

症 例

肝膿瘍、神経梅毒を合併した第2期梅毒の1例

洛和会音羽病院 感染症科・トラベルクリニック

井本 博之・小池 洋平・丸山 高弘・松村 拓朗・井村 春樹・神谷 亨

【要旨】

48歳男性が1カ月前からの右季肋部痛を主訴に来院した。腹部造影CTでは肝臓S5/S8領域に低吸収域を認め、肝膿瘍が疑われた。手掌に紅斑を伴い、非トレポネーマ、トレポネーマ検査から第2期梅毒と診断した。肝生検所見は肝膿瘍で、肝組織内に *Treponema pallidum* (TP) を疑う菌体が検出された。髄液検査結果から神経梅毒と診断した。梅毒感染に伴う肝障害は稀ではあるが早期梅毒肝炎やSyphilitic Hepatitisとして一般的な臨床像とともに注意喚起されている。一方で、肝膿瘍を伴う早期梅毒の報告例はない。早期梅毒では中枢浸潤が25%～60%と言われているが、実際の報告は少ない。今回第2期梅毒による肝膿瘍、神経梅毒を経験したので報告する。

Key words : *Treponema pallidum*、肝膿瘍、早期梅毒肝炎、Syphilitic Hepatitis、神経梅毒

【症 例】

患者：48歳男性

主訴：右季肋部痛

現病歴：

来院1カ月前から発熱、吸気時の右季肋部痛が出現した。同時期に四肢に皮疹が出現した。右季肋部痛のため数日前より食欲が低下した。食事での疼痛の増悪はなかった。疼痛のため安静を保つことが困難となり当院救急外来を受診した。

既往歴：淋菌感染症（18歳）

アレルギー歴：特記事項なし

嗜好：喫煙30本/日、機会飲酒、MSM（Men who have Sex with Men）ではない。違法薬物の使用なし。

最終性交渉：4カ月前（相手は出会い系サイトで出会った女性）

内服薬：なし

来院時現症：

外観良好、体温 36.7℃。脈拍：92/分、整。血圧 142/91mmHg。呼吸数 17回/分、SpO2 97%（室内気）。結膜に蒼白・黄染なし、肝叩打痛あり、Murphy 徴候

陽性。

来院時血液検査所見：

白血球 13900/ μ l、赤血球 443 \times 10⁴/ μ l、Hb 12.2g/dl、MCV 84.9、血小板 49.8万/ μ l、PT-INR 1.08、APTT 36.3秒、Fib 806mg/dl、TP 8.0g/dl、Alb 3.6g/dl、BUN 11.8mg/dl、Cre 0.85mg/dl、T-Bil 0.7mg/dl、AST 27U/l、ALT 31U/l、ALP 105U/L（基準値：38-113）、 γ -GTP 58U/L、LDH 249U/l（基準値：124-220）、CRP 9.83mg/dl、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、HIV抗原・抗体陰性、STS定性陽性。

腹部造影CT検査（図1）：

肝右葉表面近くに辺縁部に造影効果を認める直径約2cmの低吸収域がみられる。肝表面・横隔膜上には少量の腹水を認める。



図1 腹部造影CT

肝右葉表面近くに直径約2cmの低吸収域がみられる。肝表面・横隔膜上には少量の腹水を認める。

腹部超音波検査：

S5/S8に境界不明瞭な51×49mm低エコー域がみられた。内部エコーは不均質で混濁した22×14mm cysticな部分のみとめた。

入院後経過：

肝臓S5/S8の低吸収域は肝膿瘍が疑われ入院をすすめたが、患者の仕事の都合で一旦帰宅とした。翌日に入院し、経皮的に肝臓低吸収域の穿刺を実施したが、内容物は吸引できず、生理食塩水での洗浄液を細菌培養に提出した。洗浄液のグラム染色では好中球のみ観察された。直接鏡検ではアメーバ原虫は確認されなかった。両側手掌・両側大腿・体幹に数mm大の紅斑、丘疹が散在していた。一部落屑を伴っていた(図2)。淡い紅斑は体幹や大腿にも散在していた。口腔内や足底に皮疹はみられなかった。診察上リンパ節腫脹はみられなかった。血液検査にてSTS定性陽性、梅毒定量 RPR 128倍、TP抗体陽性であり、第2期梅毒と診断した。細菌性肝膿瘍の合併を考慮し、アンピシリン・スルバクタム 3g 8時間毎で治療を開始した。Jarisch-Herxheimer反応は出現しなかった。第4病日神経学的異常所見はみられなかったが、無症候性の神経梅毒合併の可能性を考慮し、腰椎穿刺を実施した。髄液細胞数 47/ μ L、髄液蛋白 117.6mg/dL、髄液定量TPHA 160倍であり神経梅毒の合併と診断した。髄液RPRは弱反応であり診断の根拠とはならなかった。神経梅毒を合併する第2期梅毒に対する抗菌薬の第一選択はペニシリンGだが、肝膿瘍が腸内細菌科による可能性を考慮し、第二選択のセフトリアキソン (2g 24時間

