



2019年10月30日放送

「梅毒の診断と治療」

市立伊勢総合病院 内科・総合診療科副部長 谷崎 隆太郎

はじめに

梅毒は、*Treponema pallidum* によって引き起こされる性感染症です。その多彩な臨床症状から “the great imitator” の異名を持ち、“He who knows syphilis knows medicine” すなわち、梅毒がわかれば医学がわかるとまで言われるほど奥深い感染症でもあります。

梅毒の病変

性交渉を介して *T. pallidum* に感染すると、およそ1週間から3ヶ月の潜伏期間を経て1期梅毒を発症します。

1期梅毒の代表的な症状は陰部潰瘍ですが、基本的には無痛性なので患者本人が発症に気づいていないこともあります。ただし、その状態で性交渉をすれば当然他者への感染性を有しますので、梅毒の流行阻止の難しさの一端がここにあります。なお、オーラルセックスを介して口腔内や咽頭に1期梅毒の病変を作ることもあります。Mucous patch や Maculopapular といった円形の粘膜病変が典型的ですが、これらは2期梅毒でも生じるため、口腔内病変の有無だけで1期か2期かを判断することは困難です。また、2期梅毒の口腔内病変は30%で有痛性と言われているので、「痛みがあるから梅毒ではない」とも言えません(1)。1期梅毒が未治療のまま経過すると、症状は自然に改善するものの4から10週間後に2期梅毒



梅毒の口腔病変

Mucous patch
Maculopapular が多い(結節は稀)
1期梅毒でも、2期梅毒でも起きる

ヘルペスの潰瘍 = 有痛性 ⇔ 梅毒の潰瘍 = 無痛性？

- 2期梅毒の30%で有痛性。

Clinics (Sao Paulo) 2006;61:161-6

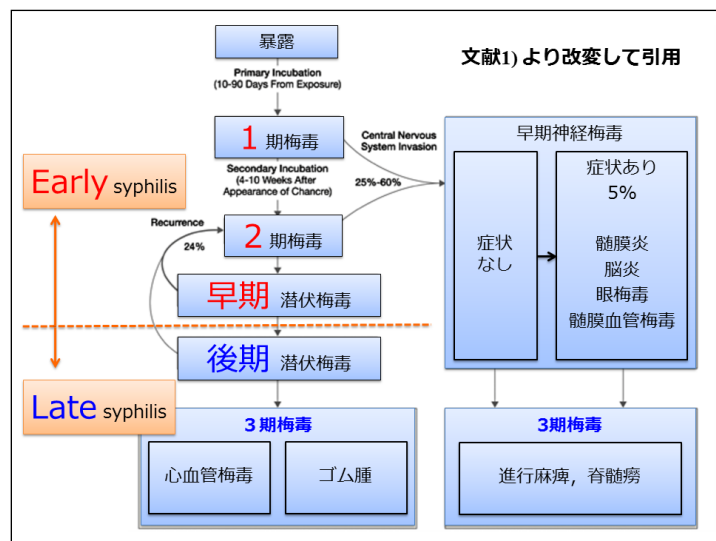
を発症します。

2 期梅毒の代表的な症状は皮疹ですが、こちらにも紅斑、丘疹、膿疱など様々な形状を呈することが知られています。皮膚症状以外にも 2 期梅毒では全身のあらゆる臓器に病変をつくりうることが特徴で、髄膜炎、肺の結節性病変、消化管病変、肝炎、脊髄炎、骨髄炎、関節炎など多彩な症状を起こしえます。これらの臓器病変に対して梅毒を想起できないと、診断困難例として不必要な検査



や治療が行われるリスクもあります。2 期梅毒も、1 期梅毒と同様に未治療でも症状は改善しますが、その後潜伏梅毒へと移行します。潜伏梅毒は、感染後 1 年以内の早期潜伏梅毒と、それ以降の後期潜伏梅毒、また、感染時期不明の潜伏梅毒の 3 つに分かれます。後期潜伏梅毒と感染時期不明の潜伏梅毒は治療方針が同じですので、臨床的にはあまり深い意味を持ちません。

