

総説

HIV 感染症と梅毒

HIV Infection and Syphilis

福島 一彰

Kazuaki FUKUSHIMA

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Diseases Center Komagome Hospital

日本エイズ学会誌 22 : 67-76, 2020

はじめに

梅毒は、*Treponema pallidum* (*T. pallidum*) の感染によって生じる細菌感染症である。性行為等による粘膜の接触を介して感染する性感染症 (Sexually Transmitted Infections : STI) として知られている。口腔内や性器などの直接感染した部位に病変を形成する場合から、血管や神経系などに *T. pallidum* が播種することで病変を形成する場合など、多彩な症状を呈することから、他の疾患との鑑別を要する“Great imitator”としても有名である¹⁾。梅毒の臨床症状は、感染時期と所見によって、第1期梅毒、第2期梅毒、潜伏梅毒、晩期梅毒に分類される (図1)。潜伏梅毒は感染時期から1年以内が早期潜伏梅毒、1年以上経過したものが後期潜伏梅毒に分類される²⁾。また、第1期梅毒、第2期梅毒、早期潜伏梅毒は早期梅毒、後期潜伏梅毒、罹患時期不明の梅毒、晩期梅毒は後期梅毒と分類される³⁾。感染症法では第5類感染症に分類されており、診断した医師は7日以内に保健所へ届出が必要である。ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus : HIV) 感染症も、梅毒と同様に STI の1つであり、梅毒との合併例をしばしば経験する。梅毒によって HIV-RNA 量の増加や免疫機能の低下を来すことが報告されている⁴⁾。一方、HIV 感染症合併梅毒は、臨床所見や経過が通常の梅毒とは異なることや、HIV による免疫機能低下が梅毒の治療失敗とも関連するとの報告もある⁵⁾。したがって、HIV 感染症合併梅毒では、梅毒の治療だけでなく、HIV 感染症の治療もあわせて行う必要がある。本稿では、梅毒に関する最新情報を要約しつつ、HIV 感染症合併梅毒の特徴を追加で記載する。

世界の疫学

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) によると、2016年時点における15歳から49歳の梅毒の有病者の推定は1,990万人、新規の感染者の推定は630万人と算出されている⁶⁾。1990年後半に梅毒の有病率は、STI に対する症状マネジメント、行動変容、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の影響でいったん低下したが、HIV 感染症に対する抗 HIV 療法 (Antiretroviral therapy : ART) の出現後、同性間性交渉を行う男性 (Men Who Have Sex With Men : MSM) の間で再度増加した⁷⁾。さらに、1998年以降は、米国やヨーロッパ諸国の MSM の間で梅毒は増加していることが報告されている⁸⁾。一方、低所得国における梅毒の有病率や罹患率についてはデータが十分でなく、その実態は明らかではない⁷⁾。

日本の疫学

本邦でも近年、梅毒患者数は増加傾向にある。感染症発生动向調査によると、2000年以降の新規梅毒報告数は増加しており、2018年には7,000例に達している⁹⁾。従来感染者の分類では MSM の報告例が中心であったが、2014年以降は、異性間性交渉を行う男女で増加しており、特に女性では20代の報告数が目立っている。先天梅毒の報告数も少ないながら増加傾向であることから、若年女性に対する啓発が課題となっている¹⁰⁾。若年女性における梅毒報告数の増加の原因は明らかとなっておらず、性風俗産業への関与や、性行動の違いなどの因子の解析が進められている¹¹⁾。

感染様式

梅毒は、性行為等による粘膜接触を介して *T. pallidum* が感染することで発症する。また、梅毒に罹患した母体か

著者連絡先：福島一彰 (〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22 がん・感染症センター都立駒込病院感染症科)

2020年3月21日受付

ら胎盤や産道を介して胎児へ垂直感染が生じる。その他、血液製剤、臓器移植、体液曝露による感染もまれながら報告されている。第1期梅毒や第2期梅毒では、病変部に多量の菌体が存在することが知られており、この時期に他者へ感染が生じるリスクが最も高い¹²⁾。しかし、早期潜伏梅毒などの無症候の時期でも感染のリスクがあるため、梅毒を症状がある時点で診断・治療することが感染拡大の予防にもつながると考えられる。梅毒の病期以外に、性行動、パートナーの数、コンドームの使用、社会経済的地位、静注麻薬の使用歴、HIV感染症なども梅毒のリスクと関連している¹³⁾。また、梅毒へ罹患したMSMの20人に1人は、1年以内にHIV感染症と診断されたというデータがあることから、梅毒へ罹患した患者においては、再感染やHIV感染症などの他のSTIへの罹患を防ぐために適切な感染予防を啓発する必要がある¹⁴⁾。

病態生理

T. pallidum はヒトが唯一の自然宿主である。スピロヘータ属に属する小さならせん菌で通常の光学顕微鏡では観察が困難である。また、*in vitro*での培養が一般的に困難であるため、菌の成長の特徴や代謝については十分わかっていない¹⁵⁾。感染が生じる病態としては、まず、粘膜など皮膚の微小な破綻から皮下組織へ侵入する。侵入した菌体に宿主の免疫反応が生じ潰瘍病変を形成する¹⁵⁾。さらに、感染が成立した領域のリンパ節へも進展し、その後、全身に血行性に播種することで多臓器に病変を形成する。病理学的には、リンパ球、組織球、形質細胞が血管周囲へ浸潤し、血管内膜の浮腫や増殖が生じた結果、血管の閉塞によ

