

## 話題の感染症

## 現代の梅毒

## Update on Syphilis

やなぎ さわ なお き あじ さわ あつし  
柳 澤 如 樹 : 味 澤 篤  
Naoki YANAGISAWA Atsushi AJISAWA

## 要 旨

梅毒は *Treponema pallidum* の感染による慢性の全身性の感染症である。本疾患は代表的な性行為感染症で、さまざまな臨床症状を呈した後に、症状を伴わない潜伏梅毒に移行する。無治療で約 1/3 の梅毒患者が晩期梅毒に移行するが、ペニシリンの開発により、現在このような患者を診察することは極めて少なくなった。梅毒の罹患率も著明に減少したが、近年 HIV 感染症の出現により、梅毒は改めて注目されている。両疾患共に性行為で感染するため、梅毒患者では常に HIV 感染症の合併を考える必要がある。事実、合併感染例も多く報告されており、非合併感染例と比較して、臨床的に重篤な症状や非典型的な経過をたどる症例が多数報告されている。梅毒は HIV 感染症を拡大させる可能性があるため、早期に診断し、治療につなげることが重要である。近年では、薬剤耐性、特にマクロライド耐性の梅毒も報告されており、今後も注意すべき疾患である。

## はじめに

その昔、「He who knows syphilis knows medicine」という、英語の格言が存在した。ペニシリンの出現により、その状況は一変したが、梅毒は現在でもなお重要な性行為感染症である。本稿では、梅毒の臨床的特徴を、HIV 感染症と合併した場合も含めて述べると共に、梅毒治療の現状と問題点を指摘する。

## I. 疫 学

歴史をさかのぼると、梅毒は少なくとも 500 年以

上前に報告され<sup>1)</sup>、かの有名なナポレオンやベートーベンも罹患していたと言われている。1940 年代にペニシリンが開発されたことにより、梅毒の発生率は急激に減少した。その後は、1980 年代に一時増加が見られたものの、1990 年代以降は再び減少傾向にあった。しかし 2001 年から現在にかけて、梅毒は再び増加傾向に転じている<sup>2)</sup>。世界保健機関 (WHO) は、北米で 10 万人、西ヨーロッパで 14 万人、東ヨーロッパと中央アジアで 10 万人、北アフリカと中東で 37 万人、ラテンアメリカ、カリブ諸島、サハラ砂漠以南のアフリカ、東南アジアでそれぞれ 300 ~ 400 万人の新規の梅毒患者の発生を報告している<sup>3)</sup>。世界的にみても、梅毒は依然として重要な感染症であることがわかる。

## II. 病原体

梅毒はスピロヘータ属の一つである *Treponema pallidum* による感染症である。菌体の長さは 10 ~ 13 $\mu\text{m}$  であるが、幅はわずか 0.15 $\mu\text{m}$  と極めて薄い。その薄さゆえ、検出には暗視野顕微鏡を用いる必要がある。湿潤な病巣の漿液をスライドガラスに採取し暗視野顕微鏡を用いると、運動するコークスクリュー型の菌体が見られる。*Treponema pallidum* は *in vitro* での培養は不可能であり、ウサギのような生体培地が必要であることも重要な特徴の一つである。

## III. 感染経路

梅毒の大部分は、性行為によりヒトからヒトに感染する。感染力は硬性下疳や扁平コンジローマのような活動性病変が認められる時期で高く、時間と共

に低下する。性行為以外では、経胎盤的に感染することがあり、胎児に先天梅毒を起こす。まれではあるが、初期の播種性梅毒患者からの輸血や針刺し事故などでも感染することがある<sup>4)</sup>。

**IV. 自然経過 (図1)**

梅毒は一般的に第1期梅毒 (primary syphilis)、第2期梅毒 (secondary syphilis)、潜伏梅毒 (latent syphilis)、晩期梅毒 (tertiary syphilis) の順に進行する。潜伏梅毒は早期潜伏梅毒 (early latent syphilis) と後期潜伏梅毒 (late latent syphilis) に分類され、前者は感染後1年以内、後者は1年以上の時期を指す。しかし第1期梅毒と第2期梅毒の臨床症状が同時期に見られたり、潜伏梅毒から第2期梅毒に逆戻りすることもあり<sup>5)</sup>、必ずしもこのような順序で進行しない。神経梅毒は以前、晩期梅毒の症状と考えられていたが、現在 *Treponema pallidum* は感染直後から中枢神経に浸潤することが知られており、早期から症状を呈することがある。臨床的には髄膜や脳神経に主に病変をきたす早期神経梅毒

