

## 5. 関西在住 MSM が感染した梅毒トレポネーマ亜種エンデミカムの 症例シリーズにおける検討に関する研究

研究協力者 篠原 浩 京都大学大学院医学研究科・京都市立病院  
研究協力者 古林啓一 そねぞき古林診療所  
研究協力者 小島洋子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所  
研究分担者 駒野 淳 大阪医科薬科大学薬学部 感染制御学研究室  
研究分担者 森 治代 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所  
研究代表者 川畑拓也 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所

### 研究要旨

【背景】近年、風土病性トレポネーマ症の原因である *Treponema pallidum* subsp. *Endemicum* (TEN)の、流行地以外での症例が明らかになり、我々は関西在住 MSM (Men who have sex with men) における 5 例の TEN 感染症を報告した。しかし、非流行地域における TEN 感染症の臨床像の詳細は十分に検討されていない。

【方法】我々が 2019 年に報告した 5 例について、臨床像の詳細をカルテレビューにより収集した。また、1970 年以降に報告された非流行地における TEN 感染症についての文献の系統的レビューを実施し解析した。

【結果】対象となった 5 例は、20~40 歳代の MSM で、HIV 感染を 1 例に認めた。3 例は症状・検査所見いずれも 1 期梅毒と合致していた。残る 2 例は 2 期梅毒と合致した臨床像で、うち 1 例は扁桃周囲・頸部リンパ節腫脹を主徴とし、悪性リンパ腫と疑われる経過であった。治療は AMPC を中心とした内服治療に反応性良好であった。5 例全てでマクロライド耐性関連遺伝子変異を認めた。文献の系統的レビューでは、21 症例が該当し、7 例が遺伝子学的に同定の得られた症例であった。これら 7 症例と今回の症例を合わせた解析では、全例男性で、9 例 (75%) が MSM、5 例 (42%) に HIV 感染を認め、10 例 (83%) で性器病変を伴っていた。

【考察】日本をはじめとした、ベジエル非流行地域における TEN 感染症は、性的に活発な成人に、梅毒に合致する病像を呈し発症していた。また、性器病変が多く認められた点からは、性的感染が強く示唆された。

【結論】ベジエル非流行地域における TEN 感染症は臨床的には梅毒と鑑別困難である。分子疫学的タイピングを含む、サーベイランス体制の構築、ならびに TPA との鑑別を容易にする検査系の確立が重要である。

### A. 研究目的

梅毒トレポネーマには梅毒の原因となる *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) 以外に 3 つの亜種がヒトに感染することが知られている。そのうちの 1 つである、*Treponema pallidum* subsp. *Endemicum* (TEN)は、主に中東を中心とした高温乾燥地域において、小児期に口腔粘膜病変や皮膚病変をきたし、骨病変やゴム腫、顔面の破壊性病変などの後期合併症の原因となり、Bejel (ベジエル) という病名で知られている。ベジエルをはじめとした、梅毒以外の梅毒トレポネーマによる疾病は、古典的には非性的接触により伝播す

るとされており、初期病変としての性器病変の頻度が低いことがその根拠とされている。

近年、遺伝子シーケンシング技術により、遺伝子学的に TPA と TEN を鑑別することが可能となり、梅毒と思われていた症例から TEN が同定されるケースが報告されるようになった。フランス、キューバからそれぞれ 1 例、6 例の TEN による感染症が報告され (PMID: 27419817, PMID: 29454847)、いずれも 20 歳代以降の成人症例であり、特にキューバからの報告では 4 例で HIV 感染を認め、今まで稀とされた陰部にも病変を有す症例が多いなど、べ

ジェルの教科書的な記載とは異なる背景・病態を呈している可能性が示唆された (PMID: 29454847)。我々も、2019 年に関西在住の MSM (Men who have sex with men) において、TEN の国内感染が強く疑われる 5 例を遺伝子学的に確認し報告した (PMID: 31310214)。

しかしながら、既報ではベジエル非流行地における TEN 感染症の詳細な臨床像については十分に検討・報告されてこなかった。臨床現場において TEN 感染症を早期に疑うために、あるいはどのような症例を TEN のサーベイランス対象とするかを決定するためには、TEN 感染症の詳細な臨床像の把握が必要である。今回、既報の 5 例に関してより詳細な臨床像の解析を実施することとした。

## B. 研究方法

本研究は、我々が 2019 年に *Emerging Infectious Diseases* 誌 (PMID: 31310214) に報告した 5 例について、臨床像の特徴を記述的に解析したものである。

症例は京都市立病院およびそねぎき古林診療所において早期梅毒と臨床診断された 5 例で、のちに遺伝子学的に TEN 感染症と確認された。症例の臨床情報について、カルテレビューにより収集した。