毎)とした。穿刺時の洗浄液培養から細菌は分離されなかったため、第6病日肝生検を実施し、細菌培養、病理検査に提出した。第8病日腹部エコーでは肝臓 S5/S8の低吸収域のサイズに変化はなかった。第9病日肝生検で提出した組織病理像では肝膿瘍が疑われた(図3)。第14病日肝生検で採取した組織培養から*Cutibacterium acnes*が分離されたが、ヒトの皮膚、毛包、皮脂腺の正常細菌叢であり細菌性肝膿瘍の起原菌としての頻度は乏しく¹⁾、コンタミネーションと判断した。第15病日腰椎穿刺を実施し、細胞数が20/ μ Lまで低下していた。神経梅毒の治療効果はあると判断した。第16病日腹部エコーでは肝臓の低吸収域のサイズは縮小していた。第18病日神経梅毒に対するセフトリアキソンを計2週間で終了した。同日梅毒定量RPRは64倍と治療前の1/2倍であったため、アモキシシリンカプセル 3000mg/日、ペネシッド 750mg/日内服にて第2期梅毒の治療を継続した。第19病日に退院した。



図2 手掌に散在する紅斑

主に紅斑で一部丘疹もみられた。一部落屑を伴っていた。

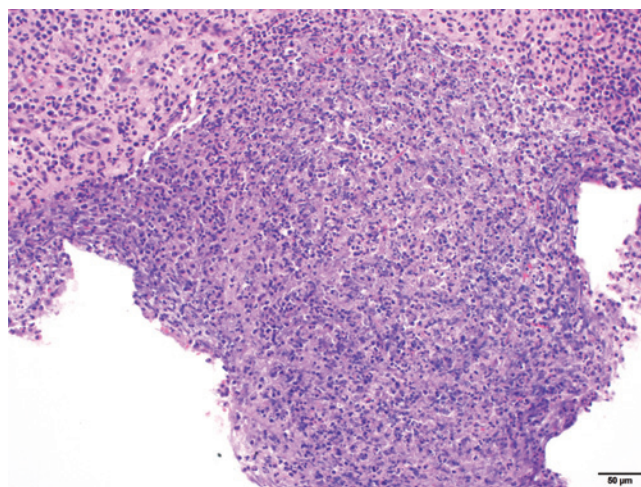


図3 病理組織

肝組織はほとんどみられない。好中球や形質細胞を主体とした高度な炎症細胞浸潤がみられ、肝膿瘍として矛盾しない。明らかな肉芽種は認めなかった。

第25病日腹部エコーでは肝臓 S5/S8の低吸収域のサイズは前回より縮小していた。第30病日肝生検で提出した組織病理像の免疫組織化学染色 (TP染色) にて抗TP抗体染色陽性の菌体が観察された(図4)。Warthin-Starry染色でも黒染した菌体が確認された。最終的に神経梅毒、肝病変を伴った第2期梅毒と診断した。第60病日梅毒定量RPRは32倍

と治療前の1/4倍に低下していた。腰椎穿刺を実施し、細胞数が4/ μ Lと再上昇が無いことを確認した。腹部エコーでは肝臓 S5/S8の低吸収域のサイズは前回より縮小していたが、2mm大で残存していた。今後肝病変の縮小の変化を認めなくなるまでアモキシシリンとベネシッドを継続する予定である。

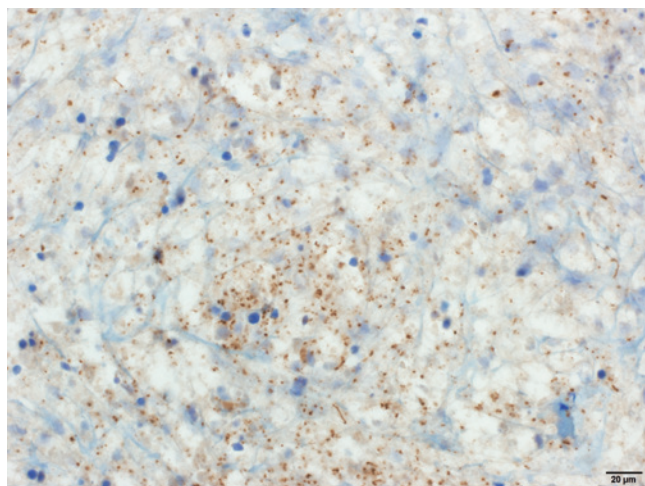


図4 免疫組織化学染色（TP染色）
スピロヘータの死骸のような菌体が観察される。

【考 察】

2010年以降、日本での梅毒報告数は増加傾向にあり、2017年には44年ぶりに5,000件を超えた。その後も4年連続して5,000人を超えている²⁾。本症例は女性とのみ性交渉を持つ男性の感染だった。日本では、当初MSMを中心に増加していたが、2013年以降、異性間の性交渉に伴う梅毒感染患者の報告数が劇的に増加し、2016年には女性と性交渉を持つ男性や男性と性交渉を持つ女性の双方ともがMSMよりも多くの診断数を占めた³⁾。日本における異性間の性交渉による感染率は高所得国の中でも例外的に著しく増加しており⁴⁾、今後先天性梅毒の再興が懸念され、梅毒の予防と対策が公衆衛生上の喫緊の課題となっている。