(early neurosyphilis) と脳や脊髄に主に病変をきたす後期神経梅毒 (late neurosyphilis) に分類できる。

**V. 臨床症状**

・第1期梅毒 (primary syphilis)

第1期梅毒では、*Treponema pallidum* が進入した局所に、約3週間 (10～90日) の潜伏期を経て、初期硬結と呼ばれる丘疹が生じる。初期硬結は通常0.5～2cmまで増大し、その後速やかに硬性下疳と呼ばれる潰瘍を形成する。硬性下疳の周囲は隆起し、辺縁は明瞭である。病変は無痛性もしくは軽度の疼痛を呈するに留まり、更に無治療でも数週間で軽快してしまうため、硬性下疳が自覚されない場合がある。特に女性や男性同性愛者では、その発症部位として膣や肛門が多く、硬性下疳が見過される確率は高い。第1期梅毒では、硬性下疳の他に、無痛性横痃と呼ばれる所属リンパ節の腫大を併発することが多い。

・第2期梅毒 (secondary syphilis)

硬性下疳の出現から4～10週を経て、第2期梅毒

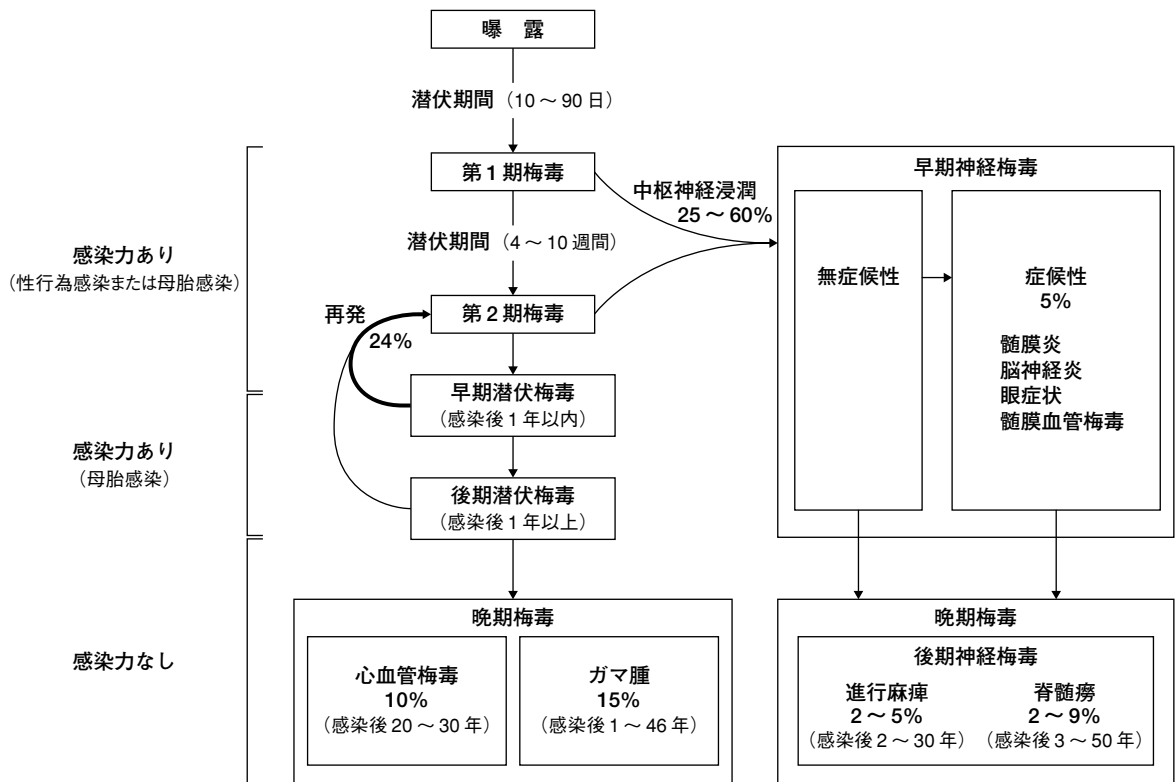


図1 梅毒の自然経過  
文献5)より(著者一部改変)

