



2018年2月28日放送

「梅毒の診断と治療の基本」

札幌医科大学 感染制御・臨床検査医学教授 高橋 聡

はじめに

性感染症は、主として性的活動期に感染する機会が多い感染症です。近年、性感染症の一つである梅毒の罹患率が急激に増加してきています。臨床現場での問題は、様々な症候を呈する疾患であることから、梅毒は、“Great Imitator” とか “Great Mimicker” と呼ばれています（図1）。そこで、梅毒の診断と治療の基本について解説いたします。

図1、梅毒の診断は容易でない

●Great Imitator

✓模倣者、偽造者

●Great Mimicker

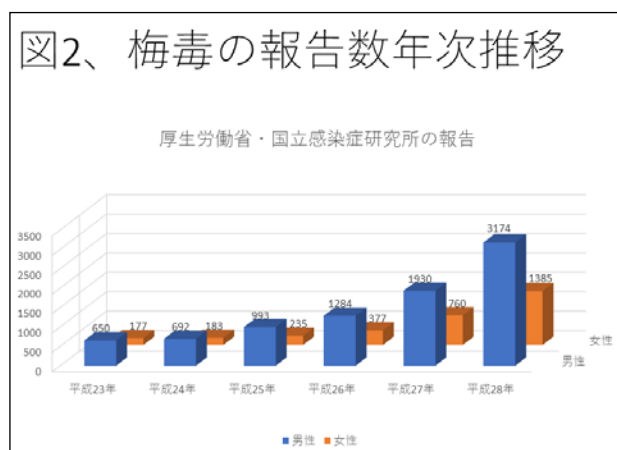
✓物まね芸人、まねの上手な人

増加する感染者

感染者ですが、梅毒は、男性の報告数が女性よりも多かったのですが、平成27年から、15歳から24歳では女性の報告数が多くなっています。平成23年からは男女ともに報告数が増加してきており、平成29年も前年を上回る報告数となっています（図2）。

母子感染と先天梅毒は、梅毒の重要な問題の一つです。その地域や国の医療環境にもよりますが、一般的には、無治療の梅毒罹患女性から生まれた児の40%は、死産、もしくは、出産後に感染により死亡するとされています。そのため、妊娠中の検査と治療が有効であるとされています。

図2、梅毒の報告数年次推移



日本において、先天梅毒は、平成 26 年に 10 名、そして、平成 27 年には 13 名が報告されています。前述したように、先天梅毒は、重篤な転帰となる可能性があることから、その発生を防ぐ必要があります。国立感染症研究所では、平成 28 年に報告された先天梅毒の情報を集計し、暫定報告が出されました。この調査から、梅毒の胎児への影響やパートナーの治療の必要性を含めた、性感染症に関する情報の欠如が明らかになりました。

梅毒の診断

梅毒の診断は、病変部からの *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*) を直接検出することが最も優れていると考えられますが、いくつかの欠点から臨床現場での日常的な使用は困難です。病変としては、早期梅毒の初期硬結、硬性下疳が代表的で、性器ヘルペスの病変と比較しますと、痛みがないか、痛みが軽度であることが特徴です。全身の皮膚と粘膜に認められる発疹も、薬疹と見誤る場合もあると聞いていますので、やはり、感染の危険因子がある患者では、梅毒という疾患を思い浮かべる必要があります。

そのため、診断では、病変の有無とともに、梅毒血清反応が用いられます。梅毒血清反応は、*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法と、*T. pallidum* の感染により放出されるカルジオリピンを抗原とする抗体検査法の二種類があります。前者は、FTA-ABS 法、TPHA 法、TPLA 法などがあり、わが国では自動化法が普及してきています（図 3）。

従来は、梅毒血清反応の検査法は、用手法による半定量値の報告でしたが、自動化法の普及とともに、定量値で報告されてきています。自動化法の利点としては、低コスト、検査技師の検体曝露の危険性軽減、などが挙げられます。

T. pallidum を抗原とする抗体検査法は、現在感染している、もしくは、感染の既往があれば陽性となります。カルジオリピンを抗原とする抗体検査法は、RPR (rapid plasma reagin) 法が代表的で、こちらも TPLA 法と同様にラテックス凝集法を用いた自動化法で検査されます。ただし、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法の結果で注意が必要なのは、他の疾患でも同様の血清反応となる可能性があることです。梅毒以外でカルジオリピンを抗原とする抗体検査法が陽性になることを生物学的偽陽性 (biological false positive; BFP) といいます。基本的な解釈としては、*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法が陰性で、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法が陽性であれば、BFP の可能性を考えるということになります。診断としては、この 2 種類の梅毒血清反応が陽性であれば、梅毒、または、梅毒治療後の抗体保有者と判断されます。た

図3、主な梅毒血清反応検査

◆ *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (*T. pallidum*)