り組織壊死が生じ、潰瘍や肉芽腫性病変を形成する。

臨床所見

1. 第1期梅毒

典型的には、*T. pallidum*の感染から3週間程度(10~90日)で直接感染した部位に硬性下疳と呼ばれる浅い潰瘍を形成する²⁾。この潰瘍病変は外観に比して疼痛が少なく、また、滲出液を認めないことが特徴であり、しばしば患者自身が症状を自覚していないこともある。また、感染部位の所属リンパ節腫脹を合併することもあるが、リンパ節腫脹に関しても通常、無痛性である¹⁵⁾。陰部以外に肛門部に病変を形成する場合は特に見逃しやすい¹⁶⁾。HIV感染症合併梅毒では、多数の病変を呈することや、病変の大きさや深さがより重篤になることが報告されている^{17,18)}。第1期梅毒の病変は、有効な治療が行われない場合でも約4~5週をかけて自然に消退する¹⁵⁾。

2. 第2期梅毒

第2期梅毒は、第1期梅毒の時期に有効な治療が行われない場合に、4~10週程度の潜伏期間を経て発症する²⁾。約90%の症例で皮疹を認めるが、その所見は多彩である。皮疹は全身に生じるが、50~80%で手掌や足底にも認める(図2)。色調は紅色から褐色までさまざま、落屑を伴う場合や、丘疹様の小さな隆起を伴うこともある。皮疹以外には、咽頭痛、倦怠感、頭痛やリンパ節腫脹を伴うことがある。頻度は少ないものの、発熱、筋肉痛、体重減少、食欲低下、関節痛、髄膜刺激徴候を認める場合もある。他の身体所見としては、脱毛、口腔内粘膜斑、扁平コンジローマ(大豆大の扁平隆起性の腫瘤)を認めることもある。

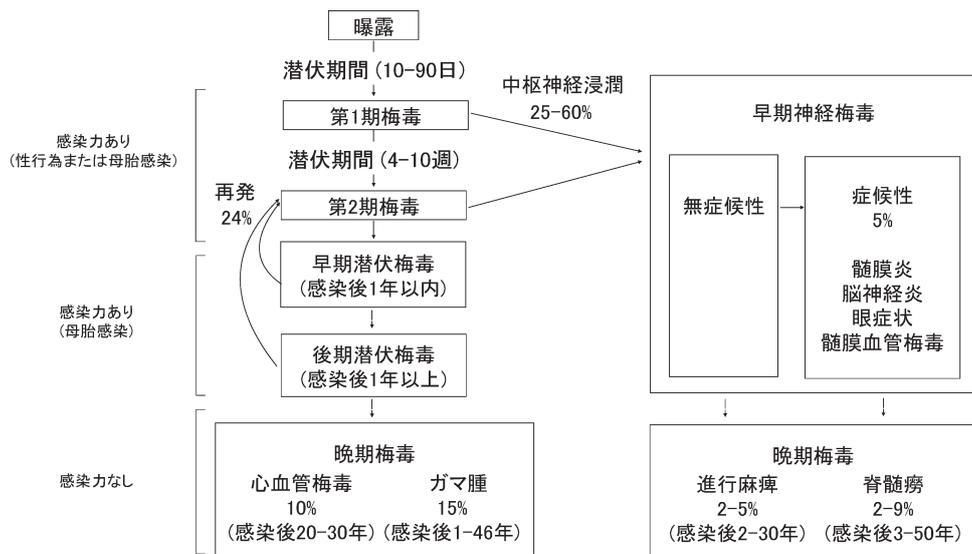


図1 梅毒の自然経過



図 2 手掌の落屑を伴う梅毒性紅斑

第 2 期梅毒は *T. pallidum* が全身に播種することによって生じる症状であり、上記以外にも神経、眼、腎臓、消化管、肝臓など全身の臓器に病変を呈しうる。肛門性交を行う MSM においては、稀に直腸病変を認める (図3)¹⁹⁾。第 2 期梅毒の症状は、第 1 期梅毒同様に治療を行わない場合でも自然に消退するが、25% の症例は 4 年以内 (多くは 1 年以内) に第 2 期梅毒の症状が再燃する²⁰⁾。HIV 感染者においては、非 HIV 感染者と比較すると、第 1 期梅毒と第 2 期梅毒の所見を同時に呈する頻度が高く⁵⁾、潰瘍性病変、ゴム腫、眼病変の合併も多いと考えられている²¹⁾。主に HIV 感染者に認められる有痛性の潰瘍病変は悪性梅毒とよばれ、病理組織学的検査で肉芽腫性病変に加えて、多数の菌体を認めることが特徴である^{22,23)}。

3. 潜伏梅毒

第 2 期梅毒の時期に適切な治療が行われない場合でも症状は消失する。この無症候の時期を潜伏梅毒という。潜伏梅毒は、妊娠時検査や外科手術の術前検査などで偶然判明する場合がある。第 1 期梅毒や第 2 期梅毒の症状を自覚していない場合は、正確な感染時期の推定が難しくなる。感染時期から 1 年以内を早期潜伏梅毒、それ以降を後期潜伏梅毒と定義されるが、罹患時期不明の潜伏梅毒と診断せざるを得ないこともしばしばある。

