性感染症—増加する梅毒—

高橋 聡

要 旨

梅毒の罹患率は増加しており、本疾患の疫学、診断及び治療の知識が必要となっている。梅毒の病変は、典型例から非典型例まで多彩であり、典型例ではない場合には、梅毒血清反応の検査が必要になる。また、無症候梅毒も梅毒血清反応の検査によって診断できる。治療は、ベンザチンペニシリンGが世界標準の推奨治療法であるが、我が国では使用できないため、アモキシシリンが投与される。治療判定は、症例によって複雑な解釈になるが、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するので、こちらを追跡することになる。梅毒への対応としては、まずは疑い、検査を依頼することとなる。他の性感染症の罹患や性感染症の既往、不特定の性的パートナーの存在、HIV (human immunodeficiency virus) 感染等の梅毒も含めた性感染症感染の危険因子を有する場合には検査が必要であることを伝える必要がある。梅毒を制圧するためには、特定の診療科のみではなく、多くの診療科が連携して立ち向かう必要があることを強調したい。

〔日内会誌 107：931～937, 2018〕

Key words 梅毒, 性感染症, アモキシシリン

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の多い感染症であり、現状で問題となっている淋菌感染症、性器クラミジア感染症等については、罹患率の低下をみしていない。また、多剤耐性淋菌については、世界的な緊急の重要問題となっている。さらに近年、梅毒の罹患率が急激に増加してきている。梅毒は“great imitator”や“great mimicker”と呼ばれており、さまざまな症候を呈し、顕性であっても病変が目立たない、または自然消失することが特徴である。梅毒については、ごく一部の感染者を認めるのみの状態であったことから、診断や治療、治療判定等課題を抱えており、臨床現場も混乱

している。人工培地での培養が困難であり、治療薬が限られていたことから、他の感染症のような臨床研究も多くはない。そこで、本稿では、性感染症の現状、そして、増加する梅毒について解説をしたい。

1. 性感染症の現状

性感染症の定点把握疾患は、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマである。厚生労働省及び国立感染症研究所の報告（表1）によると、この定点報告で集計される感染症は、多少の増減はあるものの、2008年以降は横ばいの報告数である。あくまで、定点報告のため、定点以外

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

The Cutting-edge of Medicine ; Syphilis, re-emerging sexually transmitted infections.

Satoshi Takahashi : Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

表 1 性感染症の報告数年時推移

(厚生労働省・国立感染症研究所の報告より作成)
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>)

年 (平成)	全数報告	定点報告			
	梅毒	淋菌感染症	性器クラミジア 感染症	性器ヘルペス ウイルス感染症	尖圭コンジローマ
11	751	11,847	25,033	6,566	3,190
12	761	16,926	37,028	8,946	4,553
13	585	20,662	40,836	9,314	5,178
14	575	21,921	43,766	9,666	5,701
15	509	20,697	41,945	9,832	6,253
16	536	17,426	38,155	9,777	6,570
17	543	15,002	15,057	10,258	6,793
18	637	12,468	32,112	10,447	6,420
19	718	11,157	29,939	9,223	6,197
20	831	10,218	28,398	8,292	5,919
21	691	9,285	26,045	7,760	5,270
22	621	10,327	26,315	8,420	5,252
23	827	10,247	25,682	8,240	5,219
24	875	9,248	24,530	8,637	5,467
25	1,228	9,488	25,606	8,778	5,743
26	1,661	9,805	24,960	8,653	5,687
27	2,690	8,698	24,450	8,974	5,806
28	4,559	8,298	24,396	9,174	5,730

の医療機関に患者が受診する場合には報告されないことになるが、年次推移としてはその動向を把握できる。

現在、特に問題となっているのが淋菌感染症である。淋菌感染症は、淋菌による性感染症であるが、世界的に問題になっているのが多剤耐性化である。米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC) では、薬剤耐性微生物のうち、淋菌、*Clostridium difficile*、Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*を“urgent threats”として危機レベルを最も高く設定している(https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html)。現状では、淋菌の性器感染症と咽頭感染にはセフトリアキソン、性器感染症にはスペクチノマイシンが有効であるが、それ以外の抗菌薬はもはや有効率が低く、治療には用

