

透析導入期に判明した活動性梅毒による神経梅毒の一例

宮崎大学医学部内科学講座 循環器・腎臓内科学分野

伊澤和範, 落合彰子*, 古郷博紀, 久嶋奈央子, 岩切太幹志, 菊池正雄, 海北幸一, 藤元昭一

A case of neurosyphilis identified at the initiation of hemodialysis

Division of Cardiovascular Medicine and Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan

Kazunori Izawa, Shoko Ochiai, Hiroki Kogo, Naoko Kyushima, Takashi Iwakiri, Masao Kikuchi, Koichi Kaikita, and Shouichi Fujimoto

【要旨】

57歳, 男性. 常染色体優性多発嚢胞腎を原疾患とした末期腎不全のため体動困難となり救急搬送 (Cre 23 mg/dl, K 7.9 mEq/L), 持続的血液濾過透析 (CHDF) を経て血液透析を導入された. 入院時より発熱, CRP 陽性が持続しており, TPHA 抗体陽性, RPR 定量 2064 R.U., 陰部の皮疹から活動性梅毒と診断. また, 意識障害が出現し神経梅毒に至っていると判断した. ペニシリン G による治療が奏功し, 速やかに意識障害は改善, CRP は陰転化, 陰部皮疹も消失した. 近年, 梅毒は急増しており, 透析患者においても例外ではないと考えられる. 本症例ではスクリーニングにより早期に梅毒と診断できていたため, 意識障害が出現した際にも神経梅毒を容易に鑑別に挙げることができた. 本症例のように透析患者において, 発熱や炎症反応上昇が遷延した場合や神経学的異常所見を認めた際には, 梅毒のスクリーニングという選択肢を考慮すべきと思われる.

【keywords】

活動性梅毒, 神経梅毒, 透析導入期

I. 緒言

本邦において, 慢性腎臓病 (CKD) 患者の性感染症に関する大規模な報告はない. CKD 患者は尿毒症や酸化ストレス, 骨ミネラル代謝異常, 高率に合併する糖尿病などの病態により易感染状態であり¹⁾, 性感染症においてもリスクは高いことが推察される. 性感染症のうち, 梅毒の罹患人数は増加の一途をたどっており^{2), 3)}, 末期腎不全 (ESRD) 患者においても同様と考えられる. 一方, 透析患者において, 梅毒のスクリーニングの実施有無は医療機関によりさまざまで, 多くの施設ではルーチンでの RPR,

TPHA 測定は行っていない. また, 透析患者に炎症反応上昇や発熱, もしくは意識障害を認めた際, 当初から積極的に性感染症に関する問診や性器周囲の皮膚診察を考慮していないのが現状と思われる. 今回, 透析導入期に活動性梅毒を発症し, 意識障害から神経梅毒の診断に至った症例を経験した. 今後, も透析患者における活動性梅毒, 神経梅毒の症例は増加することが予想され, 臨床経過について文献的考察を加えて報告する.

受付日: 2023.7.10 / 受理日: 2023.8.7

* 連絡先: 〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部内科学講座 循環器・腎臓内科学分野
tel: 0985-85-0872 / fax: 0985-85-6596 shouko_ochiai@med.miyazaki-u.ac.jp

表 1 検査成績

【尿定性】		【血算】		【生化学】			
SG	1.006	WBC	7,000 / μ L	TP	6.73 g/dL	Fe	30 μ g/dL
pH	7	Neut.	79.6 %	Alb	2.28 g/dL	FERR	505 ng/mL
Pro	(2+)	Lymph.	11.6 %	T-cho	151 mg/dL	TSAT	59 %
OB	(3+)	Mono.	7.1 %	LDL-C	90 mg/dL	iPTH	234 pg/mL
Nit	(-)	Eosin.	1.4 %	HDL-C	19.1 mg/dL	【血清学】	
WBC	(3+)	Baso.	0.3 %	TG	217 mg/dL		
【尿沈査】		RBC	249 万 / μ L	UA	7.0 mg/dL	CRP	3.85 mg/dL
		Hb	7.3 g/dL	BUN	49.9 mg/dL	PCT	0.72 ng/mL
		Ht	20.4 %	Cre	7.15 mg/dL	【血糖】	
RBC	1-4 / F	MCV	88.3 fL	Na	130 mmol/L		
WBC	> 100 / F	MCH	29.4 pg	K	3.9 mmol/L	HbA1c	5.7 %
		MCHC	33.3 %	Cl	98 mmol/L		
		【凝固】		補正 Ca	9.1 mg/dL		
		PT-INR	1.26	IP	4.0 mg/dL		
		APTT	44.3 sec	AST	21 U/L		
		D-dimer	3.99 μ g/dL	ALT	15 U/L		
				LDH	181 U/L		

