

単一患者血清による感染症の血清学的病原診断に関する研究 (第2報)

後藤良一* 妹尾尚子* 森田盛大*

I はじめに

我々は、感染症の病原微生物検査定点観測により、病原微生物の侵襲地域差、侵襲年齢差及び気節の変動或いはその流行状況をかなりの確に把握できるようになった。しかし、このような定点観測が効率的に、スムーズに進められているわけではなく、いくつかの問題をかかえている。その問題点の1つが血清学的病原診断に必要なペア血清の入手難である。すなわち、我々が採取した血清の約90%は単一血清であり、従って血清学的検査で約20%しか病原診断¹⁾することができない。

このことが発端になり、既報²⁾の如く単一血清による病原診断の基準推定確率を検討したのであるが、本報では1979年から1982年の3ヶ年にわたって病原診断できた患者血清を用いて、単一血清病原推定確率表の改良をはかったので報告する。

II 材料と方法

A. 被検血清

被検血清は(1)1979年5月から1982年6月にかけて上記定点観測で病原の確定された患者から採取した67検体、

(2)1980年から1981年にかけてのA型インフルエンザ流行時に県内A型インフルエンザ罹患者から採取した114検体、合計322検体で、検査時まで-20°Cに凍結保存した。

B. 抗体価測定方法

既報²⁾に準じた。

C. 抗体陰性率、抗体価別累積抗体陽性率、異常抗体価及び血清学的病原推定確率の算出方法

原則として、既報²⁾の如く行なった。

III 成績

A. 病原確定患者の病日別抗体価上昇推移に関する成績

表1.2の右側は、既報²⁾に今回の成績を加えた病原の確定患者血清の病日別抗体価である。これをみると、病日別幾何平均抗体価の上昇推移には4種のパターンが観察された。すなわち、(1)インフルエンザ型(アデノ、水痘、インフルエンザ)：急性期から回復期にかけてゆっくりと抗体価が上昇するが、抗体価はそれほど高くない。(2)風疹型(麻疹、風疹)：急性期から回復期にか

表1. 一般住民の抗体保有状況及び病原確定患者の病日別抗体価上昇推移(1)

病原微生物 (抗体測定方法)	一般住民の年齢別抗体保有分布							分離又は血清学的検査で病原の確定された患者の血清抗体価					
	被検数	年齢群(才)	抗陰性体率(%)	抗体価別累積抗体陽性率(%)					陽性者の幾何平均抗体価	被検数	採血病日	検出された抗体価の範囲	幾何平均抗体価
				≥×8	≥×16	≥×32	≥×64	≥×128					
アデノウイルス (CF)	1,220	0-1	79	21	9				10.6	27	1-3	<×8~ ×16	4.0
		2-3	36	64	46	27	3	18.3					
		4-6	23	77	57	23	2	16.5					
		7-9	24	76	54	17	4	15.8					
		10-12	19	81	55	18	2	8.2					
13-15	23	77	46	13	2	13.9	7-14	×32~ ×128	64.0				
≥16	16	84	56	7	<1	12.3	≥15	×32~ ×128	50.8				

