

特集：エイズと梅毒

エイズと梅毒—その密接な関係—

HIV and Syphilis—An Affinity for Each Other—

加 藤 雪 彦

Yukihiko KATO

東京医科大学八王子医療センター皮膚科

Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

キーワード：HIV, 梅毒, 先天梅毒, 重複感染

日本エイズ学会誌 20: 8-14, 2018

はじめに

梅毒は長年、過去の病気とされていたが、2013年から若年層を中心に急速に感染がひろがっており、本邦では再興感染症と認識されつつある。梅毒とHIVは密接な関係にあり、梅毒の拡大とともにHIVの拡大が懸念されるところである。本稿ではその関連性について、主に梅毒を中心に概説する。

1. 疫 学

梅毒は15世紀末から世界中に広がったとされる。第二次世界大戦後、治療薬であるペニシリンの普及によって激減したが、根絶には至らず何度か再流行がみられている。本邦においては1987年（報告数：2,928例）をピークとする流行がみられたが、その後は減少し、2012年までは600から800例程度の報告となっていた。しかし、2013年に1,228例、2014年に1,671例と再流行の兆しを示している。梅毒は感染症法で5類感染症に指定されており、診断から7日以内に全例届け出が義務付けられているが、届出がされていない症例も少なからず存在すると推測され、実際の感染者数はさらに多いと思われる。国立感染症研究所の調査によると、2013年の梅毒総報告数は年間で1,226人だったが、2017年第3四半期（第27週～39週：以下、診断週）の届出数は1,522例で、2017年第2四半期（1,535例）とほぼ同程度で、昨年同時期（1,277例）を上回った¹⁾。このペースでいくと、近年まれにみる大流行とされた2016年の4,559例を上回ることにはほぼ確実であり、2013年の5倍近くなりそうである（図1）。

年齢分布として、男性は依然として20代から40代の幅広い年齢層から届出られ「鏡餅」型の分布に対し、女性は

20代前半に集中する「エベレスト」型である。病型は、感染早期の患者動向を反映する感染性の高い早期顕症梅毒が、継続して男女ともに多く届出られていた。男性異性間においては、早期顕症I期が半分以上を占めていたのに対して、女性異性間、男性同性間においては、ともに無症候の割合が高く、それぞれの早期顕症I期を上回ったという。感染経路別には2010年までは異性間感染が最も多かったのに2011年から2014年までは同性間感染がそれをこえた。しかし、梅毒感染数が急増した2014年からは異性間感染が再び最も多くなった（図2）。近年の梅毒の急増は、従来の男性同性間感染も増加しているが、若い女性の異性間感染の増加の寄与が大きいと言える。それに伴い先天梅毒報告数も増えており、2013年までは年間4例程度で推移したのが、2016年には14件と3倍以上に増加した。米国では梅毒感染者の6割をMSM（52%）もしくはバイセクシュアル（6%）が占める傾向は変わらず²⁾、若年層の異性間交渉による梅毒急増は日本特有の現象といえる。地域別には、東京、大阪、愛知、神奈川の順でこの4都道府県で全国の届け出数の約半数を占める¹⁾。

2. 病 原 体

梅毒は、*Treponema pallidum*（以下TP）による局所から全身へ拡大する慢性の感染症である。TPは細長いらせん構造をもつスピロヘータの一種で、スピロヘータとはらせん状の形態をしたグラム陰性の真正細菌の1グループである（図3）。学名の由来は「コイル状の髪」を意味し、暗視野顕微鏡で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。他の典型的な細菌とは異なり、菌体の最外側にエンベロープと呼ばれる被膜構造を持ち、それが細胞体と鞭毛を覆っている。細胞壁が薄くて比較的柔軟であり、鞭毛の働きによって、菌体をくねらせるなどの運動をする。I期梅毒の粘膜疹などから浸出液を採取し、顕微鏡下にスピロヘータがコルク抜きのように回転しながら

