

2018年6月15日

梅毒診療ガイド

2013年頃から梅毒届出数が男女ともに急増しており、今年（2018年）も前年を上回るペースで増加中である。

梅毒診療に不慣れな臨床医のもとにも思わぬ形で梅毒患者が現れる可能性が高まっていることから、日本性感染症学会梅毒委員会として簡潔で実用的な診療ガイドを策定し、公表することとした。本ガイドは、厚生労働科学研究「性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究」班の支援を得て、発刊するものである。

なお、用語は「日本医学会医学用語辞典」(<http://jams.med.or.jp/dic/mdic.html>)の一般的用語に則った。ただし、専門学会でよく用いられている用語も、必要に応じ、その関係を明確にして提示した。

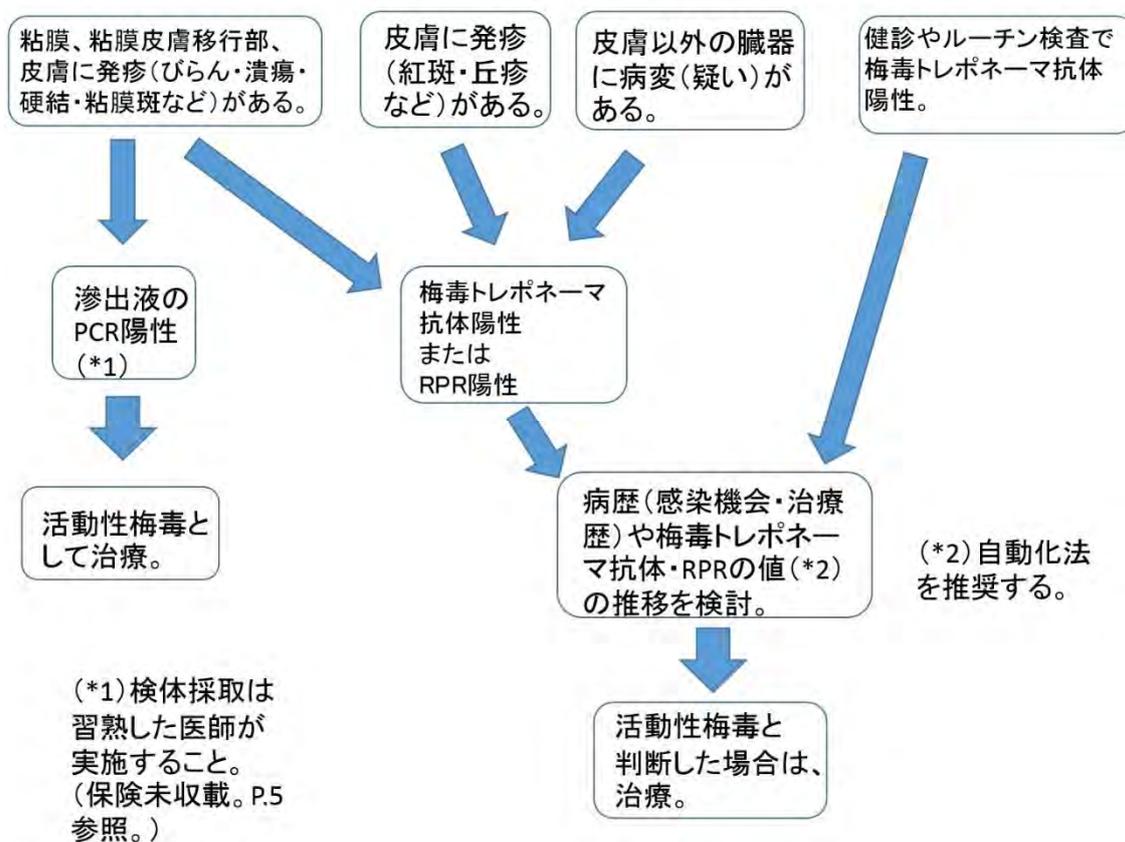
本ガイドが様々な臨床現場で活用されることを願っているが、当然のことながら、各医師の日常診療の裁量権を制約するものではないことを申し添える。

