

CQ613 妊娠中の梅毒スクリーニングと感染例の取り扱いは？*Answer*

1. 妊娠初期に、カルジオリピンを抗原とする非特異的検査 [STS : serological test for syphilis] (RPR カードテスト, 凝集法, ガラス板法のうち 1 法) と, *T. pallidum* を抗原とする特異的検査 (TPHA 法, FTA-ABS 法のうち 1 法) を組み合わせてスクリーニングを行う. (A)
2. 感染があったと判断された症例は, 病期分類を行い, 治療不要と考えられる陳旧性梅毒以外の症例には, 速やかにペニシリンを中心とした抗菌薬投与を行う. (A)
3. 治療を行った妊婦では, 妊娠中期に超音波検査 (胎児肝腫大, 胎児腹水, 胎児水腫, 胎盤の肥厚の有無) を行う. (C)
4. 治療を行った妊婦では, 妊娠 28~32 週と分娩時に STS 法を行い, 治療効果を判定する. (C)
5. 感染症法上 5 類感染症全数把握疾患であり, 表 2 に従い診断後 7 日以内に所轄の保健所に届出る. (A)
6. 感染妊婦からの出生児には表 2 に従い, 先天梅毒の検査を行う. (A)

▷ 解 説

疫学 :

1940 年代にペニシリンが開発されたことにより, 梅毒の発生率は急激に減少した. しかし 2001 年以降, 梅毒は再び増加傾向に転じている¹⁾. 世界保健機関 (WHO) の報告によれば, 1 年間に北米で 10 万人, 西ヨーロッパで 14 万人, 東ヨーロッパと中央アジアで 10 万人, 北アフリカと中東で 37 万人, ラテンアメリカ, カリブ諸島, サハラ砂漠以南のアフリカ, 東南アジアでそれぞれ 300~400 万人の新規梅毒患者が発生している²⁾. わが国でも 2003 年の 509 例以降再び増加に転じ, 2008 年には 823 例とこの数年は 100 例近くずつ増え続けている³⁾. 世界中で毎年約 50 万の先天梅毒児が出生しており, さらに約 50 万の死産・流産の原因にもなっている. 出生後の発達障害も深刻であることから, WHO では「先天梅毒排除計画 (Elimination of Congenital Syphilis)」のもと, 発展途上国の妊婦スクリーニングプログラムの支援が行われ, また, 先進各国においても今なお母子保健上重要な位置づけになっている⁴⁾. 米国では先天梅毒までもが 2006 年以降増加に転じ, 2007 年には 10.5/出生 100,000 人に増加したと報告されている⁵⁾. わが国では, 1999 年 4 月~2008 年 7 月の間に 54 例の先天梅毒が報告されている. 1999 年 2 例, 2000 年 7 例, 2001 年 4 例, 2002 年 7 例, 2003 年 4 例, 2004 年 5 例, 2005 年 3 例, 2006 年 10 例, 2007 年 5 例, 2008 年 9 例で, 決して少ない数字ではない⁶⁾.

梅毒の大部分は性行為によりヒトからヒトに感染する. 感染力は活動性病変が認められる時期で高く, 時間と共に低下し, 感染成立後 4 年以降は性行為による感染はないといわれている. しかし無症候期でも, 母体から経胎盤的に胎児に感染し先天梅毒を発症する可能性がある. 梅毒未治療の場合, 妊娠中の

(表1) 梅毒血清反応検査による評価と対応（無症候の場合）

		TPHA 陰性：届け出不要	TPHA 陽性
届け出不要	STS 陰性	正常 感染初期（抗体陰性期）	陳旧性梅毒（治療不要）
	STS：8 倍以下	感染初期 生物学的偽陽性	梅毒（要治療） 陳旧性梅毒（治療不要）
	STS：16 倍以上	感染初期 生物学的偽陽性（稀）	梅毒（要治療・届け出） 陳旧性梅毒（治療不要・届け出不要）