4. 晩期梅毒

潜伏梅毒の間も有効な治療がなされない場合、晩期梅毒へ移行する。晩期梅毒としてよく知られているのは、神経梅毒、血管梅毒、ゴム腫性梅毒である。

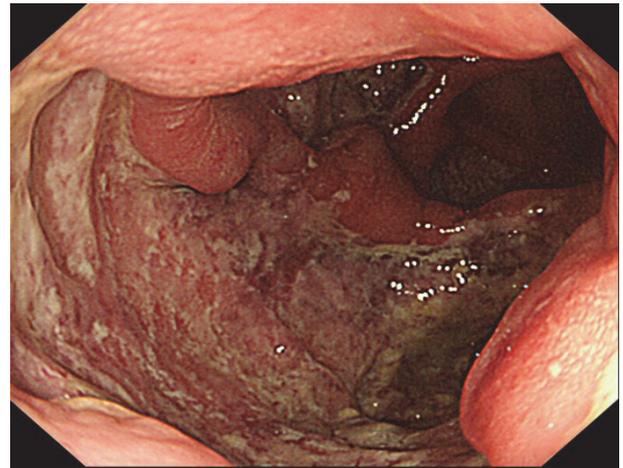


図 3 梅毒による直腸病変

5. 神経梅毒

神経梅毒は、感染後早期に第 1 期梅毒や第 2 期梅毒と合併する早期神経梅毒と、感染から長期の潜伏期間を経て発症する後期神経梅毒に分類される²⁾。早期神経梅毒は、無症候の場合もあるが、頭痛、嘔吐、髄膜刺激徴候などの髄膜炎様症状や、血管炎による脳卒中様症状を呈する²⁴⁾。後期神経梅毒は、梅毒罹患から 2 年以上の経過を経て発症するもので、進行麻痺や脊髄癆といった重篤な神経機能障害を生じる²⁴⁾。HIV 感染者では、非 HIV 感染者と比較して約 2 倍神経梅毒の頻度が高いとされている²⁵⁾。進行麻痺は、感情障害、性格変化、異常行動、妄想、幻覚、認知機能低下などを呈するため、認知症や精神疾患と間違われる場合がある²⁶⁾。脊髄癆は、脊髄後索や後根神経節の障害により生じる。感覚性失調や四肢の針で指すような痛みを認めることが特徴である²⁴⁾。障害により、深部感覚が主に障害されるため、歩行障害が生じる。これ以外にシャルコー関節 (神経病性関節症) や排尿障害を生じることもある。また、身体所見上、ロンベルグ試験が陽性となることや、Argyll Robertson 瞳孔が脊髄癆に特徴的な所見として知られている²⁷⁾。

ぶどう膜炎、網膜炎、視神経炎などの眼所見を呈するものは眼梅毒と呼ばれる。眼梅毒は、病期にかかわらず発症する可能性がある。虹彩、毛様体、網膜、視神経など、眼内のさまざまな構造物に炎症を引き起こすため、羞明、霧視、飛蚊症、視野障害、視力低下など、多彩な眼症状を呈する²⁸⁾。発症時に無症状のことも多い一方で、失明に至る危険性があるため早期の治療が望ましい (図4)²⁹⁾。聴力低下やめまい、耳鳴り、平衡症状などの内耳障害を呈するものを耳梅毒という。眼梅毒や耳梅毒は、神経梅毒を合併していることが多いため、眼や耳の異常所見を認めた場合

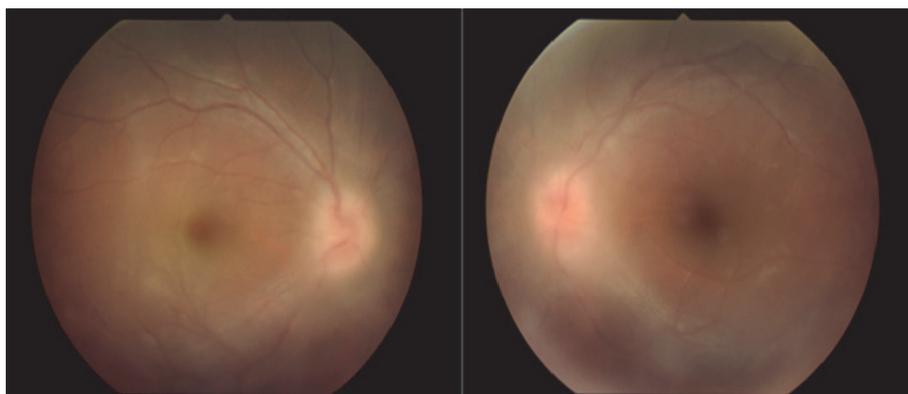


図 4 梅毒による網膜炎，視神経乳頭の浮腫と網膜血管周囲の細胞浸潤

は，神経梅毒の合併について評価を行うことが望ましい。

6. 血管梅毒

血管梅毒は，典型的な所見として，上行大動脈の大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全症を呈することが知られている。その機序として，大動脈の栄養血管（Vasa vasorum）に血管炎が生じ血管壁の脆弱性が生じることで発症することが知られているが，梅毒の罹患から発症まで 10 年以上の期間を要する^{30,31)}。

