

初期梅毒の経過中の発症が疑われ、点滴と経口抗菌薬により 治療し得た非 HIV 感染中枢神経ゴム腫の 1 例

¹⁾ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院総合内科,

²⁾ 国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター,

³⁾ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院消化器・肝臓内科, ⁴⁾ 同 感染症内科

津田 尚法¹⁾ 張替 忠直¹⁾ 増井 良則¹⁾

菊池 嘉²⁾ 溝上 雅史³⁾ 矢崎 博久¹⁾²⁾⁴⁾

(平成 28 年 10 月 11 日受付)

(平成 30 年 2 月 6 日受理)

Key words: syphilitic, gumma, suspected primary syphilis, amoxicillin

序 文

中枢神経ゴム腫は通常梅毒感染後 1 年以上の経過で発症する第 3 期梅毒である¹⁾。梅毒治療の進歩とともに稀になっているが²⁾現在でも報告はされており、近年では梅毒感染後 1 年未満での報告例が散見される²⁾³⁾。今回我々は 9 カ月前の感染による初期梅毒が疑われる非 HIV 感染者の 41 歳男性で、痙攣を契機に来院し、画像および血清・髄液検査により中枢神経ゴム腫と診断、治療した症例を経験したので、考察を含めて報告する。

症 例

患者：41 歳，日本人男性。

主訴：痙攣，不穏。

既往歴：高血圧，痛風，脂肪肝，逆流性食道炎。

内服薬：ロサルタン，ヒドロクロロチアジド，トピロキソスタット，ラベプラゾール。

生活歴：喫煙なし，機会飲酒。

アレルギー：花粉症。

家族歴：特になし（母親の梅毒感染は不明）。

渡航歴：3 カ月前 台湾旅行。

性交渉歴：10 代後半より数年に 1 回，風俗店で日本人女性との性交渉歴あり。最終性交渉は来院 9 カ月前。

現病歴：事務仕事中に約 5 分間の強直性痙攣を起こし不穏状態となり当院救急搬送。痙攣は初発で自然に治まったが精査加療目的に緊急入院とした。なお、来

院 5 カ月前に発熱・頸部リンパ節腫脹を認め、近医受診し抗菌薬（詳細不明）を内服し軽快したとのこと。

来院時現症：意識清明，体温 36.8℃，脈拍 110 回/分，血圧 165/90mmHg，呼吸数 18 回/分，SpO₂ 98% (O₂ 2L)。

身体所見：全身皮疹なし。舌尖端部咬傷あり。表在リンパ節触知せず。心肺異常なし。肝脾腫なし。項部硬直・神経学的異常所見なし。

検査所見：血算では白血球 8,600/μL，リンパ球 49%，生化学では ALT 49U/L，Glu 187mg/dL と軽度高値，動脈血ガスでは pH 7.331，pCO₂ 32mmHg，HCO₃ 16.6mmol/L，Lactate 9.53mmol/L と乳酸アシドーシスを認めた。感染症スクリーニングで TPLA (Treponema Pallidum Latex Agglutination) 定性陽性，RPR (Rapid Plasma Reagin) 定性陽性であり，TPLA 定量 281.8 T.U，RPR 定量 2.5 R.U（ともに自動化法）と上昇を認めた。HIV 抗原・抗体は陰性であった。