梅毒はTPによって引き起こされる慢性細菌感染症であり、様々な臓器を障害し多様な症状を呈す。潜伏期があること、顕性であっても病変が目立たないこともあることから、“great imitator”や、“great mimicker”と呼ばれるほどに診断が難しいことがある。一方で、梅毒は治療をしないと、

何年もかけて進行し、神経系や心血管系の不可逆的な合併症を引き起こす可能性があり、早期診断の意義は大きい。本症例では当初、肝臓の低吸収域と高炎症反応から、アメーバ性肝膿瘍や細菌性肝膿瘍が疑われた。

梅毒感染による肝疾患はほとんど報告されていない。2016年に医学中央雑誌で検索された54例を基に早期梅毒肝炎としてまとめられた報告⁵⁾では、ALPの上昇を特徴とし、T-Bil、AST、ALTは正常あるいは軽度の上昇で、皮疹を伴うことが多いとされている。肝病変を伴う成人梅毒患者129人を検討した2018年のシステムティックレビュー⁶⁾では、Syphilitic Hepatitis (SH)として、①初期の梅毒にみられることが多い非特異的な症状、②肝酵素（特にALPと γ -GTP）の上昇、③肝組織学的な胆管の炎症や肉芽形成の3つの特徴を挙げている。非特異的な症状としては、発疹、疲労感や食欲不振、肝機能障害、黄疸などが最も多く見られたと報告されている。近年梅毒患者が急増しているオーストラリアでは、このシステムティックレビューを基に、SHの臨床像のある高リスクの患者には梅毒血清反応を実施するよう注意が喚起されている⁷⁾。

一方で、本症例では皮疹を伴う早期梅毒（第2期梅毒）ではあったが、主訴は右上腹部痛であり、血液検査でもALP、 γ -GTPの上昇は肝生検後の一過性の上昇を除いてはみられなかった。単純CTの画像所見と肝生検の病理像の両者ともに、肝炎ではなく肝膿瘍を示しており、これまでに報告されている早期梅毒肝炎やSHの臨床像には当てはまらなかった。医学中央雑誌、PubMedにも早期梅毒に肝膿瘍を合併した症例の報告はみられない。

早期梅毒（第1期梅毒、第2期梅毒）における中枢浸潤は25%～60%と言われている⁸⁾。ところが2009年から2015年の間に米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された初期梅毒48,045例のうち、神経梅毒は403例（0.8%）のみであった。この乖離は神経症状のスクリーニングや髄液検査にはばらつきがあるため、神経梅毒の真の有病率は過小評価されていることによると考えられる⁹⁾。本症例では第2期梅毒と診断した時点でスクリーニングとして髄液検査を実施し神経梅毒の合併を見出した。もし本症例において神経梅毒と認識できなければ、肝病変の治療は完遂できたとしても、神経梅毒に対する治療が部分的なものとなり、再燃・重症化した可能性がある。

なお、肝組織でTPを同定することは非常に困難である。上記システマティックレビューではSHの内55例で肝生検が行われ、28例に免疫組織化学染色またはWarthin-Starry染色が行われたが、28例中19例で肝組織にTPが確認された。その内15例は免疫組織化学染色で、4例はWarthin-Starry染色で確認された⁶⁾。わが国では肝生検で肝組織内にTPが検出されたものは1例しかない⁵⁾。その点、肝膿瘍として肝組織内でTPを疑う菌体が確認された本症例の報告意義は大きい。

【結 語】

◎早期梅毒では肝膿瘍を合併する可能性がある。

◎早期梅毒では神経学的異常所見がなくとも無症候性の神経梅毒を合併していることがある。

【参考文献】

- 1) ohannsen EC, et. al : Pyogenic liver abscesses. Infect Dis Clin North Am 14 : 547, 2000.
- 2) 梅毒の発生動向の調査及び分析の強化について. 東京 : 厚生労働省 ; 17 Apr 2018. [cited 21 Oct 2021]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203809.pdf>

- 3) Takuri Takahasi, et al : Rapid Increase in Reports of Syphilis Associated With Men Who Have Sex With Women and Women Who Have Sex With Men, Japan, 2012 to 2016. Sex Transm Dis 45 : 139-143, 2018.
- 4) G Spiteri, et al : The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s : a focus on Europe. Epidemiol Infect 147 : 1-8, 2019.
- 5) 大野彰久 他 : 皮疹の増悪を契機に診断しえた早期梅毒性肝炎の一例. 肝臓 57 : 481-486, 2016.
- 6) Jiaofeng Huang, et al. A Systematic Literature Review of Syphilitic Hepatitis in Adults. Clin Transl Hepatol 6 : 306-309, 2018.
- 7) Matthew Smale, et al. Syphilitic hepatitis: an increasingly common presentation of an epidemic disease. Med J Aust 215 : 190, 2021.
- 8) Golden MR, et al. Update on syphilis : resurgence of an old problem. JAMA 290 : 1510-1514, 2003.
- 9) Gonzalez H, et al. Neurosyphilis. Semin Neurol 39 : 448-455, 2019.