7. ゴム腫梅毒

ゴム腫梅毒は，皮膚，骨，中枢神経，肝臓など，さまざまな部位に占拠性病変を形成する^{32~35)}。病理学的には，肉芽腫性病変を形成するが，菌体自体を認めることは少ないとされる³⁶⁾。体の至るところに生じ，他の肉芽腫形成性疾患や悪性腫瘍との鑑別が必要であるため，診断目的に生検検査を行う必要がある。晩期梅毒の 1 つであるが，感染から発症までの期間は 1 年から 46 年と報告によってさまざまである³⁷⁾。通常，抗菌薬の開始により良好な経過を辿る³⁴⁾。

8. 先天梅毒

先天梅毒は，通常，梅毒に罹患したものの十分な治療が行われていない母体から経胎盤感染によって罹患する¹⁵⁾。その他，出産時に感染性のある病変に接触することによって罹患する³⁸⁾。母親の梅毒への罹患は，死産，あるいは早産や低体重などとも関連が報告されている³⁹⁾。先天梅毒の症状としては，早産，低体重に加えて，黄疸，肝脾腫，水疱を伴う皮疹，骨変化などがある。他の所見としては，仮性麻痺，呼吸不全，貧血，出血などがある^{40,41)}。

診 断

診断は，梅毒の病変から直接 *T. pallidum* の菌体を証明する方法と，血液検査で梅毒血清反応検査を調べる方法がある³⁷⁾。*T. pallidum* の菌体は，通常の染色法や顕微鏡では



図 5 Jarisch-Herxheimer reaction 時に出現した梅毒による紅斑

同定できないため，暗視野顕微鏡を使用する必要があり，一般的な検査室での施行は困難である。トレポネーマ抗原に反応する蛍光抗体検査は，病変部の生検検体から病理学的に *T. pallidum* の感染を証明することが可能である⁴²⁾。梅毒診断における PCR 検査は，一般市中病院では行われていない。病原体診断として有用であるものの，感度が抗体検査に劣ることや，抗菌薬使用による陰性化などの問題がある⁴³⁾。

梅毒血清反応検査には，*T. pallidum* の菌体が破壊されることによって生じるカルジオリピンに対する抗体を検出する非トレポネーマ検査と，*T. pallidum* に特異的な抗原を検出する特異的トレポネーマ検査に分類される（表1）。非ト

表 1 梅毒血清反応検査の解釈

| | 特異的トレポネーマ検査 | |
|-----------|---------------------------------|------------------------------|
| | 陰性 | 陽性 |
| 非トレポネーマ検査 | | |
| 陰性 | 未感染 初期の急性感染 プロゾーン現象による偽陰性 | 既感染 初期の急性感染 ^{*1} |
| 陽性 | 生物学的偽陽性 初期の急性感染 | 急性感染 |

*1 自動化法では、初期の急性感染の際に非トレポネーマ検査より先行して陽性になることがある。

レポネーマ検査として、Rapid Plasma Regain (RPR) 法や Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) 法がある。国内では現在 VDRL 法に準拠したガラス板法は行われておらず、RPR 法が一般的となっている。非トレポネーマ検査は、感染早期から陽性になることからスクリーニングとして用いられる。感染後早期には、過剰な抗原の影響で偽陰性が生じる（プロゾーン現象）ことや、妊娠、膠原病などの影響で偽陽性（生物学的偽陽性）が生じることに注意が必要である。このため、非トレポネーマ検査が陽性の場合、特異的トレポネーマ検査を合わせて行う必要がある。特異的トレポネーマ検査としては、*T. pallidum* particle latex agglutination (TPLA) や、Fluorescent treponemal antibody absorbed tests (FTA-ABS) が用いられる⁴⁴⁾。特異的トレポネーマ検査は、非トレポネーマ検査よりも特異度が高い。このため、陽性である場合は、梅毒への罹患歴を示すが、非トレポネーマ検査が陰性である場合は、過去の罹患を示唆する。ライム病や全身性エリテマトーデス (SLE) 患者などでは偽陽性が生じることがある。

これらの梅毒血清反応検査は従来、希釈倍率を手動的に観察する検査であったが、現在、本邦では、自動分析装置を用いた定量検査が行われている⁴⁵⁾。この定量検査は欧米では普及していないが、希釈倍率を用いた検査との相関が確認されていることに加えて、治療による変化を連続的に捉えることができるため、治療効果判定や再感染の判断を行うのに有用である⁴⁶⁾。

神経梅毒は、梅毒血清反応検査で梅毒への罹患が証明されることに加えて、脳髄液検査で、細胞数上昇、蛋白上昇を伴う場合や、髄液中の VDRL が陽性の場合に診断される²⁴⁾。HIV 感染者では、梅毒の有無にかかわらず、細胞数上昇を認めることがあるため、細胞数のカットオフを 20 cells/ μ L 以上として用いることが推奨されている⁴⁷⁾。本邦では VDRL の測定が困難であるため、代替検査として髄液の RPR や FTA-ABS が用いられる。髄液中の RPR は、

