

原著

妊婦健診で母の梅毒血清反応が陰性であった 先天梅毒の一例*

玉城 渉¹⁾ 前田 明彦¹⁾ 木原 一樹¹⁾ 山遠 剛²⁾
高杉 尚志¹⁾ 堂野 純孝¹⁾ 佐藤 哲也¹⁾ 藤枝 幹也¹⁾
小倉 英郎²⁾ 脇口 宏¹⁾

要旨 妊婦健診で梅毒血清検査が行われるようになり、先天梅毒の報告例は減少していたが、梅毒患者の増加に伴って先天梅毒も増加傾向にある。妊婦検査後の感染については、チェック機構が働かないので、症状が乏しい例の見逃しが少なからずあることが懸念される。今回、妊娠 29 週の梅毒抗体検査が陰性で、生後 3 カ月時に全身浮腫、嘔吐、肝脾腫、貧血、肝機能障害で発症し、抗菌薬投与開始時に一致して急激に進行する ARDS、意識障害、アシドーシスをきたした先天梅毒の一例を経験した。治療に対する反応は良好であったが、治療終了後に梅毒関連と考えられる肝機能障害が出現した。小児科医はこれまで以上に性感染症に対する関心を深めるべきであると考へ報告する。

はじめに

近年、性行為感染症の増加が問題になっており、梅毒についても例外ではない。わが国では 1942 年以來、妊婦健診で梅毒血清検査が施行されているが、検査後の感染についてはチェック機構が働かないので、分娩時にも検査することが推奨される¹⁻³⁾。さらに、先天梅毒では生下時に無症状の例が少なくない⁴⁾ので、症状が乏しい例の見逃しが少なからずあることが懸念される。今回、妊娠中のスクリーニング検査では梅毒検査が陰性であったにもかかわらず、生後 3 カ月時に全身浮腫、肝脾腫、貧血、血小板減少、アシドーシスをきた

し、診断に苦慮した先天梅毒例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：生後 3 カ月、女児。

主訴：嘔吐、腹部膨満。

家族歴：母 IgA 腎症。母の TPHA 検査は陰性（妊娠 29 週）。

現病歴：在胎 38 週 2 日、出生体重 2,726 g、Apgar score 8 点（1 分）/9 点（5 分）。頭位自然分娩で出生した。生後 2 カ月時に頭部、体幹の紅色環状皮疹を認め皮膚科受診したが経過観察となった。生後 3 カ月時の 2008 年 5 月 13 日から 4~5

* An infant with congenital syphilis whose mother had been seronegative for Treponema at mid-gestation

Key words：先天梅毒、妊婦健診、播種性血管内凝固、肝障害、Jarisch-Herxheimer 反応

1) 高知大学医学部附属病院小児科 Wataru Tamaki, Akihiko Maeda, Kazuki Kihara, Hisashi Takasugi, Sumitaka Dono, Tetsuga Sato, Mikiya Fujieda, Hiroshi Wakiguchi

