

「梅毒 I 期および II 期患者における *Treponema pallidum* の髄液中への侵入状況」に関する研究

- 【研究分担者】 三嶋 廣繁 (愛知医科大学院医学研究科 臨床感染症学
愛知医科大学病院 感染症科/感染制御部)
- 【研究協力者】 山岸 由佳 (愛知医科大学病院 感染症科/感染制御部)
萩原 真生 (愛知医科大学病院 感染制御部/感染症科)

研究要旨

現在、梅毒 I 期および II 期患者における *Treponema pallidum* の髄液中への侵入に関するデータがない。そのため、感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要がある。そこで、梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入頻度を分子生物学的手法により明らかにした。

愛知医科大学病院およびいずみレディースクリニックにおいて診察した梅毒 1 期および 2 期患者における *T. pallidum* の髄液中侵入の状況について、PCR 法を用いて検討した。PCR を用いた検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認めた (I 期 : 25%、II 期 : 33.3%)。分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。今後、梅毒 1 期および II 期患者における *T. pallidum* 遺伝子検査の必要性について更なる検討を進める。

A. 研究目的

梅毒のうち、特に神経梅毒は、梅毒 I 期～II 期に中枢神経浸潤するとされているが、髄液中に病原体とされる *T. pallidum* を確認したデータはない。そのため、梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入頻度を分子生物学的手法により明らかにした。

B. 研究方法

愛知医科大学病院およびいずみレディースクリニックにおいて診察した梅毒 1 期および 2 期患者における *T. pallidum* の髄液中侵入の状況について、Polymerase chain reaction (PCR) 法 (Orle KA, *et al.* J Clin Microbiol. 1996; 34: 49-54. 参照) を用いて検討した。

倫理面への配慮 本研究のプロトコールは当院の倫理審査委員会にて承認を受け、髄液の採取には、患者の同意を得られた場合に行った。

C. 研究結果

髄液の採取に同意が得られた梅毒と診断された患者 (9 名 : I 期 4 名、II 期 3 名、III 期 1

名、IV 期 1 名) を対象にして、PCR を用いた検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認めた (I 期 : 25%、II 期 : 33.3%、III 期 : 100%、IV 期 : 100%)。

D. 考察

梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。本研究結果は、性感染症の診断・治療の標準化ならびに性感染症啓発活動の有用なツールとなりうる。今後は、感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要性が示唆された。

E. 結論

分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン2016、日本性感染症学会誌 27(1) Suppl. : 4-170, 2016

