

## 原 著

## HIV 感染者における梅毒血清反応と抗カルジオリピン抗体に関する検討

遠藤 知之<sup>1,2)</sup>, 藤本 勝也<sup>1,2)</sup>, 吉田 美穂<sup>1,2,3)</sup>, 竹村 龍<sup>1,2,3)</sup>, 杉田 純一<sup>1,2)</sup>, 重松 明男<sup>1,2)</sup>,  
近藤 健<sup>1,2)</sup>, 橋野 聡<sup>2)</sup>, 田中 淳司<sup>1,2)</sup>, 佐藤 典宏<sup>2,4)</sup>, 豊嶋 崇徳<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野, <sup>2)</sup>同 病院造血細胞治療センター,

<sup>3)</sup>エイズ予防財団, <sup>4)</sup>北海道大学病院高度先進医療支援センター

**緒言:** HIV 感染者では梅毒の合併が少なくないが, 十分な梅毒の治療にもかかわらず梅毒血清反応 (rapid plasma reagin: RPR) が陰性化しない症例が散見される。また, HIV 感染者では抗カルジオリピン抗体 (anti cardiolipin antibody: aCL) が高率に陽性となることが知られている。RPR 法のような非トレポネーマ検査は, 患者が aCL を保有していると, 検査が陽性となる生物学的偽陽性 (biological false positive: BFP) がみられることから, われわれは, HIV 感染者における RPR の持続陽性が BFP と関連があるかを検討した。

**対象・方法:** 当院にて血清学的に梅毒と診断された HIV 感染者 19 例において, 梅毒治療後の RPR の推移と aCL の有無や HIV-RNA 量との関連を後方視的に検討した。また, 梅毒治療開始後 6 カ月で RPR 値が 4 分の 1 以下にならなかった場合を血清学的効果不十分と定義した。

**結果:** 梅毒の治療後, 19 例中 10 例は血清学的効果が不十分であった。全 19 例中 6 例で aCL が陽性であったが, その 6 例はいずれも血清学的効果が不十分と評価された症例であった。また, 梅毒の効果判定時に HIV-RNA が 40 copies/mL 以上で測定されていた症例では有意に aCL の陽性率が高く, それらの症例は全例梅毒の血清学的効果が不十分と評価されていた。また, 梅毒治療前に aCL の測定をし得た 5 例中, aCL 陽性だった 3 例は治療後も RPR が持続陽性だったが, aCL 陰性の 2 例は梅毒治療後に RPR が速やかに陰性化した。

**考察:** HIV 感染者における RPR 持続陽性の原因の一部として HIV 感染により産生された aCL による BFP が関与している可能性が示唆された。RPR が持続的に陽性であっても, BFP の可能性を考え漫然と梅毒の治療を継続しないよう留意する必要があると考えられた。

**キーワード:** HIV 感染症, 梅毒, 抗カルジオリピン抗体, 非トレポネーマ検査, 生物学的偽陽性

日本エイズ学会誌 15: 113-118, 2013

## 緒 言

梅毒の治療効果は一般的に serologic test for syphilis (STS) や rapid plasma reagin (RPR) などの非トレポネーマ検査値の低下や消失で判定される。HIV 感染者では梅毒の合併が少なくないが, 十分な梅毒の治療にもかかわらず STS や RPR が長期間低下しない症例が散見される。一方で, HIV 感染者では抗カルジオリピン抗体 (anticardiolipin antibodies: aCL) が高率に陽性となることが知られている<sup>1)</sup>。RPR のような非トレポネーマ検査は, カルジオリピン抗原を含む脂質抗原を用いて検査が行われるため, 患者が aCL を保有していると, 検査が陽性となる生物学的偽陽性 (biological false positive: BFP) がみられる。そこで, 今回われわれは, HIV 患者における RPR の持続陽性が BFP と関連があるかを確認することを目的として以下の検討を行った。

## 対象と方法

## 1. 対 象

2008 年 1 月から 2011 年 6 月までに北海道大学病院を初診した HIV 感染症の患者で RPR および TPLA がいずれも陽性だった 21 例のうち経過観察可能だった 19 例。