毒の症状が出現する。第2期梅毒は、皮膚症状が特徴的であり、70%の患者に認められる<sup>6,7)</sup>。皮疹は体のあらゆる場所に出現する可能性があるが、50～80%の症例で手掌・足裏にも認められ、この点が梅毒において特徴的とされる<sup>7,8)</sup> (写真1)。皮疹は、丘疹や膿疱など様々な形態を取りうるが、水疱形成は極めて稀である。他の皮膚症状として、扁平コンジローマ、梅毒性粘膜疹、梅毒性脱毛などがあげられる。扁平コンジローマは第2期梅毒患者の10%に認められ、肛門、陰囊、陰唇などの湿潤環境に主に出現し、感染性が極めて高いことが特徴である。梅毒性粘膜疹は、10～15%程度の患者に認められ、主として口腔内に出現する。

第2期梅毒では、皮膚症状以外にさまざまな症状を呈する。泌尿器系では糸球体腎炎やネフローゼ症候群、中枢神経系では頭痛、髄膜炎、脳神経障害、虹彩炎、ぶどう膜炎、筋骨格系では関節炎、骨炎、骨膜炎などの症状を呈することがある<sup>4)</sup>。発熱、全身倦怠感、全身性リンパ節腫大、関節痛、体重減少といった全身症状が出現することもある。第2期梅毒の症状も、第1期梅毒と同様、無治療で数週間から数カ月で自然消退する。梅毒は上記のような多彩な臨床症状を呈することから、“the great imitator”や“the great imposter”との呼び名がつけられた。しかしその反面、全く臨床症状を呈さずに、潜伏梅毒に移行する例があることも念頭におく必要がある。

#### ・潜伏梅毒 (latent syphilis)

潜伏梅毒とは、血清梅毒反応が陽性で、顕性の症状が認められず、かつ中枢神経浸潤がない状態を指す。この時期、献血や検診を契機に、偶然梅毒が発見されることが多い。上述したように、潜伏梅毒は感染成立後1年以内の早期潜伏梅毒と、1年以上を



写真1 手掌の梅毒疹

後期潜伏梅毒に分けられる。潜伏梅毒の25%は、第2期梅毒に再度移行することがあるが、その90%が早期潜伏梅毒の時期に起こる<sup>4)</sup>。再燃時に起こる症状としては、皮膚粘膜症状が最も多い。

梅毒の感染力は時間経過と共に衰え、感染成立後4年以降は性行為による感染はないといわれている。しかし後期潜伏梅毒の時期では、母胎から胎児に感染し先天梅毒を発症する可能性はあるため、注意が必要である。潜伏梅毒の患者は無治療でも、その70%は晩期梅毒には移行しないことが知られているが、自然治癒は疑問視されている<sup>9)</sup>。残りの30%の患者は晩期梅毒に移行する。

#### ・晩期梅毒 (tertiary syphilis)

晩期梅毒の症状には、ゴム腫、心血管梅毒、神経梅毒があげられる。しかし、梅毒の罹患率そのものの減少に加え、栄養状態の改善や抗生物質がさまざまな感染症に頻用されるようになった現在、このような患者を診察することは極めてまれである。

ゴム腫とは、非特異的な肉芽腫様病変であり、皮膚、粘膜、骨に多く見られるが、あらゆる臓器に生じる可能性がある。ゴム腫は局所の破壊を伴うため、臨床的に重要である。上気道病変は、軟口蓋や鼻中隔の破壊をきたす可能性がある。骨病変は、骨折や関節破壊の原因となる。皮膚病変は、表在性の小さな結節から、深い潰瘍形成を伴うものまでさまざまである。またゴム腫の形態は結核、サルコイドーシス、深在性真菌感染によるものと類似している。病変部の生検を試行しても、菌体を認めることは極めてまれであるため、その鑑別は困難である。