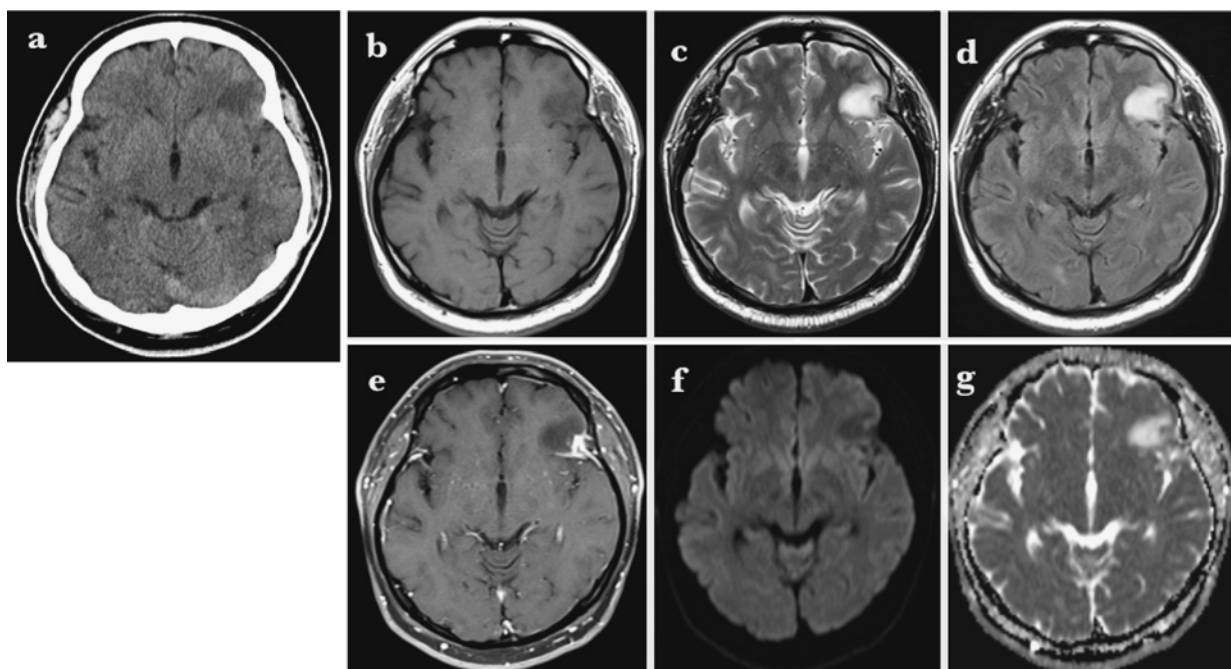
画像所見では，頭部 CT にて左前頭葉弁蓋部に低吸収域を認め，頭部 MRI では同部に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像で高信号，周囲に浮腫性変化，ガドリニウム造影にて髄膜主体の増強効果を認めた (Fig. 1)。画像所見より悪性リンパ腫などの腫瘍や結核，サルコイドーシスなどを考慮したが，頸部～骨盤造影 CT では脂肪肝のほか異常なし，血液検査では ACE 8.2U/L，可溶性 IL-2 受容体 456U/mL と基準値内，空腹時胃液の塗抹検査で Ziehl-Neelsen 染色陰性，蛍光陰性，結核菌 DNA-PCR も陰性であり，6 週間後の液体培地による抗酸菌培養でも陰性であった。

別刷請求先：(〒272-8516) 市川市国府台 1-7-1

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院総合内科 津田 尚法

Fig. 1 Brain CT and Brain MRI images on admission.

(a) Axial CT, (b) MRI T1-weighted, (c) T2-weighted, (d) FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), (e) T1-weighted post gadolinium, (f) DWI (diffusion weighted image), (g) ADC (apparent diffusion coefficient) images showing a mass-like lesion on the left frontal opeculum, with CT low density, T1 hypointensity, and T2 hyperintensity, and circumferential edema with gadolinium enhancement.



一方、髄液検査では髄液圧（初圧）125mmH₂Oと基準値内だったが、細胞数36/μL（単核球93%）、蛋白86mg/dLと上昇、糖59mg/dL、髄液細胞診ではclass IIであった。髄液中TPHA（*Treponema Pallidum* hemagglutination test）320倍（倍数希釈法）と高値であり、3以上で中枢神経系での梅毒への抗体産生を示唆するintrathecally produced *Treponema pallidum* antibody index (ITPA index) (= (髄液TPHA/IgG)/(血清TPHA/IgG))²⁴⁾は16.5と高値を示した。

入院後経過：目撃情報および舌咬傷、乳酸アシドーシス所見から強直間代性痙攣と診断したが、来院時には痙攣発作は治まっており、ホスフェニトインナトリウム750mgを静脈注射後、バルプロ酸ナトリウム600mg/日内服を開始し、その後痙攣の再発は認めなかった。

脳病変については当初腫瘍の鑑別のために脳生検を考慮したが、梅毒血清反応や画像所見から中枢神経ゴム腫を疑い、髄液検査施行後にペニシリンG 2,400万単位/日点滴にて治療を開始し、4日後にITPA index上昇を確認したため中枢神経ゴム腫による脳病変を伴う神経梅毒と診断した。治療開始日にJarisch-Herxheimer反応と考えられる一時的な頭痛・発熱を認めたがすぐに軽快した。入院14日後の髄液細胞数17個/μL、ITPA index 16と依然高値でありペニシリンG