日本性感染症学会梅毒委員会梅毒診療ガイド作成小委員会（委員長：荒川創一）

荒川創一、石地尚興、井戸田一朗、今村顕史、大西 真、尾上智彦、川名 敬、
斎藤万寿吉、高橋 聡、中山周一、古林敬一、本田まりこ、松尾光馬
厚生労働科学研究「性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進
に関する研究」（研究代表者：三鴨廣繁）

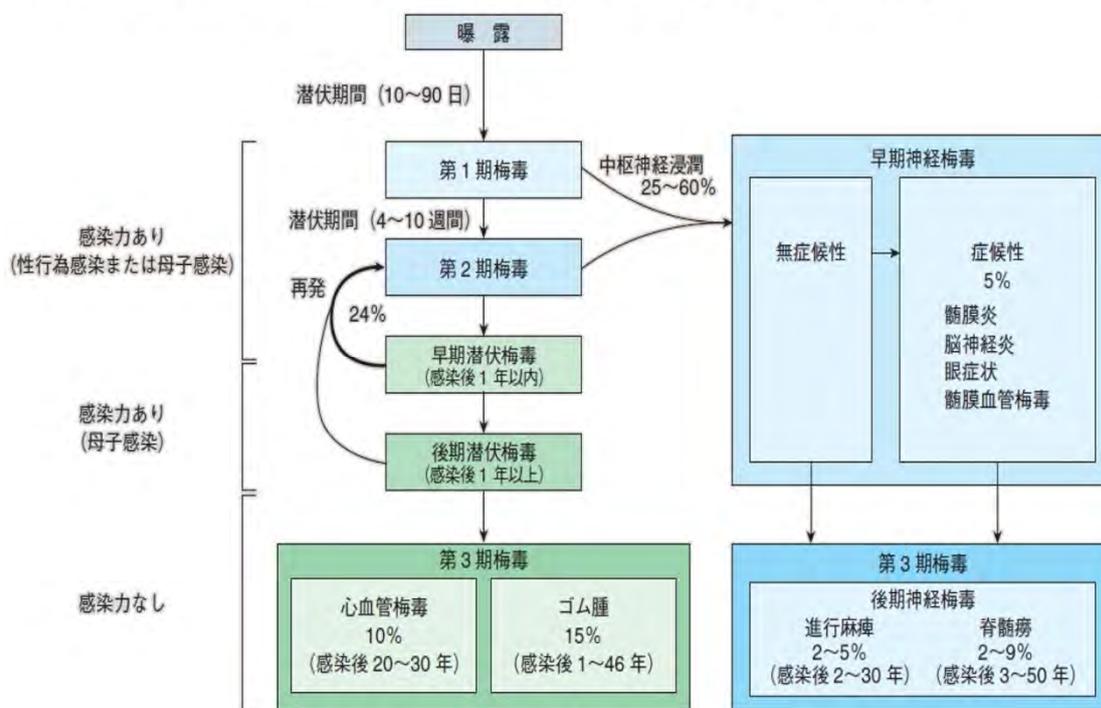
三鴨廣繁、安田 満

図 1. 梅毒疑い患者への対応の概略（詳細は本文参照）



I. 梅毒の自然経過

図2. 免疫応答正常者における「梅毒」の自然経過



Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on Syphilis: Resurgence of an Old Problem. JAMA. 2003;290:1510-1514

近年、梅毒は図2のような複雑な進行形態をとる慢性感染症と考えられるようになってきている。下記の点に留意する。

1. 感染から発症までの期間にバリエーションが大きい。
2. 第1期の時期にすでに中枢神経浸潤が起こりうる。たとえば眼病変が後期(晩期)梅毒とは限らないことに注意。
3. 第2期と潜伏梅毒はサーキットを形成する(症状が現れたり自然に消えたりを繰り返す)ことがある。
4. 第1期の病変と第2期の病変は併存することがある。
5. 潜伏梅毒は感染初期の「真の潜伏期」以降、あらゆるフェーズでみられる。

