

特集：エイズと梅毒

HIV 陽性者における梅毒の診断治療と対策

Diagnosis, Treatment and Control of Syphilis Co-infection among People Living with HIV

井戸田 一朗

Ichiro ITODA

しらかば診療所

Shirakaba Clinic

日本エイズ学会誌 20 : 19-24, 2018

はじめに

世界保健機関は、2012年に世界の15～49歳の560万人が新たに梅毒に感染し、15～49歳の感染者数を1,770万人、15～49歳の人口の0.48%が梅毒に感染していると推測している¹⁾。ペニシリンの登場後に感染者数は著明に減少したものの、1980年代より世界各地で感染者数の増加がみられる。その背景には、HIVの流行拡大、薬物濫用、売春、男性間性的接触が存在するほか、移民の増加や貧困といった社会情勢の変化も関与している。わが国においては、医療環境の改善に伴い1948年以降報告数は激減したものの、約10年から20年ごとに流行がみられ、最近の流行は2010年以降に始まった。2010年の報告数は621人であったが、2016年には4,559人に増加した。報告数が4,000人を超えたのは、1974年以来である。先進国においては、梅毒は主にmen who have sex with men (MSM)においてみられ、わが国においても同様であった。ただし、男性における感染経路別報告数は、2014年に異性間性的接触が同性間を上回った。筆者は開業医であり、本稿では実地医家の立場で、HIV陽性者にみられる梅毒の診断治療の実践および対策について述べたい。

1. HIVと梅毒の相互作用

HIVと梅毒は強く結びついている。わが国のHIV陽性者における梅毒罹患状況は、施設によって異なるが、2015年におけるエイズ治療拠点病院の新規HIV感染者における梅毒既往割合の全国平均は31.2%であった²⁾。わが国の梅毒患者におけるHIV陽性率のデータはきわめて限られる。当院において2007年から2011年に梅毒と診断した患

者のうち、HIV検査を勧め同意が得られた39人のうち、陽性であったのは5人(12.8%)であった³⁾。HIV陽性者における梅毒感染は、ほとんどが性交における、病変部位との直接の皮膚粘膜接触による。HIVと梅毒は重複感染がみられやすいだけでなく、互いの感染性を高め合う。たとえば梅毒に感染し、性器に炎症を有する場合、HIVにも感染しやすくなる。メタ解析では、梅毒や単純ヘルペスを含む潰瘍を形成する性感染症に罹患した場合、HIVに対する感受性は女性では2.8倍、男性では4.4倍上昇する⁴⁾。逆にHIV陽性者が梅毒に感染した場合、性器の炎症部位を通じて、パートナーに梅毒だけでなくHIVも同時に感染させやすい。第1期梅毒における病変箇所の*Treponema pallidum* (Tp) DNA量は、HIV陽性者において、陰性者よりも多かった(2,115対648 copies/strip)との報告がある⁵⁾。またHIV陽性梅毒患者52人の検討では、梅毒感染により有意なHIVウイルス量の増加(+0.22 log)とCD4値の低下(-62/ μ L)が一過性にみられたとの報告がある⁶⁾。

2. 梅毒の臨床症状

梅毒は、きわめて多彩な臨床症状と複数の臨床病期を有することから、古来より“The Great Imitator”と呼ばれてきた。病期はオーバーラップすることがあり、診断をより複雑にする。HIV陽性者における梅毒の臨床経過は、陰性者のそれと大きく外れないが、非典型的な臨床経過をたどることがある(i.e. 悪性梅毒)他、急速な進行例や治療失敗例が存在し、神経梅毒(眼病変を含む)を合併しやすい。ただし、antiretroviral therapyの進歩と普及に伴い、これらの問題の程度は今後小さくなる可能性がある。

2-1. 口腔咽頭梅毒

当院では2012年より国立感染症研究所細菌第一部との共同で、梅毒皮膚粘膜病変の直接擦過物を検体とする、

著者連絡先：井戸田一朗 (〒162-0065 東京都新宿区住吉町 8-28
しらかば診療所)

