

感染症危機管理研修会

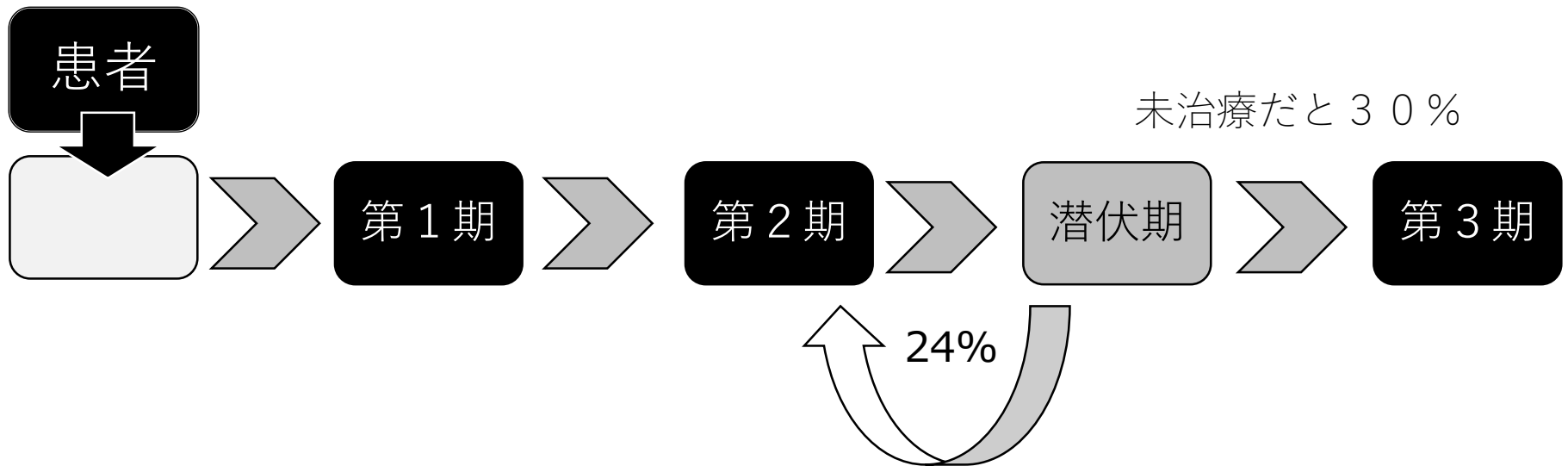
2019年 10月9日

梅毒

国立感染症研究所 大西 真

梅毒患者の一生 (治療をしなかった場合)