いることができない。アジスロマイシンは有効な経口抗菌薬であったが、既に感受性の低下が報告されてきており、治療に用いた場合には、治療不成功となる可能性を患者に伝え、必ず治療判定を行う必要がある。

性器クラミジア感染症は、定点のみの報告(表1)であっても報告数が多く、世界的にも罹患率が高い疾患である。性器クラミジア感染症は、男女共に無症候性感染が特徴であり、気付かないまま感染している場合が多い。女性では、不妊症等妊孕能に影響を及ぼすとされ、骨盤内炎症性疾患等へ重症化する場合もある。治療においては、耐性菌は認められていないが、医療機関を受診する機会がなければ、治療を受ける機会も得られない。

このように、急増する梅毒は、現状では非常

表 2 梅毒の報告数年時推移

(厚生労働省・国立感染症研究所の報告より作成)
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>)

年 (平成)	男性	女性	早期顕症 梅毒Ⅰ期	早期顕症 梅毒Ⅱ期	晩期顕症 梅毒	先天梅毒	無症候梅毒
11	482	269	112	126	47	9	457
12	512	247	129	157	46	8	421
13	400	185	104	134	40	6	301
14	395	180	99	121	53	9	293
15	388	121	114	127	54	5	209
16	408	125	136	179	54	7	160
17	411	132	151	180	37	3	172
18	441	196	175	205	50	12	195
19	521	198	198	234	55	7	224
20	615	212	173	283	66	9	300
21	523	168	142	251	44	5	249
22	497	124	105	236	41	1	238
23	650	177	141	291	54	6	335
24	692	183	160	315	48	4	348
25	993	235	217	475	66	4	466
26	1,284	377	337	620	81	10	613
27	1,930	760	776	982	90	13	829
28	3,174	1,385	—	—	—	—	—

に重要な問題であるが、さらに罹患率が高いと推測される淋菌感染症及び性器クラミジア感染症も同様に問題である。この点については、十分に留意していただきたい。

2. 梅毒の現状

日本において、梅毒は、男性の報告数は一貫して女性よりも多い。2011年（平成23年）からは男女ともに報告数が増加してきており（表2）、2017年も前年を上回る報告数となっている。報告数の内訳でみると、顕症梅毒のみならず、無症候梅毒も増加してきている。以前より、男性、特にmen who have sex with men（MSM）の集団のなかでの感染が多いとされており、この傾向は続いている。ただし、近年、性風俗の女性から男性への感染機会も少なからず認めら

れている。そして、性行為により感染が伝播することから、比較的若い男女での感染者数が多い。さらに、2015年より、15～24歳では女性の報告数が多くなっている（表3）。

米国でも、MSMでの感染が問題となっている。米国からの報告では、MSMの梅毒罹患率は、女性の221倍、男性（heterosexual men）の106倍とされている。20～34歳の女性での増加傾向がみられてきている。この傾向は、カナダや西ヨーロッパでも同様にみられる。いわゆる、low-income and middle-income countriesとされている国々では、性感染症の危険因子を有しない集団では感染は問題となっていないが、危険因子を有する集団、つまり、女性のsexual workerとその相手の男性では罹患率が高いと報告されている。例えば、ウガンダの首都・カンパラでは、女性のsexual workerの21%が梅毒

表3 年齢別の梅毒報告数年時推移

(厚生労働省・国立感染症研究所の報告より作成：http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html)

年 (平成)	女性					男性				
	15～19歳	20～24歳	25～29歳	30～34歳	35～39歳	15～19歳	20～24歳	25～29歳	30～34歳	35～39歳
20	20	38	27	26	28	10	53	75	84	73
21	13	35	24	19	15	8	54	69	77	83
22	5	18	15	19	10	3	39	84	68	90
23	11	26	23	18	18	13	54	92	113	95
24	12	38	27	16	18	14	60	84	91	117
25	24	40	33	23	26	18	93	143	128	164
26	45	89	73	35	27	20	118	151	167	203
27	76	240	144	79	50	25	162	266	268	282
28	104	420	289	158	100	47	291	433	398	415

血清反応陽性であり、10%が梅毒の所見を示していた。World Health Organization (WHO) の推定によると、梅毒罹患頻度は、アフリカ地区では1,843,000人、西太平洋地区では993,000人、南米・中南米・北米を併せたアメリカ地区では937,000人、南東アジア地区では886,000人、東地中海沿岸地区では496,000人、ヨーロッパ地区では440,000人とされている¹⁾。

