

梅毒診療の基本知識

「梅毒診療の基本知識」作成ワーキンググループ

古林敬一(そねざき古林診療所)

高橋 聡(札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査医学)

三嶋廣繁(愛知医科大学医学部 臨床感染症学)

荒川創一(井口腎泌尿器科 亀有)

安田 満(札幌医科大学医学部 感染制御・臨床検査医学)

作成協力

川名 敬(日本大学医学部 産婦人科学)

森岡一朗(日本大学医学部 小児科学)

1. はじめに

梅毒は、症状を手がかりに正しい診断にたどりつくのが難しい、厄介な感染症である。口腔・陰部の粘膜・皮膚症状が目立ちがちだが、**一見全く健康に見えるケースから脳出血や大動脈破裂で突然発症するようなケースまで症状は幅広く、歯科を含むあらゆる医療従事者が思いもよらぬかたちで遭遇する可能性がある。**

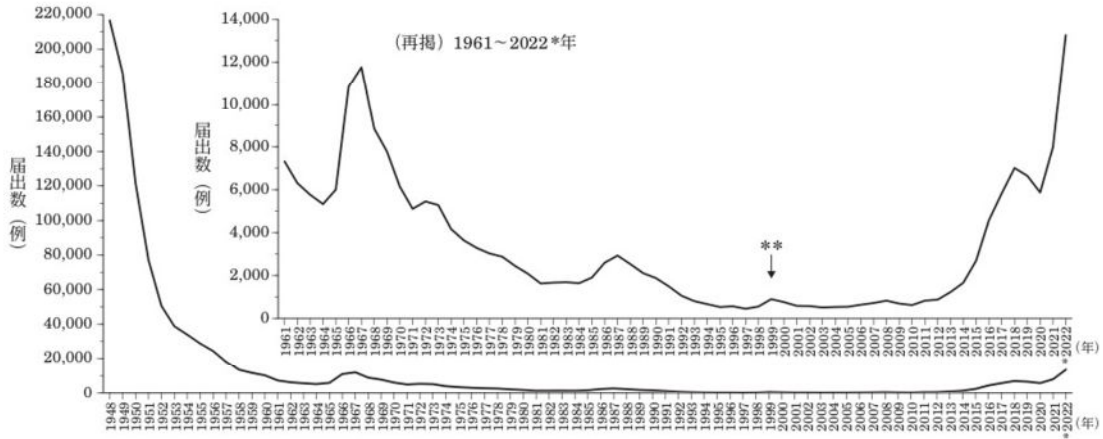
本手引きは梅毒の早期発見・早期治療をより確実なものとするため、梅毒診療の勘所をつかんでいただくことを目標に作成したものである。

2. 疫学状況

国立感染症研究所の病原微生物検出情報から長期的疫学状況を示す(図 1)。近年の梅毒患者数の急激な増加と並行して先天性梅毒^{注1}患者数も増加傾向にある。(図 2)。同研究所ウェブサイト(感染症疫学センター)の「日本の梅毒症例の動向について」より 2023 年のデータをみると、女性梅毒患者数 4324 人に対し先天性梅毒患者数は 37 人であった。

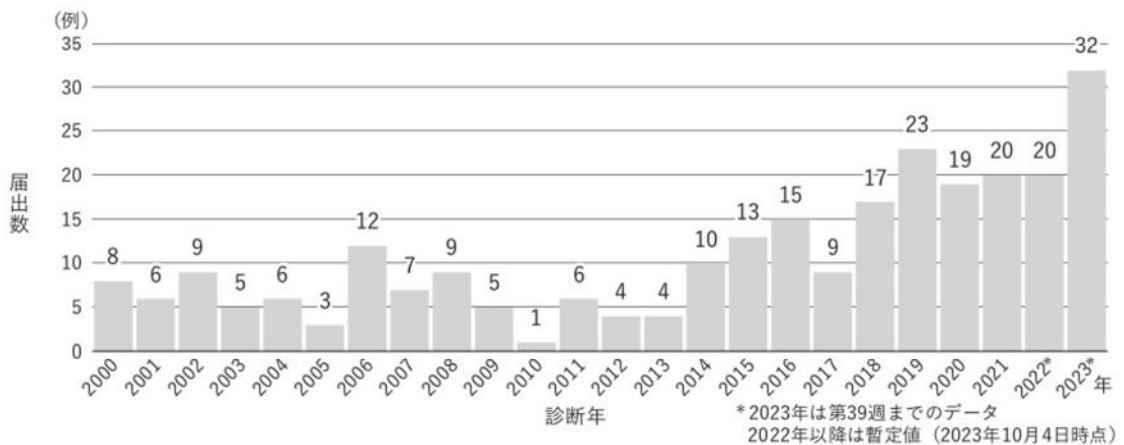
【注 1】congenital syphilis は従来「先天梅毒」と記されてきたが、本手引きでは日本医学会医学用語辞典に従い、「先天性梅毒」と記述する。