## 2. 方 法

梅毒治療後の RPR の推移, aCL の有無, HIV-RNA 量の関連を後方視的に検討した。aCL は, 固相酵素免疫測定法を用いて, カルジオリピンに対する IgG を測定した。 $\beta_2$ -グリコプロテイン I ( $\beta_2$ -GPI) 依存性の aCL は, 抗 CL  $\cdot$   $\beta_2$ -GPI キット「ヤマサ」を用いて, aCL  $\cdot$   $\beta_2$ -GPI 複合体に対する抗体を測定した。統計学的解析として, 梅毒治療後の血清学的評価による比較には  $\chi^2$  検定, RPR 低下率と aCL および HIV-RNA 量の比較には *t* 検定を用いた。

## 3. 定 義

当院における血清梅毒反応の cut off 値をこえた場合, すなわち RPR が 1.0 R.U. 以上, TPLA が 1.0 C.O.I. 以上の場合を血清梅毒反応陽性とした。また, 治療開始後 6 カ月で

著者連絡先: 遠藤知之 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野)

2012 年 6 月 1 日受付; 2013 年 2 月 1 日受理

RPR 値が4分の1以下にならなかった場合を血清学的効果不十分とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象患者 19 例は全例男性で、年齢中央値は 41 歳 (28～56 歳)、感染経路は同性間性行為が 16 例、異性間性行為が 3 例、AIDS 発症者が 4 例で未発症者が 15 例だった。HIV 感染症に関しては、15 例が抗 HIV 療法による治療中であり、4 例は未治療であった。また過去に梅毒の治療歴のある症例が 6 例いた。

### 2. 梅毒関連所見・治療

全 19 例の治療前の RPR, TPLA の平均値は、それぞれ 368.3 R.U. (range: 1.0～1,553.5), 293.7 C.O.I. (range: 2.38～698.84) といずれも高値だった。全 19 例中 10 例は梅毒感染の症状を認めたが、9 例では症状をまったく認めなかった。症状のあった 10 例の内容は、同一症例の症状の重複も含め、バラ疹が 9 例、結節性梅毒が 1 例、梅毒性ブドウ膜炎が 1 例、神経梅毒が 1 例だった。

梅毒の治療に関しては各主治医の判断で行われたが、症状の有無にかかわらず全例梅毒の治療が行われていた。初回治療内容はアモキシシリン水和物 (AMPC) 内服が 13 例、ベンジルペニシリンベンザチン水和物 (DBECPCG) 内服が 5 例、梅毒性ブドウ膜炎と神経梅毒を合併した 1 症例では大量のベンジルペニシリンカリウム (PCG) が静注で投与されていた。治療期間の中央値は 12 週だったが、症例によっては、RPR の低下が見られないという理由で 1 年以上の長期間抗生剤の投与を受けていた症例もいた。梅毒感染の症状があった症例は、治療により全例症状が消失した。RPR の血清学的効果が不十分の症例は 19 例中 10 例 (52.6%) であった。

### 3. 血清学的効果による比較

梅毒の治療後に血清学的効果が得られた群と効果が不十分だった群の比較を行った (表 1)。年齢、梅毒既往の有無、治療前の梅毒症状の有無は両群間で差はみられなかった。一方、梅毒の効果判定時に HIV-RNA が測定感度以上 (40 copies/mL 以上) で測定されていた症例は、梅毒の血清学的効果が不十分と評価された症例に有意に多かった ( $p < 0.05$ )。また、血清学的効果が得られた群には梅毒の治療効果判定時に抗 aCL 陽性者は 1 例もなかったが、血清学的効果不十分の群では 10 例中 6 例が aCL 陽性であり有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。さらに、梅毒治療前に aCL を測定し得た 5 例中、aCL が陽性だった 3 例は治療後も RPR が持続陽性だったが、aCL が陰性だった 2 例は梅毒治療後に RPR が速やかに陰性化した (図 1)。RPR の値と aCL の抗体価には相関関係がみられなかった。