心血管梅毒とは、主に大動脈を栄養する血管の炎症により、血管中膜の壊死および弾性線維の破壊を特徴とする。このため、進行性の大動脈拡張による嚢状動脈瘤の形成や、上行大動脈が侵された結果、大動脈弁逆流症や冠動脈狭窄を併発することもある。

神経梅毒はこれまで晩期梅毒の症状と考えられていたが、*Treponema pallidum* は感染早期から中枢神経系に浸潤する。無治療の早期梅毒患者の約25%で、菌体が検出されたとの報告がある<sup>10,11)</sup>。しかし通常の細菌感染とは異なり、菌体が中枢神経に浸潤したとしても、炎症反応を起こさずに排除される、明らかな臨床症状を呈さない場合も多い。

早期神経梅毒は主に脳脊髄液、脳血管や髄膜に病変を形成し、感染後数週間から数年で発症する。第



1期梅毒と第2期梅毒の症状と共に出現することもあり、その大多数は無症候性である。症候性の場合、髄膜炎や脳梗塞、眼症状や脳神経症状が見られる。後期神経梅毒では主に脳実質や脊髄に病変をきたし、進行麻痺や脊髄癆の原因となる。

## VI. 診 断

*Treponema pallidum* は *in vitro* での培養が不可能のため、診断には直接菌体を検出する方法と、梅毒血清反応を用いる方法が一般的である。梅毒の診断にPCR法を利用した方法などの報告もあるが<sup>12,13)</sup>、現時点では一般に使用できる段階にない。また、神経梅毒の診断のためには、脳脊髄液検査が必須である。

### 1. *Treponema pallidum* の検出

菌体を検出するためには、硬性下疳、扁平コンジローマや粘膜疹など、菌体が多く存在する活動性病変部位の浸潤液をスライドガラスに採取し、暗視野顕微鏡を用いる方法か、より簡便にパーカーインク染色後に光学顕微鏡を用いる方法がある。しかしいずれの方法においてもその正確性は、検査技師の技術や病変部位の菌体数に依存しており、また病変部位には梅毒以外のトレポネーマが存在している可能性があるために、評価は難しい<sup>14)</sup>。また暗視野顕微鏡を用いる方法はその難しさゆえ、病変が梅毒性のものではないと証明するために、陰性を3回確認する必要がある<sup>4)</sup>。

### 2. 梅毒血清反応検査

梅毒の多くが血清学的検査にて診断される。血清反応検査は大きく非トレポネーマ検査と特異的トレポネーマ検査に分けられる。それぞれ長所と短所があり、通常はこの2つの方法を組み合わせて診断する。〈非トレポネーマ検査〉

この検査では、RPR (rapid plasma reaction) 法とVDRL (venereal disease research laboratory) 法が頻用されており、双方ともカルジオリピン-コレステロール-レシチン抗原に対する抗体価を測定するものである。抗体価は、梅毒感染後2～4週間後に陽性となり、通常第2期梅毒から早期潜伏梅毒にかけて最も高くなる。その後抗体価は低下し、少なく

とも25%の患者で陰性化する<sup>4)</sup>。

RPRやVDRLの抗体価は、疾患の活動性と相関することが多いが、偽陰性や偽陽性を示す場合があり、解釈には注意が必要である。偽陰性を示す最も多い原因としては、梅毒感染初期での抗体検査である。この時期はまだ抗体が産生されていないため、診断には2～3週間後に再度検査を試行するか、直接*Treponema pallidum*を検出する必要がある。次に多い原因としては、前地帯現象 (prozone phenomenon) を示す時である。この現象は、RPRやVDRLの抗体価が著明に高値である場合で見られる。約2%の症例に認められ、第2期梅毒患者と妊婦に多いと報告されている<sup>15)</sup>。膠原病、慢性肝疾患、結核やHIV感染患者においては、抗体価が偽陽性となることがある<sup>16)</sup>。この現象は生物学的偽陽性 (Biological false positive : BFP) と呼ばれるが、妊婦や高齢者などでも認められることがある。BFPで抗体価が1:8を超えることはまれである。また一般的には梅毒治療を開始すると抗体価は低下し、第1期梅毒、第2期梅毒、晩期梅毒でそれぞれ1年後、2年後、5年後に陰性化すると報告されている<sup>4)</sup>。しかし十分な治療を試行しても、抗体価が陰性にならない場合があり、これを serofast reaction と呼ぶ。857名の梅毒患者を治療した報告では、第1期梅毒と第2期梅毒の28%と44%の患者で、抗体価が36カ月後でも陽性であった<sup>17)</sup>。