II. 用語解説（＊：日本医学会医学用語辞典にない新設用語）

- ・活動性梅毒（＊）：要治療の梅毒。結核病学で使われる用語を援用した。
- ・陳旧性梅毒（＊）：治癒状態の梅毒。結核病学で使われる用語を援用した。「梅毒抗体陽性であるが、治癒状態のもの」を簡潔に表現する目的で用いる。
- ・潜伏梅毒：自覚症状のない活動性梅毒。RPR 値の多寡は問わない。
- ・梅毒一次病変（＊）：性的接触等で侵入門戸となった部位にできる病変。皮膚病変としては、初期硬結、硬性下疳などがあるが、あいまいなびらん程度のこともあり、単純ヘルペス病変と酷似することもある。
- ・梅毒二次病変（＊）：体内で増殖し、散布された先でできる病変。皮膚だけではなく、あらゆる臓器を冒す。病変は多発性・単発性いずれもありえ、皮膚症状を欠くこともある。

典型的な皮膚病変として梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、扁平コンジローマなどがあるが、他疾患と紛らわしい様々な発疹形態をとりうる。

- ・早期梅毒：感染から 1 年以内の活動性梅毒。性交渉などの接触による感染力のある時期とみなされる。
- ・後期梅毒（＊）：感染から 1 年以上経過した活動性梅毒。他への感染力はほぼない時期とみなされる。従来晩期梅毒は後述の第 3 期梅毒に相当する。
- ・第 1 期梅毒（早期梅毒第 1 期）：一次病変のみを呈する活動性梅毒。所属リンパ節腫脹を伴うことが多い。
- ・第 2 期梅毒（早期梅毒第 2 期）：二次病変を呈する活動性梅毒。一次病変が残存している症例もある。
- ・第 3 期梅毒：感染から年余を経て心血管症状、ゴム腫、進行麻痺、脊髄癆などを呈する梅毒。
- ・妊娠期梅毒（＊）：妊娠中に診断された母体の活動性梅毒。
- ・梅毒トレポネーマ抗体（＊）：梅毒特異抗体検査には、TPHA、TPPA、TPLA、TP 抗体、FTA-ABS 等さまざまな手法・呼称があるが、本ガイドではそれらの総称として「梅毒トレポネーマ抗体」という用語を使用する。健康保険療養担当規則でも使用されている。
- ・非トレポネーマ脂質抗体（＊）：梅毒特異的ではないが、梅毒の活動性の指標となる検査。「梅毒血清反応検査 (STS; Serological test for syphilis)」と言えば、通常、本検査を意味し、健康保険療養担当規則でも同様である。わが国では事実上、RPR 法のみが利用可能であるので、本ガイドでは本検査を「RPR」と呼称する。
- ・梅毒抗体検査（＊）：梅毒トレポネーマ抗体と非トレポネーマ脂質抗体の両方を指す用語として使用する。

Ⅲ. 診断と病型分類 (図 3 参照)

梅毒はあらゆる臓器に慢性炎症を来し、全診療科にわたる様々な自他覚症状を起こしうる。

病原体を同定するという感染症診断の鉄則からすると、病変部位（主として皮膚・粘膜）から滲出液のスミア検体を PCR などの核酸増幅検査に供し、確定することが望ましい（*）。硬性下疳、扁平コンジローマ、粘膜疹には梅毒トレポネーマの数が多いので、このような病変を選ぶと良い。ただし、梅毒 PCR は、検体採取に習熟していないと検出感度が良くないことが知られている。すなわち、PCR 陰性でも梅毒を否定できない。経験を積んだ医師が丁寧に行うべき検査である。

したがって、代理指標（Surrogate marker）として、血清中の梅毒抗体を測定し、診断することが現実的である。

初診の段階では、The great imitator（偽装の達人）という異名のとおり、他疾患と間違えられることもしばしばであり、初診・侵襲的検査時・入院時など、折々に RPR と梅毒トレポネーマ抗体を測定してみないと診断がつかない。

梅毒抗体（RPR、梅毒トレポネーマ抗体）にはそれぞれ従来の 2 倍系列希釈法（検査技師が手作業で行う）と自動化法（自動測定汎用機もしくは専用機で行う）があるが、細かく変動が捉えられ、測定誤差の少ない自動化法で RPR と梅毒トレポネーマ抗体を同時に測定することを強く勧める。

