

話題の感染症

細菌性疾患 梅毒 —現代の梅毒 2018—

Bacterial diseases Syphilis –Update on Syphilis, 2018–

ふく しま かず あき いま むら あき ふみ
 福 島 一 彰 : 今 村 顕 史
 Kazuaki FUKUSHIMA Akifumi IMAMURA

要 旨

梅毒は、*Treponema pallidum* (*T. pallidum*) の感染により生じる全身性の感染症である。性行為等による粘膜接触を介して、ヒトからヒトへと伝播する。感染症発生動向調査によると、本邦の梅毒報告数は、2011 年以降増加傾向となっており、2017 年には 5,000 人以上が報告されている^{1,2)}。従来、同性間性交渉を行う男性での伝播が主であったが、近年の特徴として、異性間性交渉を行う男性、女性における報告数が増加している。梅毒の診断は、病変部位から *T. pallidum* の菌体や遺伝子を検出するか、梅毒血清反応検査を用いる³⁾。梅毒の初期病変の多くは自然に改善し、感染状態が続いているにも関わらず、無症状で経過する点が、梅毒の診断と感染拡大の防止を難しくしている。欧米のガイドラインで推奨されている梅毒に対する標準治療は、ベンザチンペニシリン G (BPG) の筋注だが、本邦では未承認である。このため、アモキシシリン (AMPC) などの経口内服薬を中心とした治療レジメンを選択する必要がある⁴⁾。

I. 病原体の特徴

1. *T. pallidum* の細菌学的特徴

梅毒は、Spirochaete 属に含まれる *T. pallidum* の感染により生じる感染症である。*T. pallidum* は、直径 $0.2\mu\text{m}$ 、長さ $6\text{--}20\mu\text{m}$ のらせん菌で、通常の光学顕微鏡では直視下で確認することはできない。菌体を直接確認するためには、暗視野顕微鏡などの特殊

な装置を用いる必要がある。*T. pallidum* は、*in vitro* での培養は困難であり、哺乳類細胞を用いて共培養を行うことが必要である。構造上、外膜にリポポリサッカライドを持たず、血漿蛋白とムコポリサッカライドに覆われることで、宿主の免疫から逃れる機構を有している⁵⁾。

2. 梅毒の病態

T. pallidum は、性行為等により粘膜の接触を介してヒトからヒトへと感染する。これ以外には、感染者の血液の輸血や針刺し事故を介した感染も報告されている。また、梅毒に罹患した母体から胎盤を介して胎児に感染が生じる (先天梅毒)。梅毒の病態としては、*T. pallidum* の感染部位や血行性に菌体が播種した部位において、リンパ球、組織球、形質細胞が血管周囲へ浸潤し、血管内膜の浮腫や増殖が生じた結果、閉塞性動脈内膜炎を生じる。血管の閉塞により組織の壊死が生じることで、陰部の潰瘍、硬性下疳や臓器の肉芽腫性病変を形成する⁵⁾。

II. 国内、海外における疫学と流行の傾向

1. 海外における梅毒の動向

1937 年には、米国民の 10% が生涯に梅毒に罹患すると言われていたが、1940 年代のペニシリンの登場後より、感染者数は減少した。しかし、1997 年以降、同性間性交渉を行う男性 (MSM) の間で梅毒患者数が増加し、2000 年以降、米国、欧州諸国共に梅毒患者数は増加している⁶⁾。特に HIV 感染者における有病率は高く、リスクの高い性行動との関連が示唆されている⁷⁾。

2. 本邦における梅毒の動向

本邦においても、梅毒報告数は近年増加傾向である。2010年以前は、年間約500-900例の報告数であったが、2011年以降、男女ともに明らかな増加傾向に転じており、2017年には5,820例が報告された^{1,2)}。この数は、1970年代初頭と同程度の報告数である。近年の梅毒の流行の特徴としては、従来のMSM間による伝播のみならず、異性間性交渉を行う男性、女性の間での伝播が増加している点である⁸⁾。先天梅毒に関しても、2013年以降、報告数は増加傾向となっており、男女問わず梅毒への罹患に注意が必要な状況となっている。

Ⅲ. 臨床的特徴

1. 梅毒の自然経過

梅毒は、感染時期と臨床所見から、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)に分類される。潜伏梅毒は、感染後1年以内の場合を早期潜伏梅毒(early latent syphilis)、感染後1年以上の場合を後期潜伏梅毒(late latent syphilis)と分類する。さらに、第1期梅毒、第2期梅毒、早期潜伏梅毒を早期梅毒、後期潜伏梅毒と罹患期間不明の梅毒を後期梅毒と分類する。通常は、感染後上記の順に進行するが、第1期梅毒と第2期梅毒の臨床