* 秋田県衛生科学研究所

マイコ プラズマ (CF)	1,038	0-1	87	13				12.1	114				
		2-3	52	48	15		4	11.0		1-3	<×8~ ×64	26.2	
		4-6	64	36	12		2	11.1		4-6	<×8~ ×128	12.1	
		7-9	32	68	43	13	4	2		15.2	7-9	<×8~ ≥×512	39.7
		10-12	46	54	32	15	5	1		15.6	10-12	×64~ ≥×512	128.0
		13-15	31	19	46	14	7	2		15.9	13-15	×16~ ×256	95.1
≥16	61	39	12	2			10.3	≥16	×8~ ≥×512	134.2			
R S (CF)	121	0-1	100	2				8.0	17				
		2-3	100	13	4			10.1		1-2	<×8	0	
		4-6	71	8	4			11.3		3-4	<×8	0	
		7-9	100	10	10			16.0		5-6	×8~ ×32	16.0	
		10-12	80	22	11			11.3		7-14	nt	nt	
		13-15	100					0.0		≥15	×16~ ×256	34.1	
≥16	nt					0.0							
ロタ ウイルス (CF)	38	0-1	27	73	55	18		16.0	20				
		2-3	33	67	50	17		16.0		1-2	<×8~ ×16	2.6	
		4-6	0	100	60	20	20			16.0	3-4	<×8~ ×64	7.0
		7-9	0	100	67	33	33			20.2	5-6	<×8~ ×32	8.0
		10-12	0	100	100	50				22.6	7-14	×8~ ×16	11.3
		13-15	0	100	80	60	20			24.2	≥15	×32~ ×64	50.8
≥16	nt						nt						
麻疹 ウイルス (HAI)	534	0-1	67	33	14	14	9	24.2	67				
		2-3	71	29	14			11.3		1-2	<×8~ ×8	2.0	
		4-6	56	44	39	17	6			20.7	3-4	<×8~ ×16	2.1
		7-9	18	82	57	29	7			17.5	5-6	<×8~ ×16	1.8
		10-12	21	79	49	20	3			15.0	7-14	×8~ ×512	39.4
		13-15	32	68	45	20	5			16.3	≥15	×8~ ×512	87.1
≥16	54	46	14	3			10.4						
ムンプス ウイルス (HAI)	12	0-1	nt					nt	27				
		2-3	100					0.0		1-2	<×8~ ×32	1.6	
		4-6	33	67	50			13.5		3-4	<×8~ ×16	2.5	
		7-9	50	50				8.0		5-6	nt	nt	
		10-12	100?					0.0?		7-14	×32	82.0	
		13-15	100?					0.0?		≥15	×16~ ×64	25.4	
≥16	nt					nt							
水痘 ウイルス (CF)	940	0-1	100					0.0	23				
		2-3	90	10	10			16.0		1-2	<×8~ ×16	2.7	
		4-6	91	9				8.0		3-4	<×8~ ×16	3.4	
		7-9	86	14	5	1	<1	<1		11.1	5-6	×16~ ×64	27.0
		10-12	85	15	6	3	1			12.4	7-14	×32~ ×512	169.0
		13-15	81	19	13	4	1			15.3	≥15	×32~ ×128	80.6
≥16	83	17	6				10.2						
風疹 ウイルス (HAI)	511	0-1	87	13				8.0	203				
		2-3	100					0.0		1-2	<×8~ ×16	1.2	
		4-6	80	20	20	20	13	13		80.6	3-4	<×8~ ×32	1.8
		7-9	84	16	16	13	8	5		54.6	5-6	×16~ ×256	69.8
		10-12	32	68	65	54	41	17		43.2	7-14	×64~ ×512	223.9
		13-15	42	58	57	47	29	9		50.5	≥15	×64~ ×512	215.3
≥16	37	63	51	23	3	3	19.7						

表2. 一般住民の抗体保有状況及び病原確定患者の病日別抗体価上昇推移(2)