図1 梅毒届出数の年次推移



*2022年は暫定値
 **1948～1999年3月は性病予防法に基づく伝染病統計、1999年4月～は感染症法に基づく感染症発生動向調査（2023年10月4日現在届出数）

図2 先天性梅毒届出数の年次推移



*2023年は第39週までのデータ
 2022年以降は暫定値（2023年10月4日時点）

3. 臨床像と病型分類(図 3、図 4)

病原体は梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*) という細菌で、ゆっくりと増殖する(約 30 時間で 2 分裂)ので、梅毒は基本的に慢性感染症の病像を示すと言える。感染経路はオーラルセックスを含む性交渉と在胎中の母子感染にほぼ限られるが、まれに性交渉以外の接触感染が疑われるケースがある。

感染から 1 年以内は性的接触で相手に感染させやすいという観点から、この時期の梅毒を早期梅毒(early syphilis)、以降を後期梅毒(late syphilis)と称する。

治療の可否の観点から、要治療のケースを活動性梅毒と、治癒しており治療不要のケースを陳旧性梅毒と称する。

トレポネーマが侵入した部位(口腔や陰部周辺の粘膜・皮膚)に形成される一次病変(結節、びらん、潰瘍)と体内に散布された先の臓器で形成される二次病変を概念的に区別し、一次病変の症状が目立つ時期を早期梅毒第 1 期(感染から 1 週~3 か月)、二次病変の症状が目立つ時期を早期梅毒第 2 期(感染から 1 か月~1 年)とおおまかに考えるのが実際的である。二次病変もなぜか口腔や陰部周辺の粘膜・皮膚に現れやすいことが古くから知られており、体表面の病変が一次なのか二次なのかを識別することは意外と難しい。また、一次病変が軽微で患者自身が気付かず第 2 期の段階で初診の場合、感染時期の推定は幅が広くてこれも難しいことが多い。「第 2 期にはバラ疹などの 2 期疹が併存しているはずだ」という思い込みは禁物で、内臓病変のみの方があり、診断の遅れの一因となりうる。

早期梅毒の段階で視力・聴力障害、精神神経症状などを呈することがある。

梅毒病変の症状は無治療でも改善したようにみえる場合があり、この性質が受診の遅れにつながりやすい。

粘膜・皮膚症状の多彩さはよく知られているが、表 1 に掲げるように全身に多彩な症状がみられることから、時に非感染性慢性炎症性疾患と誤認し抗炎症薬など感染を助長する治療に向かうおそれもある。

自覚症状のない活動性梅毒を潜伏梅毒と称する。潜伏梅毒の状態でも性的接触による感染や妊娠期の母子感染は起こりうることから**早期探知が特に課題となる病型**である。おおむね 1 年以内に第 1 期もしくは第 2 期の症状が出現していたが初診時には症状が消失している症例を含む。

早期梅毒の時期を無治療で経過すると顕性症状の出にくい時期が数年続く。その間も二次病変による炎症・組織破壊が不可逆なレベルにまで徐々に進展し、皮膚・心血管・脳神経病変による症状を来すことがある。このような状態を第 3 期梅毒と称する。

【注 2】母子感染しうる期間に上限(母体が梅毒に罹患してからおおむね数年間)があることが知られており、時間経過とともに感染力が低下する傾向を示すと考えられている。この現象はカソビッツの法則(Kassowitz law)と呼ばれる。