また、既報の臨床情報と比較するために、ベジエル非流行地における TEN 感染症報告例文献の系統的レビュー (Systematic review) を実施した。1950 年代から 1960 年代に実施された世界保健機構 (WHO) による地域性病トレポネマ撲滅キャンペーンが終了した、1970 年以降の文献を、Pubmed データベース並びに Web of Science データベースを用い、検索式「"bejel" OR "endemic syphilis" OR "*Treponema pallidum* subsp. *Endemicum*"」により文献を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 倫理審査委員会の承認を得て実施した (申請番号: 1812-10、0810-05-4)。

## C. 研究結果

対象となった 5 例について、臨床像のまとめを表に示す。いずれも 20~40 歳代の MSM であり、6 ヶ月以内に性交渉歴があった。1 例で HIV 感染が認められた。渡航歴を聴取していた 1 例で国外渡航歴はなく、他の 4 例では渡航歴未聴取であった。

5 例のうち 3 例は初期診断が 1 期梅毒、2 例は 2 期梅毒であった。1 期梅毒と診断された 3

例では性器に皮膚・粘膜病変を認め、2 期梅毒と診断された 2 例のうち 1 例は性器病変、多領域 (鼻、性器・肛門周囲) にまたがる皮膚の肉芽腫病変および両手掌の非搔痒皮疹を、もう 1 例では、両側扁桃腫大と頸部リンパ節腫脹およびばら疹を主徴候とした。検査所見について、1 期梅毒と診断された 3 例ではいずれも初診時の RPR (rapid plasma reagin) 検査が陰性であり、そのうち 2 例では初診時の TPLA (*Treponema pallidum* latex agglutination) も陰性であった。2 期梅毒と診断された 2 例では、初診時の RPR・TPLA がいずれも陽性であった。TEN が検出された病変部位は、性器病変のスワブ (4 例)、咽頭スワブおよび頸部リンパ節生検検体 (1 例) であった。

2 期梅毒と診断され扁桃腫大と頸部リンパ節腫脹が主徴候であった症例については、咽頭部に白色の粘液様浸出液の付着を認め、その部位から TEN が検出された。また、PET/CT (Positron emission tomography/computed tomography) 検査において、両側扁桃と Waldeyer のリンパ輪・両側頸部リンパ節に強い集積を認め、悪性リンパ腫の初期診断で生検が実施され、生検検体から TEN が検出された。

治療に関しては全例でアモキシシリン内服治療が導入されており、4 例は単剤を 1500mg/日、1 例は 3000mg/日でプロベネシドを併用していた。治療期間は 1~4 週間であった。1 例において皮疹のためアモキシシリンを中止しドキシサイクリンに切り替えていた。いずれの症例においても臨床所見の改善と血清学的検査 (RPR の低下) で定義される治療成功が確認された。治療に関連する TEN 分離株の微生物学的特徴として、全ての株においてマクロライド耐性の原因となる 23S rRNA における A2058G 変異が認められた。

文献の系統的レビューの結果、6 論文・21 症例が解析対象となった。解析対象となった症例は大きく 2 つに分かれた。1 つは遺伝子学的な TEN の同定によらない臨床診断例であり、もう 1 つは遺伝子学的に同定された TEN 診断例である。遺伝子学的同定例は今回報告した 5 例を含んだ 12 例が報告されており、日本以外からの報告はフランス 1 例、キューバ (ハバナ) 6 例であった。これら 12 例の臨床像の特徴について、全例男性で、うち 9 例 (75%) が MSM であった。5 例 (42%) で HIV 感染が認められた。10 例 (83%) で性器病変を認めていた。23S rRNA の解析結果が判明している 11 株のうち 5 株 (45%) でマクロライド耐性と関連する A2058G 変異が検出されたが、5 株いずれも

日本の株であり、解析されていたキューバの6株はいずれも A2058G あるいは A2059G 変異を検出していなかった。

#### D. 考察

本研究は、臨床像の側面からベジエル非流行地における遺伝子学的に証明された TEN 感染症を解析した初めての報告である。本研究により、TEN 感染症は梅毒ハイリスク者である MSM を中心に発症し、肉眼所見・症状・検査所見ともに梅毒によく一致した所見を呈していた。アモキシシリン内服治療への反応性も良好であり、臨床像から TEN 感染症を梅毒と鑑別することは非常に困難であることが示唆された。また、教科書的な記載に反し、陰部に初期病変と見られる皮膚粘膜病変が高頻度に認められたことは、性的に活発な MSM に発症していることと合わせ、性的接触により感染が媒介されていることを強く伺わせる知見であると考えられる。