髄液中の VDRL とも相関がみられ、診断に有用である。しかし、VDRL と同様に特異度は高い反面、感度が低いことに注意が必要である⁴⁸⁾。進行麻痺を呈した HIV 非感染者における神経梅毒では、血清 RPR よりも髄液 RPR のほうが治療効果指標として適しているとの報告もある⁴⁹⁾。髄液 FTA-ABS は神経梅毒に対する感度が高いが、特異度が低いため、陽性の場合も神経梅毒とは診断できず、他所見と総合して診断する必要がある⁵⁰⁾。髄液検査の施行のタイミングについては、梅毒の診断に加えて、中枢神経、眼、耳の症状が出現した場合に検討される。また、HIV 感染者においては、血清の RPR が 32 倍以上、あるいは、CD4 陽性リンパ球数 (CD4) が 350/ μ L 以下の場合に、神経梅毒の頻度が有意に高かったと報告されている⁴⁷⁾。HIV 感染者では、第 1 期梅毒または第 2 期梅毒の時期に多くの症例で無症候性の髄膜炎所見を認めるが、その臨床的意義は十分わかっていない。このため、HIV 感染者で一律の脳脊髄液検査を行うことは推奨されていない⁵¹⁾。また、HIV 感染者において、血清 RPR と神経梅毒の罹患には関連がないことを示す報告もあり、この報告では、中枢神経症状（頭痛や眼の症状）、CD4 が 500/ μ L 未満、HIV-RNA が 50 copies/mL 以上の場合に神経梅毒との関連が認められたと報告されている⁵²⁾。以上の知見を踏まえると、ART がすでに開始され定期的な通院をされている安定した HIV 感染者では、中枢神経の異常を疑う所見がない場合は髄液検査は必須ではなく、治療経過を踏まえて脳脊髄液検査の施行を検討することが妥当である。一方、ART 開始前、かつ、梅毒の罹患歴が不明の HIV 感染者においては、RPR の値にかかわらず、他日和見疾患の精査と並行して神経梅毒や眼梅毒の評価を行うことが望ましいと考える。

治 療 (表2)

欧米の梅毒治療のゴールドスタンダードは、髄液移行性を考慮しない場合、ベンザチンペニシリン G (BPG) の筋

表 2 梅毒治療薬一覧

| 病期 | 治療薬一覧 |
|------------------------------|---|
| 第1期梅毒 第2期梅毒 早期潜伏梅毒 | <ul style="list-style-type: none"> ・ベンザチンペニシリン G 2,400 万単位 筋注 (単回) ・アモキシシリン (250 mg) 2 錠 1 日 3 回 (2~4 週間) ・アモキシシリン (250 mg) 4 錠 1 日 3 回内服+プロベネシド (250 mg) 1 錠 1 日 3 回内服 (2 週間) ・ドキシサイクリン (100 mg) 1 錠 1 日 2 回内服 (2~4 週間) ・セフトリアキソン 2 g 24 時間ごと 静注 (10~14 日間) |
| 後期潜伏梅毒 罹患時期不明の梅毒 | <ul style="list-style-type: none"> ・ベンザチンペニシリン G 2,400 万単位 筋注 週 1 回 (3 週間) ・アモキシシリン (250 mg) 2 錠 1 日 3 回 (4~8 週間) ・アモキシシリン (250 mg) 4 錠 1 日 3 回内服+プロベネシド (250 mg) 1 錠 1 日 3 回内服 (4 週間) ・ドキシサイクリン (100 mg) 1 錠 1 日 2 回 (4~8 週) |
| 神経梅毒, 眼梅毒, 耳梅毒 ^{*1} | <ul style="list-style-type: none"> ・ペニシリン G 1,800~2,400 万単位/日 静注 (10~14 日間) ・セフトリアキソン 2 g 24 時間毎 静注 (10~14 日間) ・ドキシサイクリン (100 mg) 2 錠 1 日 2 回 (3 週間) |
| 神経梅毒, 眼梅毒, 耳梅毒以外の晩期梅毒 | <ul style="list-style-type: none"> ・ベンザチンペニシリン G 2,400 万単位 筋注 週 1 回 (3 週間) ・ペニシリン G 1,800~2,400 万単位/日 静注 (3 週間以上) ・アモキシシリン (250 mg) 2 錠 1 日 3 回 (8~12 週間) ・ドキシサイクリン (100 mg) 1 錠 1 日 2 回 (4~8 週) |

*1 後期梅毒の時期に発症した場合は、治療期間が3週間以上となるよう追加治療を行う。

注である³⁾。梅毒の治療効果は、症状の消失に加えて、RPR が治療開始時の4分の1以下に低下していることを治癒と判断することが一般的である。早期梅毒においては1年間、後期梅毒に関しては2年間、RPR をフォローすることが推奨されている^{44,53)}。

