

極低出生体重児で出生した先天梅毒の一例

塩野 展子¹⁾, 中山加奈子¹⁾, 越田 慎一¹⁾, 里見 達郎¹⁾, 野呂 歩¹⁾,
水島 正人¹⁾, 中島 健夫¹⁾, 早貸 幸辰²⁾, 奥山 和彦²⁾, 大川 由美³⁾,
伊丹 弘恵⁴⁾, 深澤雄一郎⁴⁾

要 旨

出生直後より、肝腫大、腹水、脳室内出血、血小板低下を呈した先天梅毒の極低出生体重児を経験した。母は梅毒未治療であった。症例は31週5日、体重1498gで出生した。新生児の梅毒反応はRPR (rapid plasma reagin test) 定量が母体抗体価の1/2となる32倍で、IgM-FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody-absorption) も陰性であったが、抗Ttreponema pallidum抗体による免疫組織化学的染色にて、胎盤の絨毛間質および血管内にTtreponema pallidumの菌体を検出したため、先天梅毒と診断した。治療はペニシリンGなどの抗菌薬、 γ -globulinの投与、輸血、腹水ドレナージを行い全身状態は改善した。日齢21から黄疸が遷延したが1ヶ月程度で軽快し、日齢77に退院した。現在は生後3ヶ月で、外来にて発育・発達フォローを行っている。梅毒は、ペニシリンの普及により激減したが、近年日本では再び増加している性感染症のため、注意が必要である。

キーワード：先天梅毒、梅毒、胎内感染

はじめに

梅毒は、スピロヘータ属であるTp (Treponema pallidum) による性感染症の代表疾患である。ペニシリン (PC) 治療が確立し、1986年にピークを示した後、患者数は減少したが、日本では近年再び増加している。先天梅毒は、未治療あるいは治療不十分な梅毒感染妊婦から胎盤および産道などを介して児に感染をきたす全身疾患である。母体および児へのPC投与で予防・治療が可能な疾患である一方で、発見の遅れが予後に重大な影響を及ぼす可能性がある。今回我々は、当院で出生した先天梅毒の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：日齢0の女児

家族歴：母親は未入籍。妊娠相手と音信不通である。

入院までの経過：母親は22歳、妊娠歴は1経妊0経産（自然流産1回）。妊娠反応陽性のため前医を受診後、妊娠24週5日に当院産科外来を受診した。この時の血液検査で、RPR (rapid plasma reagin test) およびTPHA (Treponema pallidum hemagglutination test) 定性が陽性と判明し、精査・治療予定であった。妊娠31週5日、性器出血を主訴に夜間外来を受診した。診察時すでに娩出直前で、すぐに分娩室へ移動したが、突然母親が意識消失したため、そのまま急速遂娩となった。児は妊娠31週5日、体重1,498g、身長38.5cm、頭囲28.5cmで出生した。Apgar scoreは1分4点、5分9点であった。

1) 市立札幌病院 総合周産期母子医療センター 新生児内科

2) 同 産科

3) 同 外科

4) 同 病理診断科

表 1. 入院時検査所見

臍帯動脈血	血算	止血・凝固検査	血液生化学	血清学的検査
pH : 7.056	WBC : 5,100 / μ l	PT : 79%	TP : 3.9 g/dl	CRP : 7.03 mg/dl
pCO ₂ : 66.6mmHg	Band 0%	PT-INR : 1.11	T.bil : 1.6 mg/dl	IgG : 558 mg/dl
pO ₂ : -	Seg 39%	APTT : 42 秒	D.bil : 0.3 mg/dl	IgA : <7.1 mg/dl
HCO ₃ : 18.3mmol/l	Ly 49%	Fib定量: 258 mg/dl	AST : 32 U/l	IgM : 45 mg/dl
BE : -12.4mmol/l	Mono 6%	FDP : 10 μ g/ml	ALT : 3 U/l	
Lac : 8.06	Aty-Ly 3%	TT : 63%	LDH : 318 U/l	RPR : 32倍 (児)
BS : 23 mg/dl	RBC : 330万/ μ l	HPT : 70%	CPK : 33 U/l	TPHA : 1,280倍 (児)
	Hb : 11.5 g/dl	D-dimer:33.3 μ g/ml	BUN : 9 mg/dl	FTA-ABS-IgM:(-) (児)
	Ht : 36.0%		Cr : 0.44 mg/dl	
	Plt : 2.1万/ μ l			RPR : 64倍 (母)
				TPHA : 2,560倍 (母)