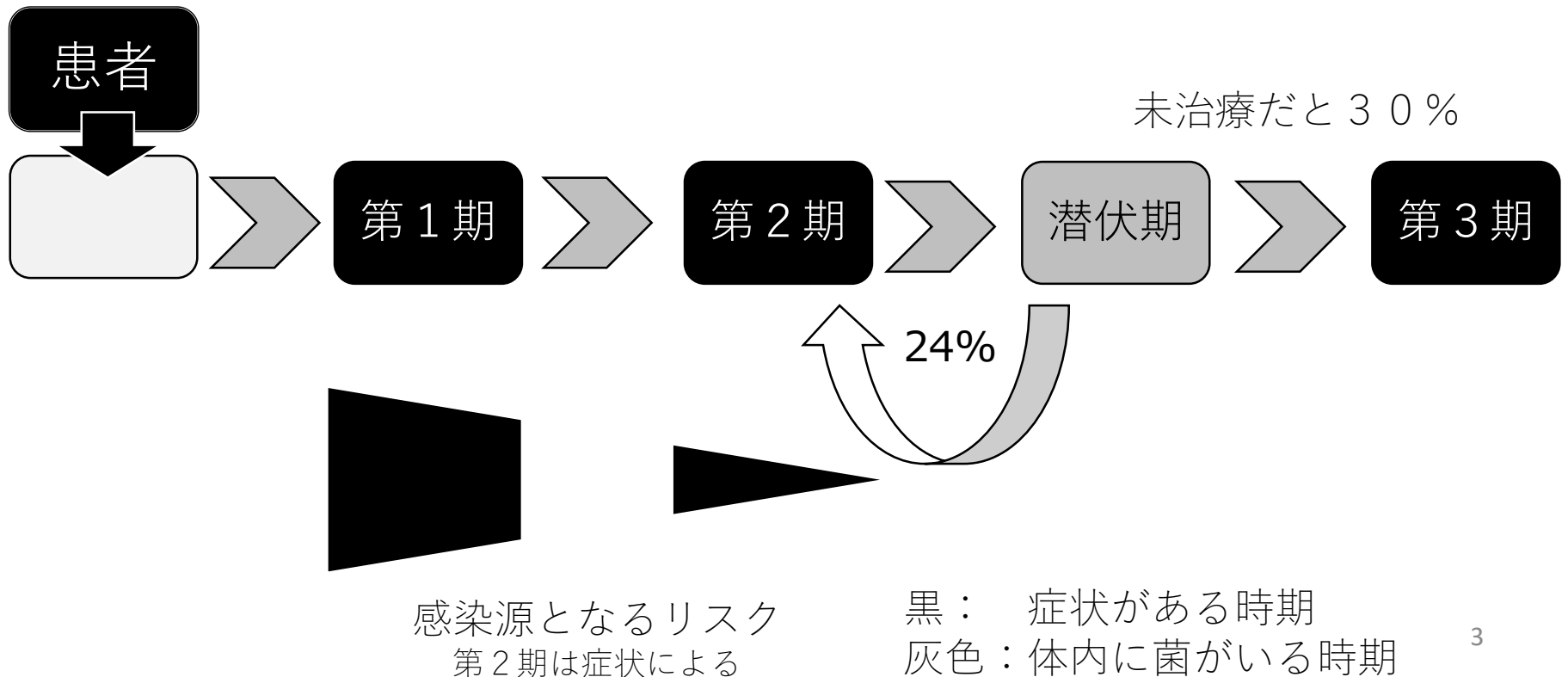
症状がでたり消失しながら、脳や心臓の血管を侵す
数十年間に渡る慢性感染症



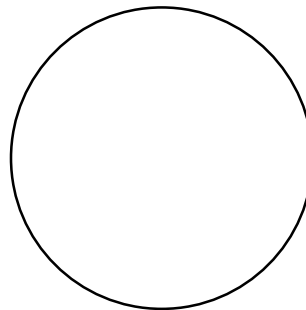
梅毒の病期

早期診断することで、感染伝播を抑制することが可能
一方、早期顕症第1期の病変は感染局所に限局。自覚症状（痛み）に乏しい。

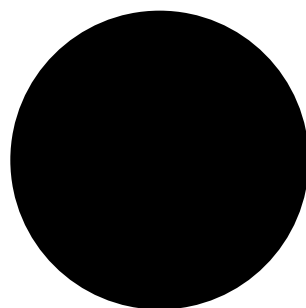
受診行動に繋がりにくい（特に、女性）



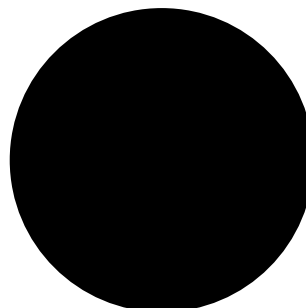
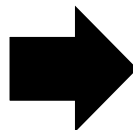
梅毒



自覚症状が乏しく
感染源となる前に
診断・治療が、
必ずしも容易ではな
い

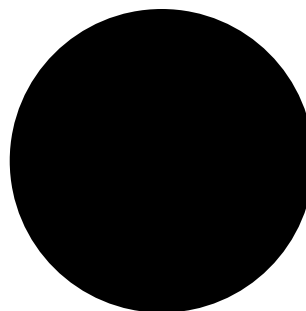
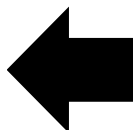
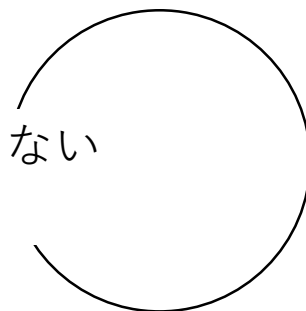


感染



治療可能

免疫獲得できない
→ 再感染あり



梅毒の検査診断

培養

梅毒の原因菌である *Treponema pallidum* は、通常の培養法では培養ができない

顕微鏡観察

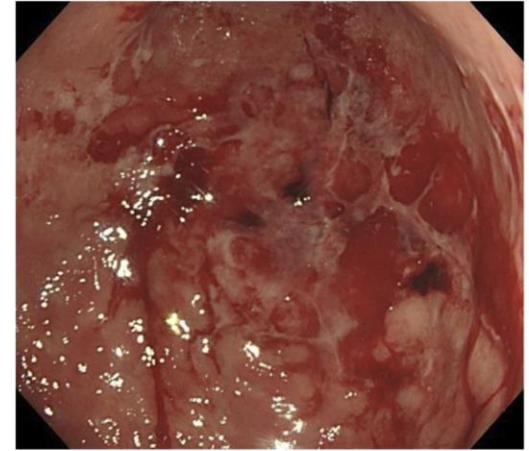
早期顕症第1期の潰瘍病変、早期顕症第2期の一部の病変の検体では、検体の特殊な染色でらせん状の菌体を観察でき、有効な検査法（であった）。

血清診断

カルジオリピン（非特異的だが、治療反応性）に対する抗体、梅毒トレポネーマ特異的抗原（特異的だが、活動性の指標にはならない—既往との鑑別には使えない）に対する抗体の組み合わせで診断。

The great imitator

心窩部痛、胸焼け



Picture 1.