### 4. HIV-RNA と aCL

次に、HIV-RNA 量と aCL の関連を検討した (図 2)。全 19 例中、梅毒治療後の評価時に HIV-RNA 量が 40 コピー未満に十分抑制されていた症例が 11 例、40 コピー以上で測定されていた症例が 8 例だった。HIV-RNA が抑制されていた 11 例中、aCL が陽性だった症例は 1 例のみだったが、HIV-RNA が測定されていた 8 例中 5 例で aCL が陽性であり、HIV-RNA が測定されていた群では有意に aCL 陽



図 1 梅毒治療前の aCL と RPR の反応性

表 1 梅毒治療後の血清学的効果による比較

		血清学的効果		
		あり (n=9)	不十分 (n=10)	p-Value
年齢中央値 (範囲)		43 (29～56)	38 (28～50)	
梅毒既往	あり	3	3	0.74
	なし	6	7	
治療前梅毒症状	あり	5	6	0.79
	なし	4	4	
効果判定時 HIV-RNA	40 copies/mL 未満	8	3	0.03
	40 copies/mL 以上	1	7	
効果判定時 aCL	陽性	0	6	0.02
	陰性	9	4	

性者が多かった ( $p < 0.05$ )。さらに HIV-RNA が測定感度以下で aCL が陰性だった 10 例中 8 例は RPR が速やかに陰性化していたが、HIV-RNA の抑制が不十分で aCL が陽性だった 5 例は全例 RPR が持続的に高値となっていた。

さらに、梅毒治療前後の RPR の変化と aCL および HIV-RNA 量の関連を検討した (図 3)。RPR の変化は [(治療前 RPR-治療後 RPR) × 100 / 治療前 RPR] を RPR 低下率 (%) として評価した。RPR の低下率を、梅毒治療後評価時の aCL の有無および HIV-RNA 量 40 copies/mL 以上・未満で比較したところ、aCL 陽性の群 ( $p < 0.001$ ) および HIV-RNA が 40 copies/mL 以上の群 ( $p < 0.05$ ) で有意に RPR 低下率が低くなっていた。

### 考 察

梅毒の治療効果は STS や RPR などの非トレポネーマ検査値の低下や消失で判定されるが<sup>2)</sup>、治療により臨床症状が改善しても非トレポネーマ検査の抗体価が長期間にわたって低いレベルで変化せず陽性的状態にとどまることがあり、そのような状態は serofast と呼ばれている。serofast は HIV 非感染者でも 15~20% 程度にみられるといわれているが、通常の serofast は非トレポネーマ検査の抗体価が

8 倍未満とされている<sup>3,4)</sup>。今回の検討に用いた RPR 測定キットは、メディエース RPR (積水メディカル(株), 日本) で、希釈倍率で表記する RPR カード法ではないため直接的な比較はできないが、メディエース RPR での 1 R.U. は RPR カード法の 1 倍に相当するとされている。今回の HIV 感染者での検討では、梅毒治療後の RPR 持続陽性者の半数以上で RPR が 8 R.U. 以上であり、1,000 R.U. 以上という著明高値の症例も認められた。このことから、HIV 感染者では HIV 非感染者と比べて治療後においても RPR が高値となる何らかの要因があることが考えられた。

一般的に治療後 6~12 カ月経っても血清非トレポネーマ抗体価が少なくとも 4 分の 1 以下に低下しない梅毒患者には神経梅毒の評価や再治療を考慮する必要があるとされている<sup>2,5)</sup>。特に HIV 感染者においては神経梅毒の発症率が高いため、RPR が 32 倍以上、または CD4 陽性細胞数が 350/μL 未満の梅毒患者に対しては髄液検査を行うことも推奨されている<sup>6,7)</sup>。一般的に髄液検査での梅毒の評価としては、髄液中 TPLA/total IgG 比を血清中の TPLA/total IgG 比で除した intrathecal treponema pallidum antibody (ITPA) インデックスが用いられ、正常は 3 以下である。今回の検討で RPR が持続的に陽性だった症例において脳 MRI および腰椎穿刺を行ったが、初発時に神経梅毒の診断となった 1 例以外は神経梅毒の所見を認めなかった。神経梅毒と診断した症例は、髄液中の細胞数は 10/3 μL と少なく、蛋白の上昇や糖の低下は見られなかったが、ITPA インデックスが 15.4 と高値であったため神経梅毒として治療を行った。また今回の検討症例のうち神経梅毒を示唆する症状を呈した症例は 1 例も認めなかった。これらのことから、RPR の持続陽性的原因として、梅毒の中枢での潜伏感染の可能性は低いと考えられた。

