

臨床と検査

—病態へのアプローチ— (VOL.87)

梅毒 Syphilis

はじめに

梅毒は*Treponema pallidum*という細菌による感染症である。感染すると約3週間の潜伏期を経て無痛性潰瘍(硬性下疳)や初期硬結等の局所病変を引き起こす。その後一旦病変が消褪するが、3~12週間後にはバラ疹、扁平コンジローマ、全身のリンパ節腫脹等の全身症状が起こる。感染症法により全数把握対象疾患の5類感染症に定められており、届け出が義務づけられている。多くの先進諸国同様、日本でも減少傾向にあったため昔の病気と考えられていたが、近年増加傾向がみられる。

疫学

梅毒は世界中に広く分布している疾患で、1943年にマホニーらがペニシリンによる治療に成功して以来、本薬の汎用によって発生は激減したが、その後、各国で幾度かの再流行が見られている。1960年代半ばには日本も含め、世界的な再流行が見られた。日本で梅毒は花柳病予防法(1928年)、性病予防法(1948年)で対象疾患とされ、1999年からは、いわゆる感染症法のもと症例が報告されている。最近の日本では、1987年報告数2928例をピークとする流行が見られたが、その後再び報告が減少してきた。感染症法による感染症発生動向調査によると、1999~2012年は500例~900例で推移してきたが、2013年は1200例を超え、前年の1.4倍に増加し、増加傾向は2014年以降も続いている。先天梅毒は年間1例~12例の報告があった。

病原体

病原体は梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum subsp. pallidum*)で、直径0.1~0.2 μ 、長さ6~20 μ の屈曲した6~14施転の螺旋状菌である。通常の明視野光学顕微鏡では視認できず、暗視野顕微鏡で観察される。青い色彩を放つことから*pallidum*(英語の*pale*)の種名が与えられている。

現在、試験管内の培養は不可能で、ウサギの睾丸内で培養する以外に現実的方法はない。1998年に全ゲノムのDNA配列が決定、公開されたが、培養の困難さから病原性の機構は殆ど解明されていない。

本菌は低酸素状態でしか長く生存できないため、感染経路は限定される。大部分は、菌を排出している感染者(後述の第I期、第II期の患者)との粘膜の接触を伴う性行為や疑似性行為によるものである。極めてまれには、傷のある手指が多量の排出菌に汚染された物品に接触して伝播されたとする報告もある。これら以外に、感染した妊婦の胎盤を通じて胎児に感染する経路があり、先天梅毒の原因となる。

臨床症状

感染後3~6週間程度の潜伏期を経て、経時的に様々な臨床症状が逐次出現する。その間症状が軽快する時期があり治療開始が遅れることにつながる。

早期顕症梅毒 第I期:[感染部位の病変]感染後約3週間後に梅毒トレポネーマが進入した局所に、初期硬結、硬性下疳(潰瘍)が形成される。無痛性の所属リンパ節腫脹を伴うことがある。無治療でも数週間で軽快する。

早期顕症梅毒 第II期:[血行性に全身に移行]第I期の症状が一旦消失したのち4~10週間の潜伏期を経て、手掌・足底を含む全身に多彩な皮疹、粘膜疹、扁平コンジローマ、梅毒性脱毛等が出現する。発熱、倦怠感等の全身症状に加え、泌尿器系、中枢神経系、筋骨格系の多彩な症状を呈することがある。第I期と同様、数週間~数ヶ月で無治療でも症状は軽快する。早期顕症梅毒症例で髄膜炎や眼症状などの脳神経症状を示すものは早期神経梅毒と呼び、晩期梅毒の神経梅毒とは区別する。

潜伏梅毒:梅毒血清反応陽性で顕性症状が認められないものをさす。第I期と第II期の間、第II期の症状消失後の状態を主にさす。第II期の症状が消失後、再度第II期症状を示すことがあるが、これは感染成立後1年以内に起こることから、この時期の潜伏梅毒を早期潜伏梅毒と呼ぶ。これに対応して、感染成立後1年以上たつ血清梅毒反応陽性で無症状の状態を後期潜伏梅毒と呼ぶ。

