

管理に苦慮した梅毒合併妊娠の1例

松山 佳世¹⁾・齋藤 渉²⁾・大石 智洋³⁾・荻田 聡子⁴⁾
山口 麻里⁵⁾・岡本 華²⁾・森本裕美子²⁾・河村 省吾²⁾
松本 良²⁾・杉原 弥香²⁾・太田 啓明²⁾・下屋浩一郎²⁾

- 1) 川崎医科大学附属病院 良医育成支援センター
- 2) 川崎医科大学 産婦人科学
- 3) 川崎医科大学 臨床感染症学
- 4) 川崎医科大学 小児科学
- 5) 岡山赤十字病院 皮膚科

A case of syphilis complicated pregnancy that was difficult to manage

Kayo Matsuyama¹⁾・Wataru Saitou²⁾・Tomohiro Oishi³⁾・Satoko Ogita⁴⁾
Mari Yamaguchi⁵⁾・Hana Okamoto²⁾・Yumiko Morimoto²⁾・Shogo Kawamura²⁾
Ryo Matsumoto²⁾・Mika Sugihara²⁾・Yoshiaki Ota²⁾・Koichiro Shimoya²⁾

- 1) Kawasaki Medical School Hospital, Center for Doctors' Career Development
- 2) Kawasaki Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology
- 3) Kawasaki Medical School, Department of Clinical Infectious Diseases
- 4) Kawasaki Medical School, Department of Pediatrics
- 5) Japanese Red Cross Okayama Hospital, Department of Dermatology

梅毒トレポネーマは胎盤を介して胎児に感染し、先天梅毒を引き起こす。2003年以降、新規の梅毒患者は増加傾向で、2019年以降先天梅毒も年間20例前後の報告がある。今回我々は、管理に苦慮した梅毒合併妊娠の1例を経験したので報告する。症例は28歳3妊0産人工流産2回の初産婦、近医で妊娠を確認し、その後施行された初期検査にてRPR：64R.U.、TPHA：5120倍、外陰症状・皮膚症状等の自覚症状はなく無症候性梅毒の診断にて当科紹介された。妊娠11週1日からアモキシシリンを3か月内服したが、梅毒抗体値低下不良にて、妊娠22週3日に神経梅毒の検査と治療目的にて入院となった。入院後、腰椎穿刺を施行し24週2日までペニシリンGカリウム400万単位を1日6回投与したが、RPR低下不良にて32週1日から再度アモキシシリンを28日間投与し、陣痛発来直前はRPR：51R.U.であった。妊娠39週5日に陣痛発来にて入院、翌日、続発性微弱陣痛の診断にて吸引分娩を施行し男児娩出となった。分娩後明らかな問題はなく経過し、産褥経過良好にて産褥6日目に自宅退院となった。退院後は、梅毒症状なく経過しており、梅毒検査については1か月毎にRPRを測定し緩徐に低下傾向である。児は、臍帯静脈血にてRPR：0.4R.U.、TP抗体>100倍となり、梅毒活動性はないとの判断であったが、乳児検診時に経過フォローを行い、RPR：<0.2R.U.、TP抗体：7.5倍で、鼻漏や骨病変等の梅毒症状の出現もなく経過しており先天梅毒は否定的であった。

We experienced a case of a pregnancy complicated by syphilis in which we had difficulty managing the pregnancy and delivery. The patient was a 28-year-old primiparous woman who was diagnosed with asymptomatic syphilis on initial examination and referred to our hospital. She took oral amoxicillin for 3 months from 11 weeks of gestation. However, her syphilis antibody level did not decrease, and she was admitted to the hospital at 22 weeks of gestation for neurosyphilis testing and treatment. The patient was given penicillin G potassium 4 million units six times a day until 24 weeks of gestation. Owing to poor RPR decline, she was given amoxicillin for 28 days from 32 weeks of gestation. Delivery was at 39 weeks and 6 days of pregnancy. After being discharged from the hospital, there were no syphilis symptoms, and the RPR decreased. The child had no syphilis activity in the umbilical vein blood, no syphilis symptoms appeared, and blood tests were negative for congenital syphilis.