図3 免疫正常者における無治療梅毒の自然経過

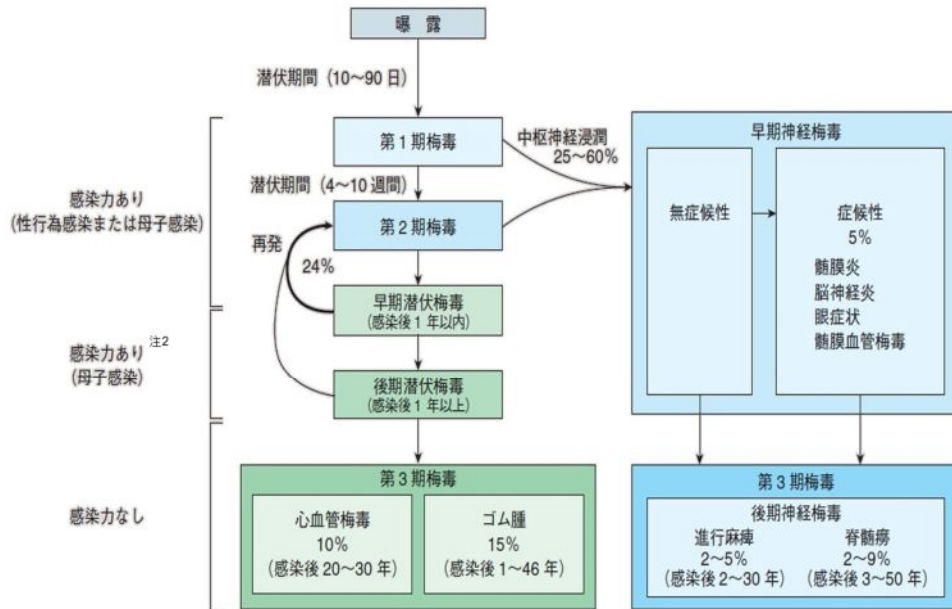


図4 病型分類のイメージ

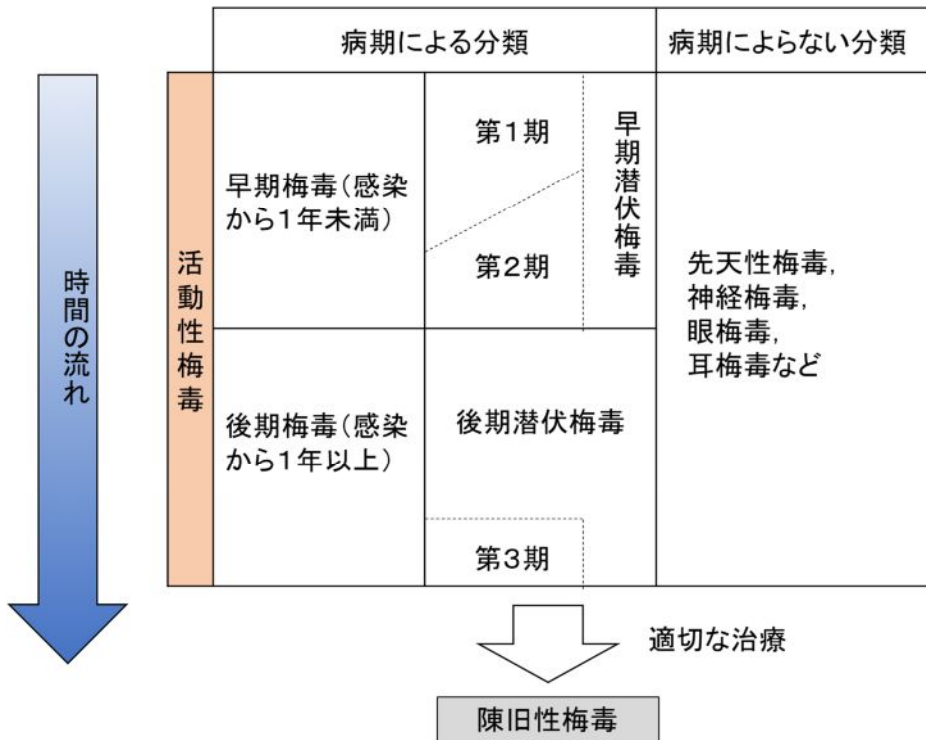


表1 梅毒の様々な症候(皮膚症状を除く)

頭痛, 脳腫瘍?, 認知症, 躁状態, 統合失調症, てんかん, 脳炎?(意識障害, 性格変化), 下垂体機能低下, 脳出血・脳梗塞, 急性水頭症, Locked-in症候群, 慢性進行性の両下肢のしびれ, 急速に進行する下肢麻痺, 歩行時のふらつき

飛蚊症, 視力低下, 結膜充血, 一過性複視, 羞明感, 夜盲, 緑内障?