所見を同時に認める場合や、晩期梅毒に含まれる神経梅毒の症状を早期から認める場合もある(図1)⁹⁾。

2. 第1期梅毒(primary syphilis)

第1期梅毒の臨床所見として、*T. pallidum*の感染から3週程度で感染部位に初期硬結、硬性下疳(写真1)を生じる。口腔内、陰部(陰茎、陰)、肛門周囲などに病変を生じるが、通常痛みはなく、無症候状態で経過することもまれではない。これらの症状は、治療介入なしに改善することが多いが、この時期の感染力が最も強く、梅毒の蔓延防止のためには、第1期梅毒の症状が出現した時点で治療を開始し、かつ、予防行動を教育することが重要と考えられる。陰部に病変を呈する場合、鼠径部のリンパ節腫脹をしばしば伴う。リンパ節腫脹は、典型的には両側性かつ無痛性である。口腔内病変を呈する場合



写真1 陰茎の硬性下疳

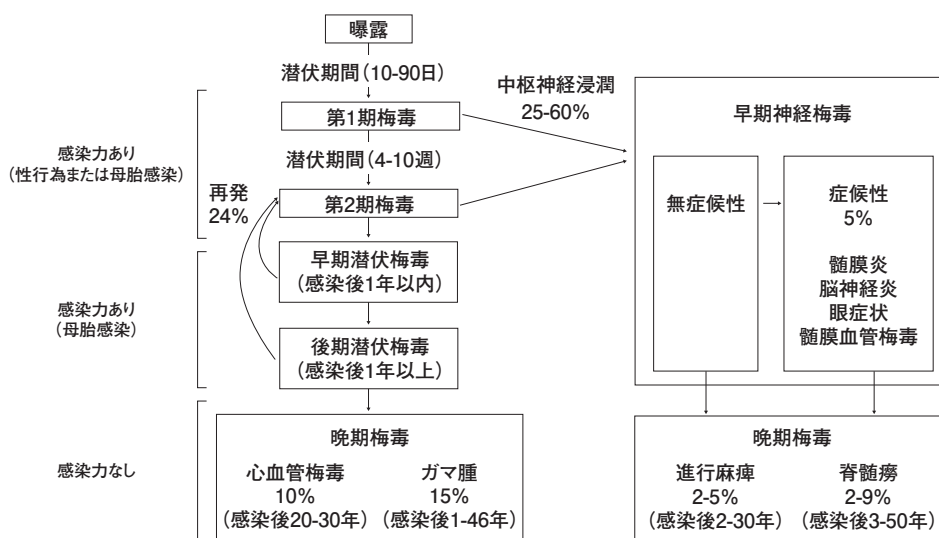


図1 梅毒の自然経過⁹⁾

は、頸部リンパ節腫脹をしばしば伴う。これらの病変は通常 3-6 週以内に自然に改善し、全く病変を残さないか、薄い瘢痕を残して治癒する。リンパ節腫脹に関しては、これより遷延する可能性がある^{5,9)}。

3. 第 2 期梅毒 (secondary syphilis)

第 1 期梅毒の症状出現後、4-10 週程度で発熱や皮疹といった第 2 期梅毒の症状が出現する。皮疹は第 2 期梅毒患者の 70% 程度で認められ、梅毒患者全体の 90% 以上で認められる頻度の高い所見である。皮疹は、典型的には、斑丘疹状紅斑を呈し、その特徴として 3-10mm 程度の小さな紅斑を呈する(写真 2)。色調は、ピンク、赤色、褐色など様々であるが、しばしば落屑、膿疱、潰瘍などを呈する。一方、水疱形成は稀である。皮疹は全身に生じるが、50-80% の症例で手掌や足底にも生じる。頭部の病変は、斑状に脱毛を呈する場合や、眉毛や顎髭が薄くなる場合もある。他の皮膚症状としては、粘膜疹や扁平コンジローマを伴うことが知られている。口腔内の粘

膜病変では、両側の軟口蓋に沿って弧状に広がる乳白色の粘膜斑 (butterfly appearance) を呈することもあり、梅毒に特徴的な所見である(写真 3)。扁平コンジローマは、肛門や外陰部など粘膜や皮膚が接触する部位に好発するダイズ大の扁平隆起性の腫瘍である。浸出液を伴うこともあり、感染性が極めて高いとされる。皮膚症状以外には、全身のリンパ節腫脹を呈するが、特に、上腕骨の滑車上リンパ節腫脹は梅毒を示唆する所見として知られている。その他、微熱、倦怠感、咽頭炎、食思不振、体重減少、関節痛、筋肉痛などの症状を呈することもある。梅毒症例の約 50% に肝機能障害が現れるが、ビリルビンは上昇せず、アルカリホスファターゼが高値であることが特徴である。消化管病変としては、特に胃に浸潤性または潰瘍性病変を呈することがあるため、しばしば悪性リンパ腫と鑑別を要することがある。肛門性交を行う男性では、稀ながら梅毒によって直腸病変を呈することが報告されている(写真 4)¹⁰⁾。眼に関しては、角膜から前房、硝子体、網膜、視神