INTERNAL  MEDICINE

□ PICTURES IN CLINICAL MEDICINE □

Gastric Syphilis

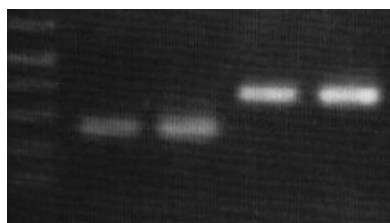
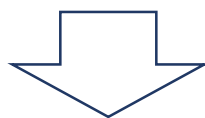
Naoya Itoh¹, Harutaka Katano², Shu-ichi Nakayama³ and Hanako Kurai¹

A 48-year-old Japanese man presented with epigastralgia, pyrosis, and regurgitation. A physical examination revealed tenderness in the epigastrium. Rapid plasma reagin and *Treponema pallidum* tests were positive, with titers of 1:64 and 1:10,240, respectively. Gastroscopy revealed multiple geographic, irregular ulcers from the gastric body to the pylorus and duodenum (Picture 1). Gastric biopsies were performed, and a histopathological analysis showed severe inflammatory cell infiltration. Immunohistochemistry (Picture 2), a conventional polymerase chain reaction (PCR), and a real-time PCR showed the presence of *T. pallidum* in the gastric tissues. He was treated with amoxicillin, which led to the resolution of his clinical complaints. Gastric syphilis is usually observed after secondary syphilis, but its incidence is extremely low (1). The endoscopic findings typically reveal mucosal edema, erosion, and superficial ulcers (2). In conclusion, when gastroscopic findings, such as those described

梅毒一粘膜疹

表面に菌が存在。つまり感染源となる！

梅毒を疑うことが、難しい症例もある — 検査に結びつかないことがある



梅毒トレポネーマPCR陽性
蛍光抗体で菌体の確認



梅毒の血清検査診断

カルジオリピン抗体	トレポネーマ抗体	
+	-	早期顕症 1
-	+	治療後

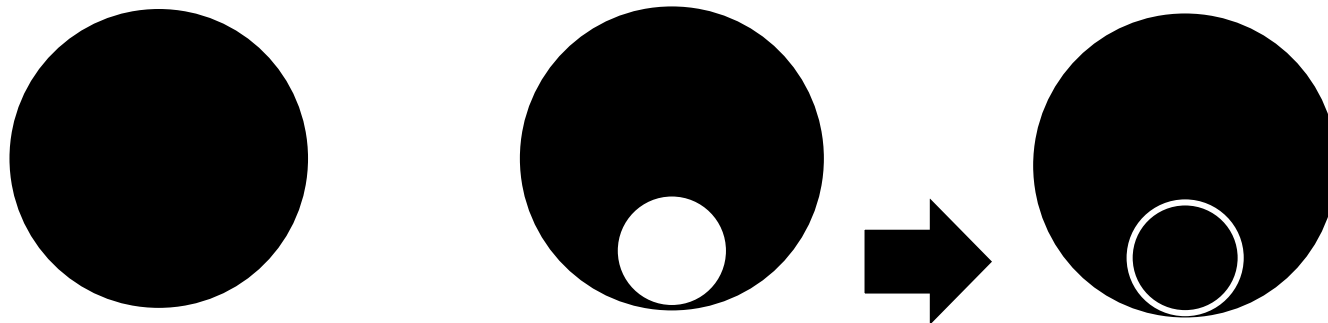
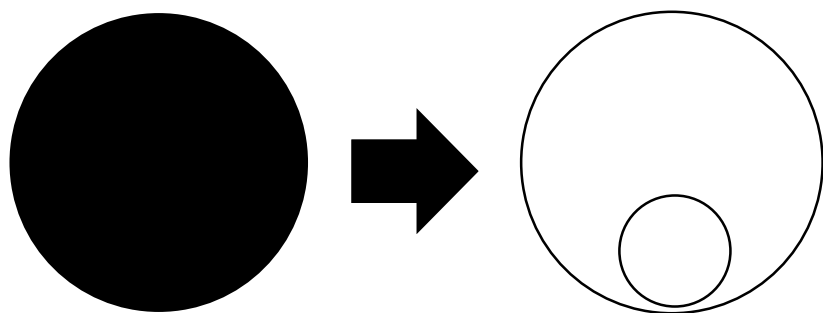
【非教科書的例】

自動化法を使用している場合は、超早期にトレポネーマ抗体価が先行して陽性化する症例がある

カルジオリピン抗体	トレポネーマ抗体	
+	-	早期顕症 1
-	+	治療後 あるいは 超早期

梅毒は人が死ぬ病気なの？

梅毒—母子感染がある



胎盤を介して感染する

梅毒の母子感染

妊娠初期の健診が重要

→ 母体の梅毒感染が分かれば、治療する。

妊娠初期の健診が陰性でも妊娠中の新たな梅毒感染は、母子感染の大きなリスク

(診断の機会がほぼない)

→ 啓発活動が不可欠

新生兒梅毒 · 梅毒母子感染

The term “congenital syphilis” has traditionally been used to describe the adverse outcomes of syphilis infection in pregnancy. However, expert consensus from a global consultation in 2012 suggested that, whenever possible, the term “mother-to-child transmission of syphilis” should be used in place of “congenital syphilis” in order to increase awareness of the full spectrum of adverse outcomes, including stillbirths, neonatal deaths, premature and low birth weight infants, as well as deformities at birth.

