

令和5年度希少感染症技術研修会
2024年2月15日（木）16:00～

梅毒

国立感染症研究所 細菌第一部第五室
大濱 侑季

本日の内容

1. 梅毒届出数の推移
2. 梅毒の病期
3. 抗体検査診断法
4. 梅毒における遺伝子検査法

ばいどく
いま、梅毒が急拡大していることをご存知ですか？

梅毒を放置すると
あなたがきつかけで
大切な人も感染する
可能性があります

- ✓ 性的接触があれば、誰でも感染する可能性があります。セックスや、キスでもうつる感染症です。
- ✓ 感染すると、性器や口の中に小豆から指先くらいの大きさのしこりや痛みが少ないただれができ、手のひらや足の裏など、体中に痛みやかゆみのない発疹が広がります。無症状の場合もあります。
- ✓ 放置すると、心臓・血管・脳などに病変が生じ、障害が残る可能性があります。

本日の内容

1. 梅毒届出数の推移

2. 梅毒の病期

3. 抗体検査診断法

4. 梅毒における遺伝子検査法



感染症発生動向調査 全数報告対象

5類全数把握対象疾患

- 診断した医師は原則7日以内に症例を届出
- 梅毒症状を有する患者・・・①
- 無症状病原体保有者も届出対象（陳旧性梅毒を除く）・・・②

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

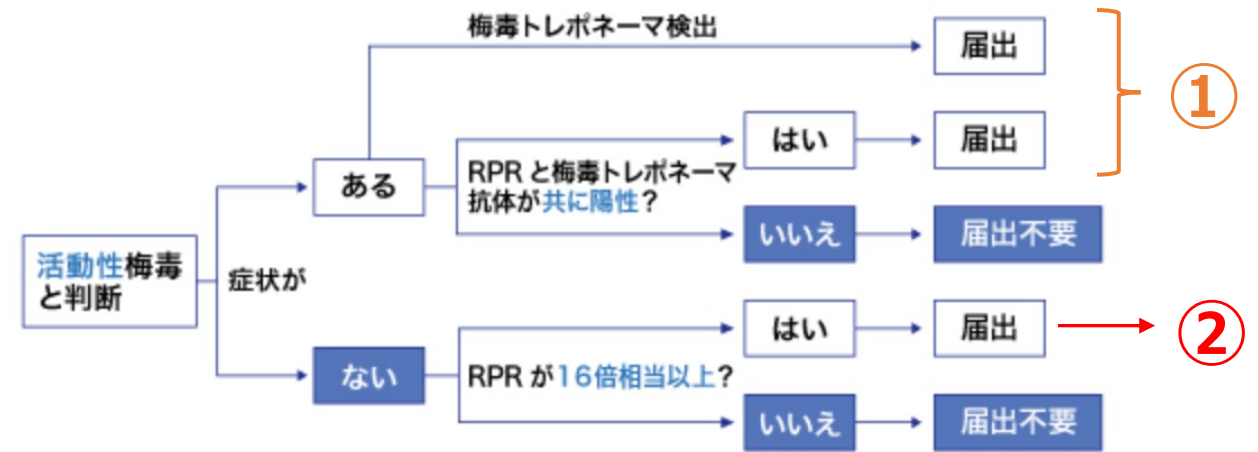
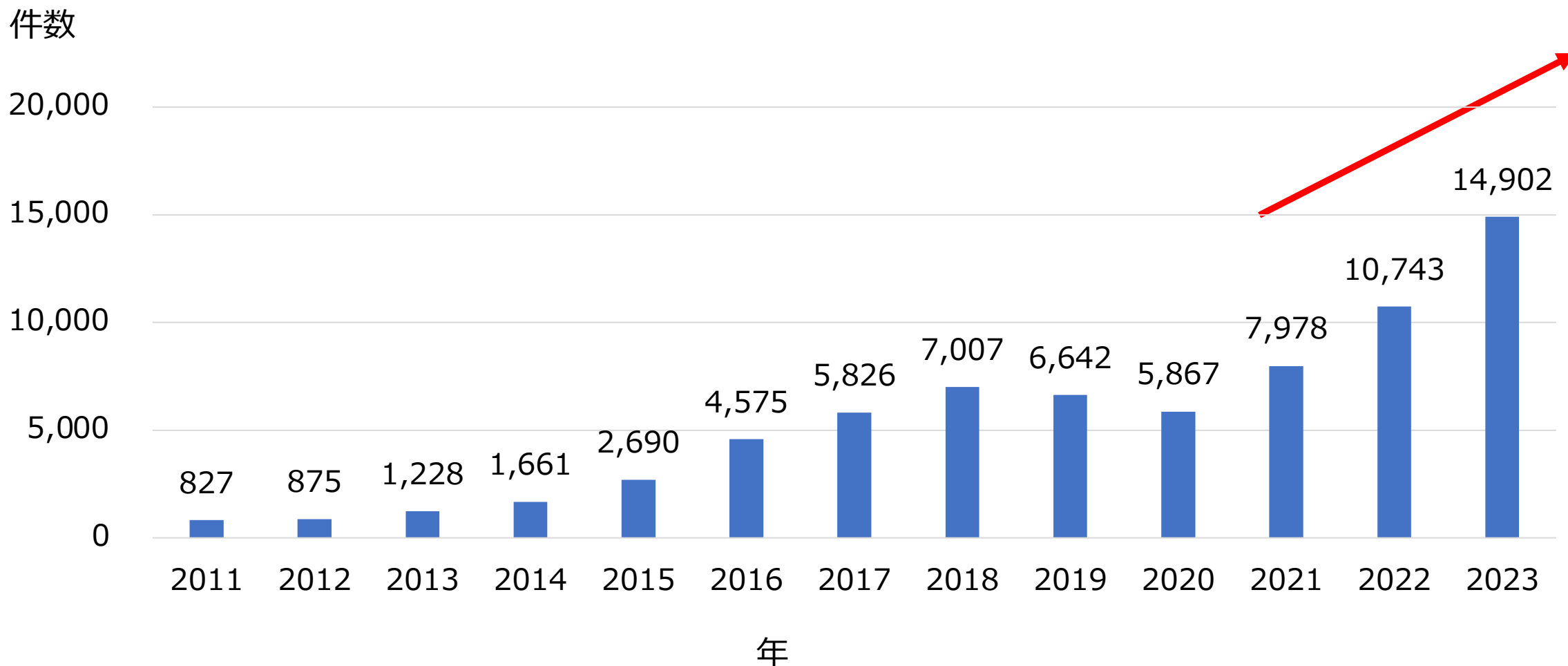