著者連絡先：加藤雪彦（〒193-0998 東京都八王子市館町1163
東京医科大学八王子医療センター皮膚科）

2017年12月10日受付

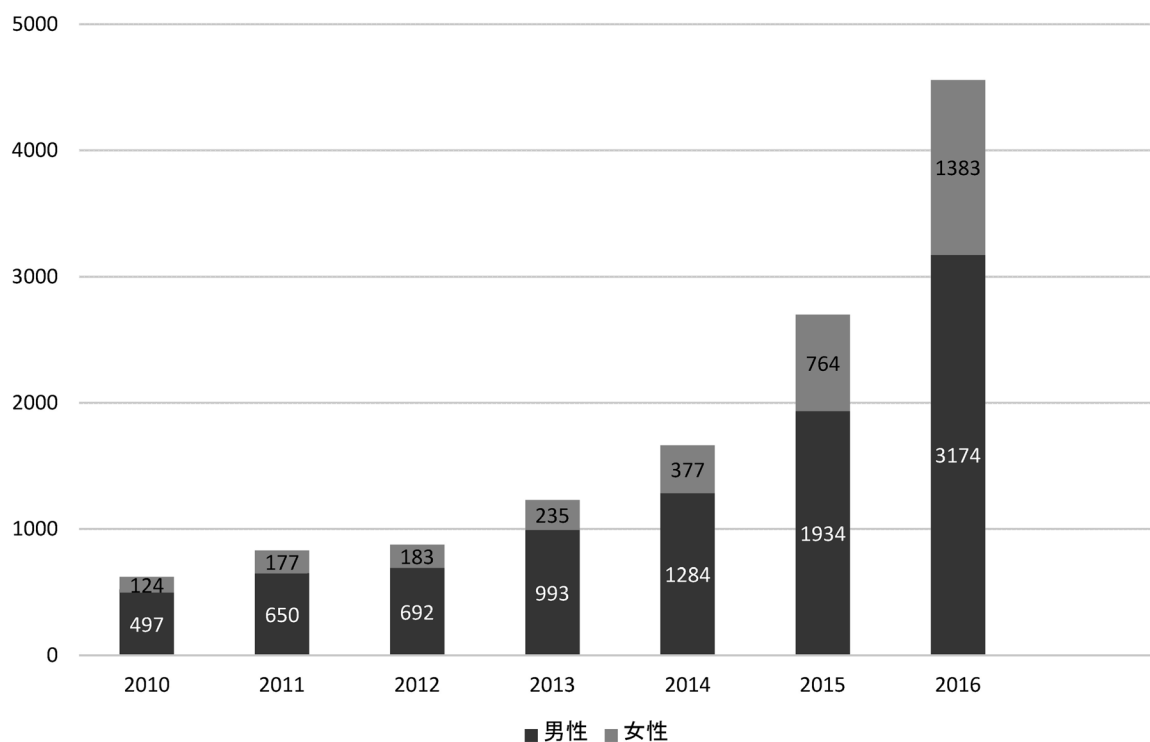


図 1 梅毒報告数 (2010～2016)