#### 〈特異的トレポネーマ検査〉

この検査では、TPHA (*Treponema pallidum* haemagglutination assay) 法やFTA-ABS (Fluorescent treponemal antibody absorption test) 法が代表的であるが、双方とも *Treponema pallidum* の菌体成分に対する抗体レベルを測定するものである。抗体価は通常、RPRやVDRLが陽性になってから2～3週間後に遅れて陽性となる。この検査法は、非常に疾患特異性が高く、抗体陽性は患者が過去に梅毒に曝露されたということを意味する。しかし、RPRやVDRLのように疾患活動度と相関しないため、治療効果判定に使用できない。

特異的トレポネーマ検査の陽性反応は、これまでの治療歴や疾患の活動性にかかわらず、生涯持続するのが通常である。しかし、第1期梅毒の患者の15～25%が、治療開始後2～3年で陰性化したとの報告がある<sup>17)</sup>。また頻度は低いですが、特にFTA-ABS

法において、ライム病やSLE患者において偽陽性も報告されている<sup>16)</sup>。妊婦における陽性反応は、以前に治療が適切に行われ、かつその後の抗体価の低下が確認されていない限り、感染しているものとして考えるべきである<sup>18)</sup>。

### 3. 脳脊髄液検査

神経梅毒の診断には、脳脊髄液 (cerebral spinal fluid ; CSF) 検査が必須である。潜伏梅毒患者において、①神経症状や眼症状を有する患者、②活動性のある晩期梅毒 (大動脈炎、ガマ腫) の所見、③治療の失敗、④HIV感染患者の後期潜伏梅毒、もしくは罹患期間不明の梅毒患者で、CSF検査は推奨されている<sup>18)</sup>。梅毒は感染早期から中枢神経浸潤することが知られているが、第1期や第2期梅毒の患者では、神経症状や眼症状がない限り、通常は行われない。

CSFでは、主に細胞数、タンパクとCSF-VDRLの値に注目する。非HIV感染者であれば、細胞数 $5/\text{mm}^3$ 以上、タンパク $45\text{mg}/\text{dl}$ 以上は、神経梅毒の所見と矛盾しない<sup>19)</sup>。CSF-VDRLは疾患特異性が高く、陽性であれば臨床的に神経梅毒と診断が可能である。しかし感度は30～70%と低く、CSF-VDRLが陰性であっても、疾患の除外とはならない。専門家の中には、CSF FTA-ABSの測定を推奨するものもある<sup>20)</sup>。この検査はCSF-VDRLと異なり、特異度は低い (偽陽性の確率が高くなる) が、反対に感度が非常に高いとされている。従って、CSF FTA-ABS陰性例では、神経梅毒を除外できる可能性が高い。

## 治療

梅毒の治療は、その臨床病期により異なる。米国から発表されている梅毒治療に関するガイドラインを表1に示す<sup>18)</sup>。残念ながら、本邦では梅毒の推奨治療薬であるベンザチンペニシリンがないため、このガイドラインに沿った治療は不可能である。日本の性感染症学会のガイドライン<sup>21)</sup>では、「経口合成ペニシリン剤を1日 $500\text{mg} \times 3$ の内服、ペニシリンアレルギーの場合は塩酸ミノサイクリン1日 $100\text{mg} \times 2$ の内服」と記載されている。投与期間に関しては、「第1期は2～4週間、第2期は4～8週間、第3期以降は8～12週間」と記載されており、長期間の投与が必要である。ベンザチンペニシリンによる治療は、早期であれば1回で終了することを考えると、本邦で使用できないのが残念である。ペニシリンアレルギーの場合は、ドキシサイクリンの使用が推奨されている。神経梅毒では、ベンジルペニシリンカリウム1日200万～400万単位を1日6回点滴静注で10～14日間治療する。妊娠期では、梅毒の臨床病期に応じたペニシリンによる治療が推奨されており、ペニシリンアレルギーの場合は、脱感作を行い使用する。