図. 感染症法に基づく届出のフローチャート

梅毒とは

- ◆スピロヘータ科の梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) を病原菌とする細菌感染症
- ◆唯一の自然宿主はヒトであり、粘膜を介した性的接触によって感染する
- ◆進行により病期が分かれる
- ◆無症候性でも感染性を有する
- ◆ウサギの精巢を用いた培養法があるが、人工培地を用いた培養はできない
- ◆ベンジルペニシリン薬等が有効
- ◆現在までに利用可能なワクチンはない

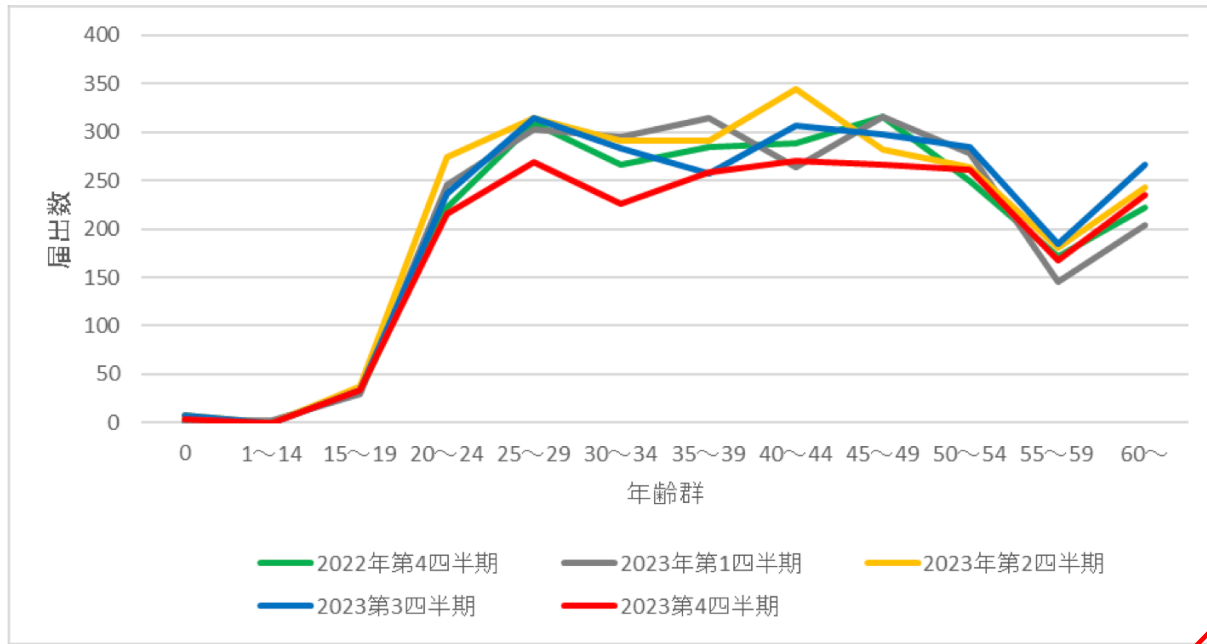
