別紙 3

令和 6 年度　厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

梅毒の診療と予防の実践に関する研究

分担研究報告書

包括的な梅毒診療の手引きの作成

分担研究者　　加藤　康幸（国際医療福祉大学）

研究要旨

梅毒の流行を制圧するためには、患者の早期診断と治療がきわめて重要である。本分担研究では国内外の梅毒に関する診療ガイドライン等を調査し、性感染症を専門としない医師向けの診療の手引きを作成することを目的とした。

潜伏梅毒の定義、血清診断の手順、治療薬の選択、腰椎穿刺の適応等について、国内外で相違が認められた。診療の手引きについて、構成・内容・公開方法等を検討し、ドラフトを作成した。来年度も作業を継続し、公開につなげる予定である。

A．研究目的

感染症法に基づく梅毒の発生届出数は 2000 年代には年間 1,000 例未満であったが、2011 年頃から増加傾向となり、2022 年には 1 万例を超えた。希少疾患からコモンディジーズになりつつあると言える。梅毒は臓器横断的に多彩な症状を呈する疾患であることから、さまざまな診療科を患者が受診していると考えられる。

梅毒の流行を制圧するためには、患者の早期診断と治療がきわめて重要である。本分担研究では国内外の梅毒に関する診療ガイドライン等を調査し、性感染症を専門としない医師向けの診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

1. 国内外の公的機関や学会が公開している梅毒の診療ガイドラインを批判的に検討することとした。対象とすべき重要なガイドライン等について、梅毒診療に詳しい研究協力者に調査を行った。
2. 上記の検討を踏まえて、性感染症を専門としない医師向けの診療の手引きについて、構成・内容・公開方法等を検討することとした。

（倫理面への配慮）

本研究では個人情報や人、動物を被験者等として取扱う研究ではないため、倫理上の問題は生じない。

C．研究結果

1. 国内外における診療ガイドライン等の調査

和文及び英文の診療ガイドライン等として下記を抽出し、検討した。

国外

- World Health Organization (WHO): Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis), 2016
- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.
- US Centers for Disease Control and Prevention: Syphilis: pocket guide for providers, 2017.
- British Association for Sexual Health and HIV: UK guidelines for the management of syphilis, 2024.
- International Union against Sexually Transmitted Infections: European guideline on the management of syphilis, 2020.
- Government of Canada: Syphilis guide, 2023.
- Communicable Diseases Network of Australia: Syphilis National Guidelines for Public Health Units, 2018.

日本

- 令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（山岸由佳班）：梅毒診療の考え方, 2024.
- 日本性感染症学会：梅毒診療の基本知識, 2024.
- 日本性感染症学会：梅毒診療ガイド（第 2 版）, 2023.
- 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン, 2020.
- 日本小児感染症学会, 他：先天梅毒診療の手引き（第 2 版）, 2023.
- 日本眼炎症学会：ぶどう膜炎診療ガイドライン, 2019.

国内外の相違点

上記の診療ガイドライン等を批判的に検討し、国内外の主な相違点をまとめた。

a. 潜伏梅毒の定義

早期潜伏梅毒（early latent syphilis）について、WHO・英国と米国 CDC はそれぞれ感染から 2 年以内、1 年以内としており相違を認めた。日本感染症学会は CDC と同じ定義を用いていたが、感染症法の届出基準では無症候梅毒という用語が使用され、感染から診断までの期間は考慮されていない。

b. 血清診断

トレポネーマ抗体と非トレポネーマ抗体について、日本では同時測定が推奨されていた。一方、国外ではいずれかを先に測定し、陽性の場合、他方を測定することが推奨されていた。古典的には非トレポネーマ抗体を先に測定するが、米国・英国ではトレポネーマ抗体を先に測定してもよいと記

載されていた。いずれのガイドライン等においても、非トレポネーマ抗体の定量は疾患の活動性を評価するために重要とされていた。

c.　治療薬

ベンジルペニシリンベンザチンがすべてのガイドライン等において、神経梅毒を除き、第一選択薬とされていた。日本のみ、アモキシシリンの 4 週間内服も第一選択薬として記載されていた。また、国外ではドキシサイクリンが代替薬として紹介されているが、日本のみミノサイクリンである。

d.　腰椎穿刺の適応

米国・英国では神経症状を認める場合に実施することとされ、HIV 陽性のみ、眼症状のみの場合は対象とならないことが記載されていた。日本では記載がみられなかった。

e.　公開方法

診療ガイドライン等の多くは無償でダウンロードが可能な PDF ファイルとして提供されていた。米国 CDC はさらにアプリ版やポケット版を作成していた。

2.　梅毒診療の手引き

上記のガイドライン等を踏まえて、診療の手引きの構成をまとめた。

ねらい

- かかりつけ医等を対象に梅毒診療における知見をコンパクト（A4 30 ページ程度）にわかりやすくまとめる（図表、写真を多用する）
- 厚労省、国立感染症研究所、関連学会からの情報を反映する
- 既存の資料、動画等を参照できるよう電子化し、厚生労働省、国立健康危機管理機構の HP 上に公開する

