

妊娠初期に梅毒血清反応検査陰性であった 母体より出生した先天梅毒の一例

高清水奈央¹⁾, 安達 裕行¹⁾, 伊藤 誠人¹⁾, 高橋 勉¹⁾, 太田 翔三²⁾,
新井 浩和²⁾, 下田 勇樹³⁾, 三浦 広志³⁾, 佐藤 朗³⁾

¹⁾秋田大学大学院医学研究科 小児科

²⁾秋田赤十字病院 新生児科

³⁾秋田大学大学院医学研究科 産婦人科

(received 4 April 2017, accepted 8 May 2017)

A case of congenital syphilis despite a negative maternal serologic test for syphilis

Nao Takashimizu¹⁾, Hiroyuki Adachi¹⁾, Masato Ito¹⁾, Tsutomu Takahashi¹⁾, Shozo Ota²⁾,
Hirokazu Arai²⁾, Yuki Shimoda³⁾, Hiroshi Miura³⁾ and Akira Sato³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neonatology, Akita Red Cross Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract

Despite a negative result for syphilis in a maternal serological test in the first trimester, we experienced a case of congenital syphilis. The mother was a 23-year-old primipara who had been undergoing regular prenatal care since early pregnancy; a serological syphilis test at 10 weeks of gestation was negative. She was admitted to our hospital with preterm labor, fever, liver dysfunction, and skin rash at 29 weeks of gestation. Her fetus had ascites and hepatomegaly, although the cause was unclear. The mother delivered a male infant by emergency C-section at 32 weeks of gestation due to concerns over fetal status. The neonate had severe persistent pulmonary hypertension. He also had epidermolysis, hepatomegaly, and thrombocytopenia. CRP value and serum IgM level were abnormally elevated. Considering the clinical findings, and the mother's previous medical history, we checked the serological syphilis tests for both infant and mother. As both tests were positive, we made a diagnosis of congenital syphilis and commenced treatment with penicillin. Treatment was effective and the patient was discharged from the neonatal intensive care unit at 75 days of age; developmental follow-up is ongoing. Our case shows that even if a syphilis test is negative during the first trimester, it is important to consider congenital syphilis in infants with suspicious clinical findings.

Key word : congenital syphilis

概 要

近年、梅毒罹患患者数は急激に増加している。若年女性の梅毒罹患に伴い今後先天梅毒の増加が予想され、周産期に携わるものは常に念頭におかなければならない感染症である。母体の妊娠初期に梅毒血清反応陰性であったにも関わらず児に先天梅毒を発症した1例を

Corresponding author : Hirokazu Arai
Department of Neonatology, Akita Red Cross Hospital,
222-1 Kamikitade Saruta, Akita 010-1495, Japan
TEL : 81-18-829-5000
FAX : 81-18-829-5215
E-mail : arahiro@med.akita-u.ac.jp

報告する。母親は23歳、初産。妊娠初期より定期の妊婦健診を受けており、妊娠10週の梅毒血清反応は陰性であった。妊娠29週に切迫早産の診断で当院に搬送され、発熱、肝機能異常、原因不明の皮疹を認めた。胎児は胎児腹水および肝腫大を指摘されたが原因は不明であった。在胎32週2日に胎児機能不全となり緊急帝王切開で出生したが、児は新生児遷延性肺高血圧があり重篤な状態であった。出生時より全身皮膚剥離、著明な肝腫大、血小板減少、CRP上昇、高IgM血症なども認め、母親に性感染症の既往があったことから先天梅毒を疑い、梅毒血清反応を調べたところ母児ともに陽性であり先天梅毒として治療を開始した。ペニシリンでの治療が奏功し、日齢75に退院し、現在外来で経過観察中である。ハイリスク妊婦や子宮内感染を疑う児に対しては、妊娠初期にスクリーニングが陰性であっても梅毒を念頭に置くことが必要である。