国立感染研究所ホームページおよび感染症発生動向調査より、一部改編。

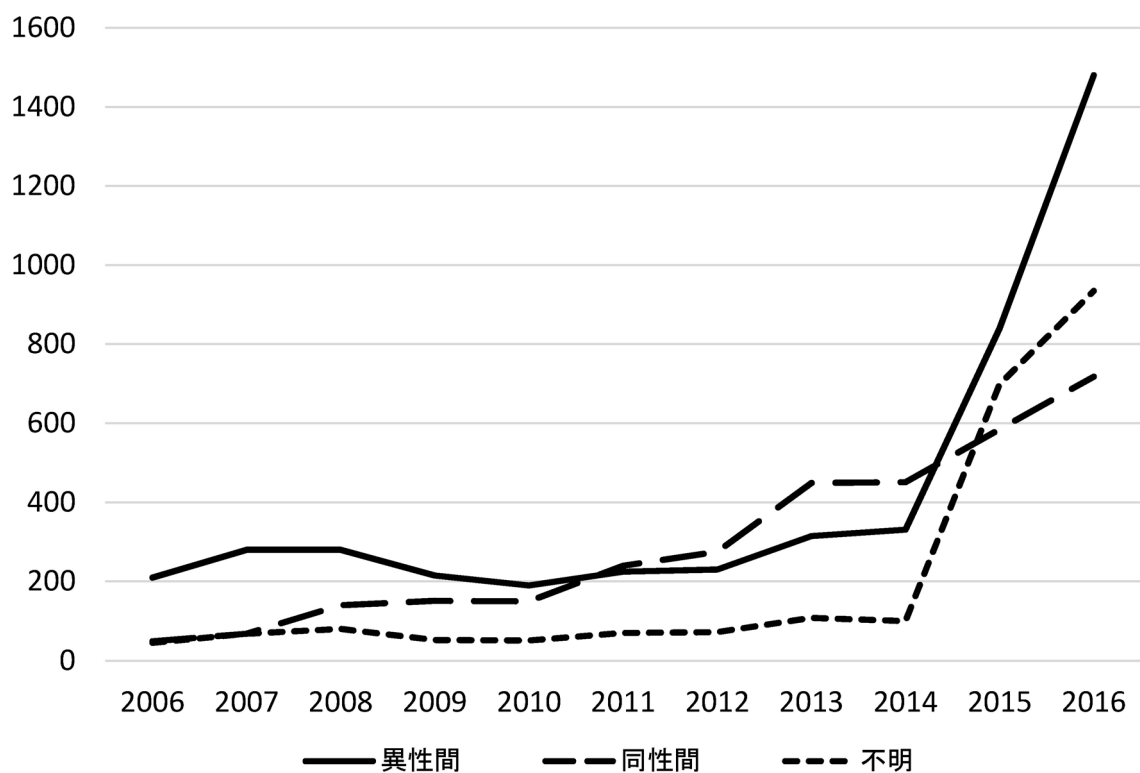


図 2 感染経路別梅毒報告数 (2006～2016)

国立感染研究所ホームページおよび感染症発生動向調査より、一部改編。

ら運動するのを診察室で観察することができる。乾燥や温度変化に弱く、ウサギの睾丸内で培養する以外、試験管内の培養はできない。また、低酸素状態でしか長く生存できないため、感染経路は限られ、主に粘膜の接触を伴う性行為や類似行為によって、微細な傷から侵入し、局所感染が成立する。その後、血行性に全身に散布されてさまざまな症状を引き起こす。

3. 臨床症状

梅毒は一般的には感染成立後数週間の潜伏期間を経て、局所症状（第1期梅毒）から始まり、数カ月の潜伏期間を経て多彩な全身症状（第2期梅毒）を呈するようになる。



図3 *Treponema pallidum* 電子顕微鏡写真

その後、症状の寛解と増悪を繰り返しながら進行し、数年の経過で晩期症状（晩期梅毒）を経て心血管症状や肉芽腫様の皮下結節を呈する。しかし、抗生物質を種々の感染症に投与する現代では、必ずしも顕症梅毒の症状を呈することなく、無症候性の潜伏梅毒となる場合も多いとされる。また、局所症状を欠く症例、局所症状と全身症状を同時に持つ症例などもあり、臨床症状は多彩である（図4）。

1) 第1期梅毒：感染成立後3～6週間の潜伏期間を経て、TPの侵入部位に無痛性の硬い丘疹（初期硬結）を生ずる（図5）。その後、自壊し潰瘍（硬性下疳）と無痛性の所属リンパ節の腫脹を認めるが、自覚症状がないまま数週間で自然消退する。

2) 第2期梅毒：感染後数カ月を経て、TPが血行性に全身に播種され、掌蹠や頭皮を含む皮膚や粘膜もしくはその他の臓器に多彩な症状を呈するようになる。皮膚症状として、梅毒性バラ疹（図6、7）、丘疹性梅毒、梅毒性乾癬、扁平コンジローマ、膿疱性梅毒、梅毒性脱毛などがあげられる。舌や口腔、咽頭の梅毒性粘膜疹（アンギーナ）（図8）を認めることもある。