入院時現症：腹部は著明に膨満していた。肝臓を右季肋下に3cm触知したが、脾臓は触知しなかった。リンパ節腫脹はなく、皮疹は認めなかった。呼吸音は弱く、全胸部で軽度のfine crackleを聴取した。徐々に努力性呼吸が強くなり、酸素化不良のため生後1時間半で気管挿管の上、人工換気療法を行った。

入院時検査所見：

検査所見 (表 1)：臍帯動脈血のガス分析は、混合性アシドーシスを呈した。血小板は著明に低下し、CRPは高値であった。RPR定量は母体抗体価の1/2となる32倍で、先天梅毒が確定あるいは強く疑われる、母体抗体価の4倍以上という基準には及ばなかった。胎盤の病理組織標本では絨毛羊膜炎を認め、抗Treponema pallidum抗体による免疫組織化学的染色にて、絨毛間質および血管内に多数のTreponema pallidumを認めた (図1)。

画像：胸部X線で、明らかな肺炎像はなかった。腹部超音波検査では多量の腹水を認めた。頭部超音波検査にて脳室拡大、脳室内出血を認めた (図2-A)。下腿骨のレントゲンでは、明らかな異常はなかった。

入院後経過 (表 2)：先天梅毒に対する初期治療として、PC-Gを15万単位/kg/day (14日間)、CTX 100mg/kg/day (5日間)による治療を開始した。抗生剤投与後約2時間で患児に39度の発熱

と全身の紅潮を認めたため、梅毒に特徴的なJarisch-Herxhemier反応と考えた。血小板低下と貧血に対して日齢0と日齢1に濃厚血小板と濃厚赤血球を投与し、 γ -globulinを3日間使用した。各種培養では他の起因菌は同定されなかった。CRPは日齢1に10.8mg/dlまで上昇したが以後低下し、日齢21に陰性化した。腹水除去を目的に、日齢1から腹腔ドレーンを留置したが、徐々に腹水は減少し、日齢6にドレーンを抜去した。肝腫大も徐々に改善した。呼吸状態は人工換気で安定し、日齢2に抜管した。入院時、脳室内出血と脳室拡大を認めたが、頭蓋骨縫合離開や大泉門膨隆などの頭蓋内圧亢進症状は認めず、生後1ヶ月で脳室は正常大となり、頭部MRI検査でも脳室周囲のヘモジデリン沈着以外に異常所見は認めなかった (図2)。日齢21以降、D.bil 3.0mg/dl前後と黄疸が遷延したため、胆道閉鎖症の精査目的で日齢51に大学病院に転院した。その結果、術中胆道造影では胆管、十二指腸の描出は正常で胆道閉鎖は否定され、肝臓病理組織は、新生児肝炎像に合致したため、梅毒による肝炎と考えた。日齢89にはD.bil 0.4mg/dlまで低下した。AABR (Automated auditory brainstem response)は両側ともに正常で、梅毒性の眼症状は認めず日齢77に大学病院を退院した。