病 原 微 生 物 (抗体測定方法)	一般住民の年齢別抗体保有分布									分離又は血清学的検査で病原の 確定された患者の血清抗体価					
	被 検 数	年 令 群 (才)	抗 陰 性 率 (%)	抗体価別累積抗体陽性率(%)					陽性者の 幾何平均 抗体価	被 検 数	採 血 病 日	検出された抗 体 価 の 範 囲	幾 何 平均 抗体価		
				≥×8	≥×16	≥×32	≥×64	≥×128						≥×256	
イン フル エン ザ ウ イ ル ス (CF)	A 型	nt	0-1	nt	nt					nt	177	1-2	<×8~×16	1.6	
			2-3									3-4	<×8~×32	3.2	
			4-6									5-6	<×8~×32	13.0	
			7-9									7-14	<×8~×256	47.6	
			10-12									≥15	×8~×512	67.6	
			13-15 ≥16												
	B 型	nt	0-1	nt	nt					nt	270	1-2	<×8~×16	2.5	
			2-3									3-4	<×8~×16	2.8	
			4-6									5-6	<×8~×16	3.4	
			7-9									7-14	×8~≥×256	62.1	
			10-12									≥15	×16~≥×256	66.4	
			13-15 ≥16												
パ ラ イ ン フ ル エ ン ザ ウ イ ル ス (HAI)	1 型	197	0-1	95	5	2				11.3	5	1-2	nt	nt	
			2-3	69	31	17	7	3				14.8	3-4	<×8	0.0
			4-6	71	29	14	7					13.5	5-6	<×8~×8	2.8
			7-9	72	28	7				9.5		7-14	nt	nt	
			10-12	39	61	42	15					15.3	≥15	nt	nt
			13-15 ≥16	29 75	71 50	42 5				12.0 13.3					
	2 型	197	0-1	100						0.0	18	1-2	<×8	0.0	
			2-3	76	24	17	7					16.0	3-4	×64~×256	128.0
			4-6	89	11	7				12.7		5-6	×128~×256	181.0	
			7-9	66	35	10				9.8		7-14	×128~≥×512	256.0	
			10-12	46	54	27	12	4				13.8	≥15	×8~≥×512	108.0
			13-15 ≥16	46 55	54 45	29 15	8 10					12.9 11.8			
3 型	197	0-1	44	56	54	44	29	20	7	53.4	28	1-2	<×8~×256	7.8	
		2-3	7	93	93	83	55	21	14	57.7		3-4	<×8~≥×512	14.3	
		4-6	4	96	93	89	64	50	25	80.6		5-6	<×8~≥×512	107.6	
		7-9	3	97	97	79	38	10		40.0		7-14	<×8~≥×512	80.6	
		10-12	4	96	96	89	62	27	15	64.0		≥15	×32~×256	107.6	
		13-15 ≥16	4 0	96 100	96 95	79 70	33 35	8 4		39.5 32.0					

(注) : nt : not tested

けて急激な抗体価の上昇がある。(3)RS型(RS, ムンプス) : 急性期から回復期にかけてゆっくり抗体価が上昇するが, その抗体価は低い。(4)ロタ型(マイコプラズマ, パラインフルエンザ3型, ロタ) : 発病初期から抗体価が高く上昇する。

B. 抗体価による血清学的病原推定の確率化について

上記A項に基づいて, 単一血清の血清学的病原推定の確率化を試みたのが表3.4である。例えば, RSについてみると, 4病日以内では, 病原確定患者血清の抗体価が<×8であるので, ×8~×32は(-) (病原でない) 又は(2) (要採血病日再確認又は必要があれば再検査) とした。又, 6病日以内ではその抗体価の範囲が<×8~×32

表3. 被検患者単一血清の抗体価による血清学的病原推定確率 (1)