2018年1月27日受付

polymerase chain reaction (PCR) 法による Tp DNA の検出を実施している。2012 年から 2016 年の間に、101 人の梅毒患者（うち HIV 陽性者 63 人（62.3%））からの 105 検体より、PCR 法にて Tp DNA を検出した⁷⁾。検出した部位は、口腔内が最も多く（47.0%）、ペニス（39.0%）、肛門周囲（15.0%）、陰囊（3.0%）であった。口腔咽頭梅毒は、感染源として重要と考えられるが、臨床現場ではしばしば見逃されている。口腔咽頭病変の鑑別診断は多岐にわたるが、HIV 診療において梅毒はその上位に位置すべきと筆者は考えている。第 1 期梅毒における口腔咽頭梅毒の症状は、硬性下疳（無痛性の周囲が浅く隆起した潰瘍）で、口唇、舌、頬粘膜、咽頭に出現し、80% 以上に頸部リンパ節の腫脹を伴う⁸⁾。ただし、口腔および肛門の硬性下疳は疼痛を伴うことがある。第 2 期梅毒における口腔咽頭梅毒の症状は、粘膜斑、潰瘍、丘疹、扁桃腺炎、喉頭炎など多岐にわたり、口腔咽頭病変が第 2 期梅毒による唯一の症状であることもあり得る⁹⁾。当院で経験した HIV 陽性者における口腔咽頭梅毒の例を図 1 に示す。第 1 期梅毒において、a) 口唇の硬性下疳、第 2 期梅毒において、b) 咽頭乳白斑、c) 有痛性の浅い粘膜潰瘍、d) 梅毒性扁桃腺炎、e) 紅暈を伴う白色の粘膜疹、f) 梅毒性口角炎のパターンが観察された（図 1）。症例 b) 以外は、すべて Tp DNA 陽性例である。症例 b) は乳白斑と呼ばれ、軟口蓋に弧状に広がり、辺縁に発赤を伴う、比較的境界が明瞭な灰白色の粘膜疹であり、通常無症状である。両側にあることが多く、butterfly appearance と呼ばれる。自覚症状はなく、HIV 治療の定期受診の際、ルーチンの口腔咽頭の視診の際に偶然に発見された。一般に口腔咽頭梅毒は、Tp の排出量が多く、感染性が強い。なお筆者は、当院に通院する HIV 陽性者に対し、診察の際、全例で口腔咽頭の視診を行い、また梅毒が疑われた際には性器と肛門の診察を行っている。また感染経路にかかわらず、全例で 3～6 カ月ごとに梅毒血清反応を提出している。

2-2. 梅毒の肛門病変

梅毒感染が疑われた場合、性器はもちろん、肛門の丁寧な診察を勧めたい。診断の思わぬヒントになることがある。当院で経験した HIV 陽性者における梅毒の肛門病変の例を図 2 に示す。肛門の梅毒病変も多岐にわたるが、当院でみられた肛門病変は、g) 強い疼痛を伴う多発潰瘍、h) 軽度の疼痛を伴うびらん、i) 扁平コンジローマ、であった。症例はすべて Tp DNA 陽性例である。

図 1, 2 で示した症例は、すべて HIV 陽性者であるが、病変の広がりや広範な症例 c) g) を除き、HIV 陰性梅毒患者においても観察され得る。後述するように梅毒の診断の要は血清反応であるものの、Tp DNA の PCR 法は補助診断として非常に有用である。第 1 期梅毒において血清反

応陰性、Tp DNA 陽性の症例が存在し、そうした場合 PCR 法が唯一の診断根拠となり、早期診断としても有用である。検体は皮膚粘膜の湿潤病変のスワブによる直接塗抹であり、血液や髄液は検体として適さない。また目に見える湿潤性の病変がない場合や、抗菌剤（内服、外用を問わず）が先行した場合は、必ずと言ってよいほど検出されない。Tp DNA の PCR 法は、各国でさまざまな手法で実施されているが、国際的な承認を経たものや市販されているものは存在しない。わが国における保険適応はまだない。診断目的の運用に際してはさらなる検討と考察の積み重ねが必要である。