新生児梅毒・梅毒母子感染

症例定義 (congenital syphilis)

[1] 血清診断で梅毒と診断され適切な治療*を受けていない妊婦から生まれた、妊娠21週以降の新生児（胎児死亡含む）あるいは500 g より重い新生児（死産児含む） * 240万単位のbenzathine benzylpenicillin の筋注を分娩30日前に投与

あるいは

[2] 実験室診断あるいは放射線検査あるいは臨床的に梅毒と診断された、新生児、胎児死亡、あるいは血清診断で梅毒と診断されたあるいは血清診断未受診の妊婦から生まれた2歳未満の小児

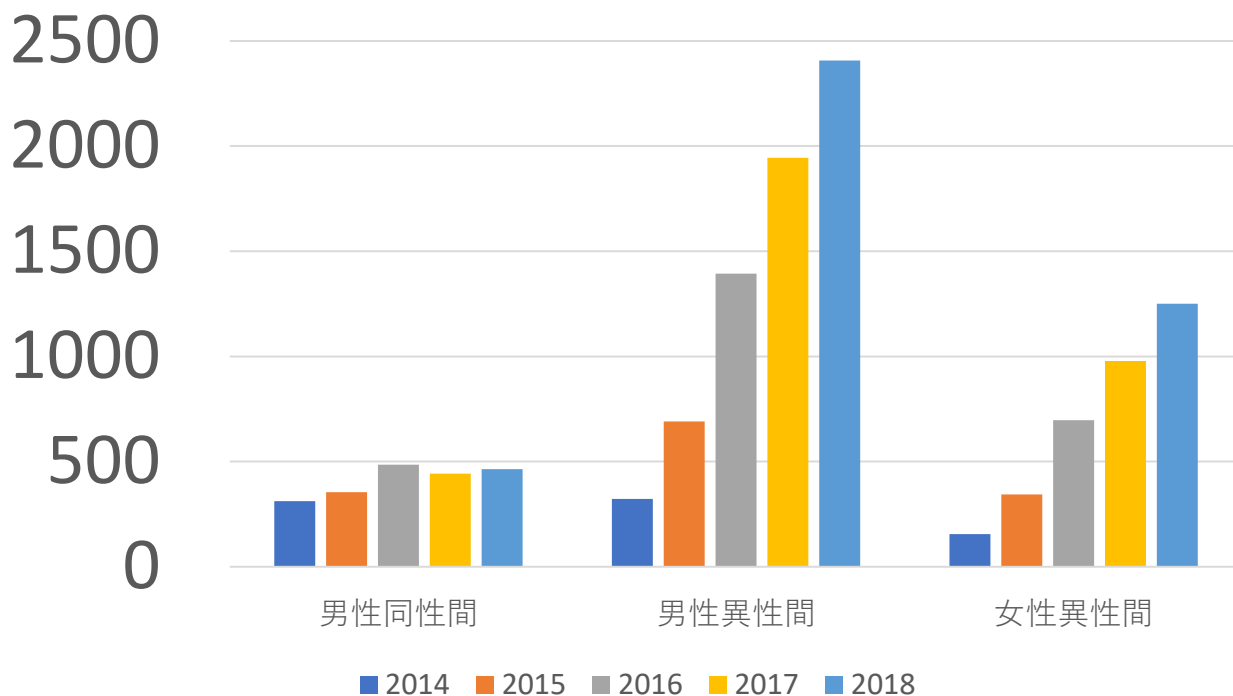
日本の梅毒の現状

- 激増（2010年以降）
 - 600～700／年 → 7,000／年
- 大都市圏＋中国四国地方の増加が目立つ
- 異性間の性的接触による感染伝播が主
 - 梅毒の感染効率には条件が揃えば高いことを識る

梅毒：2014 - 2018

早期顯症 I 期、II 期

2017				
男女比	2.5	:	1	(8 : 1 USA)
MSM vs Hetero	1	:	6.6	(2 : 1 USA)



2018/2017	1.05	1.24	1.28
2017/2016	0.91	1.39	1.40
2016/2015	1.37	2.02	2.03

日本の梅毒症例の動向について

Notification Trends Among Syphilis Cases in Japan

国立感染症研究所
 感染症疫学センター・細菌第一部
 2019年4月3日現在
 (更新日:2019年4月23日)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-trend.html>

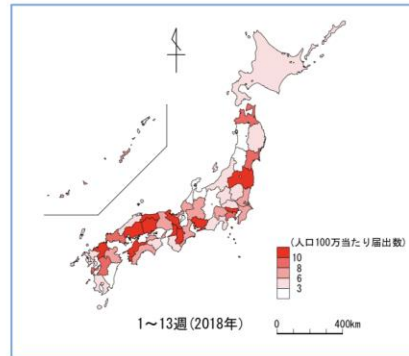
人口100万人あたり

東京都	29.6
大阪府	29.1
岡山県	16.6
熊本県	15.1
兵庫県	13.4
愛媛県	13.0
広島県	12.7
山口県	12.1
(全国)	11.8
愛知県	10.7