写真 2 梅毒による典型的な紅斑



写真 3 梅毒による軟口蓋の粘膜斑

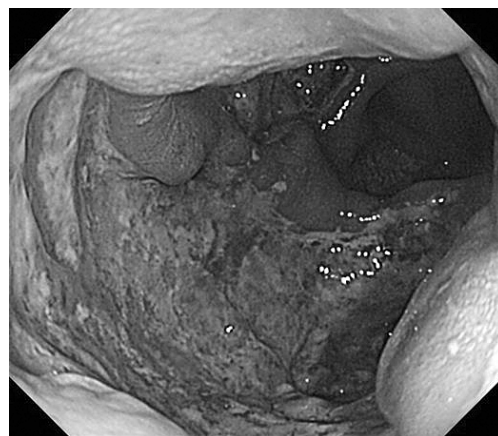


写真 4 梅毒による直腸病変

経などあらゆる部位に病変を呈する(写真5)¹¹⁾。眼梅毒では無症状のことも多いが、失明に至る危険性があるため、早期の診断と治療が重要である。眼梅毒を合併したHIV感染者では高率に神経梅毒を合併するため、この精査が望ましい¹¹⁾。内耳梅毒は、突然の進行性感音性難聴、めまい、耳鳴り、平衡障害などを契機に診断される。脛骨や胸骨、肋骨に骨膜炎を呈することも知られているが、骨破壊は滅多に起きないことが特徴である^{5,9)}。

4. 潜伏梅毒 (latent syphilis)

後述する梅毒血清反応検査が陽性で、かつ、臨床症状を認めないものを潜伏梅毒という⁵⁾。第1期梅毒や第2期梅毒の時点で適切な治療が行われなかった場合、約3分の2の患者で潜伏梅毒へ移行する。潜伏梅毒の約25%の症例で4年以内に第2期梅毒の症状が再燃する(多くは1年以内)。潜伏梅毒に至った患者の約3分の1が、晩期梅毒へ移行する⁹⁾。

5. 晩期梅毒 (tertiary syphilis)

晩期梅毒は、梅毒に対する適切な治療が行われなかった場合、感染から5～30年をかけて緩徐に進行し、臓器の破壊性病変を呈したものを指す。晩期梅毒は、神経梅毒(neurosyphilis)、心血管梅毒(cardiovascular syphilis)、ゴム腫梅毒(Gummatous syphilis)へ分類される。

神経梅毒は、さらに早期神経梅毒と後期神経梅毒に分類される。早期神経梅毒では、初期感染から数

週から数年以内に生じ、髄液、頭蓋内血管、髄膜へ病変を形成する。第1期梅毒や第2期梅毒と合併することもあるが、多くは無症状であり、症状を呈する場合は、髄膜炎症状、脳神経や眼病変、髄膜血管病変、脳卒中を合併する場合もある。後期神経梅毒は、髄膜に加えて脳や脊髄にも病変を呈し、進行麻痺、急速進行性の精神症状を伴う認知機能障害、脊髄痙、感覚性失調、膀胱直腸障害などの脊髄症状を呈する^{5,9)}。

心血管梅毒は、大動脈を栄養する血管の炎症により血管中膜に壊死と弾性線維の破壊が生じ、嚢状あるいは紡錘状の大動脈瘤を形成することが知られている。約半数の症例で上行大動脈に病変を呈するが、自覚症状の出現に乏しいため動脈瘤は潜行性に増大する。画像所見上、血管壁に石灰化を認めることが特徴である。大動脈基部の拡大による大動脈弁閉鎖不全症や冠動脈入口部の狭窄を伴うこともある⁵⁾。

ゴム種は、皮膚、粘膜表面、筋骨格系などの全身の臓器に病変を形成する壊死性肉芽腫性病変である。組織の破壊を伴うため、腫瘤の増大による症状はゴム腫を形成した臓器によって異なる。肝臓にゴム腫が出現した場合、微熱、心窩部痛、上腹部の圧痛などを生じ、肝硬変に至ることもある。消化管内にゴム腫が形成された場合は、潰瘍や線維化病変を認める。骨病変では骨折を合併することもある。上気道に病変を形成した場合は、鼻中隔欠損や口蓋の穿通なども経験される。ゴム腫による病変はペニシリンの治療によって速やかに改善する⁵⁾。