- *T. pallidum* を抗原とする抗体検査法
 - ✓ FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) 法
 - ✓ TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination test) 法
 - ✓ TPLA (*Treponema pallidum* latex agglutination) 法
- カルジオリピンを抗原とする抗体検査法
 - ✓ RPR (rapid plasma reagin) 法

だし、治療経過は、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法が、治療経過を反映します。*T. pallidum*を抗原とする抗体検査法が陽性でも、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法が陰性であれば、感染初期を除いて、梅毒は治癒していると判断します（図4）。

治療法

治療についてですが、日本以外での標準治療法は、ベンザチンペニシリンG 240万単位、筋注の単回治療です（図5）。この治療法は、日本以外では標準的な推奨治療法です。ペニシリン・アレルギーのある患者に対しては、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、セフトリアキソンが有効とされています。アジスロマイシンの2g単回経口投与も有効であるとされてきましたが、すでに、アジスロマイシンを含めたマクロライド耐性の染色体変異が明らかになっており、治療不成功の報告もされています。したがって、アジスロマイシンは、治療に用いることができなくなっています。

日本国内では、ペニシリン・アレルギーによる死亡例が発生したため、ベンザチンペニシリンGの筋注は使用することができません。そのため、ベンジルペニシリンベンザチンとアモキシシリンが推奨されています。ただし、ベンジルペニシリンベンザチンは、製造工場の問題で現在は入手が困難になっています。また、「リウマチ熱の発症予防」に対して国内での代替薬がないことから、そちらが優先されています。このような状況のため、日本性感染症学会のガイドラインでは、アモキシシリンの1日1.5gの経口投与が推奨されています。最近の国際医療研究センターからの報告ではHIV陽性の梅毒患者に対して1日3gでの治療の有効性が報告されています。投与量が多い方が良いのかどうかの比較試験は報告されてはいませんので、HIV陰性の梅毒患者に対してどちらが良いかは明らかではありません。アモキシシリンを投与して治療を行なった報告では、プロベネシドを併用しており、ペニシリンの血中濃度の維持を図っています。プロベネシドは、一般的には痛風に対しての効果を期待されているが、「効能又は効果」と「用法及び用量」に、「ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持」と記載されている。梅毒の治療を経口ペニシリンで行う場合、プロベネシドの併用も積極的に考慮して良いだろうと思われま

図4、梅毒血清反応の解釈

<i>T. pallidum</i> を抗原とする抗体検査法	カルジオリピンを抗原とする抗体検査法	結果の解釈
陽性	陽性	1,梅毒 2,梅毒治療後の抗体保有
陽性	陰性	1,治癒 2,梅毒感染初期
陰性	陽性	1,生物学的偽陽性 2,梅毒感染初期
陰性	陰性	非梅毒

図5、梅毒の治療法

- 日本国内での推奨治療法
 - ✓アモキシシリン 1回500mg、1日3回、2~12週
 - ・ペニシリン・アレルギーの場合
 - ✓ドキシサイクリン
 - ✓ミノサイクリン
- 日本以外での推奨治療法
 - ✓ベンザチンペニシリンG 1回240万単位、1回

性感染症診断・治療ガイドライン2016、日本性感染症学会誌、Vol. 27, No. 1, 2016
Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, MMWR Vol. 64, No. 3, June 5, 2015

梅毒の治療では、Jarisch-Herxheimer（ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー）反応について留意し、患者に伝える必要があります。この反応は、梅毒治療後 24 時間以内に頭痛、筋肉痛、発熱などが発現するものです。特に、菌量の多い早期の梅毒では高頻度で発生するとされています。この反応は、妊婦での胎児仮死を誘発する場合があります。治療後の治癒判定は、これは CDC のガイドラインの記載ですが、用手法による半定量の検査では、カルジオリピンを抗原とする抗体検査法で治療前の 4 分の 1 まで低下し、その後も値の上昇を認めなければ治癒とされています。 *T. pallidum* を抗原とする抗体検査法は、治療により低下はする場合がありますが、低下しない場合もありますので、治癒判定には用いません。ただし、現状では自動化法による検査が普及してきています。つまり、報告は、定量値になります。この定量値では、半定量値とは治療後の反応が異なりますので、少なからず判断に苦慮する場合があります。自動化法での治癒判定は、治療前値の半分であるとか、4 分の 1 に低下とするなど、十分には検証はされていません。そのため、治療により低下した後に、半年以上の期間の定期検査を行い、再び上昇してこないかどうかを確認したほうが良いでしょう。もし、解釈に迷うようでしたら、専門医に相談することを勧めます。

おわりに

結核と同様に、梅毒もその疾患の可能性を念頭におかなければ、すぐに診断されず、結果として治療も遅れることとなります。他の性感染症の罹患、性感染症の既往歴、不特定、また、多数の性的パートナー、HIV 感染、など、梅毒も含めた性感染症の感染危険因子を認める場合には、梅毒の検査を行う必要があります。まずは、診断をすることは、いうまでもありませんが、現状では、梅毒は、特定の診療科のみではなく、多くの診療科の対応が必要であることを強調したいと思います。