HIV 感染者では非感染者と比べて第 1 期、第 2 期梅毒での非トレポネーマ検査での血清学的治療失敗が多いが臨床

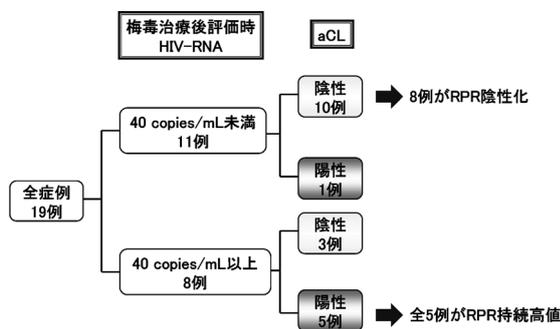


図 2 HIV-RNA 量と aCL の関連

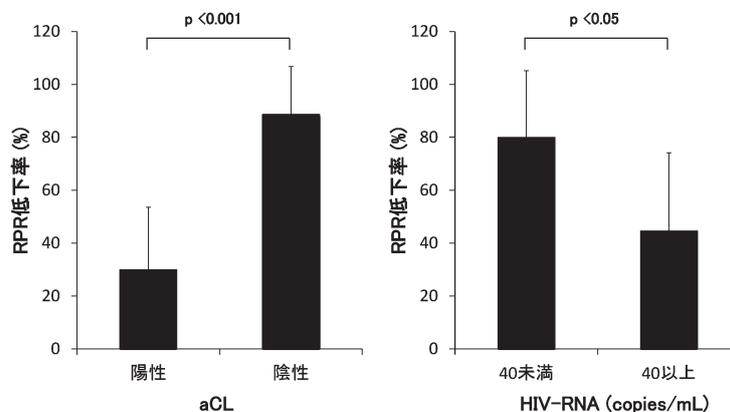


図 3 RPR 低下率と aCL および HIV-RNA 量の関連

的失敗はまれであると報告されている<sup>4)</sup>。また、HIV 感染者では RPR の BFP が多いことも報告されている。Rompalo らは HIV 非感染者では RPR の BFP が 0.8% だったのに対し、HIV 感染者では 4.0% と多いと報告している<sup>8)</sup>。また、Augenbraun らも、HIV 感染女性での RPR の BFP が 6.9% であり、HIV 非感染女性の 0.2% と比較して多かったと報告している<sup>9)</sup>。いずれの報告においても、静注薬物使用者で BFP が多いとの記載がみられたが、われわれの検討した症例のなかには、問診上、薬物使用歴のある患者を認めなかった。さらに、HIV 感染者では、B-cell の機能異常によって非特異的に増殖したポリクローナルな免疫グロブリンが BFP の原因となっている可能性も考えられており<sup>9,10)</sup>、本検討での HIV 感染者における RPR の持続高値が BFP によるものの可能性も考えられた。

今回の検討において、梅毒治療後の評価時に 19 例中 6 例 (31.6%) で aCL が陽性だったが、aCL は、自己免疫疾患や HIV 感染症を含む各種感染症などさまざまな原因で産生される。とくに HIV 感染者では aCL の陽性率が 17.8% であったとの報告がある<sup>1)</sup>。今回検討した症例のなかには、抗リン脂質抗体症候群を含め自己免疫疾患の存在を示唆する症状はなく、 $\beta_2$ -グリオプロテイン I 依存性の aCL は陰性であったことから、自己免疫疾患の合併は否定的だった。梅毒自体によっても aCL は陽性となり得るが、梅毒の活動性感染の症状を認めず、また梅毒治療終了後も長期間再燃所見を認めなかったことから、梅毒の持続感染による aCL の産生の可能性は低いと考えられた。一方、HIV-RNA の抑制の不十分な症例で aCL 陽性者が有意に多かったことから、HIV に反応して aCL が産生された可能性が高いと考えられた。RPR の測定は、脂質抗原 (カルジオリピン, レシチン) を感作したラテックスと検体を反応させ凝集塊を形成させることにより、検体中の梅毒の抗脂質抗体の抗体価を求めているため、患者が aCL を保有していると、試薬中のカルジオリピンと反応して BFP がみられる<sup>11)</sup>。直接的な証明は困難であるが、今回の検討からは、HIV 感染症に伴い aCL が産生され、その結果 BFP として RPR が持続的に陽性となった可能性が示唆された。