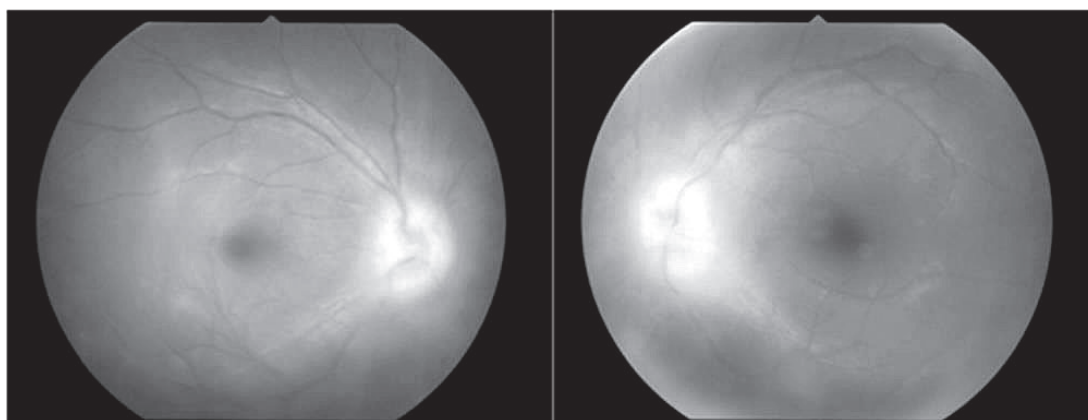


写真5 梅毒による網膜炎

視神経乳頭の浮腫と網膜血管周囲の細胞浸潤

IV. 検査・診断

1. *T. pallidum* の直接的な検出

T. pallidum は、他の細菌のように培地上で培養することが出来ない。また、通常の光学顕微鏡で直接菌体を確認することは困難であるため、陰部や粘膜病変から採取した浸出液を暗視野顕微鏡で確認したり、浸出液や生検検体を直接蛍光抗体染色で染めることにより菌体を確認する必要がある⁵⁾。これらの検査は早期診断には有用であるが、検査のためには特殊な装置や病理学的な手法が必要である。病変部に *T. pallidum* 以外のトレポネーマが存在する場合もあるため評価は必ずしも容易ではない。また、病変部位がない場合には検査は困難である。当院では、病理科へ依頼し、粘膜病変やリンパ節から採取した生検検体の病理学的検査を行うことで、直接 *T. pallidum* の菌体の有無を証明し、診断に用いている。病変部の検体から PCR 検査を用いて *T. pallidum* を検出する方法も報告されているが、一般的な検査としては行われていない^{12, 13)}。

2. 梅毒血清反応検査

第1期梅毒の病変のない第2期梅毒や潜伏梅毒に関しては、病変部位からの菌体の証明ができないため、梅毒血清反応検査を診断に用いる。梅毒血清反応検査は、非トレポネーマ検査と特異的トレポネーマ検査に分類される。

(1) 非トレポネーマ検査

非トレポネーマ検査は、*T. pallidum* の菌体の組織が破壊されることによって生じたカルジオリピン

に対する自己抗体を検出する方法である。抗原・抗体反応の検出方法が異なるが、Wasserman 反応、ガラス板法 (venereal disease research laboratory : VDRL)、迅速血漿レアギン試験 (rapid plasma reagin : RPR) などが知られている。近年は、ラテックス粒子の凝集反応を用いた自動分析法が広く用いられ、定量的な解釈が可能となっている¹⁴⁾。非トレポネーマ検査は感度が高く、感染早期から陽性になることが特徴であり、スクリーニングとして有用な検査と言える。また、治療効果により値が減少することが知られており、梅毒に対する治療効果判定として用いられる。感染後早期には抗原過剰によるプロゾーン現象により偽陰性の可能性があることと、梅毒以外の原因による偽陽性が生じること (生物学的偽陽性) に注意が必要である (図2)¹⁵⁾。非トレポネーマ検査が陽性の場合、特異的トレポネーマ検査を行い、真の *T. pallidum* による感染か否かを確認する必要がある。

(2) 特異的トレポネーマ検査

特異的トレポネーマ検査としては、赤血球に付着させた *T. pallidum* の抗原を用いて赤血球の凝集反応を測定する梅毒トレポネーマ粒子凝集法 (*T. pallidum* particle hemagglutination : TPHA) や、間接蛍光抗体法で特異抗体を測定する蛍光トレポネーマ抗体吸着法 (fluorescent treponemal antibody absorption : FTA-Abs) などがある¹⁴⁾。これら以外に自動分析装置に应用可能なラテックス凝集試薬を用いた *T. pallidum* latex agglutination (TPLA) も有用であり、従来の検査よりも簡便で、かつ定量的な解釈が可能となっている¹⁶⁾。特異的トレポネーマ検査は、非トレポネーマ検査よりも特異度が高く、陽性である場合は過去の *T. pallidum* への感染を示唆す