#### E. 結論

日本をはじめとしたベジエル非流行地域における TEN 感染症は、梅毒ハイリスク患者に梅毒と同様の病像を呈しており、性的感染が示唆され、臨床像での鑑別は困難である。分子疫学的タイピングを含む、サーベイランス体制の構築、ならびに TPA との鑑別を容易にする検査系の確立が重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. [Shinohara K](#), [Furubayashi K](#), [Kojima Y](#), [Mori H](#), [Komano J](#), [Kawahata T](#). Clinical perspectives of *Treponema pallidum* subsp. *Endemicum* infection in adults, particularly men who have sex with men in the Kansai area, Japan: A case series. *J Infect Chemother*. 2022 Mar;28(3):444-450. doi: 10.1016/j.jiac.2021.11.012. Epub 2021 Nov 23.
2. Kutsuna S, Asai Y, Yamamoto K, Shirano M, Konishi K, Asaoka T, Yamato M, Katsuragi Y, Yamamoto Y, Sahara T, Tamiya A, Nakamura-Uchiyama F, Sakamoto N, Kosaka A, Washino T, Hase R, Mito H, Kurita T, [Shinohara K](#), Shimizu T, Kodama F, Nagasaka A, Ogawa T, Kasahara K, Yoshimura Y,

- Tachikawa N, Yokota K, Yuka Murai NS, Sakamaki I, Hasegawa C, Yoshimi Y, Toyoda K, Mitsunashi T, Ohmagari N. Epidemiological trends of imported infectious diseases in Japan: Analysis of imported 2-year infectious disease registry data. *J Infect Chemother*. 2021 Apr;27(4):632-638. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.028. Epub 2020 Dec 10.
3. Noguchi T, [Shinohara K](#), Tsuchido Y, Yukawa S, Yamamoto M, Matsumura Y, Hayashi M, Yamada Y, Hayashi A, Shimizu T, Nagao M. Oral Antibiotic Transition in Patients with Bacteremia with a Urinary Source Due to  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Jpn J Infect Dis*. 2022 Mar 24;75(2):205-208. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.1084. Epub 2021 Aug 31.
  4. Yamamoto K, Asai Y, Nakatani I, Hayashi K, Nakagawa H, [Shinohara K](#), Kanai S, Shimatani M, Yamato M, Shimono N, Kitaura T, Komiya N, Nagasaka A, Mikawa T, Manabe A, Matono T, Yamamoto Y, Ogawa T, Kutsuna S, Ohmagari N. Characteristics and potential quality indicators for evaluating pre-travel consultations in Japan hospitals: the Japan Pretravel consultation registry (J-PRECOR). *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2022 Feb 1;8(1):6. doi: 10.1186/s40794-021-00160-4.
  5. Yamamoto M, Okazaki K, Kitai Y, [Shinohara K](#), Yukawa S, Noguchi T, Tanaka M, Matsumura Y, Nishiyama Y, Nagao M. Comparison of six antibody assays and two combination assays for COVID-19. *Virology*. 2022 Feb 3;19(1):24. doi: 10.1186/s12985-022-01752-y.
  6. Iwamoto N, Funahashi M, [Shinohara K](#), Nakaya Y, Motobayashi H, Tochtani K, Yamamoto S, Shimizu T. Two Cases of Kikuchi Disease Presenting with Aseptic Meningitis and Encephalitis. *Intern Med*. 2022 Feb 19. doi: 10.2169/internalmedicine.7724-21. Epub ahead of print.
  7. [Shinohara K](#), Tsuchido Y, Suzuki M, Yamamoto K, Okuzawa Y, Imaoka K, Shimizu T. Putative Novel Species of Genus *Capnocytophaga*, *Capnocytophaga stomatis* Bacteremia in a Patient with