〔〒 783-8505 南国市岡豊町小蓮〕

2) 独立行政法人国立病院機構高知病院 Tsuyoshi Yamato, Hideo Ogura

表 1 入院時検査所見

WBC	40,300/mm ³	CRP	9.2 mg/dl	細菌培養検査	
Band	8%	TP	5.5 g/dl	気管内吸引物	細菌の発育なし
Poly	45%	Alb	3.5 g/dl	血液	細菌の発育なし
Ly	37%	Glu	61 mg/dl	髄液	細菌の発育なし
Mo	10%	T-Chol	70 mg/dl		
Eo	0%	AST	368 U/l	インフルエンザ抗原	陰性
RBC	208 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	148 U/l	EBV	
Hb	5.9 g/dl	LDH	1,102 U/l	VCA-IgG	判定保留
Ht	19.0%	γ-GTP	119 U/l	VCA-IgM	<10
Plt	12.7 × 10 ⁴ /mm ³	ChE	39 U/l	EA-IgG	<10
PT	43.3%	T-BIL	2.4 mg/dl	EBNA	判定保留
APTT	48.1%	D-BIL	1.7 mg/dl	末梢血 EBVPCR	陰性
FDP	86.9 μg/dl	CK	1,415 U/l	CMV-IgG	×10
FIB	170 mg/dl	BUN	19 mg/dl	CMV-IgM	陰性
FDP-DD	30.61 μg/dl	Crn	0.55 mg/dl	HBs Ag	陰性
ハプトグロビン	<7 mg/dl	UA	12.3 mg/dl	HCV Ab	陰性
直接クームス	陰性	フェリチン	316.5 ng/ml	HIV Ab	陰性
Na	128 mmol/l	pH	7.003	HTLV1 Ab	陰性
K	6.5 mmol/l	pCO ₂	52.1 mmHg		
Cl	101 mmol/l	pO ₂	47.9 mmHg	髄液	
		HCO ₃	10.9 mmol/l	細胞数	1/3 mm ³
		B. E.	-17.1 mmol/l	TP	27 mg/dl
				Glu	50 mg/dl

回/日の嘔吐が出現し、腹部膨満、尿量減少もみられるようになり、同 16 日、腹部膨満、肝腫大を指摘され紹介医に入院した。貧血、血小板減少、アシドーシス、非ケトン性低血糖 (40 mg/dl) を認め、低アルブミン血症に対してアルブミンを投与された。夜間から発熱、多呼吸、喘鳴が出現し、入院 2 日目には、貧血、血小板減少は増悪し輸液を施行、セフメタゾール 100 mg/kg/日を開始された。入院 3 日目に呼吸状態が悪化したので、当科へ紹介入院した。

入院時身体所見：身長 61.0 cm (+0.3 SD)、体重 7,500 g (+2.2 SD)、体温 36.9°C、脈拍 130/分、血圧 140/80 mmHg、呼吸数は不規則で浅く 44 回/分、SpO₂ 80% (マスク&バッグ)。意識レベルは低下し、痛みに反応する程度であった。全身性に浮腫とチアノーゼが認められた。皮疹はなかった。心音は整で雑音は聴取されなかった。高度の陥没呼吸、喘鳴が認められ、全肺野で水泡音を聴取し、呼吸音は減弱していた。腹部は高度に膨満し、比較的硬い肝を 7cm、脾を 1cm 触知した。鼻汁、鼻閉はなかった。直ちに気管内挿管し、人工呼吸

管理を行ったが、挿管時に大量の血性分泌液が吸引された。

検査所見 (表 1)：著明な白血球増加、高度の貧血、血小板減少を認め、PT・APTT 延長、FDP 上昇がみられ播種性血管内凝固 (DIC) の状態であった。ハプトグロビンは低下していたが、直接クームス試験は陰性であった。CRP は上昇し、肝逸脱酵素、ビリルビン、CK、クレアチニンが上昇し、多臓器不全の状態であった。また、蛋白、総コレステロール、コリンエステラーゼなどは低下し、低栄養状態が示唆された。フェリチンは軽度の上昇で、紹介医で施行された骨髓検査では貪食細胞などの異常細胞は観察されなかった。低 Na 血症と高 K 血症を認めた。動脈血ガス所見は、低酸素血症と高度の混合性アシドーシスを認めた。尿蛋白が 300 mg/dl みられたが、血尿はなく、アセトンも陰性であった。