HIV 感染者における梅毒の治療に関しては、基本的に HIV 非感染者と同様でよいとされているが<sup>12)</sup>、治療の失敗や病勢の進行がないかどうかをより注意深く経過観察を行うことが望ましいともいわれている<sup>2,13)</sup>。梅毒の治療効果と HIV の状態に関しては、CD4 数が低い症例ほど梅毒の治療失敗が多いという報告もあるが<sup>14)</sup>、CD4 数と梅毒の治療効果には関連がないという報告もあり<sup>4,15)</sup>、一定の見解は得られていない。今回のわれわれの検討では血清学的効果が得られた群と効果が不十分だった群では、梅毒治療時の CD4 数に差を認めなかった。

HIV 感染者では HIV 非感染者と比べて梅毒治療後の非トレポネーマ抗体価の低下が遅いと報告されており<sup>4,16,17)</sup>、治療効果の評価の際には注意が必要である。さらに BFP の可能性も考慮にいと、非トレポネーマ抗体価のみを指標として漫然と治療を行わないように注意する必要があると考えられた。日本感染症学会が推奨する梅毒の治療期間は、第 1 期は 2~4 週間、第 2 期では 4~8 週間、第 3 期以降は 8~12 週間とされている。HIV 感染者においては、非トレポネーマ抗体の低下が不十分であっても、通常の治療期間で治療を終了し、以後慎重に非トレポネーマ抗体価の推移を観察していくという対応でよいと考えられる。非トレポネーマ抗体価が高値で持続したさいでも抗体価の上昇傾向がなければ、神経梅毒の合併を除外したうえで BFP の可能性も考慮にいとつつ経過観察し、非トレポネーマ抗体価の再上昇が認められたさいに潜伏梅毒の再燃や再感染と考え再治療を考慮するのが望ましいと考えられる。また、治療前に RPR が陽性であっても、必ずしも活動性梅毒感染を意味するわけではないという認識をもつ必要があると考えられた。

## 結 語

HIV 感染者における RPR 持続陽性の原因の一部として HIV 感染により産生された抗カルジオリピン抗体による BFP が関与している可能性が示唆された。RPR が持続的に陽性であっても、BFP の可能性を考え漫然と梅毒の治療を継続しないよう留意する必要があると考えられた。

## 謝 辞

本論文の要旨は、第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) で発表した。

## 文 献

- 1) Galrao L, Brites C, Atta ML, Atta A, Lima I, Gonzalez F, Magalhaes F, Santiago M : Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol* 26 : 1825-1830, 2007.
- 2) Workowski KA, Berman SM : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 55 : 1-94, 2006.
- 3) Sena AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, Langley C, McNeil L, Hook EW : Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 53 : 1092-1099, 2011.
- 4) Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, Bolan G, Johnson SC, French P,