		特異的トレポネーマ検査	
		陰性	陽性
非トレポネーマ検査	陰性	未感染 初期の急性期感染 プロゾーン現象による偽陰性 ^{※1}	既感染 ^{※3}
	陽性	生物学的偽陽性 ^{※2} 初期の急性期感染	急性期感染

※1 プロゾーン現象：感染後の抗原量が高い場合に検査が偽陰性となる現象。

※2 生物学的偽陽性：膠原病、結核、慢性肝疾患、HIV、妊婦、高齢者において、抗体価が偽陽性となることがある。

※3 TPLAに関しては、初期の急性感染の際に非トレポネーマ抗原検査より先行して陽性化することがある。

図2 梅毒血清反応検査の解釈

るが、第1期梅毒の患者で治療開始後に陰性化したとの報告や、ライム病やSLE患者でFTA-ABSの偽陽性を認めた例も報告されているため非トレポネーマ検査同様、解釈には注意する¹⁵⁾。また、特異的トレポネーマ検査は、非トレポネーマ検査と異なり治療効果は反映しないため、治療反応の判断には用いられない。梅毒の診断を行う際は、臨床経過に加えて、非トレポネーマ検査と特異的トレポネーマ検査の結果を加味して、総合的に判断することで正しい解釈が可能となる。

3. 脳脊髄液検査

脳脊髄液 (Cerebral spinal fluid : CSF) 検査は、神経梅毒の診断の際に用いられる。神経症状や眼症状を有する梅毒患者や活動性の晩期梅毒の所見がある患者では、神経梅毒の診断目的にCSF検査を行うことが推奨される。また、適切な治療が行われているにも関わらず、RPRが低下せず治療成功に至らない患者においても、神経梅毒の除外目的にCSF検査を行うべきである¹⁵⁾。神経梅毒で認められる一般的なCSFの異常として、細胞数や蛋白数の増加が認められる³⁾。梅毒に特異的なCSFの検査項目として、CSF中の非トレポネーマ検査や特異的トレポネーマ検査を行う場合がある。CSFのVDRLは、感度は低いものの特異度の高い検査であるため、陽性の場合には神経梅毒と診断できる。一方、CSFのFTA-ABSは、感度は高いものの、特異度は低いため、主に神経梅毒の除外目的に用いられる³⁾。これらの検査特性を加味した上で結果を解釈する必要がある。

一方で、梅毒感染初期には、これらのCSFの異常はしばしば認められ、神経学的異常がない場合の

臨床的な意義についてはよくわかっていない¹⁷⁾。後期潜伏梅毒患者やHIV患者においても、CSF検査を全例に行うことの有用性は証明されていない¹⁷⁾。過去の報告では、HIV感染者において、非トレポネーマ検査が32倍より高い場合や、CD4陽性リンパ球数(CD4数)が350/ μ L未満の場合は神経梅毒のリスクが高いと報告されており、CSF検査を行うことが推奨されている¹⁸⁾。さらに、HIV感染者においては、神経梅毒の有無に関わらず、CSFの細胞数や蛋白数の増加が知られており、非HIV感染者と同じ基準で解釈することはできず、細胞数のカットオフを20 cells/mm³にすることで特異度が上昇するという報告もある¹⁹⁾。

V. 治療

梅毒が未治療の場合、約3分の1の症例は後期梅毒へ進展し、心血管や神経に重篤な障害を残してしまふことが知られている⁹⁾。欧米における梅毒の標準治療は、病期によって異なるもののBPGが主流である。BPGは、過去のランダム化比較試験の結果から、早期梅毒に対してBPGの単回投与により十分な治療効果が証明されたことが報告されている²⁰⁾。しかし、本邦では、このBPGが使用できないため、海外のガイドラインで推奨されている標準治療が行えない現状がある。性感染症ガイドライン2016では、BPGの代わりとして、合成ペニシリン経口内服薬であるAMPCを中心とした治療が推奨されている(図3)^{3, 4, 20)}。神経梅毒に関しては、経口内服薬では十分な髄液内濃度が担保されないため、ペニシリンG(PCG)による点滴治療が必要となる。

病期	推奨治療※1	代替治療
第1期梅毒 第2期梅毒 早期潜伏期梅毒	・バイシリン(40万単位/g)40万単位 1日3-4回内服(2-4週間) ・アモキシシリン(250mg)2錠 1日3回(2-4週間) ・アモキシシリン(250mg)4錠 1日3回内服+プロベネシド(250mg)1錠 1日3回内服(2週間)	・ドキシサイクリン(100mg)1錠 1日2回内服(2-4週間) ・アジスロマイシン 2g 単回投与※2
後期潜伏期梅毒	・バイシリン(40万単位/g)40万単位 1日3-4回内服(4-8週間) ・アモキシシリン(250mg)2錠 1日3回(4-8週間) ・アモキシシリン(250mg)4錠 1日3回内服+プロベネシド(250mg)1錠 1日3回内服(4週間)	・ドキシサイクリン(100mg)1錠 1日2回(4-8週)
神経梅毒	・ペニシリンG 1日1800-2400万単位/日 300-400万単位ずつ4時間毎に静注または、持続静注(10-14日間)	・セフトリアキソン 2g 24時間毎(10-14日間)