3. 母子感染・先天梅毒

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る。そのため、妊娠中の検査と治療が有効であるとされているが、世界中では500,000人以上の妊娠中の無治療梅毒感染者が存在し、300,000人以上の死産もしくは出産後に感染による死亡が発生していると推定されている^{1,2)}。このような状況で、キューバ、タイ、ベラルーシ、モルドバ等では、妊娠中の検査（特にpoint-of-care：POC検査）と治療により母子感染の防止を積極的に進めており、成果が出ている。残念ながら、アフリカ地区では有効な対策はとられていない。

日本において、先天梅毒は、2014年に10名、

そして、2015年には13名が報告されている。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る。国立感染症研究所では、2016年に報告された先天梅毒の情報を集計し、暫定報告として公開している。この調査では、同意が得られた母親にも話を聞いており、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、妊娠中に気を付けるべき性感染症情報の欠如が明らかになった³⁾。また、妊娠中期・後期のスクリーニング検査についても考慮すべきとしている。このスクリーニング検査については、妊娠初期には性感染症、特にクラミジア・トラコマティス陰性であっても、妊娠中期～後期に感染したと思われる例もみられている。従って、パートナーへの情報提供と共に、梅毒のスクリーニングにおいても、妊娠初期のみでは不十分である可能性があり、対応が必要になると考えられる。

4. 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る。しかし、直接検出法である暗視野顕微鏡による観

表 4 カルジオリピンを抗原とする抗体検査が biological false positive (BFP) を呈する疾患・病態

急性反応 ¹	マラリア ブルセラ 単核球症 天然痘ワクチン
慢性反応 ²	全身性エリテマトーデス HIV 感染 (注射) 薬物使用者 ハンセン病 C 型肝炎

¹ 反応の継続が 6 カ月以内

² 反応の継続が 6 カ月以上

察，直接蛍光抗体免疫染色法，免疫組織学的診断，検体の polymerase chain reaction (PCR) 法を用いた検出について，方法が煩雑であり，残念ながら，陰性所見が得られても梅毒を除外することができない等の欠点から，臨床現場での日常的な使用は困難である。

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 2 種類がある⁴⁾。前者は，FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) 法，TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination test) 法，TPLA (*Treponema pallidum* latex agglutination) 法等があり，我が国では自動化法として TPLA 法が普及している。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あった。しかし，現状では，自動化法が普及してきており，自動化法では，定量値による報告となる。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，プロゾーン現象による偽陰性の防止が挙げられる。TPLA 法は，自動化法であり，TPHA 法よりも早く陽性化し，カルジオリピンを抗原とする抗体検査法よりも早く陽性となるとされている。*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法は，感染している，もしくは感染の既往がある場合に陽性となる。カルジオリピンを抗原とする抗体検査法は，RPR (rapid

plasma regain) 法が代表的であり，こちらもラテックス凝集法を用いた自動化法で検査される。ただし，カルジオリピンを抗原とする抗体検査法であるため，他の疾患でも同様の血清反応となることが知られており，生物学的偽陽性 (biological false positive : BFP) とされる。つまり，*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 (表 4)。妊娠により BFP となることがあるが，妊娠そのものよりも BFP を呈する他の疾患が関係している場合がある。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る。ただし，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するので，こちらを追跡することになる。後述するが，*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法が陽性で，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やすい。

5. 治療

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 (単回) である⁵⁾ (表 5)。この治療法は，世界的には最も推奨される標準治療法であり，長い間の臨床的な経験により確立されてきた。つまり，比較研究により最適な治療法が確立されてきたわけではない。梅毒に感染している妊婦に対しても，ベンザチンペニシリン G 240 万単位，筋注 (単回) が推奨されている。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る。アジスロマイシンの 2 g 単回経口投与も有効であるとされてきた。しかし，既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，治療不成功も報告され

表 5 国内外での推奨治療法

¹ Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, Morbidity and Mortality Weekly Report Vol. 64, No. 3, June 5, 2015 (<https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>)