緒 言

本邦において、梅毒患者数は近年増加傾向であり、2016年1月4日から11月27日の罹患数は4,077例で、前年同時期の2,328例の1.8倍と急増している¹⁾。そのうち女性は20-24歳が最も割合の高い罹患年齢群である¹⁾。若年女性の梅毒罹患の増加に伴い先天梅毒の増加が予想され、周産期に携わるものは常に念頭におかなければならない感染症である。我々は、妊娠初期の梅毒血清反応は陰性であったが、出生後の児の重篤な症状から先天梅毒と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：日齢0 男児

妊娠分娩経過：母親は23歳、0経妊0経産。18歳時にクラミジア頸管炎の既往があった。妊娠初期より近医産婦人科で定期的に妊婦健診を受けており、妊娠10週の梅毒血清反応はTPHA (Treponema pallidum hemagglutination), RPR (rapid plasma resion) とともに陰性であった。妊娠29週時に外出先で腹痛、性器出血を認めたため最寄りの総合病院を受診し、切迫早産にて同日同院産婦人科に入院した。入院後塩酸リトドリンを開始し子宮収縮は抑制範囲内となった。しかし入院時の採血でCRP値は5.64 mg/dlと上昇を認め、超音波検査で胎児に腹水及び肝脾腫を指摘されたため、精査加療目的に当院産科へ母体搬送となった。搬送後も母体のCRP値は改善せず、さらに肝機能の悪化や全身性の皮疹も出現した。明らかな細菌感染の兆候はなく抗生剤は使用しなかった。鑑別診断のため消化器内科及び皮膚科を受診し薬剤性の肝障害及び薬疹が疑われたため、在胎30週5日に子宮収縮抑制剤を塩酸リトドリンから硫酸マグネシウムに変更した。薬剤変更後、肝機能は改善したが皮疹の改善は得られなかった。また、胎児の腹水は消失するも肝脾腫は改善しなかった。母親のトキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス抗体の有無を検索したがいずれも陰性であった。妊娠32週2日に胎児機能不全のため緊急帝王切開となった。

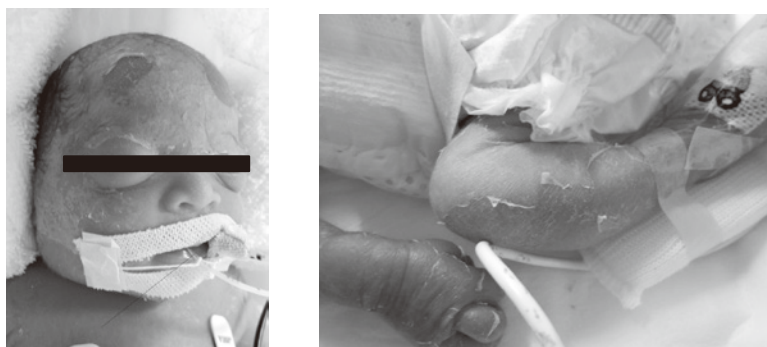


図1. 入院時全身像。全身の著明な浮腫、皮膚剥離を認める（両親に写真掲載を含む症例報告について説明し、同意を得て掲載）。

出生時所見・経過

出生時身体所見：

出生体重 1,849 g, Apgar score は 1 分値 4 点, 5 分値 6 点であった。

自発呼吸は不規則で安定せず, 気管内挿管を行った。全身皮膚紅潮, 著明な浮腫及び全身の皮膚剥離を認めた(図 1)。心音は整, 雑音は聴取しなかった。腹部は膨満し, 緊満感があり, 肝臓を右季肋下に 5 cm 触知した。脾臓は触知しなかった。左右の腋窩に約 10 mm 大のリンパ節を 1 個ずつ触知した。大泉門膨隆は認めなかった。

入院時検査所見：

採血では混合性アシドーシスを認めた。白血球増多, 貧血と血小板減少, CRP 上昇, 軽度の肝機能異常を認めた。IgM は 465 mg/dl と高値であった(表)。超音波検査で先天性心疾患や頭蓋内病変は認めなかった。胸部レントゲン写真にて網状顆粒状陰影を認めた(図 2)。