キーワード：梅毒合併妊娠、先天梅毒、RPR低下不良、神経梅毒

Key words：pregnancy complicated by syphilis, congenital syphilis, poor response of RPR, neurosyphilis

緒言

梅毒トレポネーマは胎盤を介して胎児に感染し、先天梅毒を引き起こす。母体血中の梅毒トレポネーマの量が

多いほど胎児への感染リスクは上昇し、母体が梅毒第1, 2期で未治療の場合、50%以上の胎児が出生後に先天梅毒を発症する¹⁾。無症候期の梅毒でも胎児感染を起こしうる。2003年以降、新規の梅毒患者は増加傾向で、

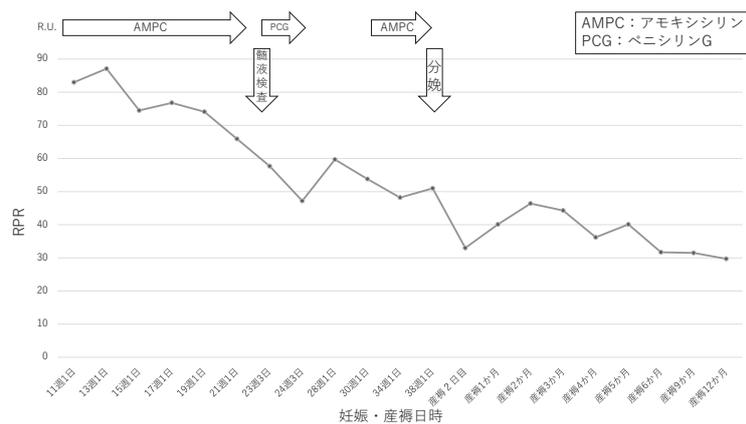


図1 妊娠・産褥経過における治療とRPRの推移

2019年以降先天梅毒も年間20例前後の報告がある¹⁾。今回我々は、梅毒合併妊娠の妊娠分娩管理に苦慮した1例を経験したので報告する。

症 例

28歳女性

妊娠歴 3妊0産（自然流産0回，人工流産2回）

既往歴 なし（23歳人工流産時施行の梅毒検査陰性）

現病歴

近医で妊娠を確認し，その後近医にて施行された初期検査にてRPR：64R.U.，TPHA：5120倍，外陰症状・皮膚症状等の自覚症状はなく，無症候性梅毒との診断にて当院紹介受診となった。その他，妊婦健診にてHBs（-），HCV（-），HIV（-），HTLV-1（-），風疹8未満，トキソプラズマIgG（-），血糖：86mg/dL，子宮頸部細胞診：NILMであり梅毒検査以外明らかな異常は認めなかった。パートナーの梅毒検査を施行し，陰性を確認した。当院での測定系による妊娠11週1日での検査にてRPR：83R.U.であり，無症候性梅毒としてアモキシシリンを開始したが，RPRの推移を見て患者の服薬状況も確認しながらアモキシシリンを3か月内服後もRPR：65.9R.U.，TP抗体>100倍（当院測定系にて測定上限値以上）と低下不良にて（図1），妊娠22週3日に神経梅毒の検査と治療目的で入院となった。TP抗体は相対的に治療効果を評価しうる指標として測定したが，当院の測定系では測定上限値を超えていたため評価はできなかった。入院当日にL3/4から腰椎穿刺を施行し，髄液3mL採取，採取した髄液はRPR：0.7R.U.，FTA-ABS IgG陽性，細胞数0/μL（正常値0～3.3/μL），蛋白21mg/dL（正常値10～40mg/dL），糖57mg/dL（正常値50～75mg/dL）であった。また，アモキシシリン投与による治療効果不十分と判断し，入院日から24週2日までペニシリンGカリウム400万単位を1日6回投与した。入院中に国立感染症研究所と相談し，髄液中のPRPが陰性であることから神経梅毒の可能性は極めて低いと