RPR が梅毒の活動性を示すことに異論はないが、近年、RPR 陰性で梅毒トレポネーマ抗体のみ陽性の早期梅毒の報告が増えてきたので、梅毒の診断には特異性の高い梅毒トレポネーマ抗体の陽性を重視すべきである。

梅毒トレポネーマ抗体陰性の場合、基本的には梅毒を否定できるが、梅毒を疑う病変や症状を認める場合、血清学的潜伏期（ごく初期の早期梅毒）の可能性を考慮して、1 か月後に再検査を行う。

*：梅毒トレポネーマ PCR は、2018 年 5 月現在、国立感染症研究所や一部の地方衛生研究所で試験的に実施されているのが実情で、保険未収載である。臨床医が日常的に利用できるように検査体制整備や保険収載による普及が望まれる。

治療の要否から活動性梅毒（治療を要するもの；A・B）と陳旧性梅毒（治療不要のもの；C）に大別する。

A. 病期による分類

早期梅毒

感染から1年未満の活動性梅毒。性的接触での感染力が強いとされる。

早期梅毒第1期

感染から通常1か月前後（遅くとも3か月以内）にみられる、侵入門戸（口唇、口腔咽頭粘膜、陰部周辺、肛門周辺など）に丘疹、びらん、潰瘍などの一次病変のある活動性梅毒。所属リンパ節腫脹を伴うことが多い。初期硬結、硬性下疳は典型的な一次病変である。

病変から採取された検体の梅毒 PCR 陽性が決め手になるが、前述の問題があるため、通常は代理指標として梅毒トレポネーマ抗体陽性を参考にする。

従来重視されてきた RPR はしばしば陰性である。

早期梅毒第2期

感染からおおむね1～3か月にみられる、体内に散布された梅毒トレポネーマによる二次病変に基づく症状（*）のある活動性梅毒。

一次病変が重畳することもある。

病変から採取された検体の梅毒 PCR 陽性が決め手になるが、前述の問題があるため、通常は代理指標として梅毒トレポネーマ抗体陽性を参考にする。RPR は通常高値（16倍、16RU以上）である。

*皮膚病変では、紅斑、丘疹、脱毛斑、肉芽腫などがみられ、多発するのが一般的だが単発のこともある。梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、扁平コンジローマは典型的な皮膚の二次病変である。

他にあらゆる臓器の病変がありうる（多発性リンパ節腫脹、精神神経症状、胃潰瘍症状、急性肝炎症状、糸球体腎炎症状など）。

後期梅毒

感染から1年以上経過した活動性梅毒。性的接触での感染力はないとされる。症状は冒されている臓器によって様々である。無症状のこともある。無症状でも活動性（要治療）と判断されるものは潜伏梅毒に分類する。

第3期梅毒

感染から年余を経て心血管症状、ゴム腫、進行麻痺、脊髄癆など、臓器病変が進行した状態にある活動性梅毒。

B. 病期を問わない分類

潜伏梅毒

自覚症状はないが、既往歴・感染リスク・梅毒抗体価の有意な上昇等から要治療と判断される活動性梅毒。RPR の多寡は問わないが、一般に感染時期から離れるほど、RPR、梅毒トレポネーマ抗体の値はともに高くなる。感染から1年未満を早期、1年以上を後期とする。