(表2) 感染症法（2003年11月施行）における届け出基準（一部抜粋改変）

○患者（確定例）（顕性梅毒） 症状や所見から梅毒が疑われ、かつ、次の検査方法により、梅毒患者と診断した場合。	
○無症状病原体保有者（無症候梅毒） 臨床的特徴を呈していないが、次の検査方法により、抗体（カルジオリピンを抗原とする検査では16倍以上またはそれに相当する抗体価）を保有する者で無症状病原体保有者と見なされる者（陳旧性梅毒と見なされる者を除く。）を診断した場合。	
検査方法	検査材料
パーカーインク法による病原体の検出	発疹（初期硬結、硬性下疳、扁平コンジローマ、粘膜疹）
・以下の（1）と（2）の両方に該当する場合 （1）カルジオリピンを抗原とする以下のいずれかの非特異的検査（通称 STS：serological test for syphilis）で陽性 ・RPR カードテスト、凝集法、ガラス板法 （2） <i>T. pallidum</i> を抗原とする以下のいずれかの特異的検査で陽性 ・TPHA 法、FTA-ABS 法	血清
○先天梅毒は、下記の5つのうちいずれかを満たすもの。	
ア. 母体の血清抗体価に比して、児の血清抗体価が著しく高い場合 イ. 血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続する場合 ウ. TPHA IgM 抗体陽性 エ. 期先天梅毒の症状を呈する場合 オ. 晩期先天梅毒の症状を呈する場合	
○病型は、以下の4つに分類して報告する	
1) 早期顕性梅毒（ア、Ⅰ期 イ、Ⅱ期） 2) 晩期顕性梅毒、 3) 先天梅毒、 4) 無症候（無症状病原体保有者）	

初期梅毒では40%が胎児死亡・周産期死亡に至り、妊娠前4年間の梅毒罹患では80%が胎内感染を起こし⁷⁾、さらに生存児にも先天梅毒の諸症状が認められた⁸⁾と報告されている。*T. pallidum* が胎盤を通過する妊娠16週から20週以前に母体の梅毒を十分に治療すれば、胎児への感染は予防できると考えられ、妊婦に対するスクリーニングは先天梅毒の割合を低下させる⁹⁾¹⁰⁾と報告されている。スクリーニングに伴う直接的な有害事象はないと考えられており、U.S. Preventive Services Task Force は妊婦全員に対する梅毒スクリーニングは有益と結論づけている¹¹⁾¹²⁾。

病期・症状：

第1期梅毒：感染後約3週間の潜伏期を経て出現する侵入局所の初期硬結、硬性下疳および無痛性横痃。放置していても2~3週間で消退する。

第2期梅毒：その後約3カ月間の無症状を経て3カ月~3年にわたり、梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、梅毒性乾癬、扁平コンジローマ、梅毒性アングーナ、梅毒性脱毛など、*T. pallidum* が血行性に全身散布され多彩な症状が出現する。

その後多くは無治療でも自然に消退し無症候梅毒となるが、晩期顕性梅毒(第3期、第4期)に移行することもある。また、初感染後全く臨床症状を呈さない例もあることに注意する。

第3期梅毒：感染後3年以上経過し生じる結節性梅毒疹やゴム腫。(現在ではほとんど見られない)

第4期梅毒：大動脈炎、大動脈瘤あるいは脊髄癆、進行麻痺。(現在ではほとんど見られない)

*症状の詳細は産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編—をご参照いただきたい。

無症候梅毒(米国では latent syphilis ; 潜伏梅毒)：臨床症状は認められないが、梅毒血清反応が陽性の状態を無症候梅毒という。初感染後全く症状を呈さない場合や、第1期から2期への移行期、第2期の発疹消退期、既に治癒しており感染性のない陳旧性梅毒などがある。治療の必要がない陳旧性梅毒ではむやみに梅毒患者扱いをしないよう配慮が必要である¹³⁾。また、陳旧性梅毒以外は無症候でも治療が必要である。現在では、妊娠時や手術前、献血などの梅毒スクリーニングで無症候性梅毒が偶然発見されることが多い。

陳旧性梅毒：感染後長時間経過しており、既に *T. pallidum* が死滅し感染力がない、したがって治療の必要がない状態を示す概念で、一般的には「感染後長期間経過(少なくとも4年以上)していることが明らか、あるいは治療歴があり、STS法抗体価 \leq 8倍、かつ特異的検査法陽性」とされる。しかし、感染時期を特定することは困難な場合も多く、また何年以上経過していれば感染力が失われるという確たるデータも存在しない。また、「STS法抗体価 \leq 8倍の場合には感染力がない」と100%断定してよいとする報告もない。

先天梅毒：

梅毒に罹患している母体から出生した児で、以下のいずれかを満たすもの。

(1) 胎内感染を示す検査所見(ア. 母体の血清抗体価に比して児の血清抗体価が著しく高値。イ. 血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続。ウ. TPHA IgM抗体陽性)