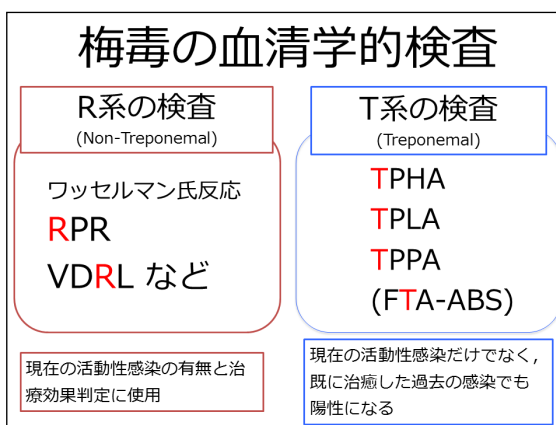
潜伏梅毒のうち約 4 人に 1 人が 2 期梅毒を再発しますが、一方で未治療のまま潜伏し続けるといずれ 3 期梅毒に移行し、心血管梅毒やゴム腫を発症します。なお、神経梅毒というと進行麻痺や脊髄ろうなどの 3 期梅毒を想起されるかもしれませんが、*T. pallidum* は発症早期から中枢神経に浸潤しうるため、感染初期でも神経梅毒を合併することがあります (2)。



診断方法

梅毒の診断方法には、患部の直接鏡顕、PCR 検査、血清学的検査などが挙げられますが、このうち血清学的検査が広く用いられています。梅毒の血清学的検査は *T. pallidum* を抗原とするトレポネーマ抗原検査 (主に *Treponema pallidum* Latex Agglutination [TPHA]、TPLA、TPPA など) と、カルジオリピンを抗原とする非トレポネーマ抗原検査 (主に Rapid Plasma Reagin [RPR]、VDRL など) との組み合わせで判断します。RPR などの非トレポネーマ抗原検査は現在の活動性感染の有無と治療効果判定に使用します

が、TPHA などのトレポネーマ抗原検査は現在の活動性感染だけでなくすでに治癒した過去の感染でも陽性になります。略語が多くて覚えにくいので、アルファベットの R がつく R 系の検査と T がつく T 系の検査に分類し、治療効果判定で再検査するのは RPR をはじめとした R 系の検査ですから、Re-check の R と覚えると良いかもしれません。さて、非トレポネーマ検査、トレポネーマ検査それぞれに代表的な RPR、TPHA を例に挙げ、検査結果の判断について解説します。



レポネーマ検査それぞれに代表的な RPR、TPHA を例に挙げ、検査結果の判断について解説します。RPR、TPHA の結果を評価する際には、いくつか注意すべきポイントがあります。まずは、1 期梅毒の発症初期にはどちらも偽陰性になりうること、一方でどちらも常に偽陽性の可能性があること、そして、抗体が著明に反応した場合には RPR の結果が過小評価されてしまう場合があること、などです。

1 期梅毒の発症初期には RPR、TPHA 共に偽陰性を呈する可能性があります。ですので、臨床的に梅毒を疑う場合に血清学的検査が陰性であれば、1 ヶ月程度後に再検する、または臨床判断で治療開始してしまう、という選択肢があります。一方 2 期梅毒では血清学的検査はほぼ 100%陽性になると言われていますので、この時期での血清学的検査は梅毒診断に非常に有用です。

RPR と TPHA の偽陽性は、加齢や妊娠、梅毒以外のスピロヘータ属の細菌による感染症、全身性エリテマトーデスなどで見られますが、RPRの方が偽陽性になりやすいと言われています。ただし、偽陽性の 90%は倍数希釈法で 8 倍以下の抗体価との報告もありますので (3)、陽性の場合、具体的な数値も参考になります。最後に、*T. pallidum* に対する抗体価が著明に高値の場合、前地帯現象 prozone phenomenon を起こし、RPR の値が実際の値よりも低く、時には陰性化してしまうことがあります (4)。そのため、臨床的に梅毒を疑う症状があり TPHA が陽性なのに RPR が低値または陰性の場合には、検体を希釈して RPR を再検する必要があります。