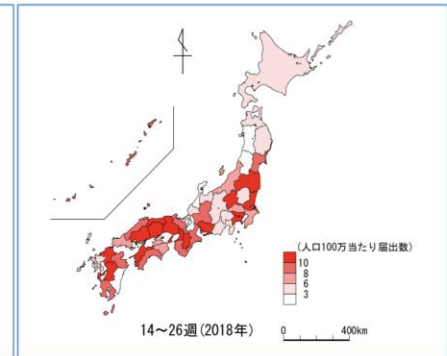
図1. 都道府県別：人口100万当たり届出数、2018年第1四半期から2019年第1四半期（四半期毎）*

Fig 1. Syphilis notifications per 1,000,000 population by prefecture, Q1 2018 to Q1 2019 (by quarter)*

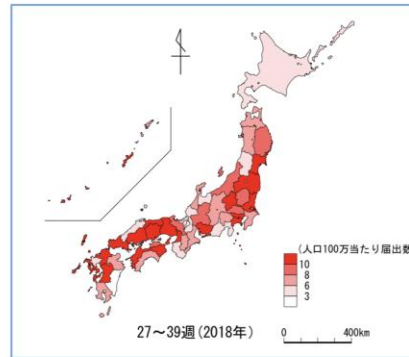
2018年第1四半期 Q1 2018



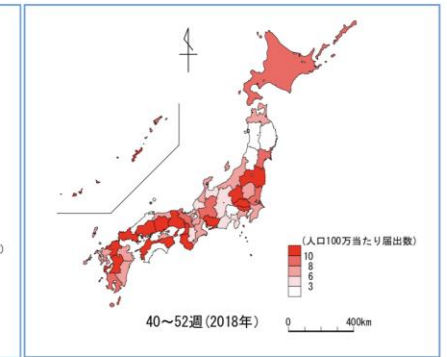
2018年第2四半期 Q2 2018



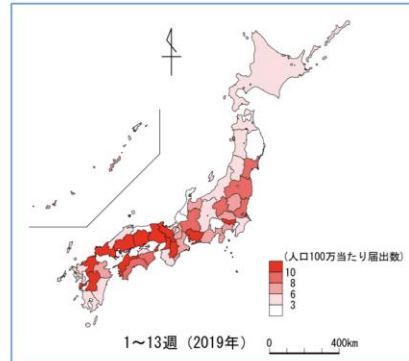
2018年第3四半期 Q3 2018



2018年第4四半期 Q4 2018



2019年第1四半期 Q1 2019



*人口は2015年国勢調査を使用 population based on 2015 national census

梅毒報告数 2016～ 四半期毎

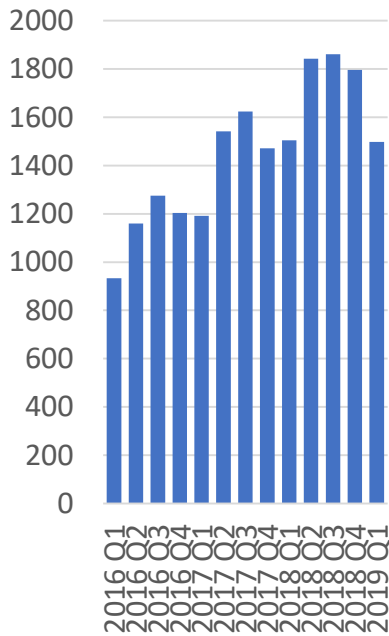
人口100万あたり 2019_Q1

全国 11.8

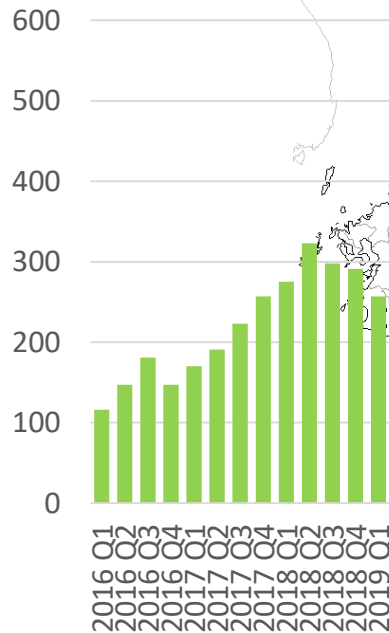
東京 29.6

大阪 29.1

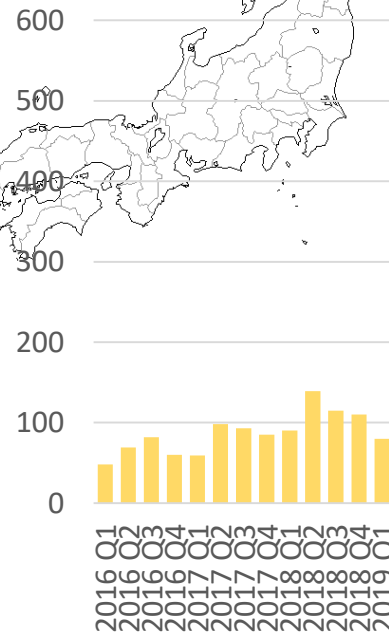
Total



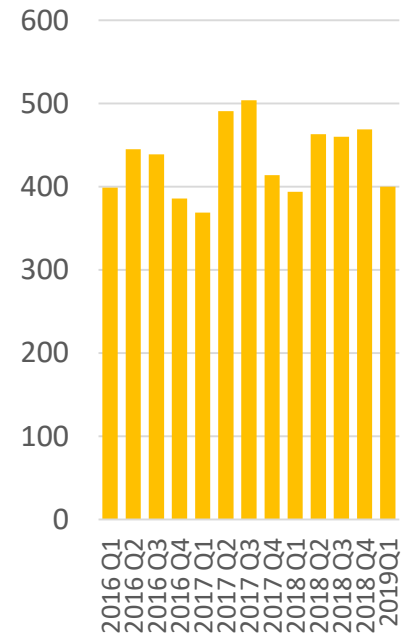
Osaka (886)



Aichi (726)



Tokyo (1373)



発生動向調査

2019年1月から、変更箇所あり。

届出表も変更箇所あり。

風俗店利用、風俗店従事
妊娠との関連

16 梅毒

(1) 定義

スピロヘータの一種である梅毒トレポネマ (*Treponema pallidum*) の感染によって生じる性感染症である。

(2) 臨床的特徴

I期梅毒として感染後3～6週間の潜伏期の後に、感染局所に初期硬結や硬性下疳、無痛性の鼠径部リンパ節腫脹がみられる。

II期梅毒では、感染後3か月を経過すると皮膚や粘膜に梅毒性バラ疹や丘疹性梅毒疹、扁平コンジローマなどの特有な発疹が見られる。

感染後3年以上を経過すると、晩期顕症梅毒としてゴム腫、梅毒によると考えられる心血管症状、神経症状、眼症状などが認められることがある。なお、感染しているも臨床症状が認められないものもある。

先天梅毒は、梅毒に罹患している母体から出生した児で、(1)胎内感染を示す検査所見のある症例、(2)II期梅毒疹、骨軟骨炎など早期先天梅毒の症状を呈する症例、(3)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）などの晩期先天梅毒の症状を呈する症例がある。また、妊婦における梅毒感染は、先天梅毒のみならず、流産及び死産のリスクとなる。

(3) 届出基準

ア 患者（確定例）

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から梅毒が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、梅毒患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

イ 無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左下欄に掲げる検査方法により、抗体(1)カルジオリピンを抗原とする検査では16倍以上又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。)を診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