胸部 X 線では両肺野の著しい透過性低下が認められた (図 1)。

入院経過：胸部 X 線、動脈血ガス所見から ARDS と診断し、ステロイドパルス療法 (メチル

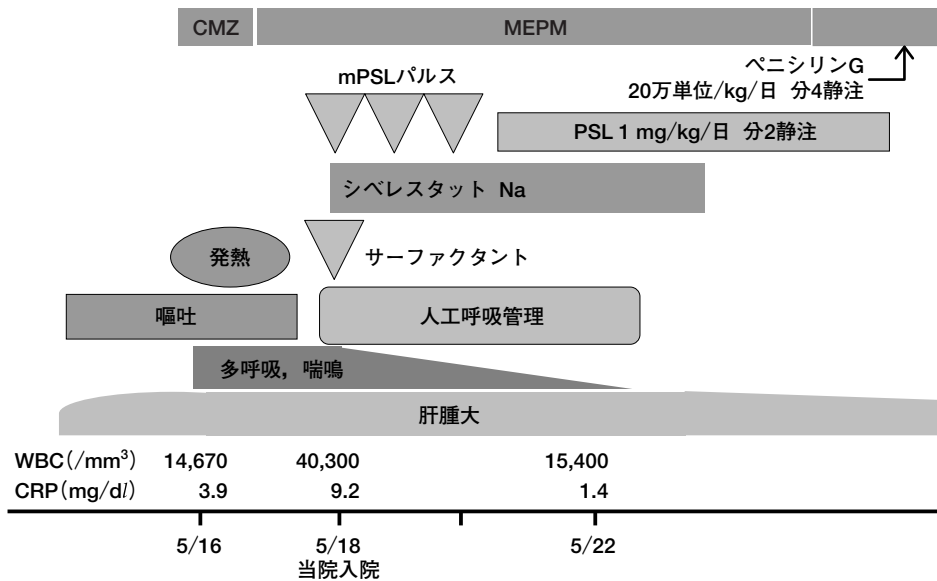
プレドニゾロン mPSL 30 mg/kg/日を3日間)に続き後療法として PSL 1 mg/kg/日分2 静注, サーフアクタント, シベレスタット Na を投与した. 細菌感染症を考慮し, メロペネム (MEPM) 40 mg/kg/日静注を併用した. また, 高度の貧血に対して濃厚赤血球輸血, アシドーシスをきたす先天性代謝異常も否定できなかったためビタミン製剤, カルニチン製剤などを投与した. 治療に対する反応は比較的速やかで, 入院5日目に人工呼吸から離脱可能となり, 炎症反応, 逸脱酵素値も改善した (図2).

感染症に対する検索を行った. 気管内分泌物, 血液, 尿培養検査で有意な細菌は検出されなかった. インフルエンザウイルス抗原検査は陰性で, EB ウイルス抗体は非特異反応のため判定保留もしくは陰性, 末梢血 EB ウイルス DNA は PCR で陰性であった. サイトメガロウイルスは, 抗体, アンチゲネミアともに陰性, パルボウイルス PCR も陰性であった. 輸血前検査で *Treponema pallidum* (TP) 抗体 (EIA 法) が陽性で先天梅毒が疑われた. そこで, 血清学的梅毒検査 Fluorescent trepo-

nemal antibody-absorption (FTA-ABS) 法 IgM, *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA), Rapid plasma reagin test (RPR) を測定したところ, いずれも明らかに陽性であった (表2). 母は妊娠29週の時点では RPR, TPHA はともに陰性であったことから, 患児は母親が妊娠後期に感染し



図1 入院時胸部X線



入院後急性期に重篤な症状が出現し, 呼吸管理, 抗菌薬投与, ステロイド・シベレスタットナトリウム・サーファクタント投与など ARDS に対する治療を行った.