3) 潜伏梅毒：梅毒血清反応は陽性を示すが顕性症状を呈さない状態である。具体的には第1期と第2期の間、第2期後の症状消失時のことをさす。検診や入院、術前検査で偶然発見されることが多い。

4) 晩期梅毒：感染後無治療のまま数年を経て、約30%がゴム腫や、大動脈瘤や動脈炎、脊髓癱を呈するとされるが、最近の一般診療ではまれである。

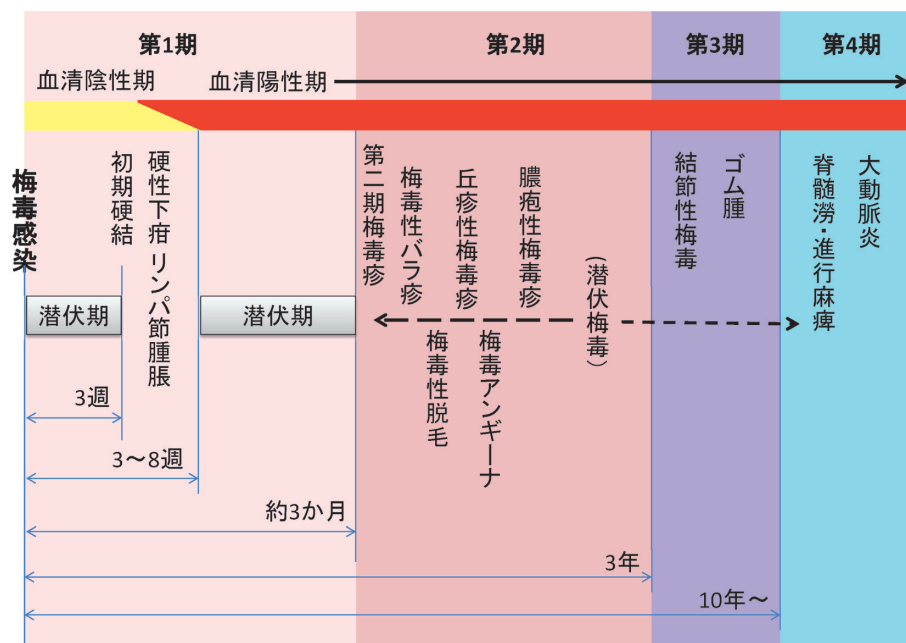


図4 梅毒感染後の臨床経過



図 5 梅毒 1 期疹（硬性下疳）17 歳男性，HIV 陰性



図 6 梅毒 2 期疹（ばら疹）HIV 感染症

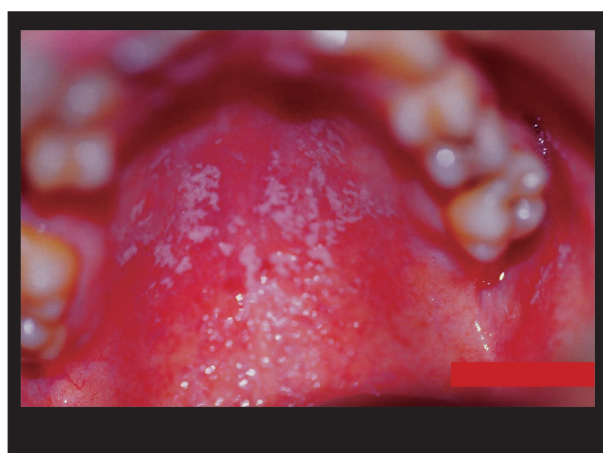


図 8 梅毒 2 期疹（梅毒アンギーナ）



図 7 梅毒 2 期疹（ばら疹）HIV 陰性



図 9 悪性梅毒：梅毒 2 期疹 + HIV 感染症

5) 悪性梅毒：発熱やいそうなどの全身症状を伴い、牡蠣殻様の痂皮を伴う結節や深い潰瘍を呈することがあり、重症な臨床症状を呈する第2期梅毒を悪性梅毒という(図9)。ステロイド使用などの免疫不全、薬物・アルコール依存や低栄養状態の患者にみられるが、近年はHIV感染症がもっとも頻度の高い基礎疾患とされる³⁾。