判断した。アモキシシリンによる加療後のセカンドライン治療として妊娠中はアセチルスピラマイシン投与の選択肢も考えられるが，無症候感染であり先天梅毒予防を最重要視し，CDCガイドラインで推奨されるペニシリン製剤投与を行った。その後，RPR低下不良を考慮し，母子感染予防を重視し明確な根拠を示すことはできない旨を説明の上で，32週1日から再度アモキシシリンを28日間投与し，陣痛発来直前はRPR：51R.U.で治療開始時の半減以下には至らなかった。妊娠39週5日に陣痛発来にて入院，翌日，続発性微弱陣痛の診断にて吸引分娩を施行し男児娩出となった。胎盤病理診断にて明らかな異常は認めなかった。産褥2日目にはRPR：40.1R.U.であった。その他，分娩後明らかな問題はなく経過し産褥経過良好にて産褥6日目に自宅退院となった。退院後は，梅毒症状なく経過しており，梅毒検査については1か月毎にRPRを測定し緩徐に低下傾向である（図1）。

児は，出生時体重：3453g，アプガースコア8（1分）/9（5分）点，臍帯動脈血ガス分析所見はpH：7.38，BE：-0.1，PaO₂：13.0mmHg，PaCO₂：41.5mmHgであった。臍帯静脈血にてRPR：0.4R.U.，TP抗体>100倍の結果となり，RPRは陰性と判断され，TP抗体は母体からの経胎盤移行によるものと考えられ，梅毒活動性はないとの判断であったが，乳児検診時に経過フォローを行い，RPR：<0.2R.U.，TP抗体：7.5倍と母体由来のTP抗体の経時的に低下を認め，鼻漏や骨病変等の梅毒症状の出現もなく経過しており先天梅毒は否定的であった。

考 案

妊娠4か月までに行う妊婦健康診査の初期スクリーニング検査は日本性感染症学会によれば^{2) 3)}，rapid plasma reagin（RPR）と梅毒トレポネーマ抗体の同時検査の全例への実施が推奨されている。本症例は，近医で妊娠を確認し，その後施行された初期検査にてRPR：64R.U.，TPHA：5120倍，外陰症状・皮膚症状等の自覚症状はなく無症候性梅毒との診断となり，当科へ紹介さ

れた。

活動性梅毒の診断基準は、

- ④症状がある症例のうち、以下のいずれかを満たすもの
- i) 梅毒トレポネーマPCR陽性のもの
 - ii) 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
- ⑤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とされている^{2) 3)}。

梅毒血清反応（RPR）のみの診断では梅毒の治療症例の残存抗体の可能性を必ずしも否定できないデメリットがある⁴⁾。そのため、梅毒の確定診断にはRPRと梅毒トレポネーマ抗体の検出が基本とされている。しかし、梅毒と診断する前に抗菌薬を投与することで菌数が減少し、病期によって病変部位の組織からの免疫組織学的診断による梅毒トレポネーマの検出が困難なこともあり、生検摘出標本から梅毒トレポネーマが検出されない報告例もある^{5) 6)}。本症例は、症状がなく梅毒トレポネーマ抗体：5120倍で陽性でRPR：64R.U.と高値であり潜伏梅毒に当てはまり、活動性梅毒の診断となった。

梅毒の治療にはペニシリン製剤が推奨されており、妊婦の場合も抗菌薬の胎盤通過性や胎児への悪影響を考慮するとペニシリン製剤を用いるのが適している。現在推奨されているペニシリンの種類や投与量・投与方法、またペニシリンアレルギーの際の代替薬の選択は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おり⁷⁾、感染時期の不明な梅毒感染の場合には、8～12週間の抗生剤治療が必要とされている⁸⁾。