病原微生物 (測定方法)		被検患者血清抗体価別病原推定確率(%)																	
		抗体価区分			× 8			× 16			× 32			× 64			≥×128		
		年齢区分(才)	病日区分	病日区分	≤ 6	7-12	≥13	≤ 6	7-12	≥13	≤ 6	7-12	≥13	≤ 6	7-12	≥13	≤ 6	7-12	≥13
アデノウイルス (CF)	1-6	(1)	23~ 79	19~24	16~23	43~ 92	46	54~55	1-3病日では(-)又は(2)			同 左			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			73~100	81~83	87~ 93	97~100	96~98	98~100	100	99~100	100		
マイコプラズマ (CF)	1-6	(1)	52~ 87	32~46	61~81	85~100	57~68	54~88	(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			100	85~87	86~ 98	96~100	95~96	93~100	100	98~ 99	98~100		
RSウイルス (CF)	1-6	(1)	1-4病日では(-)又は(2)			同 左			同 左			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	88~ 99	78~90	(?)	96~100	89~90	(?)	(≤ 100)			(≤ 100)			(≤ 100)				
ロタウイルス (CF)	1-6	(1)	0~ 23	(-)又は(2)		40~ 50	0~33	20	1-2病日では(-)又は(2)			同 左			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			80~ 83	50~67	40	80~100	67	80	(≤ 100)				
麻疹ウイルス (HAI)	1-6	(1)	18~ 76	14~16	32~54	26~ 82	32~44	55~86	(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			41~ 86	57~73	80~ 97	57~ 93	81~90	95~100	74~ 97	91~ 99	100		
ムンプスウイルス (HAI)	1-6	(1)	33~ ?	50~ ?	?	50~ ?	(?)	(?)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			50~ ?	(?)	(?)	(≤ 100)			(≤ 100)			(≤ 100)				
水痘ウイルス (CF)	1-6	(1)	90~100	85~86	81~83	90~100	94~95	87~94	1-4病日では(-)又は(2)			同 左			(-)又は(2)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			100	97~99	96~100	100	97~99	99~100	100	97~100	100		
インフルエンザウイルス (CF)	A 型	1-6	(1)	33			15			3			(-)又は(2)			(-)又は(2)			
		≥7	(-)又は(2)	3			15			(≤ 100)			(≤ 100)			(≤ 100)			
	B 型	1-6	(1)	26.3			16.7			(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)			
		≥7	(-)又は(2)	2.1			6.3			(≤ 100)			(≤ 100)			(≤ 100)			
風疹ウイルス (HAI)	1-2	(1)	6			2			(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	3-4	(1)	13			9			3			(-)又は(2)			(-)又は(2)				
	5-6	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(?)			(?)			(?)			(?)				
	≥7	(-)又は(2)	(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)			87~100	59~92	71~ 97	87~100	83~ 95	91~ 97		

註) (1): 病原判定不能 (ペア血清化必要) (2): 要採血病日再確認又は必要があれば再検査
 (-): 病原ではない (±): 病原の疑いがある (≤ 100): 病原確実 (?): 判定保留

表4. 被検患者単一血清の抗体価による血清学的病原推定確率 (2)

型別		抗体価区分 年齢区分(才) 病日区分		被検患者血清抗体価別病原推定確率 (%)									
				< × 8			× 8			× 16			
				≤ 6	7 - 12	≥ 13	≤ 6	7 - 12	≥ 13	≤ 6	7 - 12	≥ 13	
パ ウ イ ン フ ル エ ン ザ ス (HAI)	1	1 - 6	(1)			69~95	39~72	25~29	(-)又は(2)				
		≥ 7	未測定			未測定			83~98	58~93	50~58		
	2	1 - 6	(1)			76~100	46~66	46~55	(?) ((-)又は(2))				
		≥ 7	(-)又は(2)			(-)又は(2)			83~100	73~90	71~85		
	3	1 - 6	(1)			4~44	3~4	0~4	7~46	3~4	4~5		
		≥ 7	(-)又は(2)			(-)又は(2)			(?) ((-)又は(2))				
		× 32			× 64			× 128			≥ × 256		
		≤ 6	7 - 12	≥ 13	≤ 6	7 - 12	≥ 13	≤ 6	7 - 12	≥ 13	≤ 6	7 - 12	≥ 13
		(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)			(-)又は(2)		
		93~100	85~100	95~100	97~100	(≤ 100)	(≤ 100)	100	100	100	100	100	100
		(?) ((-)又は(2))			(?) ((-)又は(2))			(?) ((-)又は(2))			(?) ((-)又は(2))		
		93~100	86~100	90~92	(≤ 100)	96~100	(≤ 100)	100	100	100	100	100	100
		11~56	12~21	21~30	36~71	39~62	65~67	50~81	73~90	91~100	(?) ((-)又は(2))		
		(?) ((-)又は(2))									75~63	85~100	96~100

註 (1), (2)(-)(<100)の記号については表3をみよ。

であるので、 $\geq \times 64$ の抗体価であっても(-)又は(2)とした。これに対して、 ≥ 7 病日の場合は、抗体価 $\times 8$ と $\times 16$ の確率は一般住民の抗体保有状況から表の如く推定し、 $\geq \times 32$ の抗体価のときは、異常抗体価及び幾何平均値から病原確実(≤ 100)とした。なお、データ不足のため確率化の困難なものは判定保留(?)とした。このようにして、アデノ、ロタ、麻疹、水痘の病原診断の確率推定を行った。