梅毒届出数（年次推移）



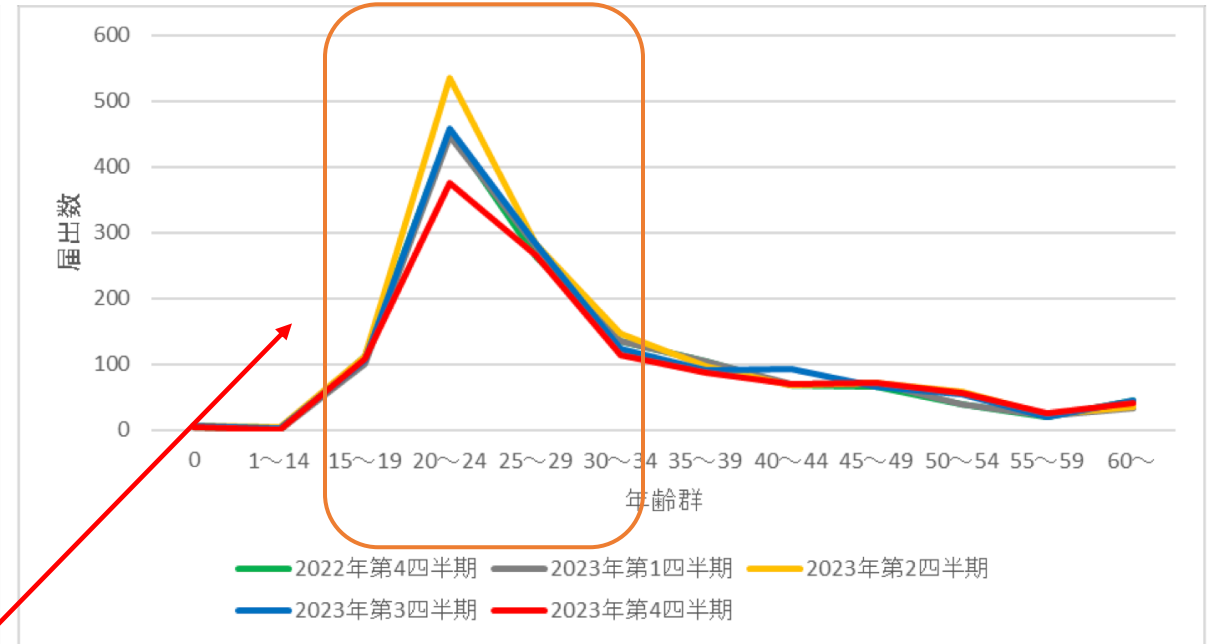
感染症法施行後1999年以降過去最多の届出数

男女年代別梅毒届出数

男性



女性

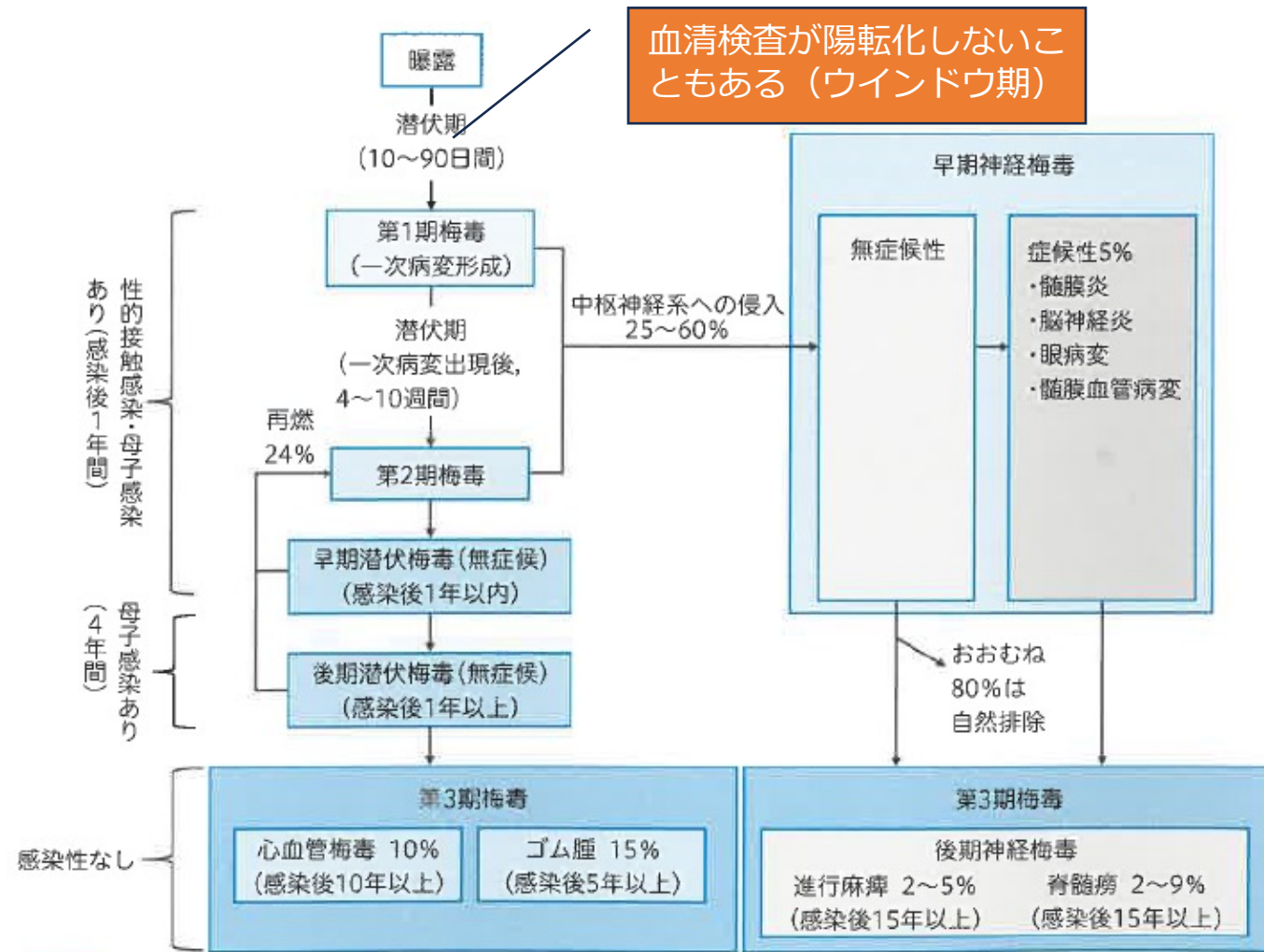


若年層患者の増加が先天梅毒
の増加につながる懸念

本日の内容

1. 梅毒報告者数の推移
- 2. 梅毒の病期**
3. 抗体検査診断法
4. 梅毒の遺伝子検査法

梅毒の臨床経過



神経梅毒：Ⅰ～Ⅲ期いずれの時期にも起こりうる