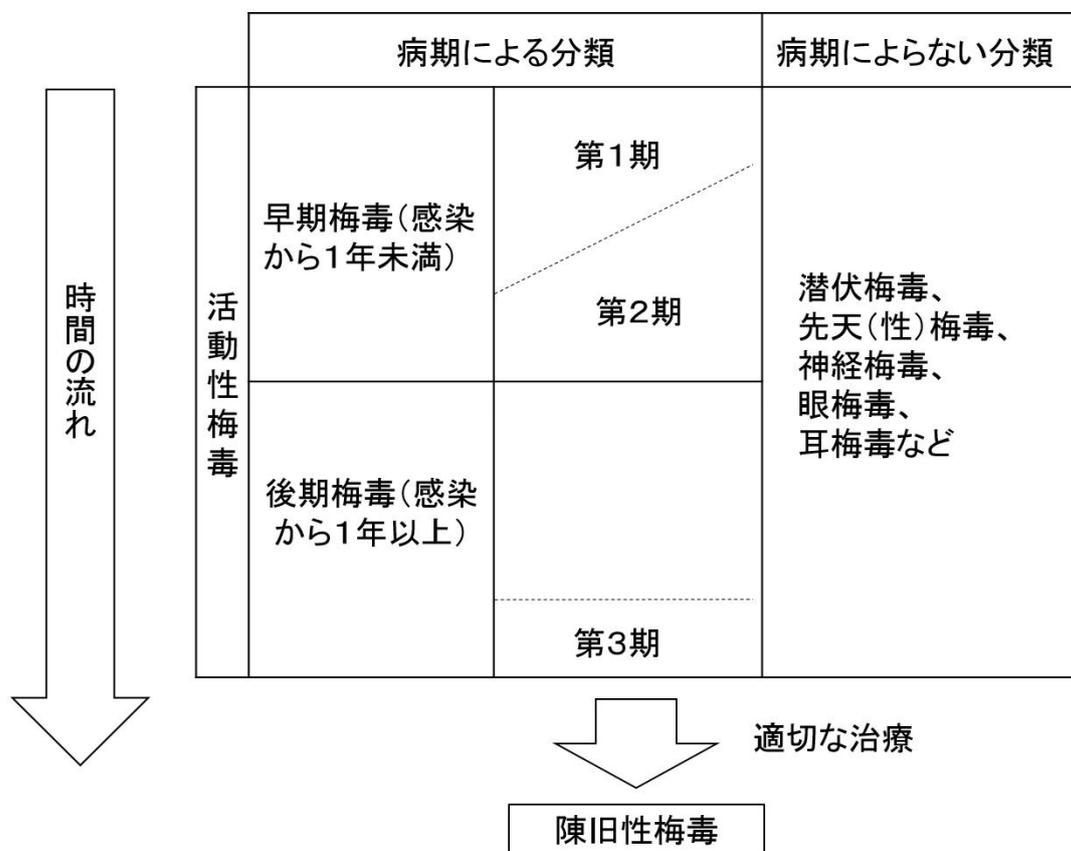
先天(性)梅毒

活動性梅毒の妊婦からの胎内感染が推定される症例で、上記の分類のいずれかを満たすもの。無症状の場合、潜伏梅毒にも分類される。感染から1年未満を早期、1年以上を後期とする。

C. 陳旧性梅毒

梅毒が治癒状態にあると判断されるもの。治癒状態における梅毒抗体の値は様々であり、症状の安定化、RPR、梅毒トレポネーマ抗体の値の推移等から総合判断せざるを得ない。

図3. 病型分類のイメージ



IV. 活動性梅毒の診断基準の整理

「Ⅲ. 診断と病型分類」の項における活動性梅毒（治療を要するもの）について、診断基準を以下のとおり整理する。

1. 症状がある症例のうち、以下のいずれかを満たすもの
 - ① PCR 陽性のもの（*1）
 - ② 梅毒トレポネーマ抗体・RPR のいずれかが陽性であって、病歴（感染機会・梅毒治療歴など）や梅毒トレポネーマ抗体・RPR の値の推移から、活動性と判断されるもの（*2）
2. 症状がない症例のうち、梅毒トレポネーマ抗体陽性で、病歴や梅毒トレポネーマ抗体・RPR の値の推移から潜伏梅毒と判断されるもの

*1：梅毒トレポネーマ PCR 検査の種々の制約で事実上、この基準を満たすケースは少ない。「Ⅲ. 診断と病型分類」の本文と注（いずれも p.5）参照。

* 2 : 梅毒トレポネーマ抗体・RPR のいずれかが陽性であっても、病歴や梅毒トレポネーマ抗体・RPR の値の推移から活動性がないものと判断される場合は、陳旧性梅毒と判断される。