3. 梅毒の診断とフォローアップ

梅毒の診断の礎石は梅毒血清反応である。血清反応は、serological tests for syphilis (STS) 法と TP 抗原法から成る。STS 法のうち、現在わが国で使われているものは RPR (rapid plasma reagin test) であり、従来法の倍数希釈法（RPR カードテスト）と、近年繁用されている自動化法（6 種類の試薬が発売されている）に分けられる。

3-1. 自動化法による治癒判定について

梅毒の治癒判定は、病原検査およびその定量が困難であるため、STS 法でのみ行われる。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) によるガイドライン¹⁰⁾では、従来の倍数希釈法において「治療開始後の抗体価が 6～12 カ月以内に 4 倍（2 段階希釈分）以上低下すること」（HIV 陽性者においては期間を 24 カ月に延長）としているが、自動化法による治癒判定基準は存在しない。当院において、梅毒の投薬治療を行った男性患者 68 名（うち HIV 陽性者 57 名）の治療開始時および治療開始後の RPR の変動を倍数希釈法（RPR テスト “三光”[®]、エーディア）と自動化法（ラピディアオート RPR[®]、富士レビオ）で同時測定し、比較検討した¹¹⁾。治療開始時に比べそれぞれの検査値がどのくらい低下したか（%）の平均値の推移を図 3 に示す。両者とも治療により低下がみられているが、治療 5 カ月後までは自動化法での平均値は倍数希釈法よりも有意に（ $p < 0.05$ ）低く、特に 1 カ月後、2 カ月後の早期の時点においてはその差が顕著（ $p < 0.01$ ）であった。さらに、従来の治癒判定基準を「6 カ月以内に治療開始時との比が 25% 以下に低下すること」と解釈し、倍数希釈法をゴールドスタンダードとした場合、自動化法の判定一致率は 91.2% であった。HIV 陽性者 57 名のうち、8 名（14%）が 6 カ月以内に倍数希釈法、自動化法のいずれか、あるいは双方で RPR の治療開始時との比が 25% 以下に達しなかったものの、12 カ月で全例達した。以上の結果から、筆者は RPR の自動化法による検査値の解釈について、次のように考えている。

a) 下口唇右側の硬性下疳 (第1期梅毒)



b) 咽頭乳白斑 (第2期梅毒)



c) 疼痛を伴う下口唇右側の浅い粘膜潰瘍 (第2期梅毒)



d) 梅毒性扁桃腺炎 (左側) (第2期梅毒)



e) 硬口蓋右側の紅暈を伴う白色の粘膜疹 (第2期梅毒)



f) 梅毒性口角炎 (左) (第2期梅毒)



図1 当院で経験した HIV 陽性者における口腔咽頭梅毒の例

- ① 治療後早期の効果判定に優れている。
- ② 検査値が、治療後6カ月以内に治療前に比べ25%以下に低下すれば、治癒と判定してよい。
- ③ HIV 陽性者においてはより長期間 (i.e. 12 カ月間以上) の経過観察が必要
ただし、国内で発売されている他の5試薬においてあてはまるかは、断定できない。また、TP 抗原法の

自動化法は IgM の要素を含み、特に感染初期において RPR よりも早期に上昇することがある。

3-2. 神経梅毒の合併の可能性へのアプローチ

HIV 陽性梅毒患者において神経梅毒のリスクが高ことから、髄液検査を実施する必要性について議論が続いている。CDC ガイドラインでは、神経症状を有しない早期梅毒 (第1期および2期梅毒) の HIV 陽性者において、