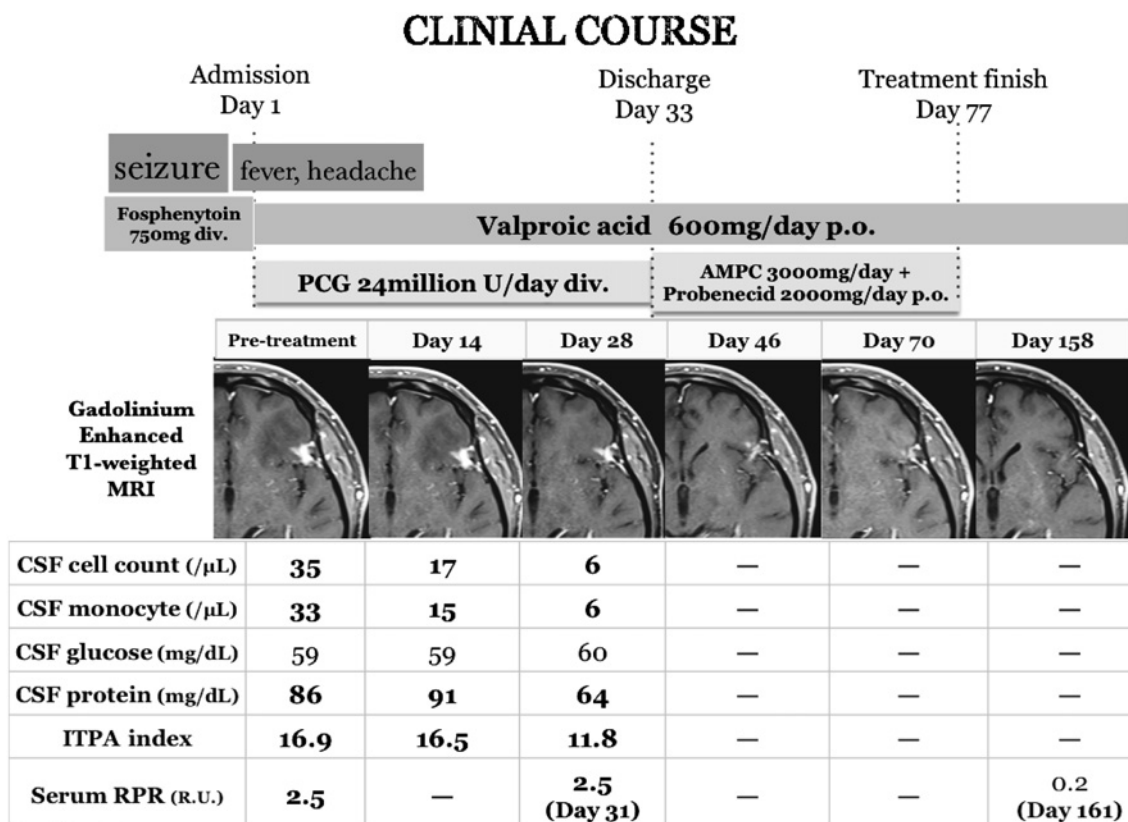
点滴を継続したが、同28日後に髄液細胞数6個/μL、ITPA index 11および頭部造影MRIにて陰影の改善を認めたため、アモキシシリン3,000mg+プロベネシド2,000mg/日内服に変更し、入院第34日に退院。以後、外来で第77病日まで内服治療を継続し、頭部MRIの改善および血清RPR定量の正常化を確認した (Fig. 2)。

考 察

中枢神経ゴム腫は *Treponema pallidum* に対する過剰な細胞性免疫により中枢神経内に壊死性肉芽腫性病変を生じる神経梅毒の一病態である¹⁾⁵⁾。感染後数週から数年で髄膜炎などを生じる早期神経梅毒と異なり、感染後数年から数十年後に脳や脊髄の実質を侵す後期神経梅毒とされ、中枢神経以外のゴム腫や心血管梅毒、脊髄痙攣や進行麻痺など他の後期神経梅毒とともに第3期梅毒に分類される¹⁾。しかし、近年では、HIV感染者⁶⁾⁷⁾のみならず非HIV感染者でも梅毒感染の早期より梅毒の中枢神経系への移行が見られるとされており⁸⁾⁹⁾、HIV感染者では梅毒感染から5カ月以内³⁾や1年程度¹⁰⁾¹¹⁾、非HIV感染者でも梅毒感染後6カ月²⁾で中枢神経ゴム腫を発症したとの報告が本邦を含めて相次いでいる。梅毒の罹病期間を別にすれば、非HIV感染者で中枢神経ゴム腫を契機に梅毒と診断された報告もある⁵⁾¹²⁾。

Fig. 2 Clinical course of the patient with Gadolinium enhanced T1-weighted MRI images and laboratory (cerebrospinal fluid (CSF) and serum) data.