ウ 感染症死亡者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、梅毒が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、梅毒により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

検査方法	検査材料
染色法またはPCR検査等による病原体の検出	病変（初期硬結、硬性下疳、扁平コンジローマ、粘膜疹）
・次の1)、2)の両方の抗体検査による血清抗体の検出 1)カルジオリピンを抗原とする検査 例) RPRカードテスト、凝集法、自動化法 等 2) <i>T. pallidum</i> を抗原とする検査 例) TPLA法、TPPA法、CLIA法、FTA-ABS法 等	血清

先天梅毒は、下記の5つのうち、いずれかの要件をみたすものである。

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 児の血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続する場合
ウ 児の <i>T. pallidum</i> を抗原とするIgM抗体陽性
エ 早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

無症状の場合

カルジオリピン抗体＋トレポネーマ抗体
共に陽性の場合でも、
無症状の場合に届出基準を満たすためには
カルジオリピン抗体が基準以上に高い必要がある。

既往を排除するため。

治療は医師の判断を尊重する。

(有症状の場合には、抗体価は問わない)

無症状の場合

トレポネーマ抗体のみが陽性

→ 過去の感染を意味すると考えられていた

注意 自動化法で検査している場合には、カルジオリピン抗体より早く陽性になる場合がある。

再検査の必要がある。

PCRなどの核酸検査

これまでの染色法の上位置換

血清検査の結果は問わない

← 染色法・核酸法で陽性の場合、抗体価は陰性でも診断可能。

注意点：検体は、初期硬結・硬性下疳・扁平コンジローマ・粘膜疹に限る。染色法の場合には、粘膜疹の検体での診断は不可。

核酸検査では基本的には可能（時には非特定のあるいは別亜種を検出する場合がある）

- 1 潰瘍病変は漿液を滲出させて綿棒の綿球部に漿液を全体に吸収させ、15 mlの滅菌済みPP tubeに綿棒を封入
- 2 綿球部を400mlのTE溶液に浸して、よく攪拌する。組織病変、血清、血液、髄液、唾液の場合はQiagen Dneasy Blood & Tissue KitでDNAを抽出。
- 3 PCR と増幅産物の確認。3%アガロース (261 bp/377 bp)

PCR : 酵素Takara Mighty™ Amp ver 2.0
サイクル条件
98°C 2 min-(98°C 10 sec - 68°C 30 sec) x 45 – 68°C 10 min

TpN47 gene
K03A: GAAGTTTGTCCCAGTTGCGGTT
K04A: CAGAGCCATCAGCCCTTTTCA
(J. Clin. Microbiol. (1996) **34**: 49-54.)

polA gene
F1: TGC GCGTGTGCGAATGGTGTGGTC
R1: CACAGTGCTCAAAAACGCCTGCACG
(J. Clin. Microbiol. (2001) **39**: 1941-1946.)