- Steen E, Radolf JD, Larsen S : 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* 337 : 307-314, 1997.
- 5) Walter T, Lebouche B, Mialhes P, Cotte L, Roure C, Schlienger I, Trepo C : Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 43 : 787-790, 2006.
- 6) Marra CM, Maxwell CL, Tantalò L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, Stoner BP, Corbett JJ, Augenbraun M, Zajackowski M, Kee R, Lukehart SA : Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy : Does HIV status matter ? *Clin Infect Dis* 38 : 1001-1006, 2004.
- 7) Marra CM, Tantalò LC, Maxwell CL, Dougherty K, Wood B : Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 63 : 85-88, 2004.
- 8) Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC, Hook EW, 3rd : Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 165 : 1124-1126, 1992.
- 9) Augenbraun MH, DeHovitz JA, Feldman J, Clarke L, Landesman S, Minkoff HM : Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 19 : 1040-1044, 1994.
- 10) Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS : Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 309 : 453-458, 1983.
- 11) Bernard C, de Moerloose P, Tremblat C, Reber G, Didierjean L : Biological true and false serological tests for syphilis : Their relationship with anticardiolipin antibodies. *Dermatologica* 180 : 151-153, 1990.
- 12) Zetola NM, Klausner JD: Syphilis and HIV infection : An update. *Clin Infect Dis* 44 : 1222-1228, 2007.
- 13) Stoner BP : Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 44 (Suppl 3) : S130-146, 2007.
- 14) Agmon-Levin N, Elbirt D, Asher I, Gradestein S, Werner B, Sthoeger Z : Syphilis and HIV co-infection in an Israeli HIV clinic : Incidence and outcome. *Int J Std AIDS* 21 : 249-252, 2010.
- 15) Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE : Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 93 : 481-488, 1992.
- 16) Marra CM, Longstreth WT, Jr., Maxwell CL, Lukehart SA : Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis. Influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. *Sex Transm Dis* 23 : 184-189, 1996.
- 17) Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, Reichman RC : Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 156 : 321-325, 1996.

## Serological Tests for Syphilis and Anti-Cardiolipin Antibodies in Patients with HIV Infection

Tomoyuki ENDO<sup>1,2)</sup>, Katsuya FUJIMOTO<sup>1,2)</sup>, Miho YOSHIDA<sup>1,2,3)</sup>, Ryo TAKEMURA<sup>1,2,3)</sup>,  
Jun-ich SUGITA<sup>1,2)</sup>, Akio SHIGEMATSU<sup>1,2)</sup>, Takeshi KONDO<sup>1,2)</sup>, Satoshi HASHINO<sup>2)</sup>,  
Junji TANAKA<sup>1,2)</sup>, Norihiro SATO<sup>2,4)</sup>, and Takanori TESHIMA<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine,

<sup>2)</sup> Stem Cell Transplantation Center, Hokkaido University Hospital,

<sup>3)</sup> Japan Foundation for AIDS Prevention,

<sup>4)</sup> Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital

**Background** : Syphilis is a common complication among patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. The titers of non-treponemal serological tests, such as rapid plasma reagin (RPR), often remain high in HIV patients even after sufficient treatment for syphilis. It is known that anticardiolipin antibodies (aCL) are frequently detected in HIV patients, and biological false-positive (BFP) of the RPR test are seen in patients with aCL. We examined whether a sustained high titer of RPR is caused by BFP in HIV patients.

**Subjectives and Methods** : The relationships between the serological response of the RPR, positivity for aCL and the viral load of HIV were retrospectively analyzed in 19 HIV patients coinfecting with syphilis. Patients with RPR titers that decreased by 4-fold or less after 6 months of treatment for syphilis are defined to have an insufficient serological response.

**Results** : In 10 out of the 19 patients, the serological responses after treatment of syphilis were insufficient. Six patients were positive for aCL after treatment for syphilis, and all of these patients had an insufficient serological response to the treatment for syphilis. The aCL positive patients were significantly more common in the group of patients with a detectable HIV viral load (>40 copies/mL) than in those with an undetectable HIV viral load (<40 copies/mL). All patients with both aCL and a detectable HIV viral load after treatment of syphilis had an insufficient serological response to the treatment for syphilis. In five patients, the aCL was measured before the treatment of syphilis. The titers of RPR remained high in three patients with aCL. On the other hand, they decreased rapidly to an undetectable in the two patients without aCL before the treatment of syphilis.

**Discussion** : These results suggest that a sustained high titer of RPR could be derived from BFP by aCL in HIV patients. This possibility should be taken into consideration when deciding whether to prolong the treatment of patients for syphilis.

**Key words** : HIV infection, syphilis, anticardiolipin antibodies, non-treponemal serological tests, biological false-positive