(2) 早期先天梅毒：II期梅毒疹、骨軟骨炎などの症状を呈する。

(3) 晩期先天梅毒：乳幼児期は症状を示さずに経過し、学童期以後に Hutchinson 3 徴候(実質性角膜炎、内耳性難聴、Hutchinson 歯)などの症状を呈する。

検査・診断：

CDCは妊娠初期に血清学的スクリーニングを行うべきとしている。わが国でも厚生労働省から梅毒血清反応は妊娠8週前後に行うべき検査の1つとして通知されている。梅毒血清反応検査として、感染症法の届出基準に記載されている検査法、すなわちカルジオリピンを抗原とする脂質抗体検査法(非特異的検査、STS: serological test for syphilis)であるガラス板法、RPRカードテスト(rapid plasma reagin card test)、凝集法のうち1法、および *T. pallidum* を抗原とするトレポネーマ抗体検査法(特異的検査)である TPHA 法 (Treponema pallidum hemagglutination test) あるいは FTA-ABS 法 (fluorescent treponemal antibody absorption test) のいずれかを行う。2003年11月施行の感染症法改正に伴い、届け出基準も更新されており、無症候梅毒のなかで陳旧性梅毒と見なされる例を除くため、カルジオリピンを抗原とする検査で16倍以上陽性かつ *T. pallidum* を抗原とする検査が陽性的ものが梅毒感染として届け出の対象となる。第1期梅毒、第2期梅毒、および感染後1年以内の無

症候性梅毒では、パートナーの検査も必要である¹³⁾。

*ワッセルマン反応：補体結合反応を用いた緒方法をワッセルマン反応と称する。

感染後 3~4 週間の抗体陰性期を経てまず STS が陽転し、2~3 週間遅れて TPHA が陽転する。感染後 3~6 カ月後頃に抗体価はともにピークに達し、高値を維持しながら晩期梅毒に移行する。この間に *T. pallidum* は抗体の作用を受けて死滅し、感染力のない晩期梅毒（陳旧性梅毒）に移行する¹⁴⁾。

*生物学的偽陽性(BFP: biological false positive)：STS は、梅毒に感染しなくても、妊娠、老齡、担癌状態、他の感染症や膠原病などで陽性になりやすい。この非梅毒での STS 陽性反応を生物学的偽陽性という¹⁴⁾。BFP で抗体価が 8 倍を超えることはまれといわれている¹⁵⁾。

したがって、STS 陽性かつ TPHA 陰性の場合には、生物学的偽陽性の場合と感染初期の場合があることに注意する。

*ラテックス凝集法による自動化：近年、脂質抗体検査法、トレポネーマ抗体検査法ともに、手技が煩雑な従来の倍数希釈法からラテックス凝集法による自動化が行われている。日本性感染症学会ガイドラインでは、「当面は届出に必要な希釈倍数 16 倍以上に相当する値に限っては、自動化法では 16.0R、U.以上とする」としている¹³⁾。

治療：

抗菌薬は極めて効果が高く、また妊娠初期に投与すれば先天梅毒発生を防ぐ効果も高い¹⁶⁾。ペニシリン G が従来梅毒のすべての病期に有効な治療法であった¹⁷⁾。しかし、妊娠中の治療指針に関する有益なエビデンスは少なく、推奨されるペニシリンの種類や投与量・投与方法も国により異なっている。早期梅毒の治療には、基本的には血中ペニシリン濃度 0.03IU/mL を 7~10 日間維持することが必要とされている¹⁸⁾。

日本性感染症学会²¹⁾では、経口合成ペニシリン剤(AMPC, ABPC: 1 日 500mg×3 回)内服を推奨している。投与期間は、第 1 期梅毒: 2~4 週間、第 2 期梅毒: 4~8 週間、第 3 期以降: 8~12 週間で、無症候性梅毒に関しては、STS 法抗体価 16 倍以上は治療する、感染時期を推定しその期の梅毒に準じた投与期間とする。感染後 1 年以上経過あるいは感染時期不明な場合は 8~12 週間投与としている¹³⁾。

米国 CDC では、長期活性ペニシリン注射薬であるベンザチンペニシリンの筋注を推奨している(早期であれば 1 回の治療で終了するが、わが国では入手不可能)。また妊娠中の最適なペニシリンの使用方法を推奨するにはエビデンスが不足しているという理由で、非妊時と同様の取り扱いとなっている¹⁴⁾。