先天梅毒予防における母体治療は、ベンザチンペニシリン240万単位筋注の単回投与のみが米国疾病管理予防センターおよび世界保健機関から推奨されている⁹⁾。本邦の産婦人科診療ガイドラインでは、第一選択としてアモキシシリン（500mg/錠）1日3錠、4週間の内服を行うとしているが、欧米で治療薬として推奨されているベンジルペニシリン（ステルイズ®水性懸濁筋注60万単位シリンジ）が2022年1月から販売開始となり、今後治療薬の選択の推奨が変更される可能性もあり最新の情報に留意するとされている¹⁰⁾。日本産科婦人科学会の全国調査（2010～2018年）によると、妊娠期梅毒を経口ペニシリンで治療した場合の先天梅毒発生率は、早期梅毒では0%であるが、一方、感染時期不明の潜伏梅毒では33%と報告されている¹¹⁾。抗菌薬投与を行った場合、Jarisch-Herxheimer反応が関与する流産や胎児機能不全に注意が必要であるが、副作用を懸念して治療の遅滞

をまねくべきではないとされている¹²⁾。梅毒合併妊娠に対して、ペニシリン製剤を用いることで98.2%の胎児の先天梅毒を予防できるとされている¹³⁾。また梅毒に感染した妊婦が未治療で経過した場合、第1期・2期梅毒での感染力は高く、約40%が流産および死産、40%が先天梅毒、正常新生児の出生は20%に留まると報告されている¹⁴⁾。

治療効果の判定は、RPRと梅毒トレポネーマ抗体の同時測定をおおむね4週ごとに行うことが推奨されている。測定には同じ検査キットを用いて自動化法で比較することが望ましい^{2) 3)}。本症例は、当院当科紹介時妊娠11週1日にRPR値の上昇を認め、アモキシシリン250mg×6を28日間内服するも、RPR：65.9R.U.と梅毒トレポネーマ抗体>100倍と低下不良であり、更に計12週にわたって加療したがRPRの低下が不良であり、治療効果不十分で難治性症例の中に一定神経梅毒が含まれることから髄液検査を施行した。髄液からRPR：0.7R.U.、FTA-ABS IgG陽性となり、神経梅毒の可能性は低いと考えられたが、治療効果不良で難治性の梅毒の可能性を考慮し、ペニシリンGカリウム400万単位を1日6回、14日間点滴静注を行った。加療後、RPR：47.2R.U.と漸減を認め、自宅退院となった。RPRの推移から、感染対策室と相談の上で母子感染予防を重視し明確な根拠を示すことはできない旨を説明の上で分娩前に更に4週間のアモキシシリンの投与を行って分娩に至った。抗菌薬治療に対して血清梅毒反応の低下が不良で非特異的経過を示した。ベンザチンペニシリンの投与でも抗体価の低下は不良であったが、その理由については文献的にも見出し得なかった。RPR陽性、TP抗体陰性の場合に一定の割合で生物学的偽陽性が考えられ妊娠が生物学的偽陽性の要因の一つであることが知られている。本症例は非特異的経過であり、出生後も定期的なフォローが必要な症例であると考えられた。出産後のRPRの推移および抗菌薬投与に対する反応さらにTP抗体が陽性であることから無症候性梅毒に何らかの生物学的偽陽性の要因が加算されたRPRの推移を呈した可能性がある。一方、産褥の経過からは妊娠中に加算された生物学的偽陽性の因子に妊娠がなんらか関与した可能性があると考えられた。生物学的偽陽性が無症候性感染に付加されていた場合には妊娠初期の12週間の抗菌薬投与によって治癒されていた可能性は排除できないが、先天梅毒の予防を重視してペニシリンGカリウムならびに妊娠後期にアモキシシリンの追加投与を行ったことはやむを得ない治療選択であったと思われる。なお、妊娠中の感染に生物学的偽陽性が加算された症例について文献的検索を行ったが、検索した範囲でそのような症例を見出すことはできなかった。

先天梅毒の診断は、①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②出生児の血清抗体価が

移行抗体の推移から予想される価を高く超えて持続する場合③臍帯血ではなく出生児の児血のFTA-ABS IgM抗体が陽性の場合④早期先天梅毒の症状を呈する場合⑤晩期先天梅毒の症状を呈する場合の5つのうちいずれかの要件を満たすものである¹⁵⁾。本症例は、出生直後の時点では、児に施行した血液検査にてFTA-ABS IgG抗体陽性、RPR:0.4R.U., 梅毒トレポネーマ抗体>100倍、早期先天梅毒の症状は呈さず、上記の5つのうちいずれの要件も満たさず先天梅毒の診断はされなかった。