難聴(急性発症を含む), めまい, 耳鳴, 耳閉塞感, 顔面神経麻痺, 口唇腫脹, 口唇潰瘍, 口角潰瘍, 口内炎, 咽頭炎・扁桃炎, 舌痛, 舌癌?, 舌潰瘍, 嗄声, 咽頭癌?, 頸部リンパ節腫脹, 智歯周囲炎, 歯肉腫瘍, 顎骨骨髓炎

大動脈瘤(破裂), 大動脈弁閉鎖不全, 冠動脈閉塞(突然の呼吸困難)

左側腹部痛(左肺底区腫瘍?), 胸水, 肺の結節影, 多発性肺・骨病変

胃潰瘍・胃癌?, 急性肝炎, 下痢, 肛門痛・血便

糸球体腎炎・ネフローゼ, 腎不全, 神経因性膀胱 陰茎癌?

関節痛と骨融解, 多発関節炎

妊娠中の肝脾腫, 子宮頸癌?

悪性リンパ腫? 溶血性貧血

膠原病(微熱, 倦怠感, 腰痛, 抗核抗体陽性), 側頭動脈炎?

流産・早産・死産, 低出生体重児, 新生児の体重増加不良, 新生児の手足口病, 新生児肺高血圧症, 先天性胆道閉鎖症?, 新生児肝不全, 小児白血病?, 4か月児の発熱, 6歳の繰り返す発熱

2015年以降の国内症例報告文献を医中誌Webで収集。
“?”は当初疑われていた疾患。

4. 診断上の留意点

前述のとおり、症状から梅毒を想起して診断を進めるのは容易でなく、診断の遅れが生じやすい。したがって、すべての診療科において、初診時、侵襲的検査・処置の前、入院前などにルーチンの梅毒抗体検査(後述)を実施することを勧める。

また、梅毒の鑑別時には極力 HIV 抗原・抗体定性検査も併せて実施する。

他疾患との鑑別で注意すべき症候についてコメントする。

【発熱】

梅毒で発熱が前景に立つことは珍しいが、頸部リンパ節腫脹とセットで発熱することがある。また、発熱・咽頭痛の遷延や再燃から梅毒の診断に至ることがある。

また、併発している他の感染症の治療や処置後の感染予防の目的で抗菌薬が投与され、偶発的にヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(治療の項参照)が起り、投与初日に発熱することがあり、薬物アレルギーと誤解される可能性がある。

【リンパ節腫脹】

梅毒によるリンパ節腫脹は部位や多発・単発、サイズが多彩である。自発痛・圧痛の有無も不定であり、「梅毒のリンパ節腫脹は無痛性」と思い込んでいると誤診する。症状から悪性リンパ腫を想起するケースでは梅毒を必ず鑑別する。

【粘膜のびらん・潰瘍・腫瘍・亀裂】

梅毒によるびらん・潰瘍における自発痛・擦過痛は不定である。特に口腔や性器周辺の痛みのある病変を単純ヘルペス病変と即断してはいけない。鑑別の一助として単純

ヘルペスウイルス抗原迅速検査キットの活用を強く勧める。その一方で、単純ヘルペスウイルス陽性と判明しても梅毒の合併がありうることに留意する。

所見から悪性腫瘍を想起するケースでは梅毒の鑑別が必要である。

亀裂状病変では痛みを伴って外傷と間違われることがある。

【皮疹】

口の周り・陰部・肛門周囲の結節・びらん・潰瘍では梅毒の可能性を念頭に置く。また、全身に多発する紅斑、丘疹がみられる場合には梅毒の鑑別が必要である。特に手掌、足底に紅斑が認められた場合には、梅毒の可能性が高い。