6) 先天梅毒：梅毒に罹患す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、本邦で増加している。早期先天梅毒(出生時から生後3月)と晩期先天梅毒(学童期以降)に分けられる。出生時に早期先天梅毒の症状を示すのは1/3で、生後まもなく、水疱、斑状・丘疹状皮疹や鼻閉、全身リンパ節腫脹、肝脾腫、骨軟骨炎を示す。晩期先天梅毒は、無症状の乳幼児期を経て、学童期以降にハッチンソンの三徴候(実質性角膜炎、内耳性難聴、ハッチンソン歯)などの症状を呈する。

4. 診 断

TPは試験管内で培養ができないため分離培養はできず、①TPの直接検出、②梅毒血清学的検査、③病理組織学的検査などを行い、TP感染を確認する。なお、保険適用はないものの、抗体陽転前の早期ではPCRによるTP遺伝子の検索も補助的に有用な場合がある。

4-1. TPの直接検出

TPの多い滲出性の病変から検出可能だが、乾燥に弱いので、すぐにカバーガラスなどで覆う必要がある。しかし、潜伏梅毒の状態では検査不能であり、現在の診療では、直接鏡検よりも血清学的検査が重要視されている。

4-2. 梅毒血清学的検査

梅毒の診断に最も有用な検査である。大きく分けて、自己抗体をみる脂質抗原法と、TPを抗原とするTP抗原法がある。これらの検査はそれぞれ短所をもつため、基本的に両者を同時に測定し、感染の有無と病勢を判断する。脂質抗原法は、ミトコンドリア固有のリン脂質のカルジオリピンをプローブとして用いる抗体検査法である。脂質抗原法の歴史は古く、ワッセルマン Wasserman 反応もその1つである。最近では、脂質抗原自動分析法が主流で、TP感染に伴う細胞破壊を反映するため、梅毒の病勢をとらえることができる。しかし、細胞が破壊される疾患、たとえばSLEや抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患やウイルス感染、肝疾患、悪性腫瘍などでは陽性となることがあり(生物学的偽陽性)、特異度はやや低い。また、梅毒罹患が長期の症例や反復性の梅毒では、脂質抗原法の陰性化の遅延や非陰性化がみられる。TP抗原法はその名のとおり、TP抗原をプローブとして用いてTPに特異的な抗体を測定する検査法である。TP抗原法はその検査原理から、感度、特異度がともに高く偽陽性はきわめて少なく、

梅毒の確定診断に重要である。しかし、TPに対する特異抗体が産生され、陽性化するまでに数週間を要するため、感染初期に偽陰性となる空白期間(window period)が存在する。また、治療後も陽性を示すため、病勢の判断や治療効果の判定には適していない。抗原が過剰に存在し血清反応が陰性になるプロゾーン現象がみられることもあるため、プロゾーン現象が疑われるときは検体を希釈して再検査を行う必要がある。

4-3. 病理組織学的検査

梅毒の診断には必須とはいえないが、HIV感染症により重度の免疫不全を有する症例では、梅毒に罹患しているにもかかわらず血清梅毒反応が陰性になることがある⁴⁾。臨床症状、病歴などから梅毒が強く疑われる状況では病変部の病理組織検査は有用である(図10)。