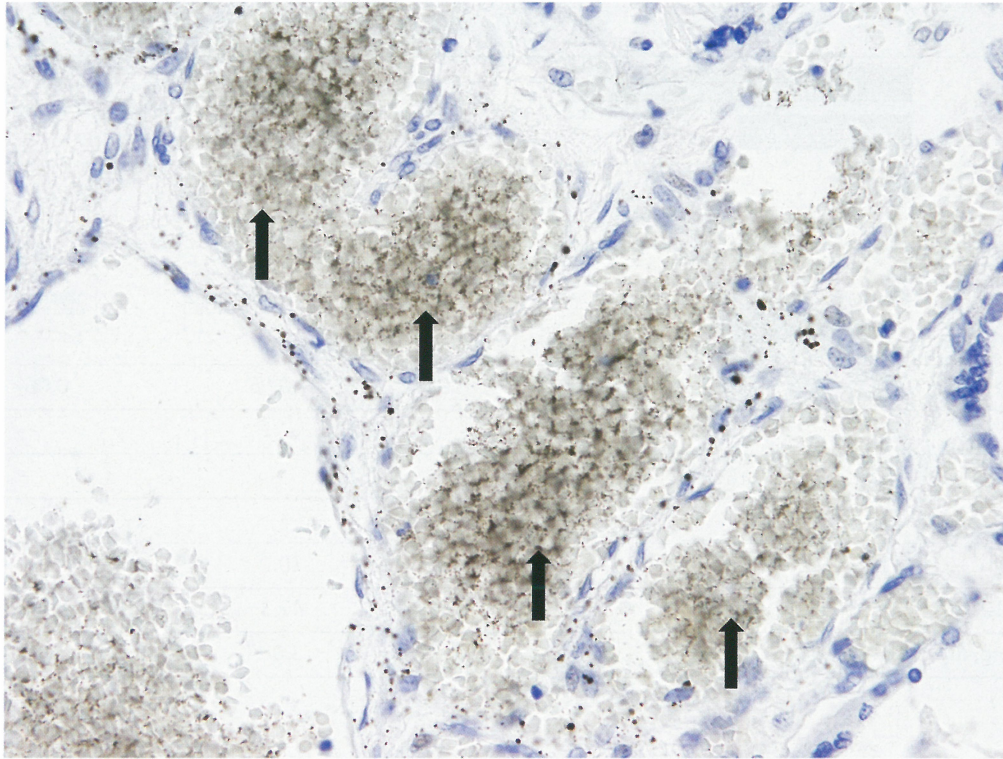


図1. 病理組織標本（染色）
抗Tp (Treponema pallidum) 抗体による免疫組織化学的染色にて絨毛および血管内に茶色に染まるTp (↓)を認めた。