II. 症例

【患者】57 歳，男性

【主訴】倦怠感，発熱，頭重感

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】父：常染色体優性多発嚢胞腎（ADPKD）のため血液透析を受けていた，父方の祖母：腎不全（詳細不明）

【生活歴】喫煙歴：なし，飲酒歴：なし，アレルギー：花粉症

【現病歴】X-30 年頃から高血圧を指摘され，降圧薬を内服していた．X-6 年頃には Cre 2.09 mg/dL と腎機能障害を認めた．家族歴や画像診断から ADPKD と診断され，X-3 年には Cre 4.1 mg/dL となったが，その後，かかりつけ医への通院を自己中断していた．X 年 3 月，頭重感と倦怠感を自覚し，近医を受診した．腎機能は Cre 10 mg/dL と増悪しており透析導入の必要性を説明されたが，その後，医療機関を受診しなかった．X 年 4 月初旬より食欲不振が出現，4 月 16 日には体動困難となり当院救急部へ救急搬送された．搬送時，BP 75/45 mmHg，HR 35 bpm，BUN 190 mg/dL，Cre 23 mg/dL，K 7.9 mEq/L で，持続的血液濾過透析（CHDF）が開始された．CHDF により全身状態は改善したが，

発熱の精査と維持透析導入の目的で，4 月 21 日に当科へ転科した．

【転科時現症】身長 171 cm，体重 83.2 kg，体温 37.8℃，血圧 125/86 mmHg，脈拍 77/分（整），呼吸回数 18 回/分，SpO₂ 98%（室内気），意識清明

眼瞼結膜蒼白あり，心音・呼吸音に異常なし，両下腿に浮腫あり，表在リンパ節触知せず，前胸部に小褐色斑あり，軽度出血を伴う無痛性陰部潰瘍あり
【転科時検査成績（表 1）】尿検査では潜血反応は陽性であったが，尿沈渣では赤血球 1-4/HPF であった．一方，尿中白血球数は >100/HPF と著明に増加していた．血液検査では貧血があり，既知の腎機能障害を認めた．また，好中球増多，炎症反応上昇も認めたが，血液培養（2 セット）は陰性であった．X 線では，CTR：46.6%，胸腹部 CT では両肺に浸潤影はなく，多発肝嚢胞，多発腎嚢胞を認めたが，嚢胞感染を示唆する所見はなかった．

【臨床経過（図 1）】CHDF により全身状態は改善し，転科時には嘔気や倦怠感，食欲不振といった尿毒症症状は消失していた．腎機能障害の原疾患としては，ADPKD および長年の高血圧による影響が考えられ，維持血液透析（IHD）導入の方針とした．一方，入院時より発熱，CRP 陽性が持続していた．転科時のスクリーニング検査で TPHA 抗体陽性で，RPR 定

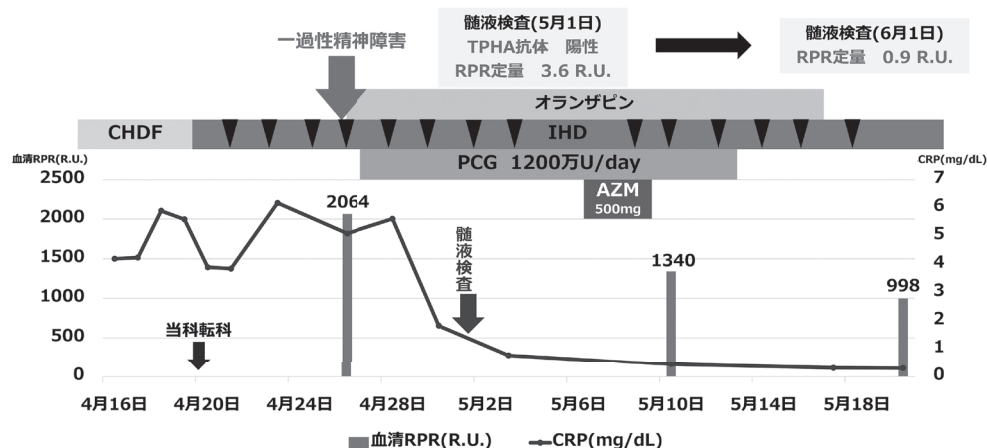


図1 入院後経過

表2 特殊検査

血清 TPHA (COI)	> 100
血清 RPR 定量 (R.U.)	2064
HBs 抗原	陰性
抗 HBc 抗体	陰性
血清 HIV 抗原 / 抗体	陰性
尿クラミジア	陽性
尿淋菌	陰性