- ◆ 眼症状や神経学的異常所見を認めた場合、神経梅毒を疑い**髄液検査**を検討する
- ◆ 初期梅毒の25～60%が中枢神経系の侵入、10%が早期の神経梅毒

図1 無治療梅毒の自然経過

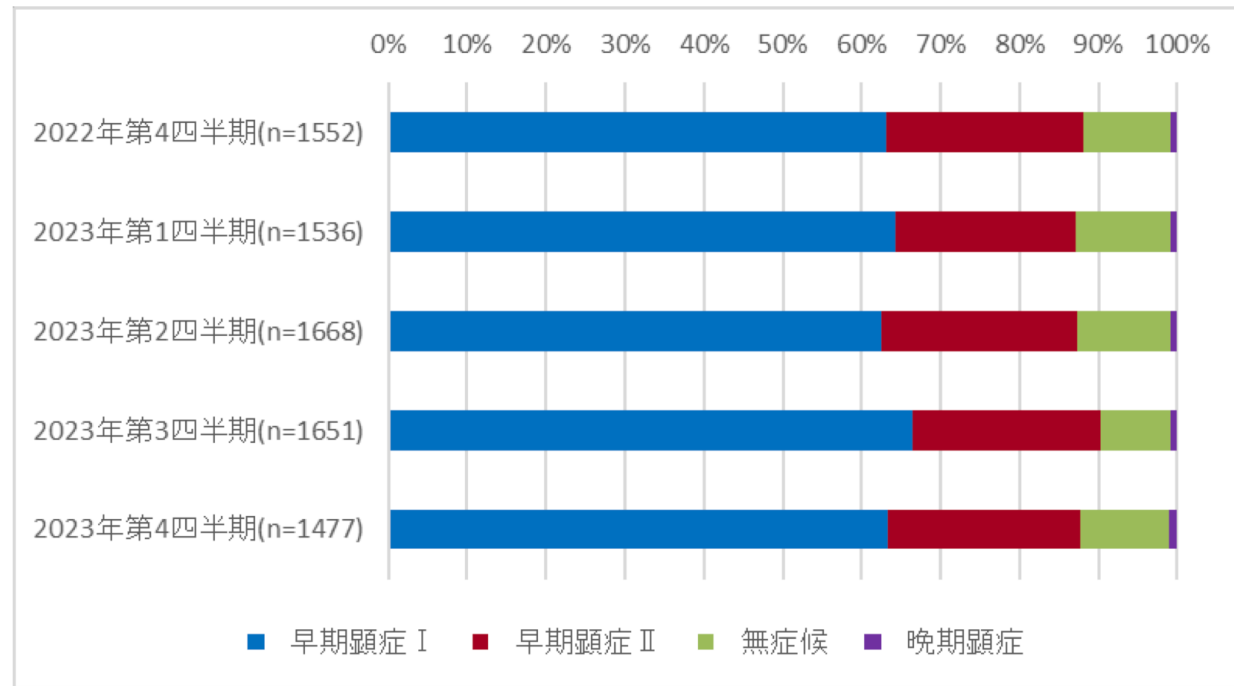
(Radolf JD, et al.: Syphilis (Treponema pallidum). In: Bennett JE, et al. (eds) : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed, Elsevier, 2020:2865-2892. より改変)