しかし、風疹、インフルエンザ、ムンプスについては、一般住民の抗体保有状況が未調査であったり、又はその調査が不十分と考えられた場合は、RS型の確率化とは違った、既報²⁾のインフルエンザ算定方式を併用又は基礎にしながら推定確率化を行なった。

例えば、風疹の場合、1-2病日における病原確定患者の抗体価範囲は $< \times 8 \sim \times 16$ であったが、そのうち、8倍を示す分布率は6%、また、16倍を示す分布率は2%であったので、これをそれぞれ病原推定確率とした。しかし、この病日で $\geq \times 32$ の抗体価を示すことはないから、 $\geq \times 32$ のときは(-)又は(2)とした。3-4病日でも同様に行なった。5-6病日では、その抗体価の範囲が $\times 16 \sim \times 256$ であるので、検査の結果抗体価が $\times 8$ のときは(-)又は(2)とした。しかし、抗体価 $\geq \times 16$ についてはデ

ータ不足のため、今回は判定保留(?)とした。又、 ≥ 7 病日の場合、その抗体価の範囲が $\times 64 \sim \times 512$ であるので、抗体価が32倍以下のときは(-)又は(2)とし、抗体価 $\geq \times 64$ のときは、一応、累積抗体価陽性率から確率を推計した。

IV 考 察

ウィルス感染症の病原診断には、言うまでもなく、(1)ウィルス分離検査と(2)血清学的検査の2つの方法があるが、それぞれに長短がある。例えば、前者では、一般的にウィルスが分離されれば、病原診断の目安が容易に早くつくが、分離されなければ診断が全くつかないし、また、この検査に要する労力と経済的負担も大きい。一方、後者はペア血清が入手でき、しかも、検査対象病原がしぼられれば診断しやすいが、然らざる場合は容易ではない。従って、単一血清しか入手できない場合は、病原診断が大変むずかしくなってくる。しかし、ウィルス分離が陰性で、しかも、臨床的に病原がしぼり切れない場合は、診断の可能性が残されている以上、このような単一血清でも検査する必要がある。本報は、このような単一血清で得られた抗体価をどのように診断に結びつ

けていくかということを目的として、既報²⁾以来進められてきたのである。今回は既報²⁾の改良に焦点をあてて進められたが、その改良点の主なものは風疹やインフルエンザなどである。まず、風疹の抗体価上昇推移については、理論的にはわかってはいるが^{3)・4)}、実際の統計レベルの数値が理論の数値と類似した結果が得られたことにより、風疹の推定確率表は高い信頼性を示すと考えられる。第2点は、インフルエンザA、Bの抗体価上昇推移についてであるが、既報²⁾においては、AとBの確率に多少の相違が認められたが、今回の調査では類似した抗体価上昇推移が示され、抗体価レベルにおいては大差のないことが示唆された。

しかしながら、今回もなおデータ不足のため、同一手法による病原診断の確率推計の困難なものが少なくなかったため、今後もデータの集積と方法の改良に努め、信頼性の高い確率化を検討していきたい。

V 結 論

1979年から1982年にかけて病原の確定した患者血清の

病日別抗体価、一般住民の年齢別抗体保有分布などを推計基礎にして、単一血清による病原推定のための確定診断法について検討し、若干の改良を行なうことができた。しかし、データ不足のため、今後なお、改良する必要性が認められた。

文 献

- 1) 森田盛大たち：秋田県における1976～1977年度の感染症定点観測成績について、臨床とウィルス，6，214-232 (1978)
- 2) 森田盛大たち：単一患者血清による感染症の血清学的病原診断に関する研究（第1報），秋田県衛生科学研究所報，23，83-90
- 3) 森田盛大たち：1976年度の秋田県内における風疹の流行について，秋田県衛生科学研究所報，21，65-70 (1977)
- 4) 桜井悠郎たち：風疹ウィルス感染ザルにおける血清学的検討，三重県衛生研究所報，24，13-15