表3 髄液検査の経過

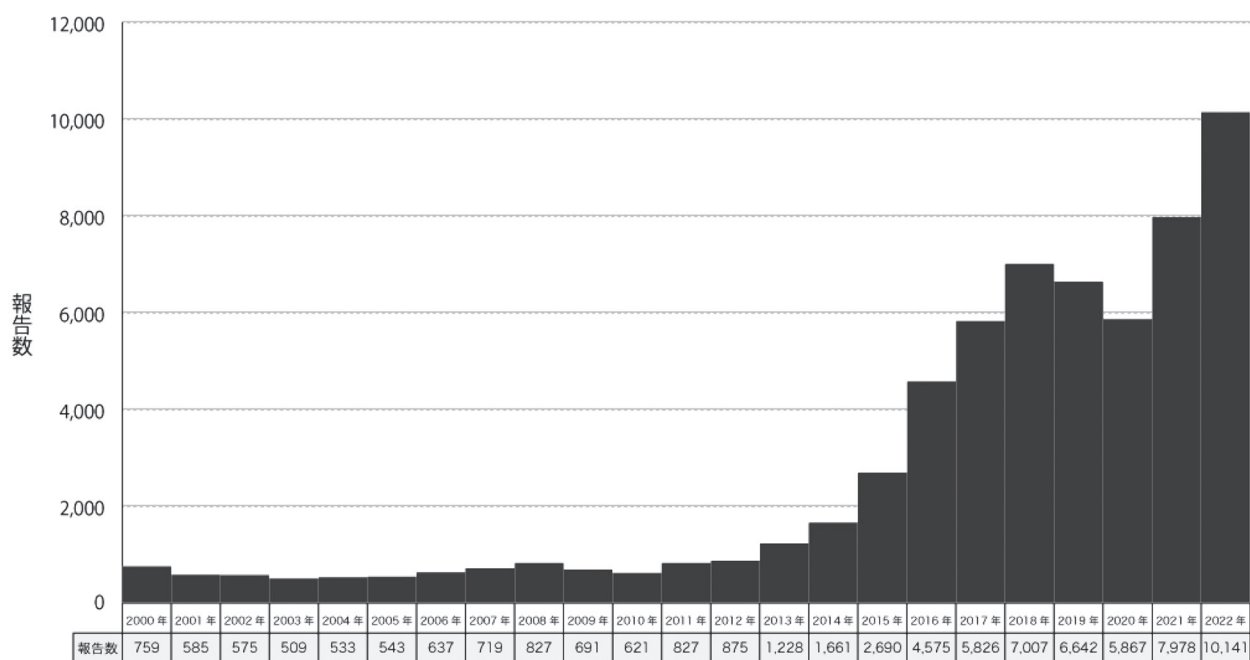
髄液所見	5月1日	6月1日
初圧 (cmH ₂ O)	27.5	24.0
細胞数 (/μL)	27	11
糖 (mg/dL)	53	46
RPR (R.U.)	3.6	0.9
TPAb	陽性	ND

量 2064 R.U. と著明高値 (表 2), 性感染症の行動歴があり, 陰部に皮疹も伴っていたことから活動性梅毒と診断した。なお, 4 月 25 日から意識レベルの低下, 4 月 26 日から亜混迷状態となっていた。上記検査結果もふまえ, 同日からペニシリン G (PCG) 1200 万単位 / 日を開始した。その後, 頭部 CT では異常なく, 髄液検査 (表 3) で髄液 TPHA 抗体, 髄液 RPR は共に陽性で, 神経梅毒による意識障害と判断した。また, 性感染症の合併を精査した結果, クラミジア PCR 陽性となり, アジスロマイシン (AZM) も使用した (AZM 500mg / 日を第 17-19 病日)。治療により速やかに意識障害は改善, CRP は陰転化, 陰部皮疹も消失し, PCG は 15 日間で終了した。なお, 精神神経症状に対してはオランザピンを使用した。5 月 10 日にシャント作製を行い, 5 月 23 日に当院を退院した。当科外来で 6 月 1 日に再度髄液検査を施行したところ, RPR 定量 0.9 R.U. と改善しており (表 3), 精神神経症状の再燃もなく経過した。