CMZ: セフメタゾール, MEPM: メロペネム, mPSL: メチルプレドニゾロン

表 2 梅毒の検査

患児：先天性梅毒	
FTA-ABS 法 IgM：陽性	
RPR	480 R. U.
TPHA	175.9 T. U.
父：潜伏梅毒（無症状）	
RPR	320 R. U.
TPHA	2,820 T. U.
母：2 期梅毒（口腔内潰瘍あり）	
RPR	115 R. U.
TPHA	5,685 T. U.
RPR：cut off index ≤ 0.9	
TPHA：cut off index ≤ 10.0	

たことによる先天梅毒と診断した。両親についても同意を得て検査したところ、RPR、TPHA の高値を示した（表 2）。

先天梅毒と診断後、骨の X 線、髄液検査を施行したが、異常を認めなかった。5 月 27 日、MEPM からペニシリン G (PCG) 20 万単位/kg/日分 4 静注へ変更し、10 日間点滴静注した。RPR は緩やかに改善し、7 週間後には 65 R. U. まで低下し、肝腫大も軽快した。6 月 1 日の肝機能はほぼ正常であったが、6 月 8 日（PCG の治療終了後ほぼ 1 週間）、ALT が 200 U/l に上昇し、同 15 日には ALT 700 U/l まで上昇した。HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体は繰り返し陰性であったので、トレポネーマ破壊に伴う肝機能障害と考え、無治療で経過観察したところ、7 月 6 日には ALT 200 U/l まで低下し、7 月 13 日、約 2 カ月間の経過で軽快退院した。肝障害は退院 2 カ月後に正常化、RPR は 7 カ月後に陰性化した。

現在、1 歳 3 カ月であるが、精神運動発達および神経学的所見に異常は認めていない。RPR を 4 カ月ごとにフォローし、再燃の有無について監視している。

II. 考 察

先天梅毒の早期症状⁴⁾は多彩で、生下時ないし生後 4~8 週以内に肝脾腫、鼻汁、リンパ節腫脹、粘膜皮膚症状、軟骨骨炎、仮性麻痺、浮腫、発疹、溶血性貧血、血小板減少など複数の臓器が侵され、死に至る場合もある。しかし、早期に PCG によ

る適切な治療が行われれば、完治できる疾患である。妊婦健診で梅毒血清検査が実施されるようになり、妊婦の治療を適切に行うことで、先天梅毒は予防可能となった。しかし、近年の梅毒患者の増加に伴い、検査後に梅毒に感染する例があり^{5~12)}、無視できない問題である。先天梅毒で妊婦の梅毒血清検査陰性例は、欧米では先天梅毒の 14~30%を占めるとする報告⁴⁾があるが、我が国の報告例は検索できた範囲では 9 例にすぎず、1990 年代に集中し、症状出現時期は出生時~生後 3 カ月であった。それらのなかには嘔吐、腹部膨満、肝腫大、血液障害、アシドーシスなど多彩な症状がみられる一方、低出生体重児、発疹などにとどまる例もみられた。自験例は、妊娠 29 週の梅毒抗体検査が陰性であった母体から出生し、生後 2 カ月時に発疹、生後 3 カ月で肝脾腫、肝機能障害、貧血、血小板減少、DIC がみられた。当然、先天梅毒を考慮すべき例であったが、妊婦健診時の結果が陰性であったこと、発熱、炎症反応、ARDS、意識障害、軽度ではあるが非ケトン性の低血糖、高度のアシドーシス、低栄養によると考えられる全身浮腫を合併しており、代謝性疾患に合併した急性脳症あるいは重症感染症を第一に疑った。

代謝性疾患の鑑別については、タンデムマス、尿有機酸分析を行い、初回のタンデムマス検査の結果でアシルカルニチンの低値を指摘され、脂肪酸代謝異常が疑われた。非ケトン性低血糖で、CPT-1/2 欠損症としては臨床症状があまりにも多彩であったが、確認のためにタンデムマスを複数回再検査することに加え、遺伝子検査を行った。結局、アシルカルニチン濃度は自然に正常化し、遺伝子分析にも異常はなかった。自験例で ARDS による急性呼吸不全、肺出血、高度のアシドーシス、意識障害に陥った機序は検討できていないが、新里ら¹⁰⁾は先天梅毒に高度の呼吸不全、アシドーシスを合併した例を報告している。すなわち、CMZ 投与後に発熱と呼吸不全が急速に進行したことから、トレポネーマ菌体成分に対する免疫反応とされている Jarisch-Herxheimer 反応が生じ、すでに存在していた梅毒性肺炎に加え血小板減少が増悪して ARDS、肺出血を合併した結果、高度の呼吸不全、アシドーシスに進展したのではないかと考えられ