経過：

当科 NICU に入室し, 同期式間欠的強制換気(synchronized intermittent mandatory ventilation: SIMV) 吸入酸素濃度 1.0, 最大吸気圧 22 cmH₂O, 呼吸終末持続陽圧 6 cmH₂O, 呼吸回数 60 回/分, 吸気時間 0.50 秒で人工呼吸管理を開始した。レントゲン写真などより新生児呼吸窮迫症候群を疑い, 人工肺サーファクタントを気管内投与したが呼吸状態の改善は認めなかつ

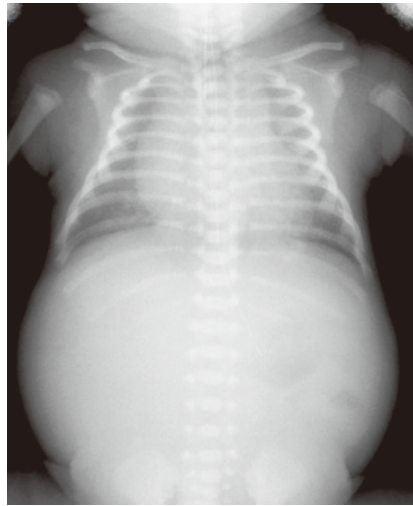


図 2. 入院時胸腹部単純エックス線写真, 網状顆粒状陰影を認める。

た。入院時の検査所見から重症感染症の可能性を考え, アンピシリン, アミカシンの投与を開始した。血圧が上昇せず, 循環不全に対してカテコラミンを開始するも改善せず, 徐々に新生児遷延性肺高血圧症となった。生後 6 時間で SIMV から高頻度振動換気(High frequency oscillatory ventilation: HFOV) 吸入酸素濃度 0.60, 平均気道内圧 15 cmH₂O, Stroke Volume 35 ml に変更, さらに一酸化窒素(nitric oxide: NO) 吸入療法を開始した。母親に性感染症の既往があることから, 鑑別診断として日齢 1 に児に梅毒の検査を行ったところ, TPHA 定量 392 倍, RPR 定量 175 倍といずれも

表. 入院時検査所見 () 内は新生児正常値²⁾

血算	生化学	梅毒血清反応
WBC 37×10 ³ /μl (19.6±5.6)	AST 32 IU/l (11-59)	IgG 411 mg/dl (186-728)
RBC 342×10 ⁴ /μl (535±58)	ALT 4 IU/l (4-21)	IgA 9 mg/dl (0.04-1.0)
Hb 10.7 g/dl (19.0±2.1)	LDH 406 IU/l (364-1120)	IgM 465 mg/dl (2.1-39.4)
HCT 34.8% (57.9±4.4)	γGTP 307 IU/l (4-21)	pH 6.99
PLT 13.8×10 ⁴ /μl (24.7±6.8)	TP 4.7 g/dl (5.49±0.42)	pO ₂ 30 mmHg
	Alb 2.0 g/dl (3.85±0.30)	pCO ₂ 88 mmHg
	BUN 4.2 mg/dl (9.3±5.2)	Glu 41 mg/dl
	Cre 0.66 mg/dl (0.3-0.9)	Lac 9.2 mmol/l
	CRP 1.92 mg/dl	BE -10.2 mmol/l
	Na 132 mEq/l (135-145)	HCO ₃ 21.2 mmol/l
	K 4.4 mEq/l (3.9-5.9)	母親の梅毒血清反応
	Cl 97 mEq/l (97-110)	RPR 定性 陽性
	Mg 5.5 mg/dl (1.8-2.2)	RPR 定量 120 倍
		TPHA 定性 陽性
		TPHA 定量 265 倍