陽性コントロールは
感染研から配布可能



Volume 25, Number 8—August 2019

Research Letter

Bejel, a Nonvenereal Treponematoses, among Men Who Have Sex with Men, Japan

Takuya Kawahata✉, Yoko Kojima, Keiichi Furubayashi, Koh Shinohara, Tsunehiro Shimizu, Jun Komano, Haruyo Mori, and Kazushi Motomura

Author affiliations: Osaka Institute of Public Health, Osaka, Japan (T. Kawahata, Y. Kojima, H. Mori, K. Motomura); Sonezaki Furubayashi Clinic, Osaka (K. Furubayashi); Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan (K. Shinohara, T. Shimizu); Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan (J. Komano); Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Takatsuki, Japan (J. Komano)

[Cite This Article](#)

Abstract

Bejel, an endemic treponematoses caused by infection with *Treponema pallidum* subspecies *endemicum*, has not been reported in eastern Asia and the Pacific region. We report local spread of bejel among men who have sex with men in Japan. Spread was complicated by venereal syphilis.

Treponema pallidum subspecies *pallidum* is the causative agent of venereal syphilis. Globally, syphilis remains a disease of heterosexual persons in low-to-middle-income countries. Epidemics of syphilis among men who have sex with men (MSM) occur in high-income settings (1). Other *Treponema* species cause nonvenereal endemic treponematoses (also called bejel, nonvenereal syphilis, or endemic syphilis, caused by *T. pallidum* subsp. *endemicum*), yaws (*T. pallidum* subsp. *pertenue*), and pinta (*T. carateum*). These pathogens are morphologically and serologically indistinguishable (2). Clinically, there is little need to differentiate them. However, it is useful to differentiate them from a public health standpoint because their infection routes vary. For this purpose, a nucleic acid test is useful (3).

On This Page

[Research Letter](#)[Cite This Article](#)

Figures

[Figure](#)

Downloads

[Article](#) [RIS \[TXT - 2 KBI\]](#) 

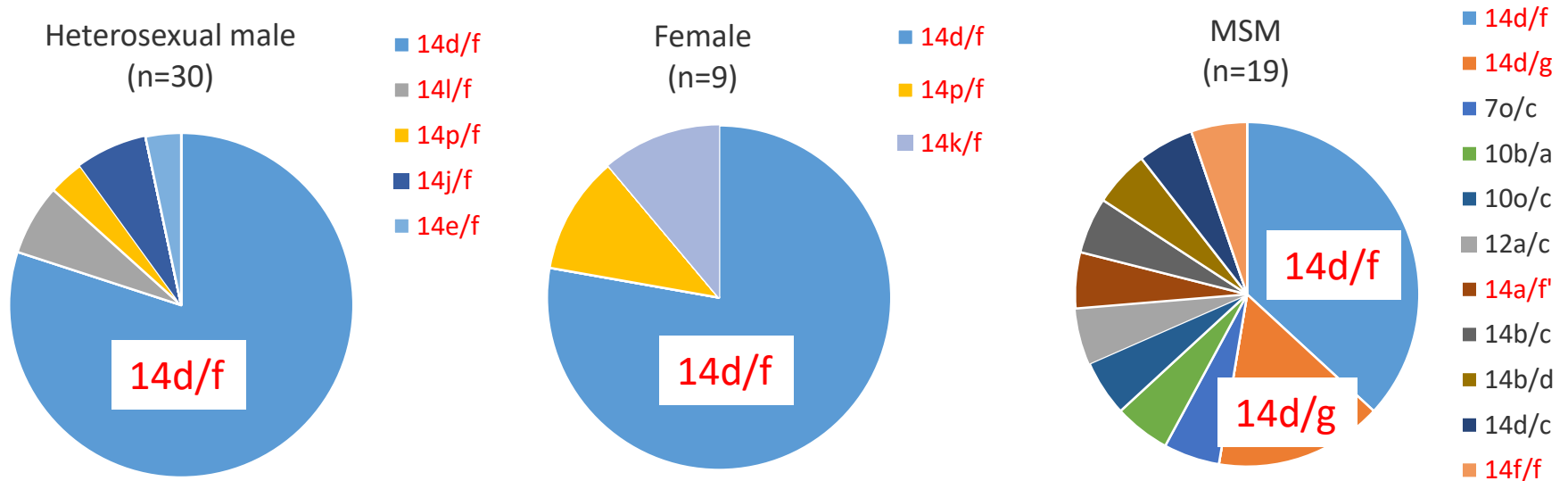
Article Metrics

[Metric Details](#)