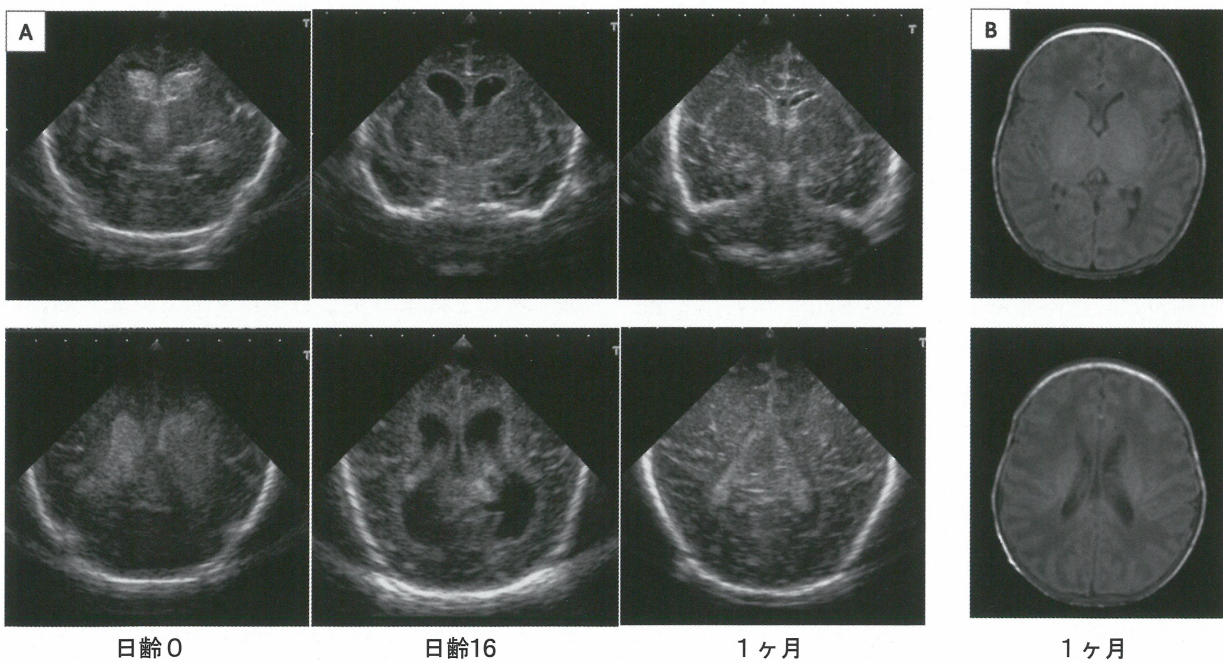


図2. 頭部超音波と頭部MRI画像

表2. 臨床経過

日齢	0	5	13	21	28	35	70	77	89
PC-G	15万U/kg/day								
CTX	100mg/kg/day								
MAP	↓↓								
PC	↓↓								
γ-globulin	↑↑↑								
腹腔ドレーン	●						転院	退院	
CRP(mg/dl)	7.0	10.8	0.49	0.09	<0.05	<0.05		0.06	<0.02
RPR(倍)	32			32		32			
TPHA(倍)	1280			640		320			
IgM.FTA-ABS	(-)								(-)
Hb (g/dl)	11.5	9.2	15.5		13.9	10.1	10.5	9.7	10.7
Plt (×10 ⁴ /μl)	2.1	3.0	12.5		52.2	47.3	49.8	59.4	54.3
D.bil (mg/dl)	0.3	2.6	1.8	1.2	2.7	3.0	2.8	1.3	0.4

考 察

梅毒は、Tpによる性感染症の代表疾患である。PC治療が確立して患者数は激減したが、2013年の梅毒患者の年間総報告数は1,226例と10年間で2.4倍に増加している。2009年1月～2013年2月における先天梅毒の報告数は16例で、今後増加することが懸念されている¹⁾。

先天梅毒は、未治療あるいは治療不十分な梅毒感染妊婦から胎盤及び産道などを介して児に感染をきたす全身疾患で、感染は全妊娠期間に成立する²⁾。児への感染率は、梅毒第1期と2期で60～100%、早期潜伏梅毒で約40%、晩期潜伏梅毒で約8%と、母体梅毒発症からの期間が短いほど感染性が強い³⁾。本症例の母の病期に関しては、母が分娩後に低酸素性脳症となり、詳細な問診ができず不明である。

先天梅毒は、血行性伝播による全身の臓器・組織の感染症として発病し、貧血、肝脾腫、骨軟骨炎、鼻炎・鞍鼻、髄膜炎、梅毒性天疱瘡などの症状を認める⁴⁾。生後2年以内に症状が出現する早発性先天梅毒では、症状出現前の時点で早期に診断し、十分な治療を行えば予後は良好であるが、出生後早期に症状が現れるほど、その予後は不良とされている⁵⁾。本症例は、出生時よりすでに症