※1 欧米で使用されているベンザチンペニシリンGの筋注は本邦では未承認のため記載していない。

※2 アジスロマイシンは、他薬剤が使用できない場合に限り慎重に投与すべきである。男性間性交渉歴のある成人、妊婦には推奨されない。

図3 本邦で使用可能な梅毒に対する治療薬^{3, 4, 20)}

梅毒に対する治療効果判定は、非トレポネーマ検査の値が治療開始時点の4分の1以下に低下していることを指標にする^{3,4)}。治療後に4倍以上の上昇を認める場合や、1年以内にこの基準を満たさない場合は、治療失敗と考え、再治療や神経梅毒合併などの追加精査を行う必要がある。一方で、非トレポネーマ検査を利用した治療効果判定にはいくつかの限界もある。例えば、治療開始から2週間以内に20%の症例で非トレポネーマ検査の値が上昇することが報告されており、本来治療効果判定に用いる初回の非トレポネーマ検査の結果が低く見積もられる可能性が示唆されている²¹⁾。また、HIV感染者においては、非トレポネーマ検査の治療による反応が、明らかに治療効果があるにも関わらず、緩やかなことが知られている²²⁾。治療効果判定を行う場合は、これらの限界を考慮した上で判断する必要がある。

梅毒に対する治療開始後、発熱、皮疹、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を生じる現象をJarisch-Herxheimer反応(JH反応)という。JH反応は、典型的には早期梅毒の治療開始後24時間以内に生じ、10～35%程度に認められるが、通常、自然に改善する²³⁾。これは、*T. pallidum*の菌体の破壊によるリポプロテイン、サイトカイン、免疫複合体の放出による反応と考えられている²⁴⁾。

梅毒の治療に用いる具体的な使用薬剤として、本邦では合成ペニシリン系抗菌薬であるAMPCが以前から用いられてきた。この根拠となっているエビデンスは国内の1970年代後半の報告に基づいており、HIV感染者や後期梅毒患者も含めた治療方法についてはエビデンスが不十分といえる^{25,26)}。当院ではこの現状を踏まえて、梅毒に対するAMPC 1,500mg/日の治療効果について検討を行った²⁷⁾。その結果、早期梅毒の97.8%、後期梅毒の88.2%で十分な治療効果を認めた。本研究の約半数がHIV感染者であったが、HIV感染者のみを対象とした場合も、AMPCは十分な治療効果を認めていた。神経梅毒患者については本研究に含まれていないため、神経梅毒に対する効果はわかっていない。他のAMPCを含むレジメンとしては、HIV感染症合併梅毒患者を対象に、AMPC 3,000mg/日にprobenecidを併用したレジメンの治療成功率が95.5%との報告もある²⁸⁾。AMPC 1,500mg/日よりも短期間での治療が可能である反面、1日の内服錠数が多いため、どちらのレジメン

を選択するかは、症例毎に検討する必要があると考えられる。ペニシリンアレルギー患者やペニシリン系薬剤の副作用により治療継続が困難な場合は、ドキシサイクリン(DOXY)が用いられる。早期梅毒を対象としたDOXYの効果は、過去の2つの後方視的研究で梅毒血清反応検査の結果から100%の治療成功率と報告されている。一方で、後期潜伏梅毒やHIV感染者に対する評価はなされていない^{29,30)}。ペニシリン系薬剤、DOXYが使えない場合の経口抗菌薬としてアジスロマイシン(AZM)は選択肢にあがる。AZMは2gの単回投与を行うのみであり、非常に簡便な治療法である。AZMの梅毒に対する効果の検討では、BPGに対する治療効果と同等であることが報告されている^{31～33)}。一方で、23S rRNAの変異によるAZM耐性株がMSMの間で報告されており、米国やイギリス等のAZM耐性株が多く報告されている国ではAZMによる治療は推奨されていない^{34～36)}。本邦でのAZM耐性株の割合はデータがなく、使用する場合は、慎重なフォローアップが必要と考えられる。セフトリアキソン(CTRX)は、神経梅毒に対する点滴治療の有用性が報告されている³⁷⁾。HIV感染症を合併した潜伏梅毒においても、ペニシリンとプロベネシドの併用治療と比較して有効性に差がないことが証明された³⁸⁾。過去の無作為化比較試験でもペニシリンとCTRXは治療効果の同等性が報告されている³⁹⁾。一方で、HIV感染者においては治療効果が十分でないとする報告もあり、特に、抗HIV療法(ART)未導入の症例については、慎重なフォローアップが必要である⁴⁰⁾。神経梅毒に対する治療としては、十分な髄液内濃度を保つことができるPCGの静注治療が選択される⁴¹⁾。前述のようにCTRXも神経梅毒に対してPCGに代わる代替薬としての治療効果が示されているが、十分なエビデンスが示されていないことに注意が必要である²⁰⁾。