痒痒感の有無のみでは鑑別は困難であり、「かゆい発疹は梅毒ではない」と思っていると誤診する。

【不定愁訴的症状】

倦怠感、頭痛、咽頭痛、筋肉痛など、とりとめのない症状が前景に立つことがある。初診時のルーチン検査に梅毒抗体検査を含めることを勧める最大の理由はここにある。

5. 検査

梅毒抗体検査(非トレポネーマ脂質抗体とトレポネーマ抗体)が診断の軸となる。(保険診療上は、非トレポネーマ脂質抗体検査は「STS」、トレポネーマ抗体検査は「梅毒トレポネーマ抗体」という名称になっており、以後は保険診療上の名称で記述する^{注3}。

STS、梅毒トレポネーマ抗体のいずれかが陽性判定となった場合、ただちに両者を自動化定量法に分類される手法で追加検査し、定量値を評価する。後述の治療効果判定に利用するためである。

STS、梅毒トレポネーマ抗体の結果の解釈は表2に示す。ご覧のように初診時の検査結果だけで明瞭に鑑別できるわけではない。ケースによっては2~4週間(判断を急ぐ場合は1週間も可)に定量値を再検して有意な増加(おおむね1.5倍)があるかどうかをみる。

感染から1か月以内の初期梅毒の場合、「STS陰性、梅毒トレポネーマ抗体も陰性」あるいは「STS陰性、梅毒トレポネーマ抗体のみ陽性」というケースがあり、注意を要する。

無症状の場合、「STSが陰性もしくは低値だから」という理由で陳旧性梅毒と断定するのは危険である。感染時期からの期間や性風俗業との関連などの状況、梅毒抗体定量値の推移を含めて総合的に判断する。

病変部の滲出液や病理組織を用いた梅毒PCRは初期梅毒の確定診断法として期待されているが、国立感染症研究所や一部の地方衛生研究所で研究的に実施されている段階で、一般化していない。

病理組織が得られた場合、梅毒トレポネーマの免疫染色が有用な場合がある。

梅毒抗体陽性で神経症状のある場合は髄液検査や神経系の画像診断が必要であり、専門家に相談する。

【注3】健康保険上の名称以外に通称名として、STSは「RPR検査」、梅毒トレポネーマ抗体は「TP抗体検査」と呼称されることが多い。

表2 梅毒抗体検査パターンとその解釈

STS	梅毒トレポネーマ抗体	活動性梅毒	陳旧性梅毒	非梅毒
－	－	○	○	◎
＋	－	○	○	まれ
＋	＋	◎	○	極めてまれ
－	＋	○	○	まれ

結局のところ、同時測定**定量値の推移**の情報がないと何も判断できない。

6. 治療(成人)

神経梅毒でない場合、下記のいずれかを状況に応じて選択する。

- A. アモキシシリン水和物 1回 500mg を1日3回、28日間経口投与する。
- B. ベンジルペニシリンベンザチン水和物水性懸濁筋注
1回 240万単位を、早期梅毒では単回、後期梅毒では1週おきに3回筋注する。
- C. ミノサイクリン塩酸塩 1回 100mg を1日2回、28日間経口投与する。

梅毒に対して抗菌薬を投与する場合、治療開始当初のヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、頭痛、梅毒疹の一時的悪化など)の可能性について事前に説明しておく。ペニシリン製剤の場合、治療開始の1週目あたりから薬疹が起こりうることも説明する。

ベンジルペニシリンベンザチン筋注製剤については、アナフィラキシーやニコラウ症候群（筋注部位周辺の激しい疼痛と壊死を主症状とする）などの重篤な副作用を回避するため、発売元から「適正使用ガイド」を入手して熟読の上、使用すること。

ミノサイクリンは妊婦には投与しないこと。

アモキシシリンまたはミノサイクリンを経口投与する場合、水で服用するよう指導すること。日本茶など植物由来エキス入の飲料で服用した場合や同様のエキス剤をサプリメントとして摂取している場合、腸管からの吸収が阻害される可能性がある。