RPR	TPHA	結果の解釈
—	—	①梅毒ではない ②梅毒感染の極初期
+	—	①RPR偽陽性 ②梅毒感染の初期
—	+	①梅毒治療後（過去の感染で現在の活動性はない） ②TPHA偽陽性
+	+	①現在の感染 (RPR定量で8倍以上であれば) ②梅毒治療中 ③両方とも偽陽性（稀）

RPR：非トレポネーマ抗原検査, TPHA：トレポネーマ抗原検査

治療

続いて、梅毒の治療について説明します。梅毒治療の第一選択薬はペニシリンであり、

これはペニシリンが実用化された 1960 年代から現在まで変わらぬ事実であり、歴史上、ペニシリン耐性 *T. pallidum* は 1 例も認められていませんので、耐性を心配することなくペニシリンを使用できます。梅毒の治療は、まずは神経梅毒を合併しているか否かで大きく分かれます。神経梅毒を合併していない梅毒に対する世界の標準治療は、ベンザシンペニシリン G (BPG) の筋肉注射です。1 期・2 期・早期潜伏梅毒までを早期梅毒 (early syphilis) と呼び、ここまでは BPG 240 万単位の単回筋注で治療を行い、後期潜伏梅毒・感染時期不明の潜伏梅毒・3 期梅毒では BPG 240 万単位を 1 週間間隔で合計 3 回筋注します。ところが日本ではこの BPG が承認されておらず使用できないため、内服のペニシリン製剤で対応しています。日本性感染症学会のガイドラインではアモキシシリンまたはバイシリン G が推奨されていますが (5)、いずれも薬理学的な研究または小規模なケースシリーズに基づくものでした。2015 年に HIV 感染症を合併した梅毒患者を対象に、高用量アモキシシリンとプロベネシドの併用治療が高い治療成功率を示したという研究が報告されました (6)。一般に HIV 合併梅毒は HIV 非合併梅毒よりも治療効果が劣ることから (7)、HIV 合併梅毒に高い治療効果を示した本研究は、HIV 非合併梅毒にも応用できる可能性があります。

ただし、筋注製剤と違い、内服では長期間の治療期間を要するため内服アドヒアランスに不安が残り、治療開始時の入念な説明が重要です。例えば日本性感染症学会の推奨では 2 期梅毒に対して 4-8 週間の治療期間を推奨しており、上記の高用量アモキシシリンとプロベネシドを併用することである程度短縮できるものの、それでも 2 週間の治療期間を要します (なおこれらは、日本で筋注用ペニシリン製剤が承認されれば解決する問題ではありません)。なお、神経梅毒合併例では、日本でも海外でも静注用ペニシリン G の点滴が第一選択になっています。

治療内容			
	日本性感染症学会 2016 (AMPC 1 日 1500mg 分3)	アモキシシリン内服の観 察研究 (用量はすべての病期で AMPC 3g + Probenecid 750mg)	CDC 性感染症ガイドライン WHO 梅毒治療ガイドライン UK 梅毒診療ガイドライン BPG 240 万単位を
病期	治療期間		
1期梅毒	2-4 週間	2 週間	1 回のみ筋注
2期梅毒	4-8 週間		
早期潜伏梅毒	記載なし		
後期潜伏梅毒	8-12 週間	4 週間	1 週間空けて 合計 3 回筋注
感染時期不明の潜 伏梅毒		データなし	
3期梅毒			

AMPC: amoxicillin, CDC: Centers for Disease Control and Prevention,
WHO: World Health Organization, UK: United Kingdom

特殊な状況

その他、特殊な状況をいくつか説明します。HIV 合併例では、原則、HIV 非合併例と同じ治療内容でよく、アレルギーなどでペニシリンが使用できない場合にはドキシサイクリンやミノサイクリンといったテトラサイクリン系抗菌薬が用いられます。ただし、妊婦にはテトラサイクリン系抗菌薬は禁忌ですので、ペニシリンアレルギーの妊婦梅毒