晩期顕症梅毒:無治療の場合、約1/3で晩期症状が起こってくる。数年~数十年の長い後期潜伏梅毒の経過から、非特異的肉芽腫様病変(ゴム腫)、進行性の大

動脈拡張を主体とする心血管梅毒、進行麻痺、脊髄癆等に代表される神経梅毒に進展する。

先天梅毒は、梅毒に罹患している母体から胎盤を通じて胎児に伝播される多臓器感染症である。早期先天梅毒の発症年齢は、生下時～生後3カ月で、出生時は無症状で身体所見は正常な児が約2/3とされる。生後まもなく水疱性発疹、斑状発疹、丘疹状の皮膚病変に加え、鼻閉、全身性リンパ節腫脹、肝脾腫、骨軟骨炎などの症状が認められる。晩期先天梅毒では、乳幼児期は症状を示さずに経過し、学童期以後にHutchinson3徴候(実質性角膜炎、内耳性難聴、Hutchinson歯)などの症状を呈する。

診断

病原体検出は感染症の確定診断の基本であるが、梅毒トレポネーマの検査室での分離は不可能である。そこで顕微鏡観察により、らせん状菌の検出が行なわれてきた。しかし、第I期と皮膚病変のある第II期の場合を除き、菌の検出は困難である。PCR法等の核酸診断の利用が期待されている。

血清抗体は感染後、初めにカルジオリピンに対する抗体価(非トレポネーマ抗原による検査:VDRL、RPR、自動化法)が上昇し、次いでトレポネーマに対する特異的抗体価(トレポネーマ抗原による検査:FTA-ABS、TPHA)が上昇する。抗カルジオリピン抗体価は治療に反応して下降するため、治療効果の判定にも利用される。しかし、特異的抗原ではないため、生物学的偽陽性反応がありうる。一方、抗トレポネーマ抗体測定の特異性は高いが、治療後も抗体価は漸減するものの継続的に陽性となるため、過去の梅毒感染との区別がつきにくい。つまり、抗カルジオリピン抗体価陽性には潜伏梅毒あるいは梅毒既往の可能性を示す。梅毒症状が認められない場合には、抗トレポネーマ抗体の上昇に加えて、抗カルジオリピン抗体価の上昇(通常16倍または16RU)が確認することが重要である。

治療・予防

国内ではペニシリンGの筋注は使用出来ず、経口合成ペニシリン剤(アモキシシリンなど)を長期間(第I期で2～4週間、第II期で4～8週間)投与することが推奨されている(日本性感染症学会 性感染症 診断・治療ガイドライン2011)。神経梅毒の場合にはベンジルペニ

シリンカリウム(1日1200～2400万単位)を点滴静注で10～14日間、もしくはセフトリアキソン(1日1g)を点滴静注で14日間治療する。ペニシリンアレルギーがある場合には塩酸ミノサイクリンまたはドキシサイクリンを使用する。妊婦に対しても基本的には同様に行うが、胎児への副作用のために塩酸ミノサイクリンは使用せずアセチルスピラマイシンを使用する。妊婦にペニシリン治療を行った場合、新生児は同時に治療できたと考えてもよいが、エリスロマイシンを使用した場合には、本薬は胎盤を通過できないので、新生児は出産後改めて治療する必要がある。ペニシリン剤に対する耐性菌は存在しないが、近年ではアジスロマイシン耐性の梅毒トレポネーマの出現の報告がある。

治療効果の判定には、抗カルジオリピン抗体価の減少と臨床所見を経時的に追跡する。効果判定の時期は病期によるが、例えば早期顕性梅毒では3～6カ月後に抗カルジオリピン抗体価の減少(治療開始前の値の1/4以下に低下)を確認する。

予防としては、感染者、特に感染力の強い第I期及び第II期の感染者との性行為や疑似性行為を避けることが基本である。コンドームの使用は完全でないものの予防効果があることが示唆されている。

おわりに

2015年10月28日時点で、2015年第1週から第43週までに診断され、感染症法に基づく医師の届出による梅毒として報告された症例数は2037例で、昨年同時期の1.5倍であった。特に女性の増加が顕著であった。近年、10～40代の男性同性間性的接触感染が急増していたが、その流行が波及して、本年は男女の異性間性的接触による報告数増加の傾向が続いている可能性がある。また、先天梅毒は妊娠中の性感染対策の不備に起因していると考えられる。妊婦の梅毒検査の実施状況、妊婦の梅毒感染率、適切な治療と治療効果判定の有無など、先天梅毒に関する疫学情報の把握を行い、適切な対策を行っていく必要がある。梅毒は診断が下れば治療は比較的容易だが、診断の遅れから神経梅毒などを発症し、後遺症が残ることも稀ではない。梅毒の予防には、100%ではないもののコンドームに効果が認められている。増加傾向にある梅毒の国内外での動向を把握し、医療関係者や罹患率が高い層に対して予防の重要性を含めて情報提供していくことが必要である。