² 性感染症診断・治療 ガイドライン 2016. 日性感染症会誌 Vol. 27, No. 1, 2016 (http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2016_v2.pdf)

日本以外 ¹	抗菌薬	1回投与量	1日投与回数	投与日数(週数)
推奨治療法	ベンザチンペニシリン G	240 万単位	1 回 (筋注)	1 日
ペニシリン・アレルギーの場合	ドキシサイクリン	100 mg	2 回 (経口)	14 日
	テトラサイクリン	500 mg	4 回 (経口)	14 日
	セフトリアキソン	1~2 g	1 回 (筋注もしくは静注)	10~14 日
日本 ²				
推奨治療法	アモキシシリン	500 mg	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	100 mg	1 日 2 回	—
	ミノサイクリン	100 mg	1 日 2 回	—

てきている⁶⁾。従って、アジスロマイシンは、他に選択肢が全くない場合以外には治療に用いることができないと考える。

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ない。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る⁴⁾。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 2018 年初めまでは入手が不可であり、「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る。従って、日本性感染症学会のガイドラインでは、アモキシシリンが推奨されている。アモキシシリンの投与量については、1 日 1.5 g が推奨されているが、HIV 陽性の梅毒患者に対して 1 日 3 g での治療の有効性が報告されている⁷⁾。投与量が多い方がよいのかどうかの比較試験は報告されていない。アモキシシリンを投与して治療を行った報告では、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る。プロベネシドは、一般的には痛風に対する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よいであろう。妊婦には、アセチルスピラマイシン 1 回 200 mg、1 日 6 回の経口投与が推奨されている⁴⁾。また、妊婦への治療法として、ペニシリン以外の抗菌薬（アモキシシリン・プロベネシド、アモキシシリン・プロベネシド・セフトリアキソン）による治療も有効との報告がある⁸⁾。

梅毒の治療では、Jarisch-Herxheimer 反応について留意する必要がある。この反応は、梅毒治療後 24 時間以内に頭痛、筋肉痛、発熱等の症状が発現することをいう。治療により、*T. pallidum* の菌体が破壊され、特に菌量の多い早期の梅毒では高頻度で発生し、妊婦での胎児仮死を誘発する場合があるため、この反応による症状について、患者に十分伝える必要がある。

治療後の治癒判定は、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判断するとされている⁵⁾。*T. pallidum* を抗原とする抗体検査法は、治療により値は低下する場合もあるが、低下しない場合もあるので、治癒判定には用いない。ただし、現状では自動化法による検査が普及しており、定量値が報告される。この定量値

では、半定量値とは治療後の動きが異なることから、判断に苦慮する場合がある。自動化法での治癒判定は、治療前値の半分である、あるいは4分の1に低下とする等、十分な検証はされていないため、治療により低下した後に、十分な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する必要がある。

まとめ

結核と同様に、梅毒も、その診断に際しては、

まずはその可能性を念頭に置かなければ診断されることがない。他の性感染症の罹患や性感染症の既往、不特定の性的パートナー、HIV感染等の梅毒も含めた性感染症感染の危険因子を有する場合には、検査を行う必要がある。診断をすること、そして、治療をすること、言うまでもないが、梅毒への対応は、特定の診療科のみではなく、多くの診療科が連携することが重要であると強調したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高橋 聡；寄附金（シノテスト）

文献

- 1) Peeling RW, et al : Syphilis. Nat Rev Dis Primers 3 : 1-21, 2017.
- 2) Newman L, et al : Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes : analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med 10 : e1001396, 2013.
- 3) 金井瑞恵, 他 : 先天梅毒児の臨床像および母親の背景情報 (暫定報告). IASR 38 : 61-62, 2017.
- 4) 梅毒, 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016. 日性感染症会誌 27 : 48-52, 2016.
- 5) Syphilis : Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 64 : 34-48, 2015.
- 6) Read P, et al : Azithromycin-resistant syphilis-causing strains in Sydney, Australia : prevalence and risk factors. J Clin Microbiol 52 : 2776-2781, 2014.
- 7) Tanizaki R, et al : High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 61 : 177-183, 2015.
- 8) Katanami Y, et al : Amoxicillin and ceftriaxone as treatment alternatives to penicillin for maternal syphilis. Emerg Infect Dis 23 : 827-829, 2017.