ではペニシリン脱感作療法を試みます。
アジスロマイシンも感受性があれば梅毒
の治療に使用できますが、耐性率の不明
な地域での使用は推奨されていません。

治療効果判定

梅毒の治療効果判定には、RPR などの非
トレポネーマ検査が治療開始前の 1/4 以
下に下がっていることを確認します。日本性感染症学会ガイドラインでは治療開始から
1 ヶ月ごとの確認を推奨しており、米国 CDC のガイドラインでは 6 ~12 ヶ月後の確認
を推奨しています(8)。また、近年自動化法が普及しつつありますが、こちらを用いた
場合も、治療開始前の値から 1/4 以下に下がれば治療成功とみなします (9)。ただし、
診断から治療効果判定まで、同じ検査キットでの評価が望ましいとされています。いず
れにせよ、RPR が完全に陰性化するまでは 1 期梅毒で 1 年、2 期梅毒で 2 年程度か
かるとされています。梅毒の治療歴があったり、HIV 感染を合併している場合にはより
緩徐に数値が低下します。治療中に非トレポネーマ検査の再上昇が見られたり、なか
なか下がらない場合には、再感染の可能性、HIV 感染症合併の可能性、神経梅毒の可
能性を考えます。ただし、BPG は髄液へ移行しませんが、アモキシシリンは髄液に移
行し、高用量アモキシシリンとプロベネシドを併用することで梅毒治療に十分な髄
液中ペニシリン濃度を保てたという報告もあるため(10)、このレジメンで治療した
場合には、無症候性の神経梅毒合併例を知らない間に治療してしまっている可能性
もあります。また、一つの性感染症を診断したら他の性感染症のスクリーニングを
行うことは標準的なプラクティスですので、梅毒と診断した時点で HIV 感染症の
スクリーニングは行われていることが多いでしょう。

おわりに

以上で梅毒の診断・治療についての解説は終わります。梅毒は非常に多彩な臨床所見
を呈しますが、疑いさえすれば有効な検査や治療へのアクセスは容易ですので、とにか
く、まずは疑うことが重要です。梅毒を適切に診断・治療することが、結果的に梅毒の
流行阻止にもつながりますので、我々臨床医は「まさか、梅毒かも？」と疑う姿勢を常
に持ち続けておきたいところです。

その他, 特殊な状況

- HIV感染合併 → 非合併例と同じ治療方法でOK.
- ペニシリンが使えない (アレルギー, その他の副作用)
→ ドキシサイクリン、ミノサイクリンを使用。
- 妊婦 → ペニシリンを使用 (ドキシサイクリンは妊婦には
使用不可)。ペニシリンアレルギーの妊婦梅毒の治療では
ペニシリンの減感作療法を行う。
- アジスロマイシンは? → 耐性 (23S rRNA の変異) が問題
であり、耐性率の不明な地域での使用は推奨されない。

梅毒の治療効果判定にはR系の検査を用いる

- 治療前の RPR 値が治療後に **1/4 以下**に
なれば治療成功と考える
- RPR自動化法でも治療前の値から4分の1以下に
下がれば治療成功とみなしてよい
J Clin Microbiol 2018;56(11).pii:e01003-18
- ただし、同じ検査キットでの評価が望ましい。

- 1) Leao JC, et al. Oral manifestations of syphilis. Clinics (Sao Paulo) 2006;61:161-6.
- 2) Golden MR, et al. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003;290:1510-4.
- 3) Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16:45-51.
- 4) Lu LL, et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing
- 5) 日本性感染症学会編。性感染症診断・治療ガイドライン 2016。
- 6) Tanizaki R, et al. High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2015;61:177-83.
- 7) Rolfs RT, 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;337:307-14.
- 8) Workowski, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):1-137.
- 9) Tsuboi M, et al. Usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma regain test for diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. J Clin Microbiol 2018;56(11). Pii: e01003-18.
- 10) O' Mahony C, et al. Treponemicidal levels of amoxicillin can be achieved in cerebrospinal fluid following oral treatment with only 4g amoxicillin and 2g probenecid daily in late stage syphilis. Int J STD AIDS 2012;23:758.

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。