た。自験例で比較的速やかに呼吸障害が改善し、血小板減少、貧血も改善した理由として、ステロイド、シベレスタット、サーファクタントの併用が奏効したこと、細菌学的な根拠は乏しいが CMZ が抗菌効果を発揮したことが推測された。

先天梅毒の確定診断は臨床症状、複数の梅毒血清検査とその抗体価の推移で診断されてきたが、IgM 抗体が陽性であればほぼ確実である。自験例では、FTA-ABS 試験 (IgG, IgM)、TPHA 試験、RPR 試験を追加検査し、いずれも陽性であった。両親の梅毒血清検査は父母ともに TPHA 試験、RPR 試験が陽性であった (表 2)。梅毒血清検査のうち、FTA-ABS テストは特異性が高く、早期に出現して生涯持続し、偽陽性はほとんどないが、定性的で測定法が煩雑かつ技術を要するので、治療経過の追跡には適していない。TPHA 試験は特異性が高く、非トレポネーマ試験陽性例に限れば偽陽性は皆無に近いが長期間持続する。カルジオリピンなどの非トレポネーマ抗原を用いた RPR 試験は定量的で、病勢を反映して治療が奏効すると抗体価が低下するので、治療効果判定に有用であるが、偽陽性と偽陰性 (特に著明高値の際に偽陰性となる現象は地帯現象と呼ばれ、自験例でも問題となった) が多いため注意を要する。なお患児には 4 歳の姉、1 歳の兄がいるが、それぞれの母子手帳で TPHA 検査は陰性であったことを確認したため、姉兄の梅毒検査は施行しなかった。

Treponema pallidum は *in vitro* での培養法が確立していないので抗菌薬感受性検査も困難で、梅毒に有効な治療は臨床効果に関する経験に基づいて決定されている。患児に診断前に使用した CMZ や MEPM は先天梅毒に対する治療として確立していない。自験例では先天梅毒の診断後は抗菌薬を PCG に変更し、RPR 試験は速やかに低下したが、FTA-ABS 試験 (IgG) と TPHA 試験はさらに上昇した。また、治療終了後に炎症反応、肝逸脱酵素の再上昇をきたした。肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、血清銅などの検索や胆汁うっ滞の有無、エコー検査などを行ったが、梅毒以外には肝障害の原因を示唆するものはなかった。先天梅毒の乳児では肝内にトレポネーマが大量に存在するが、通常肝障害はみられない¹³⁾。毒性肝炎は、PCG

治療開始後に発症することが多く^{14,15)}、その時点では組織にトレポネーマ菌体は存在せず、治療で溶菌した菌体成分による中毒反応や自己免疫反応など、Jarisch-Herxheimer 反応に類似した機序によると推測され、自然に軽快する。自験例の肝障害も自然に改善した。

両親はアモキシリン内服で治療され、経過良好である。父は妊娠中、婚外交渉があり、感染経路と推測されたが、梅毒に関する知識は全くなかった。他の報告でも感染源はセックスパートナーである男性の例が多く、性行為感染症 STD 予防に対する男性への教育が重要である。

ま と め

妊娠 29 週の母体血清梅毒反応が陰性であった先天梅毒の一例を報告した。出生時無症状であったが、生後 2 カ月以降に、皮疹、貧血・浮腫・肝腫大で発症し、多臓器不全に陥り、診断に苦慮した。妊娠中の梅毒検査が陰性でも、多彩な症状を呈する疾患の一つに梅毒例が存在する可能性がある。米国ではすべての妊婦は妊娠初期に加えて出産時にも梅毒の血清反応をチェックすべき¹⁶⁾と推奨されている。乳児であっても梅毒血清検査、HIV 検査は適宜必要であり、小児科医の STD に対する再認識が求められる。