神経梅毒

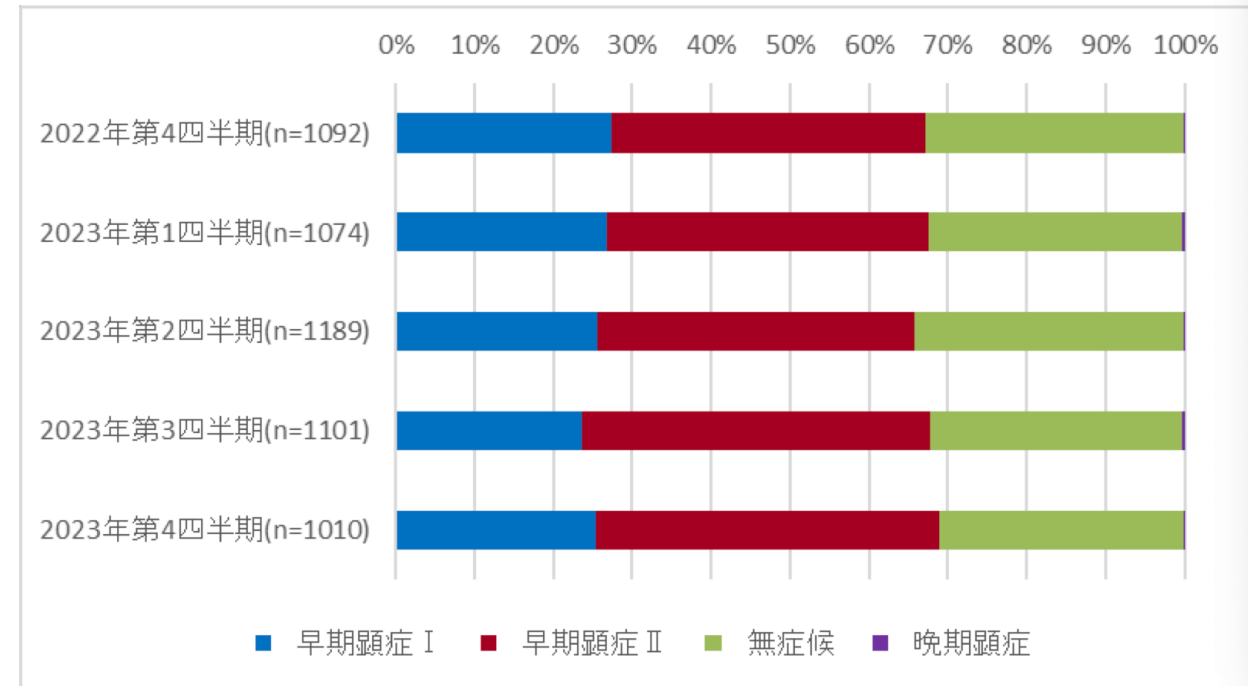
- ◆神経梅毒は早期、晩期、いつでも起こりうる
- ◆無症候性の神経梅毒も存在し、無治療では脊髄癆などのハイリスク因子となる
- ◆無症候性の梅毒感染が見つかった際に、目症状、耳症状などをチェックする
- ◆髄液の梅毒反応は世界的にはVDRLが推奨されているが、日本では利用困難なため、髄液FTA-ABS法でのTP抗体測定が望ましい
- ◆髄液一般検査の異常（蛋白上昇など）があれば治療するのが妥当だと考えられている