CDCのガイドラインでは、治療薬としてセフトリアキソンやアジスロマイシンについても述べられている。第1期、第2期梅毒であれば、セフトリアキソン $1\text{g}$ 筋注または静注で8～10日の治療が有効であるとする専門家や、アジスロマイシン1日 $2\text{g}$ 内服の有効性を示す報告がある<sup>22, 23)</sup>。神経梅毒であれ

表1 梅毒の治療

第1期梅毒 第2期梅毒 早期潜伏梅毒	推奨：ベンザチンペニシリン 240万単位 筋注 1回 ペニシリンアレルギーの場合：ドキシサイクリン 100mg 内服 1日2回、14日間
後期潜伏梅毒 罹患期間不明の梅毒 晩期梅毒	推奨：ベンザチンペニシリン 240万単位 筋注 週1回、3週間 ペニシリンアレルギーの場合：ドキシサイクリン 100mg 内服 1日2回、28日間
神経梅毒	推奨：水溶性ペニシリン 1800 - 2400万単位/日 (300 - 400万単位 4時間毎もしくは持続点滴)、10 - 14日間 代替：プロカインペニシリン 240万単位筋注 1日1回 + プロベネシド 500mg 内服 1日4回、10 - 14日間
妊娠期の梅毒	推奨：各時期に応じたペニシリンによる治療 ペニシリンアレルギーの場合：ペニシリン脱感作して使用

文献18)より(著者一部改変)

ばセフトリアキソン 2g 筋注または静注で 10～14 日の治療を推奨する専門家もいる。しかしセフトリアキソンはペニシリンと交差アレルギーが存在する可能性があり、その使用には注意が必要である。

これらの薬剤は、いずれも推奨薬であるペニシリンが用いられない場合に考慮する薬剤である。また、妊婦の場合は胎児に対する影響やその効果が実証されていないため、ドキシサイクリン、アジスロマイシン、セフトリアキソンは用いない。さらに近年では、アジスロマイシン耐性の梅毒の報告も散見され<sup>24)</sup>、今後も新たな薬剤耐性菌の出現する可能性があることは念頭に置く必要がある。

梅毒に対する抗菌薬治療を開始すると、発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛が出現することがある。これは Jarisch-Herxheimer 反応と呼ばれるもので、どの段階の梅毒でも起こりうるが、第 2 期梅毒の時期に治療を開始すると 70～90% の確率で起こると報告されている。抗菌薬治療を開始してから、通常 24 時間以内に発症することが多く、対症療法で多くの場合軽快する。

## Ⅶ. 梅毒と HIV 感染症

HIV 感染症と梅毒は共に性行為で感染する疾患である。それゆえ、両疾患が合併することは多い。2004 年に新規に発症した梅毒患者の 60% は男性同性愛者であり、HIV 感染症との合併感染が多く報告されている<sup>25)</sup>。HIV 感染症と合併した梅毒は、非合併例と比較して、臨床症状や梅毒血清反応が非典型的である例が多く報告されている。



写真2 重篤な梅毒疹（左鼻翼欠損）

### 〈臨床症状〉

第 1 期梅毒の特徴である硬性下疳は、単発であることが一般的であるが、多発例も少なくとも 25% で認められ、HIV 感染患者において多く報告されている<sup>26)</sup>。その発症部位も、男性同性愛者における性行為の多様性から口腔内など、陰部以外の部位に発症することも念頭に置く必要がある。また、HIV 感染症合併例では第 1 期梅毒の症状が無症状であることが多く、第 2 期梅毒の症状で診断される場合が多い。

第 2 期梅毒では皮疹が特徴であるが、時に組織破壊を伴うような重篤な梅毒疹を呈することがある。当院においても、鼻翼の組織破壊を伴った症例や、大きな潰瘍を形成した症例を経験している（写真 2, 3）また心血管梅毒やガマ腫など罹患してから長期間必要とする晩期梅毒においても、急速に進行する例が報告されている<sup>27) 28)</sup>。