本邦では、BPG による治療が行えないため、アモキシシリン (AMPC) の経口内服による治療が日本性感染症学会のガイドラインで推奨されている⁵⁴⁾。AMPC 内服による治療効果を示したエビデンスは限られているが、AMPC 3g とプロベネシドの併用によって、明らかな神経梅毒を除いた HIV 感染症合併梅毒に対して高い治療効果が得られたことが報告された⁵⁵⁾。当院では、日本性感染症学会のガイドラインに記載された AMPC 1,500 mg の治療効果を検討し、前述した AMPC 3g とプロベネシドの併用とほぼ同等の治療効果を確認した⁵⁶⁾。

BPG による報告や、これらの AMPC の報告では、早期梅毒に対する治療効果は十分であるが、後期梅毒では RPR が十分に低下しない症例があるため注意が必要である。経過中に症状が再燃する場合や、RPR が4倍以上低下しない場合は治療失敗と判断する。治療失敗を認めた場合は、神経梅毒の除外目的に脳脊髄液検査を行ったうえで、再治療を検討する。再感染や症状の再燃がないにもか

かわらず RPR が十分低下しない状態を serofast state という²⁵⁾、治療開始時の RPR が低い例や、女性、妊婦、HIV 感染症合併梅毒などでしばしば認められる^{57,58)}。Serofast state に対しては、治療失敗時と同様に神経梅毒の有無について評価を行う。神経梅毒が除外された場合再治療を検討するが、再治療を行ってもその後治療成功と判定される症例は27%にすぎないとの報告もある⁵⁹⁾。有効な治療が十分な期間行われた場合には、RPR の有意な低下がすぐに得られない場合も慎重に臨床所見と RPR をフォローすることでおおむね問題ない。一方、ウサギのモデルでは、梅毒に罹患後、無治療で RPR が低下するものの、リンパ節内の菌体は残存していると報告されていることから⁶⁰⁾、十分な治療が行われていないにもかかわらず RPR が有意に低下している症例について、どのような対応をとるべきか今後の検討が必要である。

BPG や AMPC 以外の治療については、ドキシサイクリン (DOXY) による内服治療も行われる。DOXY による治療効果を示した論文では、早期梅毒に対して BPG と同等の治療効果が示されているため、特にペニシリンアレルギーがすでに判明している患者などでは代替薬として使用可能と考えられる。一方で、後期梅毒や HIV 感染症合併梅毒に対する治療効果は十分検討されていない^{61,62)}。

神経梅毒や眼梅毒など中枢神経系への病変を認めた梅毒に関しては、髄液移行性を考慮しペニシリン G (PCG) の静注治療が選択される³⁾。PCG は BPG の治療と比較して有効な髄液内濃度が担保されることが報告されている⁶³⁾。また、過去に BPG の治療歴のある神経梅毒に対して PCG が効果を認めたことも、PCG が選択される根拠となっている⁶⁴⁾。PCG の治療ができない状況や、上記の内服治療が困難な症例においては、セフトリアキソン (CTRX) 静注が代替治療として検討される^{65,66)}。後期梅毒の時期に生じた神経梅毒や晩期梅毒に関しては、エビデンスは乏しいものの PCG や CTRX などの静注治療を行った後に、後期梅毒としての治療期間を完遂できるよう BPG の追加治療を行うことが、米国のガイドラインに記載されている⁴⁴⁾。

PCG や CTRX がアレルギーなどの理由で使用できない場合、DOXY の高用量内服が代替治療として効果を認めた報告があるが、十分な検討はなされていない⁶⁷⁾。

梅毒に対する治療開始後 24 時間以内に発熱、悪寒、皮疹、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感を呈する現象を Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) という。これは、治療により *T. pallidum* の菌体が破壊され、リポプロテイン、サイトカイン、免疫複合体などが放出されることによって生じるとされている⁶⁸⁾。症状は通常自然に改善するが、症状が強い場合などは解熱剤などの対症療法を要する。また、JHR による皮疹は、治療薬による薬疹と視診での区別が困難な場合があるため、薬剤開始から皮疹が出現したタイミングから判断する必要がある (図5)。患者には前もって治療開始 24 時間以内に JHR が生じることについて説明しておくことが望ましい。JHR のリスク因子として、治療開始時の RPR 高値、早期梅毒、過去にペニシリンによる治療歴がないことなどが知られている⁶⁹⁾。

フォローアップと感染予防

梅毒に罹患した場合、再感染を生じる場合もあるため、パートナーの感染の有無をあらかじめ調べておくことや、再感染を防止するための safer sex の指導も合わせて行うことが望ましい。特に HIV 感染者では、梅毒の再罹患率が高く、多くはすでに梅毒の既往歴がある⁷⁰⁾。このため、HIV 感染者では、症状がない場合でも、半年から 1 年に 1 回の梅毒血清反応検査のフォローが推奨されている⁴⁴⁾。

おわりに

梅毒は現在進行形で増加が続いている感染症である。症状が自然寛解してしまうことから、臨床所見を認める第 1 期梅毒や第 2 期梅毒の時点で診断し治療を行うことが周囲への感染予防にもつながる。また、HIV 感染者においては、症状がない場合でも定期的な RPR の測定を行い、早