Ⅲ. 考察

梅毒は *Treponema pallidum* によって引き起こされる細菌性の性感染症である。原因微生物の発見や抗菌薬の登場, AIDS 流行に際して行なった性感染症全般の啓発活動により世界的にも報告数は減少していたが, 近年では急増し社会問題となっている。本邦での感染症法全数把握の推移では, 1990 年代から 2012 年までは 1000 例未満 / 年であったが, 2013 年以降は大幅に増加し, 2022 年には 10 倍以上の 1 万 141 例となっている (図 2)^{3), 4)}。これまでの感染経路は男性の同性性的接触が主であったが, 近年ではインターネットにおける性的ネットワークの拡大等の影響もあってか⁵⁾, 異性間性的接触による感染が急増している³⁾。

本邦の透析患者における梅毒の実態は不明だが, 米国の統計では, 一般人に比べて ESRD 患者では梅毒の罹患リスクがおよそ 3 倍程度と示され, 一般集団の疫学と同様, 若年, その他の性感染症の存在が危険因子に挙げられている⁶⁾。本邦でも HIV 患者の 71.4% に梅毒を合併していたと報告されている⁷⁾。



※ 2020年までは年報確定データ、2021年以降は第42週週報集計時点（2022年10月26日）

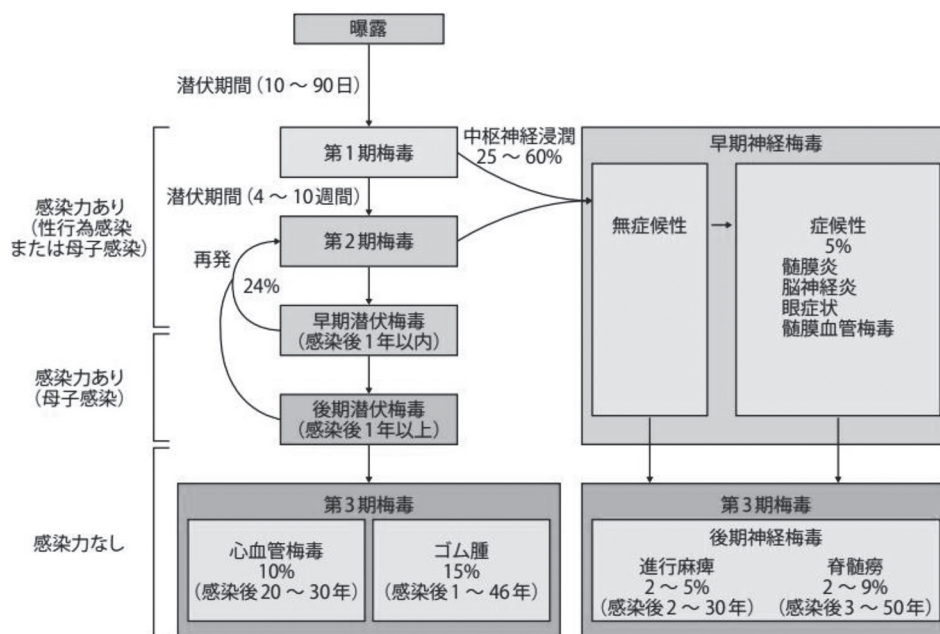
図2 感染症発生動向調査における梅毒報告数（文献3より引用）

Treponema pallidum は細胞内寄生菌であるが、その培養や生態に関しては不明な点も多く、CKD患者における梅毒の易感染性に関して述べた文献はない。同じ細胞内寄生菌であるリステリアに対する獲得免疫機構にはTh1の活性化による細胞性免疫が作用しているとされ⁸⁾、リステリアと同様、*Treponema pallidum* においても透析患者を含むCKD患者において感染リスクは高い可能性がある。

免疫応答正常者における梅毒の自然経過を、図3に示す。神経梅毒に関しては、第1期、第2期の早期梅毒でも25-60%では中枢神経へ浸潤しており、5%は症候性とされている^{9), 10), 11)}。神経梅毒は部位により無症候性、髄膜血管型、実質型に大別され、早期梅毒であっても認知機能低下やけいれん発作など、比較的急激な経過をたどる症例も報告されている¹⁰⁾。診断は特徴的皮膚所見がある場合、病変部位の浸出液をPCR検査に提出することが望ましいが、代理指標としての血清中の梅毒抗体（RPR/梅毒トレポネマ抗体）を測定し、診断することが現実的とされている¹¹⁾。RPRは梅毒活動性を示し、特異度の高い梅毒トレポネマ抗体を診断に利用するが、後者は梅毒感染初期に30%程度で陰性となることが知られているため、積極的に梅毒を疑う所見や経過がある場合は2~4週後に再検することが望