高値であった。更に、母親も梅毒血清反応の再検査をおこない、TPHA 定量 265 倍、RPR 定量 120 倍と上昇を認めた。母親の HIV 検査は陰性であった。胎盤は高度の絨毛膜羊膜炎があったが臍帯炎はなかった。胎盤で *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) 検出試験は施行できなかった。改めて母親に病歴聴取したところ、妊娠 16-17 週頃に兄の父親が梅毒血清反応陽性となり治療を受けていたことが判明した。父親の感染経路は不明であった。臨床症状と合わせて先天梅毒と診断し、抗生剤をベンジルペニシリンに変更したところ、全身状態は改善傾向となり日齢 4 に NO 吸入療法を離脱、日齢 10 に抜管した。ベンジルペニシリンは日齢 1 より 5 万単位/kg/回を 12 時間毎、日齢 7 以降は 5 万単位/kg/回を 8 時間毎に静脈内投与し計 10 日間行った。血清 CRP 値は日齢 2 の 8.71 mg/dl をピークに改善した。診断時全身状態不良であったため施行できなかった髄液検査を日齢 11 に施行したところ、RPR は陽性で髄液細胞数 175 個/3 μ L、蛋白 280 mg/dl と増加しており神経梅毒が考えられた。しかし、全身状態は改善傾向であり抗生剤の追加投与はせず経過観察とした。兄は浮腫が軽快した後、老人性顔貌が明らかになった。脈絡網膜炎や骨軟骨炎は認めなかった。入院時の白血球増多、貧血、血小板減少及び CRP 値は改善した。日齢 16 頃より肝機能異常、白色便を認め、日齢 34 より脂溶性ビタミン及び利胆剤投与を開始した。日齢 50 頃をピークに胆汁うっ滞は改善傾向となった。RPR は定期的に測定を続け、日齢 30 に 5 倍まで低下し日齢 59 で陰性を確認した。日齢 73 に施行した髄液検査も RPR 陰性であった。体重増加及び肝機能の改善を待って日齢 75 に退院した。現在外来で発達フォローアップ中であるが、生後 8 カ月（修正 6~7 カ月）時点で体格はまだキャッチアップしていないものの、寝返り可能、お座りも安定してきており、発達は順調である。

考 察

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) によると、1. 兄に特徴的な身体所見が認められる場合や、2. 兄の非トレポネーマ抗体価が母親の 4 倍以上、3. 暗視野法あるいは PCR で病変部位検体が *T. pallidum* 陽性、の場合は先天梅毒の診断が確定もしくは可能性がきわめて高く、ペニシリンでの治療が勧められている³⁾。本症例

では非トレポネーマ試験の RPR 定量は母親の 4 倍以下であったが、身体症状と合わせて先天梅毒と診断した。兄は神経梅毒も合併しており、重症の早期先天梅毒であったと考えられる。先天梅毒の感染例では、出生時または生後 4-8 週間以内に様々な臨床症状がみられる。その症状は、老人性顔貌、皮膚症状（全身性皮膚浸軟、梅毒性天疱瘡など）や肝脾腫、脈絡網膜炎、骨軟骨炎、貧血、血小板減少など多彩で全身性である⁴⁾。本症例では出生時から著明な肝腫大、リンパ節腫大、貧血、血小板減少及び全身性の浮腫、皮膚剥離や老人性顔貌を認めた。また、敗血症性ショックの状態を呈し相対的な肺高血圧となったため、新生児遷延性肺高血圧症が引き起こされたものと考えられた。なお、鼻汁や病巣部、胎盤組織からの病原体の直接証明は難しい。その理由は、*T. pallidum* が培養不可能であること、暗視野法や蛍光抗体直説法等などは特殊な手技を要するため施行可能な施設が限られること、証明するためには十分な菌体量が必要となること、などが挙げられる⁵⁾。本症例では、先天梅毒を疑った時点ですでに胎盤がホルマリン固定されていたことなど検体採取の条件が整わなかったため、胎盤からの直接証明はできなかった。しかし、治療を開始する前に兄の鼻汁からの検査は行うことができたと考えられ、反省すべき点である。