期に治療を行うことが肝要である。梅毒の再罹患率も高いことから、患者への適切な予防行動を啓発していくことも重要である。

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) Fitzgerald F : The great imitator, syphilis. West J Med 134 : 424-432, 1981.
- 2) Golden MR, Marra CM, Holmes KK : Update on syphilis : resurgence of an old problem. JAMA 290 : 1510-1514, 2003.
- 3) Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis : a systematic review. JAMA 312 : 1905-1917, 1905.
- 4) Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, *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.
- 5) Hutchinson CM, Hook EW, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM : Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med 121 : 94-100, 1994.
- 6) Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, *et al* : Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis : global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 97 : 548-562, 2019.
- 7) Kojima N, Klausner JD : An update on the global epidemiology of syphilis. Curr Epidemiol Rep 5 : 24-38, 2018.
- 8) Abara WE, Hess KL, Fanfair RN, Bernstein KT, Paz-Bailey G : Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe : a systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. PLoS One 11 (7) : 1-19, 2016.
- 9) 感染症疫学センター・細菌第一部国立感染症研究所 : 日本の梅毒症例の動向について— Notification Trends among Syphilis Cases in Japan —, 2020.
- 10) 金井瑞恵, 錦信吾, 有馬雄三, 山岸拓也, 島田智恵, 堀成美, ほか : 先天梅毒児の臨床像および母親の背景情報に関する研究報告 (2016~2017 年). IASR 39 : 205-206, 2020.
- 11) Takahashi T, Arima Y, Yamagishi T, Nishiki S, Kanai M, Ishikane M, *et al* : Rapid increase in reports of syphilis associated with men who have sex with women and women who have sex with men, Japan, 2012 to 2016. Sex Transm Dis 45 : 139-143, 2018.
- 12) Stoltey JE, Cohen SE : Syphilis transmission : a review of

- the current evidence. *Sex Health* 12 : 103–109, 2015.
- 13) Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, *et al* : Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 8 : 244–253, 2008.
 - 14) Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, Schillinger JA : The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis : a population-level analysis of New York City men. *Clin Infect Dis* 61 : 281–287, 2015.
 - 15) French P : Syphilis. *BMJ* 334 (7585) : 143–147, 2007.
 - 16) Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Martinez D, Armengol P, Barberá MJ, *et al* : Early syphilis : risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients. *BMC Infect Dis* 19 : 1–9, 2019.
 - 17) Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, Radolf JD, *et al* : Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender : results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis* 28 : 158–165, 2001.
 - 18) Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW : Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 28 : 448–454, 2001.
 - 19) 小林謙一郎, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤 : 梅毒性直腸炎を契機に HIV 感染症の合併が判明した 1 例. *日本感染症学会誌* 86 : 415–418, 2012.
 - 20) Gjestland T : The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 35 (Suppl 34) : 3–368 ; Annex I-LVI, 1955.
 - 21) Mayer KH, Collis TK, Celum CL : The clinical manifestations and treatment of sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive men. *Clin Infect Dis* 32 : 611–622, 2001.
 - 22) Hanson C, Fischer R, Fraga G, Rajpara A, Hinthorn D, Aires D, *et al* : Lues maligna praecox : an important consideration in HIV-positive patients with ulcero-nodular skin lesions. *Dermatol Online J* 21 (3) : 5–9, 2014.
 - 23) Kelly JD, LeLeux TM, Citron DR, Musher DM, Giordano TP : Ulcero-nodular syphilis (lues maligna praecox) in a person newly diagnosed with HIV infection. *BMJ Case Rep* 2011 : bcr 1220103670.
 - 24) Ropper AH : Neurosyphilis. *N Engl J Med* 381 : 1358–1363, 2019.
 - 25) Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, *et al* : A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 337 : 307–314, 1997.
 - 26) Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu Z, Xiao S, Xing Y, *et al* : The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis : a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23 : 300–307, 2011.
 - 27) Osman C, Clark TW : Tabes dorsalis and argy II robertson Pupils. *N Engl J Med* 375 : e40, 2016.
 - 28) Ormerod LD, Puklin JE, Sobel JD : Syphilitic posterior uveitis : correlative findings and significance. *Clin Infect Dis* 32 : 1661–1673, 2001.
 - 29) 福島一彰, 柳澤如樹, 佐々木秀悟, 関谷綾子, 関谷紀貴, 菅沼明彦, ほか. 眼症状を契機に梅毒と HIV 感染の合併が判明した 3 例. *日本感染症学会誌* 90 : 310–315, 2016.
 - 30) Graciaa DS, Mosunjac MB, Workowski KA, Kempker RR : Asymptomatic cardiovascular syphilis with aortic regurgitation requiring surgical repair in an HIV-Infected patient. *Open Forum Infect Dis* 4 (4) : 7–8, 2017.
 - 31) Del Re F, Falcetta G, Pratali S, Belgio B, Pucci A, Bortolotti U : Syphilitic aortic aneurysm in the third millennium. *Aorta* 6 : 118–119, 2018.
 - 32) Yin R, Wang L, Zhang T, Zhao B : Syphilis of the lumbar spine : a case report and review of the literature. *Med (United States)* 96 : e9098, 2017.
 - 33) Hay PE, Tam FWK, Kitchen VS, Horner S, Bridger J, Weber J. Gummatous lesions in men infected with human immunodeficiency virus and syphilis. *Genitourin Med* 66 : 374–379, 1990.
 - 34) Shen S, Yang R, Wang L, Tang L, Liu B : Multiple intracranial and spinal cord syphilitic gummas in a human immunodeficiency virus-negative man with untreated syphilis : a case report. *Med (United States)* 98 (36) : 1–5, 2019.
 - 35) Yoon YK, Kim MJ, Chae YS, Kang SH : Cerebral syphilitic gumma mimicking a brain tumor in the relapse of secondary syphilis in a human immunodeficiency virus-negative patient 53 : 197–200, 2013.
 - 36) Shim HJ : Tertiary syphilis mimicking hepatic metastases of underlying primary peritoneal serous carcinoma. *World J Hepatol* 2 : 362–366, 2010.
 - 37) Singh AE, Romanowski B : Syphilis : review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 12 : 187–209, 1999.
 - 38) Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ : Syphilis : a reemerging infection. *Am Fam Physician* 86 : 433–