VI. 梅毒と HIV 感染症

梅毒と HIV 感染症は、高頻度に合併することが知られている⁴²⁾。本邦のHIV感染者を対象とした観察研究では、HIV感染者における梅毒の罹患率は1000人年あたり約40と報告されている⁴³⁾。リスク因子としては、若年者、梅毒の既往、赤痢アメーバ



写真6 HIV感染症合併梅毒による
陰部の潰瘍性病変

抗体陽性、CD4数 $\geq 350/\mu\text{L}$ 以上が報告されている。当院の調査でも、HIV感染症の診断で当院を初診で受診された患者の約30%がTPLA陽性（梅毒既往歴あり）であることを確認している。HIV感染症合併梅毒においては、臨床所見や自然経過が非HIV感染者と異なる。70%以上の第1期梅毒患者では、2つ以上の硬性下疳を呈する。また、これらは、HIV非感染者と比較して重篤、かつ、遷延することが知られている⁴⁴⁾。潰瘍形成や病変の重症化につながる場合や（写真6）、皮膚、骨、内臓に出現したゴム種病変が急速に進行することもある。HIV感染症合併梅毒患者では、第1期梅毒と第2期梅毒の所見を同時に呈する頻度が高いことも知られている⁴⁴⁾。梅毒の罹患により、CD4数の低下やHIVウイルス量の一過性の上昇なども報告されている⁴⁵⁾。HIV感染症との合併は、梅毒の治療効果に関係していないとの報告もあるが⁴⁶⁾、神経梅毒へ進展するまでの期間が短い⁴⁷⁾、治療に対する非トレポネーマ検査の低下が緩やかである²²⁾、CD4数低値が治療失敗と関連している⁴⁸⁾、などの報告もあり、HIV感染者では、より慎重なフォローアップが望ましいと考える。効果的なARTによる梅毒の治療成功率の改善や、神経梅毒への進行抑制の報告もあるため^{49, 50)}、梅毒と同時にHIV感染症が診断された場合には、両疾患の治療を適切に行うことが重要と考えられる。

おわりに

本邦における近年の梅毒報告数の増加は、過去に類を見ないものであり、早急な対応策が必要な状況

となっている。過去の他国の流行とは異なり、同性間性交渉を行う男性のみならず、男女に関係なく感染が拡大していることが、梅毒の流行に対する防止策をより難しくしていると考ええる。実地医家としては、適切な病歴聴取から梅毒のリスクを正しく見積もり、早期発見と早期治療を心がける必要がある。また、全国的なサーベイランスは重要で、梅毒とHIV感染症との関連や、日本で流行している *T. pallidum* のAZM耐性遺伝子の割合など、把握すべき情報は多岐に渡る。治療に関しては、欧米では標準治療薬として用いられているBPGの承認を進めることや、BPG以外の治療薬のエビデンスを蓄積するなど重要である。未だ終息の兆しのない梅毒のアウトブレイク対策を多角的に行うことが求められている。

文 献

- 1) 注目すべき感染症. 梅毒. IDWR 感染症週報. 2016 ; 18 (12): 7-8.
- 2) 厚生労働省, 性感染症報告, <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>(引用2018/5/1)
- 3) Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 ; 64(RR-03) : 1-137. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2015 ; 64(33): 924
- 4) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016. 日本性感染症学会誌. 2016 ; 27(1): 48-52.
- 5) Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight Edition. 2684-2709.
- 6) Abbara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, et al. Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. PLoS One. 2016 ; 11(7): e0159309.
- 7) Remis RS, Liu J, Loutfy MR, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Viral and Bacterial Infections in HIV-Positive and HIV-Negative Men Who Have Sex with Men in Toronto. PLoS One. 2016 ; 11(7): e0158090.
- 8) Takahashi T, Arima Y, Yamagishi T, et al. Rapid Increase in Reports of Syphilis Associated With Men Who Have Sex With Women and Women Who Have Sex With Men, Japan, 2012 to 2016. Sex Transm Dis. 2018 ; 45(3): 139-143.
- 9) Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA. 2003 ; 290(11): 1510-1514.