g) 肛門周囲（3時，8-12時）の強い疼痛を伴う多発潰瘍性病変（第2期梅毒）



h) 肛門周囲（6時）の軽度の疼痛を伴うびらん（第2期梅毒）



i) 肛門周囲の扁平コンジローマ（第2期梅毒）



図 2 当院で経験した HIV 陽性者における梅毒の肛門病変の例

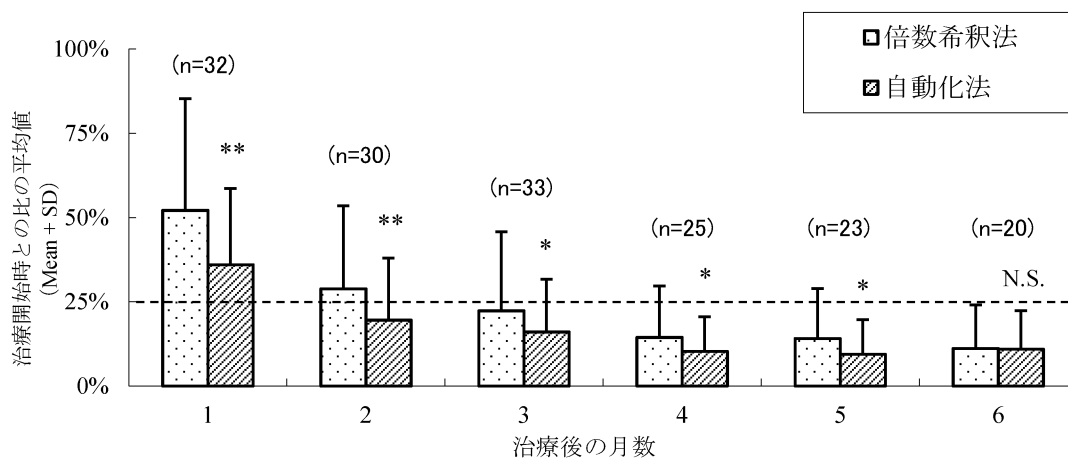


図 3 倍数希釈法と自動化法それぞれの治療開始時との比（平均値）の推移

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$; N.S. : not significant.

脳脊髄液の異常所見の臨床的・予後上の意義ははっきりせず、髄液検査と臨床経過の改善は関連せずと記載されている。International Union against Sexually Transmitted Infections

(IUSTI) ヨーロッパによる梅毒ガイドライン¹²⁾では、早期梅毒における髄液検査は、神経、眼、聴覚症状を有しない限り、HIV 有無にかかわらず勧められていない。一方、

Shanghai Skin Disease Hospital)における、HIV 陰性の早期および無症候性梅毒患者 834 人の血液および髄液の検討においては、多変量解析による神経梅毒の危険因子は、①男性、②45 歳以上、であり、医療機関で腰椎穿刺を実施できない場合、そうした背景をもつ患者では神経梅毒の治療を推奨している¹³⁾。Johns Hopkins University における、神経症状を有しない HIV 陽性梅毒患者 231 人の検討の結果、無症状の神経梅毒の診断精度のために、臨床病期によらず CD4 値 $<350/\mu\text{L}$ もしくは RPR 32 倍以上の場合、髄液検査を実施することを提案している¹⁴⁾。クリニックレベルにおいて腰椎穿刺の実施や神経梅毒の治療は困難であり、筆者は、HIV 陽性梅毒患者において、神経症状を認める場合や神経梅毒を疑う場合は、髄液検査が可能な医療機関を紹介しているが、そうではないほとんどの症例では、髄液検査を行わず後述の内服治療を実施しているのが実情である。外来診療で実施可能な神経梅毒の治療の開発が待たれる。