3. 判断に迷う可能性のある事例の考え方

3-1. 初期硬結や硬性下疳を認めるが、RPR (－)、梅毒トレポネーマ抗体 (－)

- ・病変部滲出液の PCR 検査を試みる。

↓

・感染機会、梅毒治療歴をよく聴取し、梅毒の可能性が高いと医師が判断した場合は暫定的に治療を開始。

↓

- ・PCR 陽性が確認できた場合、活動性梅毒確定例と判断する。
- ・PCR 陰性または実施できなかった場合、治療開始の 2～4 週間後に、RPR、梅毒トレポネーマ抗体の両者を再検し、一方もしくは両者が陽転化していた場合は値の多寡に関わらず活動性梅毒と判断する。
- ・PCR 陰性または実施できず、かつ、RPR と梅毒トレポネーマ抗体の両者が陰性のまま推移していた場合は疑診例にとどまる。

3-2. 症状は全くないが、RPR (+)、梅毒トレポネーマ抗体 (+)

- ・感染機会、梅毒治療歴をよく聴取する。
- ・感染のリスクが 3 か月以内にあり、過去の治療歴がなく、活動性梅毒と医師が判断した場合は潜伏梅毒として治療を開始する。判断が困難なときは 2～4 週間後に再検査する。
- ・感染のリスクが 3 か月以上ない場合、4 週間後に RPR、梅毒トレポネーマ抗体を再検する。どちらかが有意な増加をしていた場合は活動性梅毒と判断し、潜伏梅毒として治療を開始する。どちらも増加がない場合は慎重な経過観察を行うが、活動性梅毒と判断して治療開始することもありうる。

V. 治療（神経梅毒の治療に関しては巻末【特論】を参照）

用量は成人量を記す。

アレルギーなど特別な理由がない限り、第一選択のペニシリンを用いる。

第二・第三選択は、アレルギーなどでペニシリンが使えない場合に限り、使用する。

妊娠期梅毒でペニシリンアレルギーがある場合は、治療経験のある医療機関に紹介する。

【第一選択】

アモキシシリン 1回 500mg 1日 3回で4週投与を基本とする（*）。

治療の初め頃の発熱（Jarisch-Herxheimer 反応）と投与 8日目頃から起こりうる薬疹についてあらかじめ説明しておく。いずれも女性に起こりやすいことに留意する。

【第二選択】

ミノサイクリン 1回 100mg 1日 2回で4週投与を基本とする。

CDCはドキシサイクリンを推奨しているが、わが国では梅毒への使用は保険適用外であることに留意。

なお、テトラサイクリン系は胎児に一過性の骨発育不全、歯牙の着色・エナメル質形成不全を起こすことがあるので、妊婦には使用しないのが一般的である。

【第三選択】

スピラマイシン 1回 200mg 1日 6回で4週投与を基本とする。

*：早期神経梅毒の治療を重視して、アモキシシリン3g～6g/日とプロベネシドの併用（投与期間は2週間程度）を勧める文献が国内外にある。

VI. 治療効果判定

RPR と梅毒トレポネーマ抗体の同時測定をおおむね 4 週ごとに行う。その際、自動化法（* 1）による測定が望ましい。また一貫して同じ検査キットを用いることが望ましい。

RPR 陽性梅毒の場合、その値が治療前値の、自動化法ではおおむね 2 分の 1 に、

2倍系列希釈法（*2）では4分の1（例：64倍→16倍）に低減していれば、治癒と判定する。その際、梅毒トレポネーマ抗体の値が減少傾向であれば治癒をさらに支持する。

なお、RPRと梅毒トレポネーマ抗体を2倍系列希釈法でフォローすると、自動化法なら順調に低減しているケースにおいて、一見、低減がみられない、もしくは、倍に増加したように見える場合があり、注意を要する。