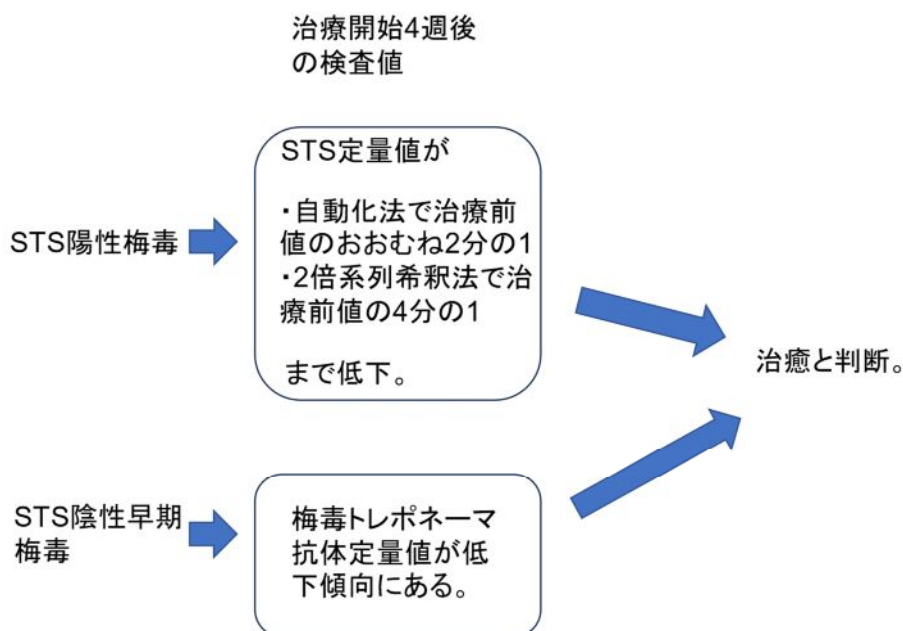
薬物アレルギー等で上記薬剤が使用できない場合や神経梅毒の治療は専門家に相談する。

7. 治療効果判定

フローチャート(図5)に従って判定する。

アモキシシリンで治療して効果不十分と判断される場合は、1か月単位での投与期間の延長を検討するか、serofast case (梅毒抗体価改善が不良な症例)として専門家に相談する。

図5 治療効果判定のフローチャート



8. 妊娠期梅毒

前提として、妊娠前に積極的に梅毒抗体検査を受けることの啓発が最も重要である。

妊娠初期の妊婦検診で梅毒抗体(STS、梅毒トレポネーマ抗体)のどちらかが陽性と判明した場合、すみやかに両者の定量値を確認し、活動性梅毒かどうかを判断する。母体が梅毒に感染することで胎児に多大なる影響が及ぶことから母体自体は無症状であっても救急疾患として取り扱うべきである。

また、妊娠期は梅毒の否定診断には特に慎重になるべきである。「STS 陽性、梅毒トレポネーマ抗体陰性」を生物学的偽陽性と誤判断した事例や陰部潰瘍に痛みがあるため性器ヘルペスと誤認され診断が遅れた事例がある。

妊娠初期に罹患していなくても妊娠中の性交渉で感染することがあり、その場合、潜伏梅毒として経過することもありうるため、梅毒流行期には妊娠中期・後期(あるいは分娩直後)に梅毒抗体を再検査することも検討する余地がある。

妊娠期梅毒の治療には基本的に前述のペニシリン製剤を用いる。その際、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応の1つとして発熱以外に子宮収縮も起こることがあり、投与開始当日は産科での入院下観察が無難である。

ペニシリン製剤がアレルギーなどにより投与できない場合は専門家に相談する。

妊娠期梅毒を治療した場合の児の予後については影響を与える要因が多岐にわたることから確定的なことは言えないが、日本産科婦人科学会の全国調査(2010～2018年)における母体の梅毒病期別統計が参考になる。それによれば、経口ペニシリン製剤で治療した場合の先天性梅毒発生率は早期梅毒では0%、感染時期不明の潜伏梅毒では33%、後期潜伏梅毒^{注4}では0%と報告されている。

【注4】「妊娠後期に診断された潜伏梅毒」とイコールではないことに注意されたい。

9. 先天性梅毒

在胎中に母体から感染し、活動性梅毒となったケースを先天性梅毒と称する。胎盤形成期以前の感染もありうると考えられている。

先天性梅毒は症状の好発時期から経験的に出生後2年を境に早期(early congenital syphilis)と後期(late congenital syphilis)に分けられているが^{注5}、両者の症状の好発時期はオーバーラップしているため、経年的フォローによって後期先天性梅毒の早期発見に努めることが求められる。