- 10) 小林謙一郎, 柳澤如樹, 菅沼明彦ら. 梅毒性直腸炎を契機に HIV 感染症の合併が判明した1例. 日本感染症学会誌. 2012; **86**(4): 415-418.
- 11) 福島一彰, 柳澤如樹, 佐々木秀悟ら. 眼症状を契機に梅毒と HIV 感染の合併が判明した3例. 日本感染症学会誌. 2016; **90**(3): 310-315.
- 12) Zuehlhagen N, Schluenzen EM, Soyer HP, et al. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol*. 1997; **136**(5): 683-686.
- 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**(6): 1348-52.
- 14) 山根誠久. 臨床検査ひとくちメモ. モダンメディア. 2010; **56**(2): 32-35.
- 15) 柳澤如樹, 味澤篤. 現在の梅毒. モダンメディア. 2008; **54**(2): 42-49.
- 16) Matsumoto M, Ishikawa F, Matsubayashi T, et al. Latex agglutination test for detecting antibodies to *Treponema pallidum*. *Clin Chem*. 1999; **39**(8): 1700-1705.
- 17) Lukehart SA, Hook EW, III, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 1988; **109**: 855-862.
- 18) Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011; **53** Suppl 3: S110-128.
- 19) 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**: 369-376.
- 20) Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014 Nov 12; **312**(18): 1905-1917.
- 21) Holman KM, Wolff M, Seña AC, et al. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis*. 2012; **39**(8): 645-647.
- 22) Ghanem KG, Erbedding EJ, Wiener ZS, et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect*. 2007; **83**(2): 97-101.
- 23) Yang C-J, Lee N-Y, Lin Y-H, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic. *Clin Infect Dis*. 2010; **51**(8): 976-979.
- 24) Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther*. 2005; **30**(3): 291-295.
- 25) 三木吉治, 皆見紀久男, 中村準之助ら. Amoxicillin (AMPC) による梅毒の治療とその効果. *Jap J Antibiotics*. 1977; **30**: 744-755.
- 26) 小野田洋一, 津上久弥. Amoxicillin (AMPC) による梅毒の治療 第2報. *Jap J Antibiotics*. 1979; **32**: 756-765.
- 27) 池内和彦, 福島一彰, 田中勝ら. 梅毒に対するアモキシシリン 1,500mg 内服治療の臨床的効果. 日本感染症学会誌. 2018; **92**(3): 358-364.
- 28) Tanizaki R, Nishijima T, Aoki T, et al. High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2015; **61**(2): 177-183.
- 29) Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med*. 2008; **121**(10): 903-908.
- 30) Ghanem KG, Erbedding EJ, Cheng WW, et al. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006; **42**(6): e45-49.
- 31) 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**(12): 1236-1244.
- 32) Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis*. 2010; **201**(11): 1729-1735.
- 33) Yang CJ, Tang HJ, Chang SY, et al. Comparison of serological responses to single-dose azithromycin (2g) versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients in an area of low prevalence of macrolide-resistant *Treponema pallidum* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016; **71**(3): 775-782.
- 34) 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**(2): 154-158.
- 35) A2058G Prevalence Workgroup. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis*. 2012; **39**(10): 794-798.
- 36) Tipple C, McClure MO, Taylor GP. High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect*. 2011; **87**(6): 486-488.
- 37) Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect*. 2003; **79**(5): 415-416.
- 38) Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS*. 2004; **15**(5): 328-332.
- 39) Liang Z, Chen YP, Yang CS, et al. Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; **47**(1): 6-11.
- 40) Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992; **93**(5): 481-488.
- 41) Mohr JA, Griffiths W, Jackson R, et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA*. 1976; **236**(19): 2208-2209.
- 42) Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis*. 2007; **44**(9): 1222-1228.
- 43) Nishijima T, Teruya K, Shibata S, et al. Incidence and

- Risk Factors for Incident Syphilis among HIV-1-Infected Men Who Have Sex with Men in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo, 2008-2015. *PLoS One*. 2016 ; **11** (12): e0168642.
- 44) Hutchinson CM, Hook EW 3rd, Shepherd M, et al. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med*. 1994 ; **121** (2): 94-100.
 - 45) Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004 ; **18** (15): 2075-2079.
 - 46) Manavi K, McMillan A. The outcome of treatment of early latent syphilis and syphilis with undetermined duration in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Int J STD AIDS*. 2007 ; **18** (12): 814-818.
 - 47) Pialoux G, Vimont S, Moulignier A, et al. Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev*. 2008 ; **10** (2): 85-92.
 - 48) Jinno S, Anker B, Kaur P, et al. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*. 2013 ; **13** : 605.
 - 49) Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008 ; **47** (2): 258-65.
 - 50) Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2008 ; **22** (10): 1145-51.