4. 梅毒の治療の実際

早期梅毒の治療は、HIV の有無にかかわらず、諸外国ではベンザシンペニシリン 240 万単位単回筋肉注射が標準であるが、わが国には同製剤が存在せず、内服治療に頼らざるを得ない（アモキシシリンもしくはアンピシリン 1.5 g 2～8 週間内服、日本性感染症学会¹⁵⁾）。国立国際医療研究センターにおける、神経梅毒を除く HIV 陽性梅毒患者 286 人の調査で、アモキシシリン大量（3 g）+プロベネシド 14～30 日間内服が有効であったとの報告がある¹⁶⁾。治療開始直後に、Tp の破壊による 39℃ 前後の発熱、倦怠感、悪寒、頭痛、筋痛、発疹の増悪がみられることがある（Jarisch-Herxheimer 現象）ことは、治療前に患者に説明をしておく必要がある。CDC ガイドラインは、ベンザシンペニシリンを唯一の治療とし、ペニシリンアレルギーを有する場合は、脱感作を勧めている。日本性感染症学会によるガイドラインでは、ミノマイシンもしくはドキシサイクリン 200 mg 内服を病期により 2 から 12 週間内服を推奨している。IUSTI ガイドラインは、ペニシリンアレルギーを有する早期梅毒および早期無症候性梅毒の患者において、ドキシサイクリン 200 mg 14 日間（後期無症候性梅毒では 30 日間）の内服を推奨している。HIV 陽性梅毒患者 126 人の後方視調査において、ドキシサイクリン内服による治療群（78 人）とベンザシンペニシリン筋注による治療群（48 人）の、治療後の血清学的反応は同等であったとの報告がある¹⁷⁾。筆者は、HIV 有無にかかわらず早期梅毒および無症候性梅毒患者に対し、アモキシシリン大量（3 g）+プロベネシド（750 mg）14 日間内服を第一選択とし、ペニシリンアレルギーを有する患者や、HIV 陽性者に多い

アモキシシリンによる過敏症を避けたい患者では、ドキシサイクリン 200 mg 14 日間内服を用いている。いずれもアセトアミノフェンを一緒に処方する。ただし、アモキシシリン大量療法は保険審査において投与量の面で査定されやすいほか、ドキシサイクリンは梅毒の保険適応そのものがない点に注意が必要である。Tp はペニシリンに対する感受性は保たれているが、近年諸外国でマクロライド耐性株の報告が相次ぎ、グローバルな問題となっている。わが国においても急速に増加しており¹⁸⁾、治療薬としてアジスロマイシンを含むマクロライドを選択すべきではない。

5. 梅毒の対策

梅毒の主要な感染経路は性交における皮膚粘膜接触であるが、性器の挿入を伴わなくとも感染し（性器同士の接触でも感染し得る）、コンドームを使わないオーラルセックスでも感染する。ワクチンが存在しない現在、梅毒の効果的な対策は、感染リスクを有する集団と妊婦への梅毒検査の提供と治療および、セーフセックスの啓蒙である。カナダの HIV 陽性 MSM のコホートにおけるシミュレーションでは、梅毒検査を頻回（3～6 カ月）かつより広い範囲で実施することが、医療費抑制の費用対効果に優れていた¹⁹⁾。当院において 2015 年に国立感染症研究所感染症疫学センターとの共同で行った MSM における梅毒罹患の危険因子を調査する前向き症例対照研究では、梅毒罹患の危険因子は、①東京在住者であること、②セックスの頻度が多いことであり、予防因子はアナルセックスの際のコンドームの完全な着用であった²⁰⁾。HIV 陽性 MSM において、アナルセックスの際に毎回コンドームを着用することは、梅毒予防に有効であると考え（i.e.「たまに着用しない」もしくは「たまに着用する」では予防できない）。HIV 診療現場において、梅毒を含む性感染症を診断した際や、疾病の流行時は、患者に対しセーフセックスの啓蒙を行う絶好の機会である。患者に説教をしても始まらない。むしろ、早期に診断でき治療につながったことの喜びを患者と共有し、今後の感染予防につなげる建設的な議論をすべきである。梅毒対策は、梅毒患者と医療者のチームワークである。Partner notification は、わが国において保健行政は積極的に関わっていないものの、非常に重要である。筆者は、感染時期が不明の場合、診断から半年以内に性交渉があった、連絡のつく相手に知らせることを梅毒患者に勧めている。