成人の梅毒と同様、出生時は無症状(潜伏梅毒)で後に顕性症状を来す場合がある。このようなケースを発症前に把握して早期治療するため、前述のように周産期の母体の梅毒抗体検査が検討されるべきである。

なお、新生児期に顕性症状(体表面の異常や肝脾腫など)がない場合、母体から移行する梅毒抗体の影響で成人よりも確定診断が難しく、疑診の段階で治療を開始せざるをえないケースもある。出生後、梅毒抗体(STSと梅毒トレポネーマ抗体)定量値を自動化定量法で測定して母体のそれらと比較して有意な増加を検出することにより、従来の2倍系列希釈法よりも鋭敏に診断できる可能性がある。ただし、検査項目の選択や検査結果の解釈は専門家に相談するのが無難である。

我が国で梅毒に適応のあるペニシリン製剤のうち、明示的に早期先天性梅毒に関して投与量が定まっている薬剤はベンジルペニシリンベンザチン筋注製剤のみであるが、

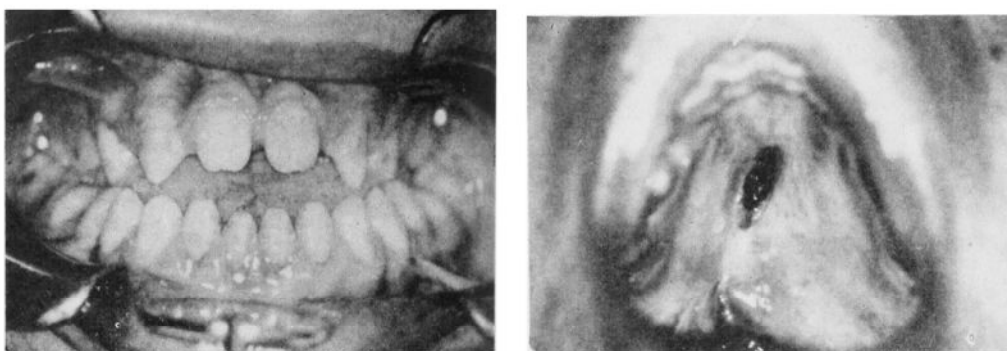
重症度や緊急度に応じて、経験的にベンジルペニシリン静注製剤やアモキシシリン内服薬も使用されている。治療についても基本的に専門家に相談する。

発育途上で知的障害や眼の異常、難聴、骨格系の異常(歯牙形成不全など)に気付かれて先天性梅毒の診断にいたることがある(図6)。

成人に達して以降に健診などに含まれる梅毒抗体検査が陽性と判明し、先天性と推測されるケースがまれにある。

【注5】「早期」・「後期」の分け方やその理由が後天性梅毒とは異なることに注意されたい。

図6 先天性梅毒の症例



16歳時の写真

左:いわゆるハッチンソン歯(俵形を呈し、先端が凹)

右:口蓋穿孔(9歳時に出現したという)

10. 健診や無料検査所で梅毒抗体陽性を指摘されたケースへの対応

梅毒抗体(STSと梅毒トレポネーマ抗体)の定量検査を行い、値を評価する。ほとんどの場合、1回の検査で活動性梅毒とそれ以外を識別することは難しく、1~3か月後に再検査して値の有意な増加がないかをチェックする。

注意すべきは梅毒既往歴のあるケースで、「梅毒トレポネーマ抗体陽性は知っているから」という理由で定量検査を受けないことがある。再感染していないか調べるために定量検査が必要である旨を受検者に理解してもらう。