また英国 CDSC は、中期活性ペニシリン注射薬であるプロカインペニシリン(わが国では入手不可能)の筋注を 10 日間行うことを推奨している¹⁹⁾。

わが国でペニシリン G を使用する際には、経口ペニシリン G 120 万単位/日分 3 を用いることになる。

ペニシリンアレルギー妊婦に対する代用薬もさまざま、日本性感染症学会はアセチルスピラマイシン(1 日 200mg×6 回)内服を推奨している¹³⁾。米国 CDC は妊娠中の治療薬としてペニシリンと同等の有効性が確認された薬剤がないことから、脱感作後にペニシリンを使用することを推奨している。特にエリスロマイシンについては、妊娠中の治療例から高率に先天性梅毒が発生している報告をもとに使用すべきではないとしている¹⁴⁾。一方英国 CDSC では、エリスロマイシンも用いられている¹⁹⁾。

治療開始後数時間で *T. pallidum* が破壊されるため、39 度前後の発熱、全身倦怠感、悪寒、頭痛、筋肉痛、発疹の増悪などがみられることがある(Jarisch-Herxheimer 現象)。

治癒判定：

日本性感染症学会では治療評価として 1. 定期的に STS 法を追跡し 8 倍以下を確認 (TPHA 定量値

は治療により必ずしも低値を示さない)。2. 治療後6カ月以上経過しても16倍以上を示す時には再治療を推奨している¹³⁾。米国CDCは以下のように推奨している。1. 第1期梅毒・第2期梅毒では、治療後6カ月、12カ月で血清抗体検査を行う。治療後6カ月以上経過しても抗体量が1/4以下に低下しなければ、再治療を考慮する。2. 無症候性梅毒では、6カ月、12カ月、24カ月で血清抗体検査を行い、1) STS法が4倍以上上昇、2) 治療前の定量値が32倍以上で治療後12~24カ月で1/4以下に低下しない、3) 梅毒症状の進行の場合に再度治療を行う¹⁴⁾。

妊娠中のフォロー：

米国CDCの推奨は、1. 妊娠中期に超音波検査で、胎児の異常(肝腫大、胎児腹水、胎児水腫)や胎盤の肥厚を検査し、2. 妊娠28~32週と分娩時に血清抗体検査を行う¹⁴⁾。検査結果の評価および対応については非妊時の各病期と同様の扱いとされており、実地臨床ではCDCの推奨する妊娠中の対応が好ましい。出生後の児について、TPHA IgM抗体検査、梅毒血清抗体価を行い、先天梅毒の臨床症状につき診察する。

梅毒の診断、治療に際しては、必要に応じて性感染症専門医の意見も参考にする。また、感染妊婦のパートナーにも梅毒検査を勧めることが望ましい。

感染症法(2003年11月施行)における取り扱い：

梅毒は5類感染症全数把握疾患に定められており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出る。届け出の基準は表2の通りとなっている。

文 献

- 1) CDC, Primary and secondary syphilis-United States, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 269 (surveillance report)
- 2) Hook EW 3rd, Peeling RW: Syphilis control—a continuing challenge. N Engl J Med 2004; 351: 122 (surveillance report)
- 3) 厚生労働省/国立感染症研究所：感染症発生動向調査 感染症週報 (IDWR) 2008 ; 10 (52) : 32 (surveillance report)
- 4) WHO, The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, 2007 (Recommendation)
- 5) CDC, Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement Syphilis Surveillance Report. Division of STD Prevention March 2009. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Centers for Disease Control and Prevention (surveillance report)
- 6) 感染症情報センター：増加が懸念される先天梅毒と公衆衛生上の課題。病原微生物検出情報月報 (IASR) 2008 ; 29 : 245—246 (surveillance report)
- 7) Ingraham NR: The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol 1951; 31 (suppl 24): 60—88 (III)
- 8) Walker DG, Walker GJ: Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. Lancet Infect Dis 2002; 2 (7): 432—436 (III)
- 9) Coles FB, Muse AG, Hipp SS: Impact of a mandatory syphilis delivery test on reported cases of congenital syphilis in Upstate New York. J Pub Health Manag Pract 1998; 4: 50—56 (II)
- 10) Marx R, Aral SG, Rolfs RT, Sterk CE, Kahn JG: Current Trends Congenital Syphilis-United States, 1983-1985. MMWR 1986; 35 (40): 625—628 (III)