神経梅毒の診断は、HIV 感染症を合併例では 23.5% であったのに対し、非合併例では 10% と報告され、その頻度が高くなると報告されている<sup>29), 30)</sup>。また HIV 感染症は神経梅毒の臨床経過を加速させ、神経合併症を増加させる可能性がある<sup>31), 32)</sup>。HIV 感染症合併例では、診断のための脳脊髄液検査の解釈も困難である。何故なら、HIV 感染症に罹患していることで、髄液中の細胞数が上昇するからである。通常であれば、細胞数が  $5/\text{mm}^3$  以上は神経梅毒に合致する所見であるが、HIV 感染合併例ではその基準を  $20/\text{mm}^3$  以上にすべきだという専門家もいる<sup>33)</sup>。HIV 感染を合併した神経梅毒は、その非典型的な臨床経過を示すがゆえに、梅毒の臨床病期にかかわらず、脳脊髄液検査を試行するべきだという意見もある<sup>18)</sup>。最近では HIV 感染合併例では、 $\text{CD4} \leq 350/$



写真3 重篤な梅毒疹（左上腕潰瘍）



μlでかつ RPR  $\geq 1:32$  の患者では、神経梅毒のリスクが 18.9 倍高くなると報告されている<sup>33)</sup>。

#### 〈血清梅毒反応〉

HIV 感染症に合併した梅毒では、梅毒血清反応が非合併感染例と比較して、異なる点が多い。第 1 期、第 2 期梅毒の血清反応陰性例<sup>34, 35)</sup>、前地帯現象による RPR、VDRL の偽陰性例<sup>36, 37)</sup>、RPR、VDRL の偽陽性例<sup>38)</sup> が報告されている。また治療後に serofast reaction の確率が高くなることも報告されており<sup>39)</sup>、梅毒血清反応を解釈する上で、治療失敗なのか、梅毒の再感染なのか、その判断は難しくなる<sup>40)</sup>。このように HIV 感染症に合併した梅毒は、その症状や血清梅毒反応が非典型的な例を示すため、診断が難しい。しかし標準的な診断法以外に代わるものはなく、HIV 感染症が合併した場合、このように非典型的な症状を呈することがあることを、十分に理解する必要がある。梅毒患者はその潰瘍性病変により、HIV に感染する確率が高い可能性があり<sup>41)</sup>、早期発見・早期治療が HIV 感染拡大防止に重要である。

### おわりに

本稿では、梅毒の臨床症状、治療法および HIV 感染症に合併した場合の梅毒の特徴を述べてきた。梅毒は決して過去の疾患ではなく、現在でもその罹患率は上昇しており、重要な感染症である。感染の拡大を防ぐために、性行為感染症を一つ発見したら、他の疾患も合併している可能性を想起し、患者と共にそのパートナーも治療することが重要である。