5. 治 療

ペニシリン系抗菌薬が第一選択である。ペニシリン系抗菌薬はTPに対して殺菌的に働き、これまで耐性化の報告はない。ペニシリンアレルギーの場合はドキシサイクリンまたはテトラサイクリン系またはマクロライド系抗菌薬を選択する。HIV感染者はHIV陰性者に比べて治療が不成功になる可能性が高いと言われており、治療失敗に関連する因子にはCD4陽性リンパ球350 μ L未満、梅毒の既往歴、血清梅毒反応RPR16倍未満などがあげられている⁵⁾。抗生物質投与期間に関して、CDCの治療指針では、早期梅毒(第1期、2期)には2週間、晩期梅毒には4週間としているが、日本性感染症学会のガイドラインでは、第1期には2~4週間、第2期には4~8週間、第3期以降には8~12週間となっている。われわれは梅毒と診断した場合、HIV感染の是非や、梅毒の病期にかかわらず、アモキシシリン(AMPC)1,500mg/日分3を4週間の投与をしてい

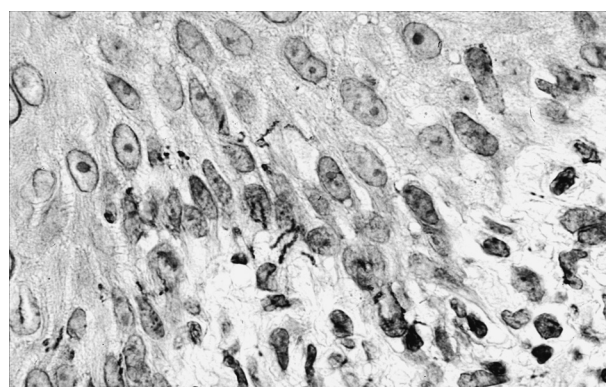


図10 表皮基底層におけるトレポネーマ(抗トレポネーマ抗体染色)

RPR 32倍 HIV1RNA 9.1×10^4 c/mL

る。抗菌薬投与開始後、数時間～数日で発熱や倦怠感などの一過性の感冒様症状や皮疹の増悪を認めることがあり、Jarisch-Herxheimer 反応という抗菌薬による TP 破壊に伴うサイトカインを介した反応である。HIV 感染者に合併した梅毒は終了後も臨床症状梅毒血清反応の推移を慎重に観察する必要がある。

6. 梅毒と HIV

6-1. 重複感染

この2つの疾患の密接な関係は以前から知られる。MSM における梅毒と HIV/AIDS の重複感染患者の増加が、世界中で問題となっている。米国における梅毒罹患率は2005年から2013年において女性では10万人当たり約1名と増加を認めなかったのに対し、男性では2005年に5.10から2013年には9.80と倍増していた⁶⁾。中国における調査も重複感染例の割合が2005年から2006年の1.4%から2007年から2008年には2.7%と上昇していた⁷⁾ことが判明した。

特に HIV 感染を有する MSM は、梅毒の罹患率が5倍高く⁸⁾、なおかつ潜伏梅毒も多く、オランダでは HIV 感染症の患者にみつかった梅毒の33%は無症候性であった⁹⁾と言う。この関連性を説明する理由の1つに反復感染がある。米国 cdc の報告では梅毒感染の増加は HIV 感染の増加とよく似ている。米国のボルチモア市における調査によると、MSM のうち72%が初感染もしくは繰り返しの梅毒感染を経験した。2007年から2011年の間にMSMの84%は2回梅毒の診断を受け16%は3回以上診断された。26%は1年以内にそれが起こり、梅毒と診断されるうち5%の初感染であり、41%は2回目の感染、梅毒と診断された53%は潜伏感染であったという¹⁰⁾。したがって重複感染の検査、予防啓発活動は重要である。たとえばカメルーン武装勢力¹¹⁾を対象にした研究では、入隊時に HIV と梅毒の重複感染の教育をしたところ、2006年に11.3%だった HIV 陽性率が2011年に6.0%に改善したという。HIV と梅毒の重複感染は医療資源の豊かでない地域において、WHO 総合重複感染撲滅イニシアチブ活動の一環として取り上げられ、簡易感染検査キットが用いられている。指先から1滴の血液採取で、結果判定まで20分という簡便さにもかかわらず感度と特異度は、ペルーでの報告によれば HIV の場合、HIV で93.8%, 100%, 梅毒で81%, 100%という。ペルーでは sex worker, MSM, 移民、妊婦を公衆衛生上のハイリスク群として早期発見、早期治療に役立てている¹²⁾という。ペルーの報告において、梅毒の感度がやや低いが、母子感染が問題となっているハイチでは、主に女性を対象にこの簡易検査キットを用いた検討での感度、特異度はもう少しよく、HIV で99%, 97%, 梅毒で96.5%, 90.8%であった¹³⁾という。このように、患者が来るのを待つこと