病期による感染割合（男女別）

男性異性間 Men who have sex with women



女性異性間 Women who have sex with men



◆ 男性はⅠ期梅毒が6割以上を占める
◆ 女性は無症候梅毒やⅡ期梅毒の割合が男性より多い

先天梅毒の届出数

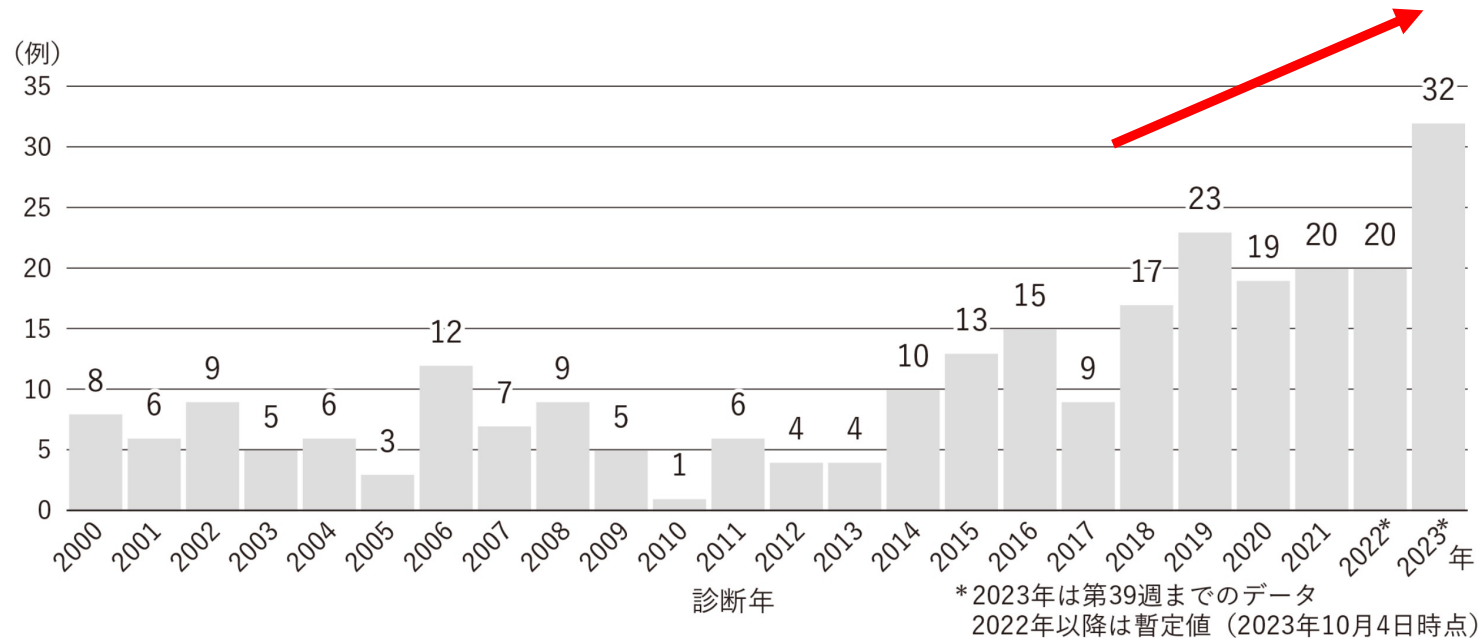


図2. 感染症発生動向調査における先天梅毒の届出数推移, 2000~2023*年

IASR

◆早期先天梅毒
(生下時から生後3ヶ月に発症)

◆晚期先天梅毒
乳幼児期には症状を示さず経過し、学童期以降にHutchinson 3兆候 (実質性角膜炎、内耳性難聴、Hutchinson歯) などの症状出現

感染症発生動向調査における近年の梅毒の動向 —2023年第1週~39週診断例を中心に—

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2617-related-articles/related-articles-526/12419-526r08.html>

先天梅毒の届出に関する手引き

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/pdf/01-05-11-3-c.pdf>

先天梅毒 (congenital syphilis: CS)

- ◆20～30歳代女性の感染者増加により先天梅毒の増加が懸念される
- ◆梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) が、胎盤を通過して母体から胎児に感染する多臓器の慢性感染症である
- ◆無治療の母体からの母子感染のリスクは、早期顕症梅毒 (I期、II期) の時期が最も感染力が高い
- ◆感染時期が妊娠の後期ほど胎児への感染率が高くなる
- ◆米国では、2020年には2012年以前の約7倍 (年間2,000例以上) の報告数となり世界的に問題となっている

本日の内容

1. 梅毒届出数の推移
2. 梅毒の病期
- 3. 抗体検査診断法**
4. 梅毒における遺伝子検査法

梅毒の検査法

検査項目	検査法	判定法	検出対象
RPR法 (治療効果の指標) ※	<ul style="list-style-type: none">✓ ラテックス凝集法による自動化法 (FA法)✓ 倍数希釈法を用いるRPRカードテスト	定性・定量	脂質抗原 (カルジオリピン) (宿主ミトコンドリア内膜の構成成分) に対する抗体
FTA-ABS法	<ul style="list-style-type: none">✓ FTA-ABS	定性	不活化菌体に対する抗体
TP抗体 (TPHAなど)	<ul style="list-style-type: none">✓ CLIA法✓ ラテックス凝集法 (PA法)✓ イムノクロマト法	定性・定量	<i>T. pallidum</i> (TP) 抗原に対する抗体

※RPRの値が段階希釈法で1/4以下になることが治療効果の目安と言われている
(連続値を採る自動測定では1/2以下で効果有りと判定可能)

梅毒検査の判定

RPR法	TP抗体	FTA-ABS法 (追加試験)	判定	注意事項
-	-		非梅毒または梅毒感染初期	感染極初期（無症候性感 染ではなく潜伏期）
-	+		梅毒治療後の抗体保有、TPHA の偽陽性	感染初期
+	-	+	梅毒感染初期	感染初期
+	-	-	生物学的偽陽性（BFP）	感染初期
+	+	+	梅毒、陳旧性梅毒	