RPR陰性早期梅毒の場合、症状が軽快し、かつ、梅毒トレポネーマ抗体の値が減少傾向にあることを確認できれば、治癒と判定する。

いずれの場合もその後、検査間隔をあげながら、可能な限り1年間はフォローを勧める。

RPRもしくは梅毒トレポネーマ抗体の低減が思わしくない場合、漫然と投与を継続せず、治療経験の豊富な医師にコンサルトする。

*1：自動化法は自動分析器で抗体価を測定する方法で、結果は連続実数値で示される（例：2.5 RU、2771 TU、など）。

なお、自動化法の中には添付文書上、定性法に分類されるものがある。

*2：旧来の用手目視で測定する方法で、結果は陰性、あるいは希釈系列の倍数で示される。RPRは2のn乗（例：1倍、64倍）、TPHAは 80×2 のn乗（例：80倍、2560倍）というように。

VII. その他留意事項

1. 活動性梅毒と判断した場合、可能な限り、HIV 抗原・抗体同時測定検査も行う。
2. 接触者の検診も可能な限り行うが、感染時期から間もない場合、見逃しを防ぐために3か月間はフォローを勧める。

【特論】

①妊娠期梅毒について ―胎内感染（先天(性)梅毒）を防ぐために―

1. 妊娠初期（妊娠4か月まで）に行う妊婦健診の初期スクリーニング検査で、全例梅毒抗体検査（RPRと梅毒トレポネーマ抗体の同時検査）を実施する。発見される活動性梅毒のうち9割は潜伏梅毒である。
2. 梅毒抗体検査の結果は、次の検診時（妊娠5か月ごろ）に妊婦に説明されることが多い。活動性梅毒と診断したら早急に治療を開始することが先天(性)梅毒の防止につながる。
3. 治療法は、非妊娠時と同じである（ただし、テトラサイクリン系は使用できない）。治療経験のある医師にコンサルトすることも考慮する。
4. 活動性梅毒と診断したら、胎児超音波検査にて、先天異常（胎児発育遅滞、肝脾腫、骨異常など）をチェックする。
5. 健診未受診妊婦および不定期受診妊婦は、梅毒抗体検査が漏れている可能性があることから、医療機関受診時に直ちに梅毒抗体検査（RPRと梅毒トレポネーマ抗体の同時検査）の実施もしくは初期スクリーニング検査の確認を行う。
6. 胎児への感染の成立や先天(性)梅毒の診断には、出生児の児血のFTA-ABS-IgM抗体が有用であるが、偽陰性・偽陽性の可能性があるため梅毒抗体検査等の結果も踏まえて総合判断する。
7. 妊娠初期の梅毒抗体検査が陰性でも妊娠中期・後期に梅毒感染が判明するケースもある（全妊娠期梅毒の5%程度）ので、妊娠中の症状出現もしくは性的接触による感染が疑われる場合は、妊娠後期の追加スクリーニングについて検討が必要である。

②神経梅毒について

精神神経症状があり、梅毒抗体検査等から活動性梅毒と判断されるもの。髄液検査や中枢神経系の画像診断等で所見があるが精神神経症状を伴わない場合もあることに注意。

神経梅毒を疑った場合の確定診断・治療に関しては、経験が豊富な医師に紹介する。

(患者さんへの説明文)

これから梅毒の治療を始める方へ

1. 梅毒は「梅毒トレポネーマ」という細菌（以下、「梅毒菌」と呼びます）による感染症です。オーラルセックスを含む性交渉で感染します。
2. 「感染しているのに無症状だったり、症状が軽くて病気であることを自覚していない人」から感染します。
3. 感染時期から1か月後ぐらいに、梅毒菌が入った場所（唇や陰部など）に「キズのようなもの」ができることがあります。
4. 感染時期から3か月ぐらいたったところに全身に発疹が出るなど、いろんな症状が出る場合があります。
5. 全く症状がなく、たまたま受けた血液検査で梅毒の陽性反応が出て感染がわかることもあります。
- 6. 感染早期に抗生物質を正しく使えば治りやすい病気です。**
7. 治療にはペニシリンを使います。治療の初めに発熱することがありますが、1～2日間でおさまります。ペニシリンにアレルギーがある人には別の抗生物質を使います。担当医の指示どおり、服薬を続けてください。
8. あなたがうつしたかもしれない人（接触者）に梅毒の血液検査を勧めましょう。保健所・健康福祉事務所などに聞けば、無料で検査できるところを教えてください。