状を認めており、重症の早発性先天梅毒と考えられる。CDC (Center for Disease Control) による治療方針は、児に特徴的な身体所見が認められる場合や、身体所見が認められなくとも、児のtreponemal test (RPRなど) が母の4倍以上である場合に治療を行うことが勧められている⁶⁾。また、病変部や胎盤、臍帯から直接Tpを検出すれば確定診断となる⁷⁾。本症例では、RPRは母体よりも低値でIgM-FTA-ABSも陰性であったが、肝腫大などの理学的所見と血小板低下、胎盤でTpが確認されたため診断が確定した。また患児は抗生剤治療開始後、Jarisch-Herxheimer反応と思われる変化を認めた。これは多くのTpが死滅することにより生じる中毒反応で、先天梅毒の10-15%に出現し、先天梅毒の診断根拠になる⁸⁾。先天梅毒治療の第一選択は非経口PC-Gで、本症例もPC-Gを14日間投与し、症状は軽快した。CDCガイドラインによると治療成功例では3ヶ月までに抗体価の低下が、6ヶ月までに抗体陰性化がみられるが、6ヶ月以降に抗体価が再上昇する場合、PC-Gで再治療することが推奨されている⁶⁾。本症例も、抗体価が低下するまで経過観察が必要である。また、患児は出生時より脳室内出血も認めており、今後の発育・発達についても慎重な観察が必要であると思われる。

結 語

先天梅毒の極低出生体重児を経験した。今後の抗体価の推移や発育・発達過程を慎重にみていく必要がある。梅毒は、近年日本で再び増加している性感染症のため、本疾患の存在を忘れることなく、早期診断・治療を行うことが重要である。

参考文献

- 1) 高橋琢理、山岸拓也、他：増加しつつある梅毒—感染症発生動向調査からみた梅毒の動向—。IASR 2014；35：79-80
- 2) A zimi P: Syphilis (*Treponema pallidum*). Behrman RE, Kliegman RM, et al. Nelson textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 978-982
- 3) Remington J, Klein J: Infectious diseases of the fetus and newborn infant 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia. 2010; 524-600
- 4) 小島弘敬、橋本昭一：先天梅毒。臨床と微生物2003；30：161-166
- 5) 永田正人：梅毒。「小児内科」「小児外科」編集委員会共編。小児疾患診療のための病態生理 1. 第3版。東京、中外医学社。2002：1054-7
- 6) Workowski K.A, Berman S: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59 (RR-12): 1-110
- 7) 梁尚弘：梅毒。小児内科2008；40：1252-5
- 8) Holzel A: Jarisch-Herxheimer reaction following penicillin treatment of early congenital syphilis. Br J Vener Dis 1956; 32: 175-180

A case of very low birth weight infant with congenital syphilis

Nobuko Shiono¹⁾, Kanako Nakayama¹⁾, Shin-ichi Koshida¹⁾, Tatsuo Satomi¹⁾,
Ayumu Noro¹⁾, Masato Mizushima¹⁾, Takeo Nakajima¹⁾, Yukitoki Hayakashi²⁾,
Kazuhiko Okuyama²⁾, Yumi Okawa³⁾, Hiroe Itami⁴⁾, Yuichiro Fukasawa⁴⁾

1) *Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Obstetrics, Perinatal Medical Center, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Surgery, Sapporo City General Hospital*

4) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

Summary

We encountered a case of very low birth weight infant with congenital syphilis. She displayed hepatomegaly, ascites, intraventricular hemorrhage and thrombocytopenia at birth. Her mother with syphilis was untreated during pregnancy. The baby weighing 1,498g was born at 31 5/7-weeks of gestation. The serology of the neonate revealed rapid plasma reagin test (RPR) 32-fold, which was half of her mother's titer, and a negative immunoglobulin fluorescent treponemal antibody-absorption (IgM-FTA-ABS) test. The diagnosis of congenital syphilis was confirmed with histopathological examination of the placenta; *Treponema pallidum* was detected in capillaries and stroma of the villi by immuno-histochemistry, which uses an antibody against *T. pallidum*. A series of treatments including antibiotics such as penicillin

G, γ -globulin, blood transfusion and ascitic drainage had a positive effect on her. Jaundice developed on day 21 after birth, but improved within a month. She was discharged at age 77 days after a remarkable recovery. Careful follow-up is performed for 3-month-old infants for growth and development. Syphilis has become a not so uncommon sexually transmitted infection in Japan, after having declined due to the use of penicillin. It is important to be attentive to the potential presentation of syphilis.

Keywords : congenital syphilis, syphilis, prenatal infection