構成

- サマリー・用語
- 病原体・病態　2 ページ
  - (ア) 病原体　薬剤耐性
  - (イ) 病態
    - ①　病期
    - ②　神経梅毒
- 疫学　2 ページ
  - (ア) 国内：過去 100 年、過去 10 年、コロナ流行後
  - (イ) 国外
  - (ウ) 感染経路
    - ①　性交渉　同性間・異性間
    - ②　母子感染　胎内・出産時・母乳
    - ③　静注薬物使用
    - ④　医療　輸血・血液製剤
  - (エ) 感染性のある期間
- 臨床像　10 ページ
  - (ア) 早期　症例 1　症例 2　症例 3
    - ①　初期硬結、硬性下疳、鼠径リンパ節腫脹
    - ②　2 期
      1. 皮膚　梅毒性バラ疹、丘疹性梅毒疹、扁平コンジローマ、脱毛
      2. 口腔・咽頭
  - (イ) 神経梅毒
    - ①　早期
    - ②　後期
    - ③　耳梅毒
    - ④　眼梅毒

(ウ) 晩期
① 皮膚 ゴム種
② 心血管 大動脈瘤
(エ) 再感染
(オ) HIV 共感染
(カ) 先天梅毒

- 診断 3 ページ
(ア) 病原体診断
① PCR
② 暗視野顕微鏡
(イ) 血清診断
① 非トレポネーマ抗体
② トレポネーマ抗体
③ 診断アルゴリズム
(ウ) 髄液検査
- 届出 2 ページ
(ア) 届出基準
(イ) 発生届
- 治療 4 ページ
(ア) 成人
① ベンジルペニシリンベンザチン
② ミノサイクリン
③ アモキシシリン
(イ) 妊婦における注意点
(ウ) 神経梅毒 ベンジルペニシリン
(エ) 先天梅毒
(オ) ペニシリンアレルギー
(カ) Jarisch-Herxheimer 反応
(キ) 効果判定
- 予防 2 ページ
(ア) 妊婦健診
(イ) パートナーへの対応 曝露後予防（自費）
(ウ) STI 予防啓発
(エ) 院内感染対策

診療の手引きの公開方法は、当初専用ホームページの作成も検討したが、PDF ファイル形式でまとめることとした。作成したドラフトについて、関係学会からの意見集約を行うまでには至らず、来年度も作業を継続して公開につなげる予定である。

D．考察

2000 年代に明らかとなった梅毒の再興は、日本のみならず、世界規模で発生していると考えられる。日本においては 50 年ぶりの高水準であり、これまで経験のない医師が梅毒の患者を診療する機会も増えている。患者の早期診断と治療はパートナーへの感染防止の点でも重要であり、性感染症を専門としない医師向けの診療の手引きは必要と考えられる。

このような中、令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（山岸由佳班）において、梅毒診療の考え方が公開されたことは評価される。診療における要点が簡潔に記載されているが、そもそも梅毒の病態が複雑であること、血清診断の解釈がときに難しいこと、用語が学会ガイドラインと感染症法の届出基準で一致していないことなど、読者にわかりやすく伝えることは難しい面があると考えられた。ページ数は増えるが、典型的な皮膚所見の写真を取り入れた方が読者の理解には役立つかもしれない。神経・眼・耳梅毒の記載や国の梅毒に対する施策における診療の役割を明確に位置付けるなどの工夫が診療の手引きには必要と

考えられた。

国外においても、梅毒の再興を反映し、診療ガイドライン等が最近更新されていた。血清診断の手順と解釈、治療薬の選択、腰椎穿刺の適応などが国内外で相違が見られる所である。特に治療薬について、日本ではベンジルペニシリンベンザチンが 2021 年に承認されたばかりであり、まだ普及しているとは言えない。筋肉内投与が課題であると言われており、普及を図るには注射法の動画が有効と考えられる。

Ｅ．結論

梅毒に関する国内外の診療ガイドライン等を批判的に検討し、性感染症を専門としない医師を対象とした梅毒の診療の手引きについて検討した。作成したドラフトについて、来年度も作業を続けて公開につなげる予定である。

謝辞

研究協力者（敬称略）

安藤尚克（国立国際医療研究センター）、井戸田一朗（しらかば診療所）、川名敬（日本大学）、谷崎隆太郎（市立伊勢総合病院）、早川佳代子（国立国際医療研究センター）、山岸拓也（国立感染症研究所）

Ｆ．研究発表

１．論文発表　該当なし。

２．学会発表　該当なし。

Ｇ．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得　該当なし。

２．実用新案登録　該当なし。