Clinical, imaging and laboratory data improvement was achieved after introduction of antibiotics with Penicillin G div. followed by Ampicillin and probenecid p.o.. Seizures did not occur after Fosphenytoin div. and valproic acid p.o.. Antibiotic treatment was terminated after general improvement on day 77.



本症例では梅毒の感染時期は明らかではなく、病歴聴取でも初期硬結や硬性下疳、特徴的皮疹や粘膜疹など第1期・第2期梅毒の症状は確認できなかった。実臨床では、咽頭・直腸病変、リンパ節腫大のみなど軽度の1期・2期症状では見逃されることが多く、20年以上前から不特定の性産業の女性との性交渉があることから初期梅毒が自覚されずに既に晩期梅毒となっていた可能性も考えられる。しかし、9カ月前の最後の性交渉後、5カ月前に発熱・頸部リンパ節腫脹を認めた経過は、第2期梅毒と考えても矛盾せず、不十分な抗菌薬投与により全身症状は改善したものの中枢神経系の梅毒が残存し、早期の中枢神経ゴム腫として発症した可能性も考慮される。

なお、本症例では血清梅毒反応がRPR 2.5（自動化法）と軽度陽性であったが、過去に上昇したRPR値が時間（後期神経梅毒でも3割で陰性になりうる）¹³⁾や抗菌薬暴露により減少した可能性、もしくは従来の倍数希釈法よりRPR上昇が遅れやすいと指摘されている自動化法で感染後早期のためRPR値が上昇過程であった可能性が考えられる。また、本症例では治療

開始31日後のRPR値も2.5と治療前と同値であったが、後期神経梅毒では治療開始後もRPRの減少に1～2年が見込まれるとされており¹³⁾、矛盾はしないと考えられる。一方、初期に上昇したRPR値が早期治療により再度低下した可能性も考慮されるが、それを裏付けられる検査データはない。

神経梅毒の診断には明確な基準はないが、米国疾病管理予防センター（CDC）では、梅毒の罹患と髄液VDRL（Venereal Diseases Research Laboratory）陽性、または髄液VDRL陰性の場合には髄液細胞数・蛋白の上昇および梅毒による症状の組合せにより神経梅毒を診断している¹³⁾。本邦ではVDRL値の測定が困難であるため、髄液TPHA index、髄液TPHA値¹⁴⁾や髄液VDRL値（感度72%、特異度98%）¹⁵⁾より劣るものの、ITPA index（感度43%、特異度90%）により神経梅毒の診断が行われることが多く²⁴⁾、本症例でも画像や病歴も明確であり特異度も比較的高いため使用可能と判断した。中枢神経ゴム腫でも近年は画像や血清・髄液所見からの診断が試みられており、偽陰性所見や患者の既往が不明な際には難渋するものの¹⁾、生

検を施行せずに診断・治療した症例が報告されている²⁾³⁾¹²⁾¹³⁾.

神経梅毒の治療は、CDC ガイドラインではペニシリン G 1,800~2,400 万単位/10~14 日間点滴が推奨され、中枢神経ゴム腫など潜伏梅毒に対して 3 週間のベンザシンペニシリン 240 万単位/週筋注の追加も許容されている¹⁶⁾。本症例では治療 14/28 日目の ITPA index がそれぞれ 16/11、髄液細胞数が 17/6 個/ μ L と依然高値であったため、ペニシリン G 点滴を 4 週間継続し、その後本邦で保健適応ではないベンザシンペニシリンの代用として、中枢神経への移行は良好ではないが HIV 感染梅毒患者で治療奏効率 95.5% であった高容量アモキシシリンとプロベネシドの内服¹⁷⁾¹⁸⁾を行い、MRI の所見を含めて良好な経過をたどった。本例の如くペニシリン点滴後に 6 カ月後までアモキシシリン内服を継続した本邦の報告²⁾もあるが、一般には 10 日~21 日間のペニシリン G 点滴^{3)5)10)~12)}により治療している例が多く、内服治療追加の要否は治療経過にもよると考えられる。