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

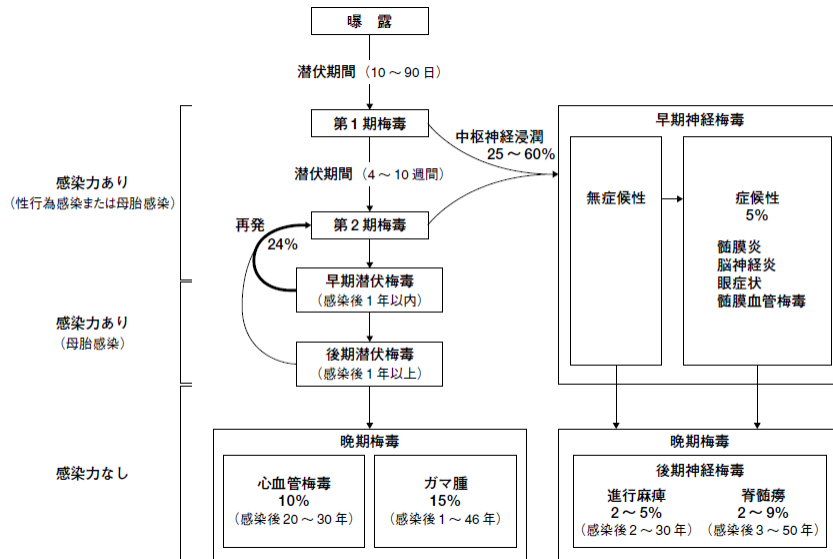
3. その他

なし

梅毒 I 期および II 期患者における *Treponema pallidum* の髄液中への侵入状況

三嶋 廣繁、山岸 由佳、萩原 真生

神経梅毒



柳澤 如樹ら モダンメディア 54 巻2号2008[話題の感染症] PP. 14-21

米国の梅毒治療

| | |
|--|---|
| 第1期梅毒 第2期梅毒 早期潜伏梅毒 | 推奨: ペンザチンペニシリン240万単位 筋注1回 ペニシリンアレルギーの場合: ドキシサイクリン 100 mg内服1日2回、14日間 |
| 後期潜伏梅毒 罹患期間不明の梅毒 晩期梅毒 | 推奨: ペンザチンペニシリン240万単位 筋注1回 ペニシリンアレルギーの場合: ドキシサイクリン 100 mg内服1日2回、28日間 |
| 神経梅毒 | 推奨: 水溶性ペニシリン 1800-2400万単位/日 (300-400万単位4時間毎もしくは持続点滴)、10-14日間 代替: プロカインペニシリン240万単位筋注1日1回 + プロベネシド500mg内服1日4回、10-14日間 |
| 妊娠期の梅毒 | 推奨: 各磁気に応じたペニシリンによる治療 ペニシリンアレルギーの場合: ペニシリン脱感作して使用 |

本邦では梅毒の推奨治療薬であるベンザチンペニシリンがないため、このガイドラインに沿った治療は不可能。

Workowski KA, Berman SM. MMWR Recomm Rep. 2006; 55 (RR-11): 1-94.

日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン2016

| | 推奨治療: 用法・用量 | 治療期間 |
|----------|--|-------------|
| 第1期梅毒 | (i) バイシリンG: 1日120万単位/分3(注射)または、アモキシシリン1日1500 mg/分3(内服) (ii) ペニシリン・アレルギーの場合 塩酸ミノサイクリンまたはドキシサイクリン1日100mg × 2 | 2-4週間 |
| 第2期梅毒 | | 4-8週間 |
| 第3期以降の梅毒 | | 8-12週間 |
| 無症候梅毒 | 無症候性梅毒では、カルジオピリンを抗原とする検査で、抗体価が16倍以上を示す場合、(i)もしくは(ii)を行う。 | 感染時期の推定に準じる |
| 神経梅毒 | ベンジルペニシリンカリウム: 1日200-400万単位 × 6 点滴静注 | 10日-2週間 |
| 先天性梅毒 | | |
| 妊娠期の梅毒 | アセチルスピラマイシン: 1日200 mg × 6(内服) | |

神経梅毒の診断

・脳脊髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF) 検査が必須

- a. 細胞数 (非HIV患者 : 5/mm³以上)
- b. タンパク質 (非HIV患者 : 45 mg/dL以上)
- c. CSF-VDRL (Venereal disease research laboratory)*
- d. CSF FTA-ABS (fluorescent *Treponema* antibody absorption)

* CSF-VDRLはreference standard.

・潜伏梅毒患者はCSF検査は推奨

1. 神経症状や眼症状を有する患者
2. 活動性のある晩期梅毒 (大動脈炎、ガマ腫) の所見
3. 治療の失敗
4. HIV感染患者の後期潜伏梅毒、もしくは罹患期間不明の梅毒患者

Workowski KA, Berman SM. MMWR Recomm Rep. 2006; 55 (RR-11): 1-94.

CSF-VDRLとCSF-RPRの感度・精度

TABLE 3. Sensitivity and Specificity of the 3 CSF Nontreponemal Serological Tests for Diagnosis of Neurosyphilis

| | Diagnostic Criterion | | | |
|-----------|---|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | Laboratory-Defined Neurosyphilis (n = 99) | | Symptomatic Neurosyphilis (n = 149) | |
| | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI)* |
| CSF-VDRL | 71.8 (57.7–85.9) | 98.3 (95.0–100.0) | 66.7 (50.6–82.8) | 80.2 (72.9–87.5) |
| CSF-RPR | 56.4 (40.8–72.0) | 100.0 (100.0–100.0) | 51.5 (34.4–68.6) | 89.7 (84.2–95.2) |
| CSF-RPR-V | 59.0 (43.6–74.4) | 98.3 (95.0–100.0) | 57.6 (40.7–74.5) | 84.5 (77.9–91.1) |

Patients with laboratory-defined neurosyphilis had reactive CSF-FTA-ABS and CSF WBCs >20/uL. Patients with symptomatic neurosyphilis had vision loss or hearing loss.

*For diagnosis of symptomatic neurosyphilis, the CSF-RPR was significantly more specific than the CSF-VDRL ($P = 0.04$).