ましい¹¹⁾。神経梅毒に関する診断基準は設けられていないが、梅毒を疑う患者で神経症状を有する場合、脳脊髄液のRPR測定をすることが予測の一助となるとされている¹⁰⁾。一方、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が知られている。治療に関しては本邦ではアモキシシリン（AMPC）1500 mg/日、4週間投与が第1選択である。最近では神経梅毒以外の梅毒に対しPCG筋注が国内でも販売開始となった（日本では1980年代に販売中止・承認整理されていた）。海外のガイドラインでは推奨薬として記載されており、単回筋注でよいことから、アドヒアランスに治療が左右されないというメリットが考えられる。RPRと梅毒トレポネマ抗体測定を4週毎に行い、RPR陽性の場合は2倍系列希釈法で1/4に低減していれば治癒と判断する¹¹⁾。

本邦の透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドラインでは、HBs抗原・HBe抗体・HBc抗体・HCV抗体を透析導入期または転入時に測定することが推奨されているが、梅毒についての記載はない¹²⁾。顕性梅毒患者を曝露源とする針刺し事故での感染の報告¹³⁾はあるものの非常にまれで、感染予防の観点でルーチンの検査を行うことは推奨されておらず、多くの施設ではルーチンで



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

図3 免疫応答正常者における梅毒の自然経過（文献11より引用）

のRPRやTPHA測定は行っていない。一方、RPR高値となる第1期から第2期梅毒では血液中のトレポネーマ量は多く、同病期の患者における針刺し事故後では、ガイドラインに明記はないが予防内服が行われることもある¹⁴⁾。

本症例では転科時のスクリーニング検査から活動性梅毒の診断に至った。スクリーニングにより比較的早期に診断し得たため、意識障害が出現した際にも神経梅毒を容易に鑑別に挙げることができた。本症例のように透析患者において、発熱や炎症反応上昇が遷延した場合や神経学的異常所見を認めた際には梅毒の罹患状況も重要な情報となる。初期症状と

して認めやすい皮膚所見を自己申告なしに捉えることは困難と思われ、スクリーニングでの評価がなければ診断に時間を要していた可能性が高い。梅毒患者が増加傾向にある中、感染予防の観点からも透析施設でのスクリーニングも考慮すべきである。また、神経梅毒が梅毒の比較的早期でも生じることを念頭に置き、透析患者の変動する精神症状では梅毒も鑑別に挙げることが重要である。

●利益相反
なし

【参考文献】

- 1) Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 23: 437-447, 2019
- 2) 日本の梅毒症例の動向について 国立感染症研究所 感染症疫学センター・細菌第一部. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1626-disease-based/ha/syphilis/idsc/idwr-sokuhou/7816-syphilis-data.html>, (参照 2023/07/01)
- 3) 感染症発生動向調査週報 2022年第42号<注目すべき感染症>梅毒 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/11612-idwrc-2242.html>, (参照 2023/07/01)
- 4) 感染症法に基づく梅毒の届出状況, 2019年 国立感染症研究所 感染症疫学センター. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/10201-syphilis-20210225.html>, (参照 2023/07/01)
- 5) 木原正博, 西村由美子, 加藤秀子, 木原雅子, 先進諸国における早期梅毒流行の再興とその背景要因について. 日本性感染症学会誌 22: 30-39, 2019

- 6) Erena N Weathers, Jennifer L Waller, N Stanley Nahman Jr, Rhonda E Colombo, Mufaddal F Kheda, Stephanie L Baer. Incidence, risk factors and distribution of syphilis in the end-stage renal disease population in the USA. Clin kidney J. 13(4): 625-630, 2019
- 7) 桃木久美子, 原正樹, 西澤雄貴, 他. 慢性血液透析に導入した HIV 患者の臨床的特徴と導入後の問題点. 透析会誌 51: 503-508, 2018
- 8) 光山正雄. 細胞内寄生性リステリアの病原因子による宿主免疫反応応答の誘導機構. 日本細菌学雑誌 64: 365-376, 2009
- 9) Khalil G Ghanem, Sanjay Ram, Peter A Rice. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med. 382: 845-854, 2020
- 10) Allan H. Ropper. Neurosyphilis. N Engl J Med. 381: 1358-1363, 2019
- 11) 一般社団法人日本性感染症学会編. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2020. 診断と治療社, 東京, 2020
- 12) 日本透析医会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループ編. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (五訂版). 2020. 日本透析医会, 東京, 2020
- 13) Franco A, Aprea L, Dell'Isola C, et al. Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury: why not take a prophylaxis? Infez Med. 15: 187-90, 2007
- 14) 日本感染症学会 ICD. 施設内感染対策相談窓口. https://www.kansensho.or.jp/sisetunai/2005_10_pdf/24.pdf, (参照 2023/06/21)