(BFP)
陽性	陽性	梅毒非治癒(早期から晩期) 梅毒治癒後の抗体保有

す。その意味で各試薬製造元は、STS法についてはIgM分画の脂質抗体(感染伝播性の有無、早期診断および治療効果に連動する抗体分画)の測定、TP抗原法についても、STS法が陽性になる比較的早い時点でTP抗原法で特異性が確認できる、さらに治療あるいは治療を経験した検体について、できるだけ陰性に判定できるIgM分画のTP抗体の測定に重点をおいた検査性能を競っています。

IV. 検査結果の解釈

梅毒の血清診断では、検査の特異性と感度、感染からの時間的経過が影響して、STS法とTP抗原法の結果がしばしば乖離して、患者に無用の不利益をもたらすことがあります。

臨床検査としての梅毒血清検査がスクリーニングを目的に行われている現状では、陽性・陰性の定性判定で十分であり、抗体価の定量が必要となる場合は梅毒患者での治療経過の追跡のみであると理解できます。STS法とTP抗原法、陽性と陰性から4つの組み合わせがありますが、それぞれの結果の解釈を表3にまとめました。いずれの場合においても、発生し得る偽陽性と偽陰性をいかに確認するかという点に注意する必要があります。

梅毒感染を疑って検査する場合には、STS法とTP抗原法を組み合わせることが推奨されていますが、手術前あるいは内視鏡検査前の検査や人間ドックや妊婦検診など、主としてスクリーニングを目的とする場合には“STS法のみ”で十分と考えられま

V. 検査の位置付け

臨床検査の現場では、「陰性」であることを期待したスクリーニング検査がほとんどであることから、簡便に、迅速に、人手を省いた多数検体処理の自動分析装置へ確実に傾倒しています。ただ、B型肝炎ウイルスなどと同様、梅毒の疑いすらない患者を3割自己負担の医療保険で検査することには大きな疑問があります。医療施設のポリシーから「手術あるいは内視鏡検査を受ける患者については梅毒、B型肝炎ウイルス、HIV…の検査を必ず実施する」場合、これらの検査に伴う負担は検査の恩恵を受け医療施設側が独自に賄うべきものと考えます。何

故なら、医療施設側の都合で実施された検査であり、特段、患者本人が求めたものではないからです。臨床微生物迅速診断研究会の質問箱に下記のようなQ&Aが掲載されています：

梅毒検査 (TPHA・RPR) の 24時間対応について

【質問】

●●病院検査科の■■と申します。いつもこのコーナーを参考にさせて頂いております。

当院では、術前の感染症検査として梅毒検査 (TPHA・RPR) 2法を免疫自動分析装置にて24時間体制 (呼出による自宅待機) で実施しております…針刺し後の感染率ではHCV 3%, HIV 0.3%に対し、梅毒 ≒ 0%とされており、院内感染対策マニュアル本・文献等で針刺し後の梅毒検査のフォローは希望者のみまたは行わないなど、特に緊急性を必要とされていません。梅毒の感染対策も標準予防策のみとされており、24時間対応は必要でなく、後追い検査 (日勤帯) で対応できると考えております。

当院の術前検査は、整形外科・外科・脳神経外科になりますが…説得材料として文献等を集めておりますが情報が少なく、苦慮しております。そこで今回、ご相談させて頂きました。ご助言の程、宜しく願いいたします。

【回答】

休日・夜間に梅毒検査を求められるとすると、針刺し事故か緊急手術ですが、いずれも必要性は低いと思います。ご指摘のように、通常針刺し事故で感染するものではなく、手術に際しても標準予防策のみで特別な対応を必要としないからです。歴史的・慣習的に手術室が検査を求めていると、変更し苦勞することになります。文献というほどのものもないと思いますので、論理的に説明して納得してもらいしかありません。休日・夜間に梅毒検査に対応しない病院は多いことも付け加えるとよいでしょう (回答者の病院でも手術に際して梅毒検査をする習慣がなく、時間外検査項目にもしていません)。

(虎の門病院・米山 彰子)

[<http://www.jarmam.gr.jp/situmon3/baidoku-kensa.html>] …臨床微生物迅速診断研究会ホームページ「質問箱」より抜粋して引用⁶⁾

MRSA、病原性大腸菌、梅毒、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、エイズ等々、病原微生物を保有するヒト達が、非科学的で、過剰な反応から、いろいろな“ハラスメント”に遭遇しています。内定した就職を断られた、婚約が破綻した、老人ホームへの入所ができなかった (TPHA陽性)、病院の厨房から退職を迫られた、学生の介護実習を拒否された等々…

[<http://www.hosp.u-ryukyu.ac.jp/labo/kyouju/h180911.html>] …琉球大学医学部附属病院検査部ホームページ「教授室から」「感染症ハラスメント」…考え込んでいますから抜粋して引用⁷⁾。

率直に言って、何故、これほどまでに医療施設で梅毒検査が実施されているのか、何故これほどまでに試薬製造元が梅毒試薬の開発に鎬を削るのか、そろそろ考える時期にあるのではと考えます。

文 献

- 1) 大谷道廣：梅毒特異IgM抗体の臨床的応用. 医学のあゆみ **143**: 827, 1987.
- 2) 中田美穂子, 坂本福美, 山根誠久：IgM捕捉酵素免疫測定法を用いた梅毒特異IgM抗体の検出. 臨床微生物迅速診断研究会誌 **1**: 23-31, 1988.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター. 梅毒 2001年現在入手先 (<http://idsc.nih.gov/iasr/23/266/tpc266-j.html>), (参照 2010-01-25).
- 4) 大里和久ら：HIV-1感染者に見られる梅毒感染の動向. 日本性感染症学会誌 **12**: 155-160, 2001.
- 5) 津上久弥：梅毒血清反応検査と治癒判定の問題. 皮膚 **24**: 11-18, 1982.
- 6) 米山彰子, “梅毒検査 (TPHA・RPR) の24時間対応について”, 臨床微生物迅速診断研究会 (オンライン), 入手先 (<http://www.jarmam.gr.jp/situmon3/baidoku-kensa.html>), (参照 2010-01-25)
- 7) 山根誠久, “感染症ハラスメント…考え込んでいます”, 琉球大学医学部附属病院検査部 (オンライン), 入手先 (<http://www.hosp.u-ryukyu.ac.jp/labo/kyouju/h180911.htm>), (参照 2010-01-25)