ABS indicates absorption; CSF, cerebrospinal fluid; FTA, fluorescent treponemal antibody; RPR, rapid plasma reagin; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; WBC, white blood cells.

Marra CM, et al. Sex Transm Dis. 2012; 39: 453-7.

PCR、FTA-ABSの精度・感度

| Assay | NS states | Patients | NS cases | Test-positive cases | Performance characteristics (%) | | | |
|---------|-----------|----------|----------|---------------------|---------------------------------|-------------|-----|-----|
| | | | | | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV |
| PCR | C or P | 108 | 24 | 14 | 58 | 67 | 33 | 85 |
| | C | 108 | 15 | 6 | 40 | 61 | 14 | 86 |
| | P | 93 | 9 | 8 | 89 | 67 | 22 | 98 |
| FTA-ABS | C or P | 100 | 23 | 23 | 100 | 12 | 25 | 100 |
| | C | 100 | 15 | 15 | 100 | 11 | 17 | 100 |
| | P | 85 | 8 | 8 | 100 | 12 | 11 | 100 |

NS, neurosyphilis; C, confirmed (CSF-VDRL test reactive); P, presumptive (CSF WBC of 20 cells/l only).
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Dumaresq J *et al.* J Clin Micro. 2013; 51: p. 4060–4066. 一部改編

背景・目的

1. 梅毒については、感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要がある。
2. 現状では梅毒I期およびII期患者における*Treponema pallidum*の髄液中への侵入に関するデータがない。



1. 梅毒I期およびII期患者における*Treponema pallidum*の髄液中への侵入頻度を分子生物学的手法により明らかにする。

方法

- 愛知医科大学病院およびいずみレディースクリニックにおいて診察した梅毒1期および2期患者における*Treponema pallidum*の髄液中侵入の状況について、PCR法を用いて検討した。
- PCR条件

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 98°C、10 sec | } | 30 cycles |
| 55°C、30 sec | | |
| 72°C、1 min | | |

| 細菌名 | 遺伝子領域 | 産物のサイズ(bp) | プライマーの配列 (5'→3') | Tm (°C) |
|---------------------------|--------|------------|---|--------------|
| <i>Treponema pallidum</i> | 47 kDa | 260 | F: GAAGTTTGTCCCAGTTGCGGTT R: CAGAGCCATCAGCCCTTTTCA | 68.1 68.5 |

Orle KA, et al. J Clin Microbiol. 1996; 34: 49-54.

梅毒1期および2期患者における *Treponema pallidum*の髄液中侵入の状況

| | 梅毒1期 | 梅毒2期 | 梅毒3期 | 梅毒4期 |
|---|-------|-------|------|------|
| 髄液中 <i>Treponema pallidum</i> 陽性数 | 1/4 | 1/3 | 1/1 | 1/1 |
| 髄液中 <i>Treponema pallidum</i> 陽性率 | 25.0% | 33.3% | 100% | 100% |

神経梅毒患者の特徴

| 特徴 | 神経梅毒の患者 | | | | Negative control (n=147) |
|-------------------|-----------|--------------|----------|-----------|--------------------------|
| | 早期 (n=30) | 髄膜血管梅毒 (n=5) | 晩期 (n=5) | 全体 (n=40) | |
| 血清検査 | | | | | |
| VDRLとTPHA (陽性/陰性) | 30/0 | 5/0 | 5/0 | 40/0 | 0/147 |
| CSF検査 | | | | | |
| nPCR (陽性/陰性) | 12/18 | 3/2 | 2/3 | 17/23 | 5/142 |
| VDRL(陽性/陰性) | 10/20 | 1/4 | 1/4 | 12/28 | 0/147 |
| WBC >20/μL | 17 | 2 | 0 | 19 | 97 |
| 蛋白濃度 >0.5g/L | 27 | 4 | 4 | 35 | 113 |
| 臨床症状 | | | | | |
| 眼症状 | 24 | 0 | 2 | 26 | 28 |
| 神経症状 | 14 | 5 | 5 | 24 | 100 |
| 両方 | 8 | 0 | 2 | 10 | ----- |

Vanhaecke *et al.* CID. 2016; 63: 1180-1186.一部改編

まとめ

- 分子生物学的検討により梅毒I期およびII期患者においても*Treponema pallidum*の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。
- 今後、梅毒1期およびII期患者における*Treponema pallidum*遺伝子検査の必要性について更なる検討を進める。