病歴から梅毒が強く疑われる場合は再検査を行うことが重要

梅毒血清検査判定の注意点

- 梅毒血清検査は実施しやすいが、RPR値と抗TP抗体価のいずれの組み合わせでも感染している可能性が存在するため、病歴を考慮した総合的な判断が必要である
- 血清検査試薬には試薬間差があるため、同試薬を用いて治療効果の判定を行う必要がある
- 定性結果の場合は検査機関に問い合わせて定量値を確認すべきである
- 妊婦初期健診での偽陽性はBFPとの判断が難しいため、流行期は再検査を実施して再確認を行う必要がある
- プロゾーン現象に注意する

本日の内容

1. 梅毒届出数の推移
2. 梅毒の病期
3. 抗体検査診断法
4. 梅毒における遺伝子検査法

梅毒の早期診断を可能にするために

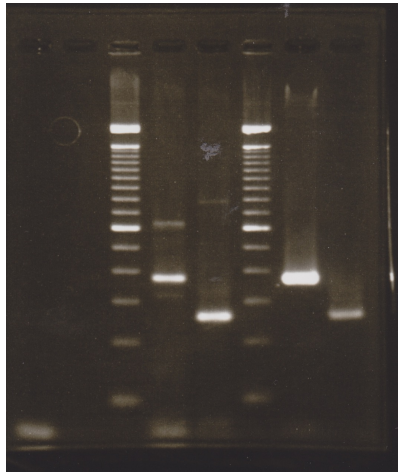
- 抗体検査にはウィンドウ期（ごく初期の早期梅毒）が存在するので・・・

Systems	代表的 標的遺伝子	手技時間	検体からの DNA抽出	目視での即時判定	臨床現場への 導入・現実性
Conventional PCR	<i>polA, tpp47</i>	約2時間 (産物泳動時 間含む)	酵素、バッファー系 と検体種によっては 不要	不可 (産物泳動、バンド 観察要)	難
RT-PCR	<i>polA, tpp47</i>	約2時間	必要	不可 (機器解析の要)	難
RT-PCR * (迅速系)	<i>polA, tpp47</i>	約20分	必要	不可 (機器解析の要)	有望
LAMP	<i>bmpA</i> 、23S rRNA	約1時間半	必要	可	有望

T. pallidum DNA 検出 (核酸増幅)

抗体陽転が期待できない (ウィンドウピリオド) 期間での試行意義が大きい (既感染例 (治療後の抗体価高値) における診断でも有意義)

- *T. pallidum* が存在すると考えられる部位から検体を採取する必要がある
- 陰性を以ての感染否定ができない (臨床診断感度は低い≠PCR系の低感度)



多用される 2種のターゲット領域 (*T. pallidum* 特異的)

- ① **TpN47 gene** reading frame: J. Clin. Microbiol. (1996) **34**: 49-54.
- ② Tp-specific region of **polA gene**: J. Clin. Microbiol. (2001) **39**: 1941-1946.

どちらか一方でも産物生成されれば陽性判定 (届出とする)

梅毒増加に伴う課題

- ◆梅毒症例は性産業従事者とその利用者やHIV感染者に限らず増加している
- ◆梅毒には無症状期が存在し、血清反応検査にはウィンドウピリオドが存在するため気づかないうちに進行している場合がある
- ◆PCR法は特異度は高いが、陰性結果の信頼度は低いため診断には注意が必要である

梅毒検査診断の難点

- 病歴、皮疹、生殖器の病変などの症状が非常に重要であるが、生殖器の診察は専門性が高く、検体採取が困難
- 病歴を採取する際に患者から正しい情報を得られない場合がある
- 梅毒症状が消退する時期もあるため、医療機関の再受診にこない患者が多い
- 無症状病原体保有者が感染力を保有するため、一度の検査結果だけでは判断せずに時間を空けて再検査を実施しなければならない（病歴や感染機会（リスクの高い性交渉）も考慮）

まとめ

- 男女共に過去最多の届出数となり、先天梅毒も増加している
- 感染が疑われる症状が自然消退したとしても医療機関を受診することが重要である
- 感染リスクが高い集団に対する啓発活動、公衆衛生上重要な問題であるという広い認識が必要である
- 先天梅毒の予防には妊婦健診の推進、積極的な梅毒検査の実施、早期治療の実施が重要である

「厚生労働省 梅毒に関するQ&A」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/syphilis_qa.html

国立感染症研究所では
梅毒疑いのある患者サンプルの遺伝子検査
を実施しています

サンプル送付や検査に関しては
細菌第一部第五室までご相談ください