梅毒感染が拡大傾向にあるなか、HIV 感染の有無や梅毒の感染期間を問わず、中枢神経ゴム腫などの非典型的な症状で発症する梅毒を診療する可能性があり、留意が必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Fargen KM, Alvernia JE, Lin CS, Melgar M : Cerebral syphilitic gummata: a case presentation and analysis of 156 reported cases. *Neurosurgery* 2009 ; 64 : 568—76.
- 2) 濱内朗子, 阿部剛典, 仁平敦子, 溝渕雅広, 佐光一也, 伊東民雄 : 脳腫瘍と鑑別を要した中枢神経ゴム腫の 1 例. *Clin Neurol* 2014 ; 54 : 738—42.
- 3) Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S : Cerebral Syphilitic Gumma within 5 Months of Syphilis in HIV-Infected Patient. *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22 : 1846—8.
- 4) 遠藤知之, 藤本勝也, 吉田美穂, 竹村 龍, 杉田純一, 重松明男, 他 : HIV 感染者における梅毒血清反応と抗カルジオリピン抗体に関する検討. *日本エイズ学会誌* 2013 ; 15 : 113—8.
- 5) Lee CW, Lim MJ, Son D, Lee JS, Cheong MH, Park IS, *et al.* : A case of cerebral gumma presenting as brain tumor in a human immunodeficiency virus (HIV)-negative patient. *Yonsei Med J* 2009 ; 50 : 284—8.
- 6) Johns DR, Tierney M, Felsenstein D : Altera-

tion in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1569—72.

- 7) 菅沼明彦 : HIV 関連梅毒の特徴. *病原微生物検出情報* 2015 ; 36 : 22—3.
- 8) Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH : Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum* implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 855.
- 9) Gonzalez-Duarte A, Lopez ZM : Neurological Findings in Early Syphilis: a Comparison Between HIV Positive and Negative Patients. *Neurol Int* 2013 ; 5 : e19.
- 10) Weinert LS, Scheffel RS, Zoratto G, Samios V, Jeffmann MW, Dora JM, *et al.* : Cerebral syphilitic gumma in HIV-infected patients: case report and review. *Int J STD AIDS* 2008 ; 19 : 62—4.
- 11) Sprenger K, Furrer H : Chameleons everywhere. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2014-205608.
- 12) Suarez JI, Mlakar D, Snodgrass SM : Cerebral syphilitic gumma in an HIV-negative patient presenting as prolonged focal motor status epilepticus. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1159—60.
- 13) Ghanem KG : Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010 ; 16 : e157—68.
- 14) Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M : Significance of laboratory findings for diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000 ; 11 : 224—34.
- 15) Marra CM, Tantalò LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T : The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2010 ; 37 : 283—7.
- 16) Workowski KA, Bolan GA : Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015 ; 64 : 1—137.
- 17) Tanizaki R, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, *et al.* : High-dose oral amoxicillin plus probenecid is highly effective for syphilis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 177—83.
- 18) 日本性感染症学会編. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016. 日本性感染症学会誌 第 27 巻 1 号サプリメント.

Cerebral Syphilitic Gumma Suspected to have Developed during Primary Syphilis and Treated with Antibiotics in an HIV-Negative Patient

Naonori TSUDA¹⁾, Tadanao HARIGAE¹⁾, Yoshinori MASUI¹⁾, Yoshimi KIKUCHI²⁾,
Masashi MIZOKAMI³⁾ & Hirohisa YAZAKI¹⁾²⁾⁴⁾

¹⁾Department of General Internal Medicine, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine,

²⁾AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine,

³⁾Department of Gastroenterology and Hepatology and ⁴⁾Department of Infectious Disease,
Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Cerebral syphilitic gumma is classified as tertiary syphilis. It has become rare owing to antiluetic treatment, but there are some cases reported recently which developed in less than 1 year after the suspected syphilis infection. We report herein on the case of a 41-year-old HIV- negative man who attended our hospital due to convulsions, diagnosed noninvasively as having cerebral syphilitic gumma, and treated effectively during suspected primary syphilis following supposed infection 9 months previously.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 386~390, 2018]