### 文 献

- 1) Sparling, PF. Natural history of syphilis. In : Sexually Transmitted Diseases, Holmes, KK, Mardh, PA, Sparling, PF et al (Eds), McGraw-Hill, New York, NY 1990. p.213.
- 2) Primary and secondary syphilis-United States, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006 ; **55** : 269.
- 3) Hook, EW 3rd, Peeling, RW. Syphilis control-a continuing challenge. N Engl J Med 2004 ; **351** : 122.
- 4) Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2005 : 2768-2785.
- 5) Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis : resurgence of an old problem. JAMA. 2003 Sep 17 ; **290** (11) : 1510-1514.
- 6) Stokes J, Beerman H, Ingraham N. Modern Clinical Syphilology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa : WB Saunders. Co ; 1945
- 7) Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, Johnson R, Rolfs RT ; Syphilis and HIV Study Group. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender : results of the syphilis and HIV study. Sex Transm Dis. 2001 Mar ; **28** (3) : 158-165.
- 8) Hutchinson CM, Hook EW 3rd, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med. 1994 Jul 15 ; **121** (2) : 94-100.
- 9) Lukehart SA. Syphilis. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed.: McGraw-Hill, 2005 : 977-985
- 10) Lukehart, SA, Hook, EWIII, Baker-Zander, SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum* : implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1988 ; **109** : 855.
- 11) Rolfs, RT, Joesoef, MR, Hendershot, EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. N Engl J Med 1997 ; **337** : 307.
- 12) Zochling, N, Schluengen, EM, Soyer, HP, et al. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. Br J Dermatol 1997 ; **136** : 683.
- 13) Centurion-Lara, A, Castro, C, Shaffer, JM, et al. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol 1997 ; **35** : 1348.
- 14) Cummings MC, Lukehart SA, Marra C, Smith BL, Shaffer J, Demeo LR, Castro C, McCormack WM. Comparison of methods for the detection of *treponema pallidum* in lesions of early syphilis. Sex Transm Dis. 1996 Sep-Oct ; **23** (5) : 366-369.
- 15) Hicks C. Serologic testing for syphilis. UpToDate Ver 15. 2
- 16) Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med. 1992 Apr 16 ; **326** (16) : 1060-1069.
- 17) Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med. 1991 Jun 15 ; **114** (12) : 1005-1009.
- 18) Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2006 Aug 4 ; **55** (RR-11) : 1-94.
- 19) Marra C. Neurosyphilis. UpToDate Ver 15. 2
- 20) Marra CM, Critchlow CW, Hook EW 3rd, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. Arch Neurol. 1995 Jan ; **52** (1) : 68-72.
- 21) 日本性感染症学会編. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌第 17 巻 1 号サプリメント
- 22) Hook EW III, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early

- syphilis. *Sex Transm Dis* 2002 ; **29** : 486-490.
- 23) Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005 ; **353** : 1236-1244.
  - 24) Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004 ; **351** : 154-158.
  - 25) Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2004 Supplement : Syphilis Surveillance Report. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA. December 2005.
  - 26) French, P. Syphilis. *BMJ* 2007 ; **334** : 143.
  - 27) Horowitz, HW, Valsamis, MP, Wicher, V, et al. Brief report : cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 1488.
  - 28) Musher, DM, Hamill, RJ, Baughn, RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990 ; **113** : 872.
  - 29) Bordon J, Martínez-Vazquez C, Alvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, Sopena-Perez Arguelles B. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Oct ; **14** (10) : 864-869.
  - 30) Kinghorn GR. Syphilis. In : Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious diseases*, 2<sup>nd</sup> edn. Mosby, 2004, 807-816.
  - 31) Funnye AS, Akhtar AJ Syphilis and human immunodeficiency virus co-infection. *J Natl Med Assoc*. 2003 May ; (5) : 363-382.
  - 32) Flores JL. Syphilis. A tale of twisted treponemes. *West J Med*. 1995 Dec ; **163** (6) : 552-559.
  - 33) Marra, CM, Maxwell, CL, Smith, SL, et al. Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis : Association with Clinical and Laboratory Features. *J Infect Dis* 2004 ; **189** : 369.
  - 34) Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with Kaposi sarcoma. A diagnostic dilemma. *Ann Intern Med*. 1987 Oct ; **107** (4) : 492-495.
  - 35) Augenbraun M, Rolfs R, Johnson R, Joesoef R, Pope V. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. Syphilis and HIV Study Group. *Sex Transm Dis*. 1998 Nov ; **25** (10) : 549-552.
  - 36) Haslett P, Lavery M. The prozone phenomenon in syphilis associated with HIV infection. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 25 ; **154** (14) : 1643-1644.
  - 37) Jurado RL, Campbell J, Martin PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med*. 1993 Nov 8 ; **153** (21) : 2496-2498.
  - 38) Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW 3rd. Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992 Jun ; **165** (6) : 1124-1126.
  - 39) Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, LaRocco A Jr, Tonon E, Brodine SK, Bowler WA, Lavin BS, Hawkins RE, Oldfield EC 3rd. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population : evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med*. 1995 Jul ; **99** (1) : 55-63.
  - 40) Fiumara NJ Reinfection primary and secondary syphilis : the post treatment serologic response. *Sex Transm Dis*. 1977 Oct-Dec ; **4** (4) : 132-134.
  - 41) Arora PN, Sastry CV. HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis*. 1992 ; **13** (2) : 71-73.