

主 論 文

Diagnostic Accuracy of Recombinant Immunoglobulin-like Protein A-Based IgM  
ELISA for the Early Diagnosis of Leptospirosis in the Philippines

フィリピンのレプトスピラ症早期診断におけるレプトスピラ組み換えタンパク LigA  
抗原を用いた IgM ELISA の診断精度について

北庄司絵美、小泉信夫、Talitha Lea V. Lacuesta、薄田大輔、Maricel  
R. Ribo、Edith S. Tria、Winston S. Go、神白麻衣子、Christopher M. Parry、Efren  
M. Dimaano、Jose B. Villarama、大西真、鈴木基、有吉紅也

(PLOS Neglected Tropical Disease, 2015 Jun 25;9(6))

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：有吉 紅也教授)

緒 言

レプトスピラ症はネズミなどの哺乳類によって媒介されるスピロヘータ感染症で、発展途上国において公衆衛生上重要である。標準の確定診断法は、培養法と顕微鏡下凝集試験 (MAT) だが、感度が低く、高度な検査設備を要するため、途上国の蔓延地域では実用的でない。一方、近年普及してきた全細胞蛋白抗原 (Patoc) を用いた抗体検査法は、他の病原体との交差反応を認め、感度・特異度は不十分である。そのため、途上国の臨床現場で簡便に用いることができる、精度の高い検査法の確立が望まれている。LigA 蛋白は病原性レプトスピラの外膜を構成するリポ蛋白の一つである。近年、この LigA 蛋白を特異的抗原とする IgM ELISA 法が開発された。そこで本研究は、レプトスピラ症蔓延地であるフィリピンにおいて、新規に開発した IgM ELISA 法の診断精度について検証を行った。

対象と方法

2011 年 11 月より 2013 年 9 月までに、フィリピン マニラの国立感染症病院において臨床的にレプトスピラ症を疑われた入院患者を前向きに登録し、入院時および退院時に血清と尿を採取した。また健常人対照として献血検体 100 例より血清を入手した。患者検体を対象に、MAT・培養法に加えて LAMP 法を用いてレプトスピラ症の確定診断を行い、LigA-IgM ELISA 法と、Patoc 抗原を用いた Patoc-IgM ELISA 法の診断精度を、受信者動作特性曲線 (ROC) を分析し、ROC 下面積 (AUC) を計算することにより評価した。ELISA 陽性のカットオフ値は、健常人対照の平均値プラス標準偏差の 3 倍とした。

また、LigA-IgM ELISA と LAMP 法によってレプトスピラ症を再定義した場合の臨床的特性を比較した。

## 結 果

対象期間内に、349 人が登録され、304 人より臨床検体が採取された。304 人中 167 人が MAT・培養法・LAMP 法によりレプトスピラ症の確定診断に至った。入院時の検体を用いた血清診断では、LigA-IgM ELISA 法が Patoc-IgM ELISA 法より、感度、AUC とともに優れた精度を示した（感度それぞれ 69.5% と 54.3%,  $p < 0.01$ ; AUC 0.90、0.82、 $p < 0.01$ ）。一方、退院時の血清では有意な差は認めなかった。また感度はレプトスピラの血清型によって異なることが判明した。発症日からの期間と感度を比較したところ、4 日以内では、血清の LAMP 法が最も高感度であったが、5 日以降では LigA-IgM ELISA 法の感度が上回った。標準の確定診断法である MAT が陰性の症例 53 人において、LigA-IgM ELISA 法が陽性であった。LigA-IgM ELISA 法と LAMP 法によってレプトスピラ症を再定義した患者群は、標準法と LAMP 法によって定義された患者群よりも、黄疸・下腿把握痛・好中球増加・腎機能低下とより強い相関が認められた。

## 考 察

LigA-IgM ELISA 法は、特に感染早期において、MAT 法や Patoc-IgM ELISA 法と比較して診断精度が優れていることが実証された。また、LigA-IgM ELISA 法と LAMP 法によって診断された患者群は、従来法で診断された患者群よりも、レプトスピラ症の臨床的特性をより強く反映していることが判明した。以上のことから、LigA-IgM ELISA 法は、発展途上国の臨床現場でより有用であると考えられる。