11. パートナーが活動性梅毒と判明したケースへの対応

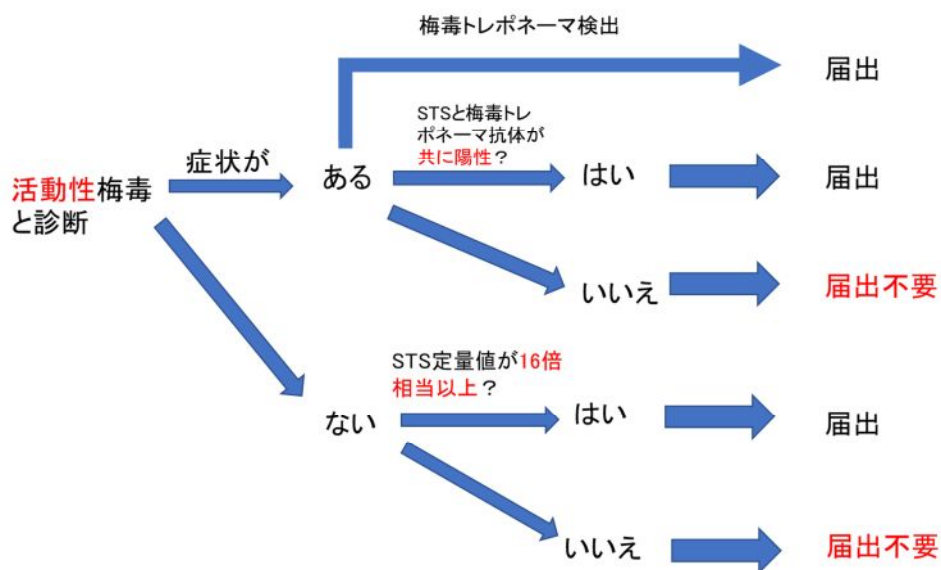
初診時に梅毒抗体検査(STSと梅毒トレポネーマ抗体)を実施するが、これらが陰性でも最終の感染時期から3か月後に陽転していないことを確認するまでは感染が否定できないことを丁寧に説明する。(再検査の重要性を理解してもらうのに時間がかかることが多い。)

12. 感染症法に基づく届出

梅毒は感染症法の5類全数届出疾患であり、診断した医師が所定の様式で1週間以内に保健所に届け出る。ただし、活動性梅毒のうち、一定条件を満たすもののみが届出の対象であり、「届出基準イコール診断基準」ではないことに留意されたい(図7)。

2023年からは感染症サーベイランスシステムを使ってオンラインで簡便に届出できるようになった。所管の保健所で利用申込みを受け付けている。

図7 感染症法に基づく届出のフローチャート



【引用・参考文献】

[全般]

・日本性感染症学会編. 性感染症診断・治療ガイドライン 2020 梅毒の項(改訂版). 2023.6.13. (http://jssti.umin.jp/guideline_c.html)

[2. 疫学状況]

・国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 44(12) 2023.

- 国立感染症研究所. 日本の梅毒症例の動向について (2024年1月5日現在). 2024.1.19. (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-trend.html>)
- [3. 臨床像と病型分類]
 - 日本性感染症学会編. 梅毒診療ガイド第1版. 2018.6.15. , 同第2版. 2023.3.15. (http://jssti.umin.jp/news_syphilis-medical_guide.html)
 - Monscatelli G, et al. Acquired syphilis by nonsexual contact in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 40(10) 2021.
 - Bennett JE, et al(eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier, 2020.
 - Wilson CB, et al(eds). Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant 8th ed. Saunders, 2015.
 - 古林敬一. 梅毒. 救急・集中治療 35(1) 2023.
- [4. 診断上の留意点]
 - 日本臨床検査医学会編. 臨床検査のガイドライン JSLM2021. 宇宙堂八木書店, 2021.
- [5. 検査]
 - 古林敬一. (前出)
- [6. 治療]
 - ファイザー株式会社. ステルイズ適正使用ガイド. 2023.6. (https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/medpage_section/stl511002b_1_0.pdf)
- [7. 治療効果判定]
 - 日本性感染症学会編. 梅毒診療ガイド第2版. (前出)
- [8. 妊娠期梅毒]
 - Wilson CB, et al(eds). Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant 8th ed. (前出)
 - Nishijima T, et al. Effectiveness and tolerability of oral amoxicillin in pregnant women with active syphilis, Japan, 2010-2018. *Emerg Infect Dis* 26(6) 2020.
- [9. 先天性梅毒]
 - 日本小児感染症学会監修. 先天梅毒診療の手引き 2023. 2023.11.21. (https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/2023/12/sentensei_baidoku_3.pdf)
 - Charles D. Syphilis. *Clin Obstet Gynecol* 26(1) 1983.
 - 富岡徳也, 他. 先天梅毒により口蓋穿孔を生じたと思われた2例. *口腔外科学会雑誌* 1965.
- [12. 感染症法に基づく届出]
 - 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出のお願い. (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html)