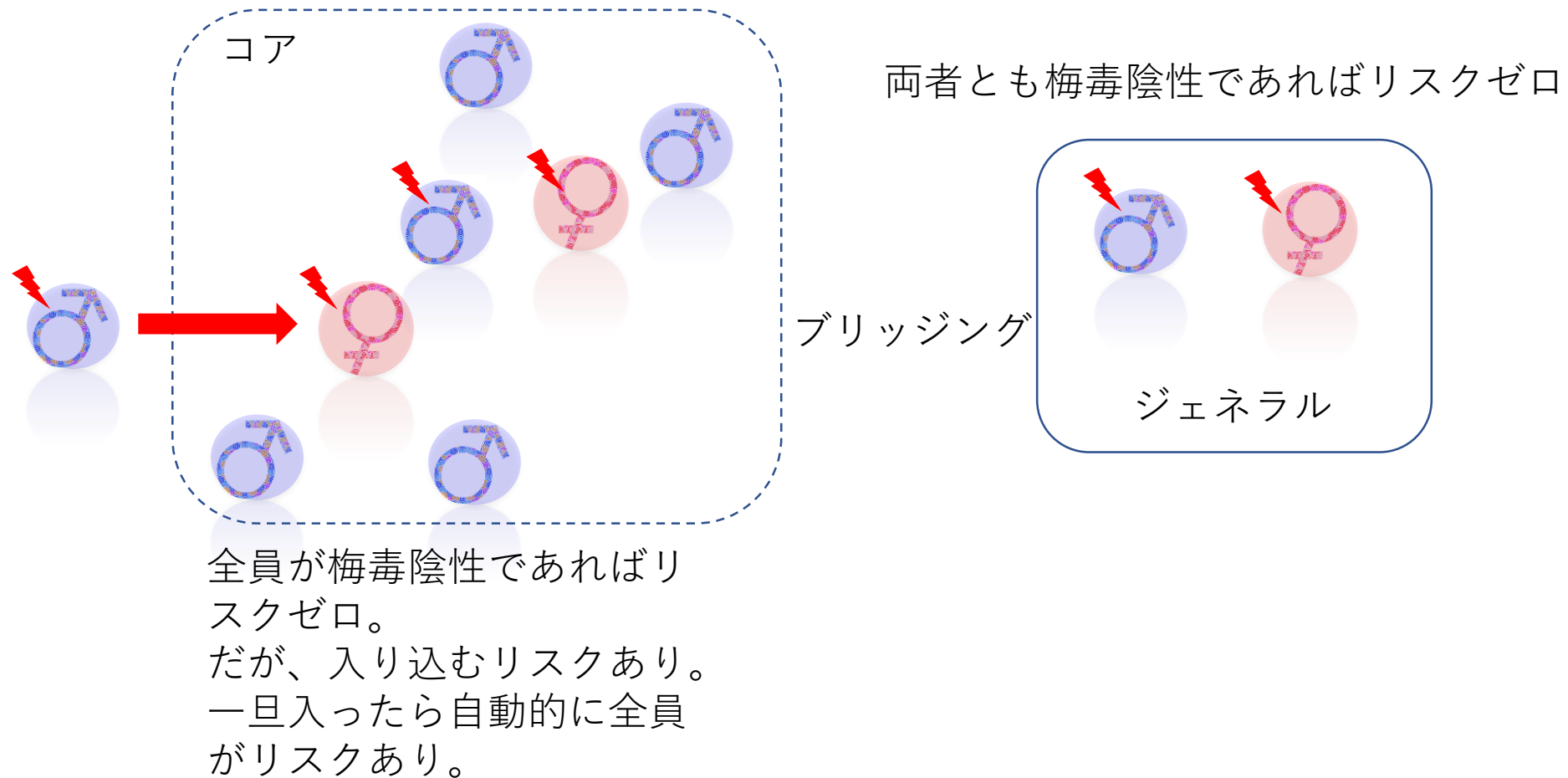
国内で伝播する梅毒トレポネーマ分子型別 (2017)

梅毒トレポネーマは、遺伝学的には多様性が非常に低い
世界中で、お互いよく似た菌株が伝播 (SS-14 群：下図赤字)
その中でも、14d/f (マクロライド耐性株) が世界的にも優勢である。

国内でも、同様であることが示されている。



国内の梅毒の現状



ご静聴ありがとうございました

国立感染症研究所
感染症疫学センター
有馬雄三先生、高橋琢理先生、山岸拓也先生
細菌第一部
金井瑞恵先生、錦信吾先生、中山周一先生

井戸田一朗先生（しらかば診療所）
亀岡博先生（亀岡クリニック）
濱田貴先生（新宿レディースクリニック）
澤村正之先生（新宿さくらクリニック）
本郷偉元先生（関東労災病院）
古林敬一先生（そねざき古林診療所）