現時点でのペニシリン耐性の梅毒の報告は認めておらず¹⁶⁾、今回本症例での治療ストラテジーをまとめると、アモキシシリンの通常投与によってもRPRが改善しない難治性梅毒感染に対して神経梅毒を考慮した。髄液検査等の精査の上で神経梅毒が否定されたことで難治性梅毒として母子感染予防を重視しペニシリンGカリウムの投与、さらには分娩前のアモキシシリン投与を施行し、母子感染を予防し得た。後方視的にみると抗菌薬投与が過剰であった可能性は排除できないが、妊娠中において難治性梅毒と考えられる症例においては何よりも先天梅毒の予防が重要でありやむを得ない対応であったと考える。

結 語

今回、梅毒感染妊婦の管理に苦慮した症例を経験した。胎内感染を予防することを優先せざるを得ない症例であったと考えられるが、非定型的な経過を示す症例の蓄積により最適化された管理指針を考える必要があると考えられた。

利益相反

本論文について利益相反はない。

文 献

- 1) 国立感染症研究所. 先天梅毒診療の手引き2023. 国立感染症研究所. 2023, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2617-related-articles/related-articles-526/12418-526r07.html> [2024.01.31]
- 2) 日本性感染症学会. 梅毒診療ガイド. 2018, http://jssti.umin.jp/pdf/syphilis-medical_guide.pdf [2023.12.13]
- 3) 日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン2020. 東京: 診断と治療社, 2020.
- 4) 国立感染症研究所. 梅毒診断における核酸検査. 病原微生物検出情報. 2015, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2304-related-articles/related-articles-420/5394-dj4202.html> [2023.12.13]
- 5) 岩永譲, 岩本修, 脇田祐輔, 田上隆一郎, 津山治己, 楠川仁悟. 梅毒の再感染による下唇部潰瘍が

疑われた1例. 日本口腔外科学会雑誌 2012; 58: 405-408.

- 6) 金子直樹, 川野真太郎, 松原良太, 笹栗正明, 森山雅文, 丸瀬靖之, 三上友里恵, 清島保, 中村誠司. 舌粘膜疹と皮疹を認めた第2期梅毒の1例. 日本口腔内科学会雑誌 2015; 21: 38-42.
- 7) Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. Bull World Health Organ 1972; 47: S1-S68.
- 8) 2016ガイドライン委員会. 性感染症診断・治療ガイドライン2016. 日本性感染症学会誌 2016; 27: 48-52.
- 9) 品川翔太, 渡部幸央, 井比陽佳, 小池将人, 関川翔一, 神山勲. 舌潰瘍を契機に第一期梅毒と診断した未受診妊婦の1例. 日本口腔外科学会雑誌 2020; 66: 559-564.
- 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2023. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局, 2023; 336-340.
- 11) Nishijima T, Kawana K, Fukasawa I, Ishikawa N, Taylor MM, Mikamo H, Kato K, Kitawaki J, Fujii T. Effectiveness and tolerability of oral amoxicillin in pregnant women with active syphilis, Japan, 2010-2018. Emerg Infect Dis 2020; 26: 1192-1200.
- 12) Workowski AK, Bachmann HL, Chan AP, Johnston MC, Muzny AC, Park I, Reno H, Zenilman MJ, Bolan AG. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021; 70: 1-187.
- 13) Alexander MJ, Sheffield SJ, Sanchez JP, Mayfield J, Wendel Jr DG. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 5-8.
- 14) Mascola L, Pelosi R, Alexander EC. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 945-947.
- 15) World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. Switzerland: World Health Organization, 2017.
- 16) 井戸田一朗. 【どうする!? 突然の感染症対応—外来患者も入院患者も】急増する梅毒に対していま何をすべきか 梅毒の攻略. 内科 2022; 130巻6号: 1137-1142.

【連絡先】

下屋浩一郎
川崎医科大学産婦人科学
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
電話: 086-462-1111 FAX: 086-462-1199
E-mail: gyne@med.kawasaki-m.ac.jp