現在の日本産科婦人科学会による産科ガイドラインでは、妊娠初期に 1 回、梅毒のスクリーニング目的で全妊婦を対象にトレポネーマ試験と非トレポネーマ試験の両方を検査することを推奨している⁶⁾。非トレポネーマ試験は感染後 2-4 週で陽転し、トレポネーマ試験は菌体抗原に対する特異的な抗体検査で非トレポネーマ試験よりさらに 2-3 週遅れて陽転する⁷⁾。したがって妊娠初期以降の梅毒の感染は本症例のように検査をすり抜けてしまう可能性があり、本邦においても同様の報告が散見される^{8,9)}。本症例の胎内感染時期であるが、在胎 16-17 週頃に父親の梅毒罹患が判明していることと、問診より母親の妊娠中、父親の診断確定前に複数回の性交渉があったことから、RPR が陽転する時期を考えると、妊娠 6-8 週以降から父親の確定診断がつき治療開始された 16-17 週頃までと考えられる。母親の梅毒検査は妊娠 10 週に 1 回したのみで、当院及び紹介元の病院においていずれの入院時も検査していなかった。出生前の詳細な問診や、梅毒血清反応を複数回することで梅毒の早期発見につながった可能性がある。妊娠初期の梅毒血清反応検査は陰性で

あったが、児の腹水や肝脾腫の精査として子宮内感染を疑った際に梅毒血清反応検査を再検することで出生前に梅毒の診断につながる機会があったかもしれない。

CDC では、梅毒の流行している地域や感染のリスクがある妊婦については初回に加え妊娠 28 週及び出生時にも梅毒の検査をすることを推奨している³⁾。最近の梅毒罹患者の増加を鑑みると、本邦でも複数回の検査が必要とされているのかもしれない。*T. pallidum* が胎盤を通過する妊娠 16-20 週以前に母体の梅毒を十分に治療すれば、胎児への感染は予防できると考えられている^{6,10)}。梅毒は治療可能な疾患であるが、治療のタイミングを逃すと後に重大な後遺症を起こす可能性があり早期発見に努めることが必要である。そのためにも、ハイリスク妊婦や子宮内感染を疑う児に対しては、妊娠初期にスクリーニングを行ってあったとしても梅毒を念頭に置き、丁寧な問診と再検査をおこなうことが必要である。

文 献

- 1) 国立感染症研究所 (2016) 注目すべき感染症 梅毒 2016 年第 1-47 週までの疫学的特徴. 感染症発生動向調査感染症週報 (IDWR) **18**, 8-9.
- 2) 新生児医療連絡会 (編) (2014) NICU マニュアル第 5 版. 金原出版株式会社, 東京, pp. 723-770.
- 3) Workowski, K.A. and Bolan, G.A. (2015) Syphilis. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recommendations and Reports*, **64**, 34-49.
- 4) 米国小児科学会 (編) (2016) 梅毒 (Syphilis). 最新感染症ガイド R-BOOK 2015. 日本小児医事出版社, 東京, pp. 755-768.
- 5) 国立感染症研究所 (2015) 変遷する梅毒の血清学的検査方法に関して. 病原微生物検出情報 **36**, 21-22.
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2304-related-articles/related-articles-420/5392-dj420.html> (2017 年 2 月 11 日アクセス))
- 6) 日本産婦人科学会 (2014) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 日本産婦人科学会事務局, 東京, pp. 331-335.
- 7) 山岸由佳, 三鴨廣繁 (2015) 梅毒. 母性衛生 **56**, 6-12.
- 8) 岩城 豊, 小舘英明, 齋藤 洋ら (2015) 妊娠初期の梅毒血清反応検査のみではスクリーニング出来ず, 先天梅毒と診断された一例. 北海道産婦人科学会誌 **59**, 62-65.
- 9) 岩瀧真一郎, 岡野里香, 藤原 信 (2016) 妊娠初期の梅毒スクリーニング検査で陰性だった早期先天梅毒の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 **52**, 1234-1237.
- 10) 周産期医学編集委員会 (編) (2016) 周産期医学必修知識第 8 版. 東京医学社, 東京, pp. 632-634.