のできない地域でもフィールドで重複感染を早期に発見し、早期に治療することの重要性が強調されている。

6-2. 梅毒の HIV 感染症に対する影響

梅毒による性器、口腔粘膜、肛門管などへの粘膜の潰瘍形成は当然、HIV 感染のリスクとなるが、それだけでは重複感染の頻度は十分説明できない。梅毒感染中は CD4 が低下し HIV のウイルス量が多いが、重複感染の頻度は ART 療法の有無に関連しない^{14,15)}ことが示されているからである。HIV が宿主細胞に侵入する際、CD4 分子に結合した後、利用するケモカイン受容体は C-C ケモカイン受容体 5 (CCR5) と C-X-C ケモカイン受容体 4 (CXCR4) とされるが、梅毒の病変部では CCR5 の mRNA 発現量が増加しているという報告¹⁶⁾もあり、今後の免疫学的な解明が期待される。

6-3. HIV 感染症の梅毒に対する影響

HIV 感染症に合併した梅毒の多くは通常と同様だが時に非典型的な臨床像をとることがある。たとえば梅毒感染初期より神経梅毒へ移行する症例がみられる。神経梅毒には髄液所見のみ以上で無症候性のものから髄膜炎頭蓋内血管病変を形成する症例まで存在する。抗 HIV 療法導入による免疫状態の改善は神経梅毒の発生を抑制するとされる。また、HIV 感染者は梅毒による眼病変の発生率も高い。梅毒性眼病変のなかで HIV 陽性者は100%網膜炎を発症するが、陰性者は14%と、HIV 感染者は梅毒性網膜炎を発症する可能性が高い¹⁷⁾。ほかにも、乳頭様結膜炎、間質性角膜炎、虹彩炎、視神経炎の合併率も高いという。

おわりに

梅毒が再興感染症として2013年の5倍に増加し、先天梅毒までもが3倍以上に増加している本邦では、その原因究明と対策は喫緊の課題といえる。性産業従事者を介してとか、インバウンドによって増加したなどの仮説はあるが、真の原因は不明である。密接な関係をもつ HIV の感染予防という観点からも、梅毒と HIV の積極的なスクリーニングが推奨されているという点で、前記のハイチやカメルーンと本邦は大きな差異はなく、そのアプローチは参考になると思われる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 国立感染研究所：日本の梅毒症例の動向について 2017/10/4.
- 2) 米国疾病予防センター：Centers for Disease Control and Prevention, 以下 CDC 2016.
- 3) An Bras Dermatol 89 : 970-972, 2014.

- 4) Int J Infect Dis 18 : 104–105, 2014.
- 5) BMC Infect Dis 13 : 605, 2013.
- 6) Mmwr 63 : 402–406, 2014.
- 7) Plos One 6 : e 2768, 2011.
- 8) Sex Transm Infect 83 : 397–399, 2007.
- 9) Sex Trans Dis 36 : 84–85, 2009.
- 10) MMWR 62 : 649–650, 2013.
- 11) Curr HIV Res 15 : 137–145, 2017.
- 12) Sex Trans Dis 43 : 57–60, 2016.
- 13) BMC Infect Dis 16 : 302, 2016.
- 14) AIDS 18 : 2075–2079, 2004.
- 15) J Acquir Immune Defic Syndr 44 : 356–359, 2007.
- 16) J Infect Dis 196 : 1509–1516, 2007.
- 17) Hughes EH : Syphilitic retinitis and uveitis in HIV-positive adults. Clin Exp Ophthalmol 38 : 851–856, 2010.