- Multiple Myeloma after Direct Contact with a Cat: A Case Report. Intern Med. 2022 Mar 12. doi: 10.2169/internalmedicine.7947-21. Epub ahead of print.
8. Nagao M, Matsumura Y, Yamamoto M, Shinohara K, Yukawa S, Noguchi T, Tsuchido Y, Ikeda T. Analysis of a city-wide COVID-19 prevention strategy for aged-care facilities during third and fifth waves of COVID-19 in Kyoto City, Kyoto, Japan. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Mar 9;10.1111/irv.12981. doi: 10.1111/irv.12981. Epub ahead of print.
  9. Miyamoto K, Kawano H, Okai N, Hiromoto T, Miyano N, Tomoo K, Tsuchiya T, Komano J, Tanabe T, Funahashi T, Tsujibo H. Iron-Utilization System in *Vibrio vulnificus* M2799. Mar Drugs. 2021 Dec 17;19(12):710. doi: 10.3390/md19120710.
  10. Kurata T, Kanbayashi D, Komano J, Motomura K. Relationship between biochemical markers and measles viral load in patients with immunologically naive cases and secondary vaccine failure: LDH is one of the potential auxiliary indicators for secondary vaccine failure. Microbiol Immunol. 2021 Jul;65(7):265-272. doi: 10.1111/1348-0421.12891.
  11. Yamayoshi A, Fukumoto H, Hayashi R, Kishimoto K, Kobori A, Koyanagi Y, Komano JA, Murakami A. Development of 7SK snRNA Mimics That Inhibit HIV Transcription. ChemMedChem. 2021 Oct 15;16(20):3181-3184. doi: 10.1002/cmdc.202100422.
2. 学会発表
1. Yuka Hirosawa, Minami Hama, Yuzu Nakamura, Mayuko Yagi, Jun Komano, Satoshi Takeda. 成人T細胞白血病株EDにおけるプロウイルス挿入部位の宿主とウイルス遺伝子の発現制御. 第68回日本ウイルス学会 2021年. 10月26日. 神戸.
  2. 八木真裕子, 浜みなみ, 中嶋友里江, 上林大起, 倉田貴子, 遊佐宏介, 駒野 淳. Loss-of-function スクリーンによる風疹ウイルス感染の制御因子の同定. 第68回日本ウイルス学会 2021年. 10月26日. 神戸.
  3. 浜みなみ, 八木真裕子, 中嶋友里江, 上林大起, 倉田貴子, 遊佐宏介, 駒野 淳. CRISPR-Cas9 ノックアウトスクリーンによる風疹ウイルスのヒト細胞における感染メカニズムの探索. 日本薬学会 第141年会 2021年. 3月26日. 広島.
  4. 菊地 正, 西澤雅子, 小島潮子, 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 俣野哲朗, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸総, 鴻永博之, 岡慎一, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 宇野俊介, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川 整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌英, 茂呂 寛, 渡邊珠代, 蜂谷敦子, 今橋真弓, 松田昌和, 重見 麗, 岡崎玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊 大, 小島洋子, 森 治代, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 南 留美, 山本政弘, 松下修三, 饒平名 聖, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦 互, 吉村和久, 薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク, 国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向, 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 品川, 2021年
  5. 川畑拓也, 阪野文哉, 渡邊 大, 塩野徳史, 福村沙織, 朝来駿一, 澤田暁宏, 西岡弘晶, 荒川創一, 大森亮介, 駒野 淳, 森 治代, 本村和嗣, MSM 向け HIV・性感染症検査キャンペーン (2020年度実績報告), 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京 (オンサイト), 2021年
  6. 川畑拓也, 阪野文哉, 森 治代, 血中ピオチン濃度が HIV 等迅速診断キットに及ぼす影響に関する検討, 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京 (オンデマンド), 2021年
  7. 阪野文哉, 川畑拓也, 森 治代, 大阪府内の保健所等における HIV 無料匿名検査に新型コロナウイルス感染症が及ぼした影響について, 第34回近畿エイズ研究会学術集会, 大阪, 2021年
  8. 川畑拓也, 阪野文哉, マイクロ流路型遺伝子定量装置「GeneSoCc (ジーンソック)」を用いた梅毒トレポネーマ遺伝子検出系の確立, 日本性感染症学会第34回学術大会, 石川 (リモート), 2021年
  9. 土屋菜歩, 佐野貴子, カエベタ亜矢, 城所敏英, 関なおみ, 根岸 潤, 堅多敦子, 川畑拓也, 貞升健志, 須藤弘二, 加藤真吾, 大木幸子, 生島 嗣, 今井光信, 今村顕史, 保健所・検査所における HIV 検査・相談体制と実施状況および課題に関するアンケート調査, 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京 (オンデマンド), 2021年
  10. 土屋菜歩, 佐野貴子, カエベタ亜矢, 城所敏英, 関なおみ, 根岸 潤, 堅多敦子, 川

畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤真吾、大木幸子、生島 嗣、今井光信、今村顕史、保健所・検査所における梅毒検査実施状況および課題に関するアンケート調査、第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京（オンデマンド）、2021 年

11.川畑拓也、渡邊 大、駒野 淳、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仁平 稔、久高 潤、仲宗根正、健康診断機会を利用した HIV・梅毒検査の提供（2020 年度実績報告）、第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京（オンデマンド）、2021 年

12.Marta Pla-Díaz, Petra Pospíšilová, David Šmajš, Takuya Kawahata, Philipp P. Bosshard, Kay Nieselt, Natasha Arora, Lorenzo Giacani, Allan Pillay, Weiping Cao, Fernando González-Candelas, Development and evaluation of a new typing system for *Treponema pallidum*, MEEGID XV -15th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Online Live and On-demand, 2021

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし。