- 440, 2012.
- 39) Watson-Jones D, Chagalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, *et al* : Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 186 : 940-947, 2002.
- 40) Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O : The prevention and management of congenital syphilis : an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 82 : 424-430, 2004.
- 41) Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H : Increase in incidence of congenital syphilis — United States, 2012–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64 : 1241-1245, 2015.
- 42) French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt BL, Van Voorst Vader PC, Young H : IUSTI : 2008 European Guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 20 : 300-309, 2009.
- 43) Gayet-Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S, Ferry T, Toutous-Trellu L, Cavassini M, *et al* : Use of treponema pallidum PCR in testing of ulcers for diagnosis of primary syphilis. *Emerg Infect Dis* 21 : 127-129, 2015.
- 44) Workowski KA, Bolan GA ; Centers for Disease Control and Prevention : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 64 : 1-137, 2015.
- 45) Matsumoto M, Ishikawa F, Matsubayashi T, Nagao T, Inuzumi K, Araki H, *et al* : Latex agglutination test for detecting antibodies to *Treponema pallidum*. *Clin Chem* 39 : 1700-1705, 1993.
- 46) 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. *感染症学雑誌* 88 : 275-281, 2014.
- 47) Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, *et al* : Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis : association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 189 : 369-376, 2004.
- 48) Versiani I, Cabral-Castro MJ, Puccioni-Sohler M : A comparison of nontreponemal tests in cerebrospinal fluid for neurosyphilis diagnosis : equivalent detection of specific antibodies. *Arq Neuropsiquiatr* 77 : 91-95, 2019.
- 49) Jiang Y, Weng R, Zhang Y, Fan R, Liu Y, Chen Z, *et al* : The performance of rapid plasma reagin (RPR) titer in HIV-negative general paresis after neurosyphilis therapy. *BMC Infect Dis* 18 : 1-5, 2018.
- 50) Harding AS, Ghanem KG : The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis : a systematic review. *Sex Transm Dis* 39 : 291-297, 2012.
- 51) Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH : Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum* : implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 109 : 855-862, 1988.
- 52) Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, *et al*. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early syphilis. *J Clin Microbiol* 51 : 4060-4066, 2013.
- 53) Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, *et al* : UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 27 : 421-446, 2016.
- 54) 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 : 48-52, 2016.
- 55) Tanizaki R, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, *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.
- 56) 池内和彦, 福島一彰, 田中勝 : 梅毒に対するアモキシシリン 1,500 mg 内服治療の臨床的効果. *日本感染症学会誌* 92 : 358-364, 2018.
- 57) Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, *et al* : Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One* 8 : e70102, 2013.
- 58) Ghanem KG, Erbeling EJ, Wiener ZS, Rompalo AM : Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 83 : 97-101, 2007.
- 59) Seña AC, Wolff M, Behets F, Van Damme K, Martin DH, Leone P, *et al* : Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis* 56 : 420-422, 2013.
- 60) Lin LR, Zhu XZ, Liu D, Liu LL, Tong ML, Yang TC : Are nontreponemal tests suitable for monitoring syphilis treatment efficacy ? Evidence from rabbit infection models. *Clin Microbiol Infect* 26 : 240-246, 2020.
- 61) Wong T, Singh AE, De P : Primary syphilis : serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 121 : 903-908, 2008.
- 62) Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM : Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 42 : e45-e49, 2006.

- 63) Mohr JA, Griffiths W, Jackson R, Saadah H, Bird P, Riddle J : Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA* 236 : 2208–2209, 1976.
- 64) Gordon SM, Eaton ME, George R, Larsen S, Lukehart SA, Kuypers J, *et al* : The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 331 : 1469–1473, 1994.
- 65) Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, Haslett JPA, *et al* : A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 30 : 540–544, 2000.
- 66) Spornraft-Ragaller P, Abraham S, Lueck C, Meurer M : Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. *Eur J Med Res* 16 : 47–51, 2011.
- 67) Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT : Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 28 : 347–348, 1985.
- 68) Pound MW, May DB : Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther* 30 : 291–295, 2005.
- 69) Yang C, Lee N, Lin Y, Lee H, Ko W, Liao C, *et al* : Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic : incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 51 : 976–979, 2010.
- 70) Jin F, Prestage GP, Zablotska I, Rawstone P, Kippax SC, Donovan B, *et al* : High rates of sexually transmitted infections in HIV positive homosexual men : data from two community based cohorts. *Sex Transm Infect* 83 : 397–399, 2007.