謝辞：CPT I, CPT II, UCP1, UCP2, UCP3, ATP5B の遺伝子解析を実施していただいた徳島大学疾患酵素学センター応用酵素・疾患代謝研究部門、木戸博先生、脂肪酸・有機酸代謝異常症の解析を実施していただいた島根大学医学部小児科 (代謝異常検査室) の長谷川有紀先生、小林弘典先生、虫本雄一先生、山口清次先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 老川忠雄：〔STD (性行為感染症) と小児〕梅毒トレポネーマ感染症と小児。小児内科 21：1485-1490, 1989
- 2) Monif GR, et al：The problem of maternal syphilis after serologic surveillance during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 117 (2)：268-270, 1973
- 3) Bellingham FR：Syphilis in pregnancy：transplacental infection. Med J Aust 2 (13)：647-648, 1973

- 4) Mascola L, et al : Congenital syphilis revisited. Am J Dis Child 139 (6) : 575-580, 1985
- 5) 梶 裕篤, 他 : 最近経験した先天梅毒の2例. 小児科臨床 39 : 2491-2498, 1986
- 6) 越田理恵, 他 : 肝内胆管減少症および間質性肺炎を伴い特異な経過をとって死亡した先天梅毒の1例. 小児科臨床 41 : 415-419, 1988
- 7) 三輪由香, 他 : 先天性梅毒の1例. 岐阜県立岐阜病院年報 11 : 141-144, 1990
- 8) 黒木春郎, 他 : 非ウイルス感染症 妊娠中の定期検診で発見し得なかった先天梅毒の1例. 小児科臨床 45 : 571-575, 1992
- 9) 秋吉健介, 他 : 【細菌感染症】先天梅毒の1例. 小児科臨床 57 : 2141-2145, 2004
- 10) 新里勇二, 他 : 乳児先天梅毒の2例. 小児科 32 : 321-326, 1991
- 11) 加藤文代, 他 : 急性リンパ性白血病様症状を呈し診断が困難であった先天梅毒の1乳児例. 小児科臨床 40 : 1639-1642, 1987
- 12) 山田雅明, 他 : 妊娠初期の血清梅毒反応陰性の母親から出生した先天梅毒児. 産と婦 58 : 2250-2254, 1991
- 13) Wright DJ, et al : Letter : Liver involvement in congenital syphilis. Br J Vener Dis 50 (3) : 241, 1974
- 14) Oppenheimer EH, et al : Congenital syphilis in the newborn infant : clinical and pathological observations in recent cases. Johns Hopkins Med J 129 (2) : 63-82, 1971
- 15) Macila L, et al : Manifestation of congenital syphilitic hepatitis ; Implications for pathogenesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 3 : 551-555, 1984
- 16) 岡部信彦監修 : R-Book 2006 日本版—小児感染症の手引き— (米国小児科学会編). 日本小児医事出版社, 東京, 2007

(受付 : 2009年6月4日, 受理 : 2009年7月15日)

* * *

機関誌「小児感染免疫」第21巻査読者一覧

第21巻は下記の先生方に査読をお願いいたしました。
ご協力に心よりお礼申し上げます。

編集委員長 牛島廣治

秋田博伸	石和田稔彦	岩田 力	牛島廣治	大石 勉	岡田賢司
奥田真珠美	小田 慈	大日方薫	狩野博嗣	河島尚志	近藤信哉
佐藤吉壮	城 宏輔	菅谷憲夫	武内 一	田島 剛	豊永義清
中野貴司	西 順一郎	沼崎 啓	春田恒和	前田明彦	松原知代
三田村敬子	室野晃一	森 雅亮	山本威久	脇口 宏	

(敬称略, あいうえお順)