おわりに

HIV と梅毒は、疫学と病態の双方において強く結びついている。HIV 陽性者における梅毒は、非典型的な症状を呈することがあり、早期発見と適切な治療は個々の患者

の予後および公衆衛生上重要である。HIV 陽性者に対しては、症状の有無にかかわらず定期的に (i.e. 3~6 カ月ごと) 梅毒血清反応を提供するべきである。Tp DNA の PCR 法は有用な診断ツールになり得るが、HIV 診療の現場で必ずしもそれを利用できなくとも、定期的な梅毒血清反応の提出、ルーチンの口腔咽頭の視診、梅毒感染が疑われた際の丁寧な診察により、梅毒の早期診断は可能と考える。自動化法による RPR 測定は、治療後早期の効果判定に優れており、HIV 有無にかかわらず従来の倍数希釈法と同様の基準で治療効果判定に用いることができる。梅毒の流行を抑えるには、個々の医療者による早期診断と適切な治療および、セーフターセックスの啓蒙が重要であることは論を俟たない。

謝辞

本稿執筆のうえで貴重なご指導をいただいた、しらかば診療所の畑寿太郎先生、Tp DNA の PCR 法を施行いただいた、国立感染症研究所細菌第一部の中山周一先生、石原朋子先生、志牟田健先生ならびに大西真先生に深謝いたします。

利益相反: 本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, *et al* : Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS One 10 : e0143304, 2015.
- 2) 今村顕史 : 皮膚科医に役立つ HIV 感染症の「い・ろ・は」. 医薬の門 57 : 4-7, 2017.
- 3) 井戸田一朗, 加藤康幸, 畑寿太郎 : 都内診療所における男性性感染症患者の HIV 陽性率. 日本性感染症学会誌 23 : 131-134, 2012.
- 4) Røttingen JA, Cameron DW, Garnett GP : A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV : how much really is known ?. Sex Transm Dis 28 : 579-597, 2001.
- 5) Tipple C, Hanna MO, Hill S, *et al* : Getting the measure of syphilis : qPCR to better understand early infection. Sex Transm Infect 87 : 479-485, 2011.
- 6) Buchacz K, Patel P, Taylor M, *et al* : Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 18 : 2075-2079, 2004.
- 7) Itoda I, Hata J, Hayakawa K, *et al* : Clinical features of syphilis patients detected by PCR and molecular typing of *Treponema pallidum* at an urban community-based STI clinic in Japan. 19th IUSTI Asia-Pacific Conference, Okayama, 2016.
- 8) Leuci S, Martina S, Adamo D, *et al* : Oral syphilis : a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. Oral Dis 19 : 738-746, 2013.
- 9) Torres T, Machado S, Velho G, *et al* : Isolated tongue lesions as the sole presentation of secondary syphilis. Eur J Dermatol 20 : 240-241, 2010.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention : 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta, pp 37, 2015.
- 11) 井戸田一朗 : 自動化法による RPR 測定を用いた梅毒患者の治療効果判定について. 感染症誌 88 : 275-281, 2014.
- 12) Janier M, Hegyi V, Dupin N, *et al* : 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 28 : 1581-1593, 2014.
- 13) Shi M, Peng RR, Gao Z, *et al* : Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis : implications for clinical intervention. J Eur Acad Dermatol Venereol 30 : 659-666, 2016.
- 14) Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, *et al* : Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin Infect Dis 15 : 816-821, 2009.
- 15) 日本性感染症学会 : 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016. 日本性感染症学会誌 27(Suppl) : 46-50, 2016.
- 16) Tanizaki R, Nishijima T, Aoki T, *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.
- 17) Salado-Rasmussen K : Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. Dan Med J 62 : B5176, 2015.
- 18) 中山周一, 金井瑞恵, 井戸田一朗ら : 国内における 2016 年からのマクロライド耐性型 *Treponema pallidum* の急激な増加. 日本性感染症学会誌 28 : 199, 2017.
- 19) Tuite AR, Burchell AN, Fisman DN : Cost-effectiveness of enhanced syphilis screening among HIV-positive men who have sex with men : a microsimulation model. PLoS One 9 : e101240, 2014.
- 20) Ishikane M, Arima Y, Itoda I, *et al* : Prospective case-control study of risk factors for incident syphilis infection among MSM in Tokyo, Japan. ID week, New Orleans, 2016.