

原著

HIV 陽性者における早期梅毒に対する ベンジルペニシリンベンザチン水和物注射剤の 有効性に関する後方視的検討

今村淳治、伊藤俊広

国立病院機構仙台医療センター 感染症内科

抄録

【背景】 HIV 陽性者における梅毒は再感染が多く、治療効果判定が臨床上の課題である。2021 年にベンジルペニシリンベンザチン水和物（BPB）が国内承認され、早期梅毒に対する単回筋注治療が可能となった。本研究では HIV 陽性早期梅毒に対する BPB の有効性と安全性を検討した。

【方法】 2014～2023 年に当院感染症内科で早期梅毒と診断された HIV 陽性者を対象に、BPB 治療群とアモキシシリン（AMPC）治療群を後方視的に比較した。RPR 値の推移、陰転化率、有害事象を評価した。

【結果】 解析対象は 27 例（BPB 治療群 12 例、AMPC 治療群 15 例）で全例男性であった。BPB 治療群では 3 か月以内に全例で RPR が 1/4 以下に低下し、RPR 低下のばらつきが有意に小さかった。陰転化率も BPB 治療群で高かった。BPB 治療群で重篤な有害事象は認めなかった。

【結論】 BPB は HIV 陽性者の早期梅毒に対し、安全かつ早期に均一な血清学的反応が得られる有用な治療選択肢である。

キーワード：梅毒、HIV、RPR、アモキシシリン（AMPC）、ベンジルペニシリンベンザチン水和物（BPB）
（2026 年 6 月 2 日受稿、2026 年 6 月 15 日受理、連絡先：今村淳治・仙台医療センター）

緒言

梅毒は感染力が強いとされ、多彩な臨床像を呈する。再興感染症として世界的に増加しており、日本でも 2010 年代以降患者数の増加が続いている¹⁾。また、男性間性交渉を行う（MSM：men who have sex with men）HIV 陽性者では性交渉を背景とした感染・再感染が多く、HIV 診療では頻繁に遭遇する性感染症である。高浸淫地域の HIV 陽性者には定期受診毎の梅毒検査が推奨されることもある²⁾。前期梅毒で治療することは公衆衛生的、医療経済的にも重要であり、当科では原則として 1 年

に 1 回は梅毒の検査を実施するようにしている。

本邦ではこれまで早期梅毒に対してアモキシシリン（以下 AMPC）やドキシサイクリンなどの経口抗菌薬が使用されてきた。しかし、これまで推奨されていた AMPC 内服治療の場合、1 日 3 回の服用で治療期間が 2-4 週と長く、服薬アドヒアランスの影響を受けやすいという課題があった。また、HIV 陽性者の AMPC による梅毒治療に対するエビデンスが十分でなかった 2010 年代は 4-8 週間と倍の治療期間で治療が行われていたこともあった^{3,4)}。さらに、HIV 陽性者では梅毒の複数回感染の影響に

より、治療後の血清学的反応が非典型的な経過をたどることがあり、治療効果判定や再治療の判断に苦慮する症例も少なくない^{2,6)}。そのため、アドヒアランスに影響されず、RPR 低下が早期かつ均一である治療法は理想的と言える。

ベンジルペニシリンベンザチン水和物（Benzylpenicillin benzathine：以下 BPB）の海外での歴史は長く、約 70 年前に認可されており、安全性も高く海外ガイドラインでは HIV 感染の有無にかかわらず、早期梅毒には BPB の単回筋注が第一選択とされている^{5,6)}。本邦では、2021 年に BPB が本邦で薬事承認され、早期梅毒に対して単回筋注による治療が可能となったが、本邦における BPB による治療は始まったばかりであり報告も多くない⁷⁾。

そこで今回、当院における HIV 陽性早期梅毒に対する BPB 治療の有効性と安全性を、従来の AMPC 治療と比較検討した。

対象および方法

本研究は国立病院機構仙台医療センター感染症内科における単施設後方視的観察研究である。2014 年 1 月から 2023 年 12 月までの期間に当科に通院中の HIV 陽性者のうち、早期梅毒と診断され BPB または AMPC で治療された症例を対象とした。抽出された 39 例のうち、後期梅毒または病期不明例を除外し、治療を完遂し 12 か月間のフォローアップが可能であった 27 例を解析対象とした。BPB 注射剤が院内採用された 2022 年 2 月以降は、ペニシリンアレルギーがないことを確認の上、BPB の単

回筋注がグローバルスタンダードであること、注射の疼痛に不安がある場合は、AMPC の内服も選択可能であることを説明し、本人の決定を尊重した。また、どちらの群にも、注射部位疼痛や Jarisch-Herxheimer 反応への対策として、ロキソプロフェン 60mg/ 回やアセトアミノフェン 500mg/ 回の頓服処方（概ね 5 回分）を提案した。

早期梅毒の定義は、第 1 期または第 2 期梅毒の症状を有する症例、もしくは概ね過去 1 年以内の RPR 陰性履歴があり診断時無症状の前期潜伏梅毒が疑われる症例とした。

診療録より年齢、感染経路、HIV 治療状況、CD4 数、HIV RNA 量、病期、治療内容、RPR 値、有害事象を収集した。主要評価項目は RPR の経時的推移および陰転化率、副次評価項目は BPB 治療群における有害事象とした。統計解析には Mann-Whitney U 検定、Fisher の正確確率検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。BPB は全例、四分三分法で臀部に筋注した。

結果

解析対象 27 例は全例男性で、感染経路はほぼすべて男性間性交渉と推定された。診断時の年齢中央値は AMPC 治療群 48 歳、BPB 治療群 42 歳であった。HIV 治療中の症例は両群で 90% 以上を占め、多くがウイルス学的に抑制された状態であった（表 1）。

病期別では AMPC 治療群で第 1 期 3 例、第 2 期 6 例、前期潜伏梅毒 6 例、BPB 群では第 2 期 9 例、前期潜伏梅毒 3 例であった（表 2）。RPR 実測値の推移では BPB 治療群での低下が均一である一方、

項目	AMPC群（15例）	BPB群（12例）
感染経路 男性間：異性間：不明	13：0：2	12：0：0
年齢中央値（年齢範囲）	48歳（30 - 55）	42歳（20 - 53）
初回治療患者数（％）	5例（33％）	6例（50％）
HIV治療者数（％）	14例（93.3％）	11例（91.7％）
CD4数中央値（範囲）	441/ μ L（144 - 791）	662/ μ L（259 - 929）
ウイルス量中央値（範囲）	40コピー/mL（40 - 9600）	40コピー/mL（40 - 60000）
治療日数（範囲）	40.7日（28 - 60日）	1日（単回筋注）

表 1. 患者背景
年齢、感染経路、CD4 数、HIV RNA 量、治療日数を両群で比較した。

病期	AMPC群	BPB群
1期	3	0
2期	6	9
前期潜伏梅毒	6	3

表 2. 病期別内訳
AMPC 治療群では第 1 期・第 2 期・前期潜伏梅毒が混在していたが、BPB 治療群では第 2 期が多数を占めた。

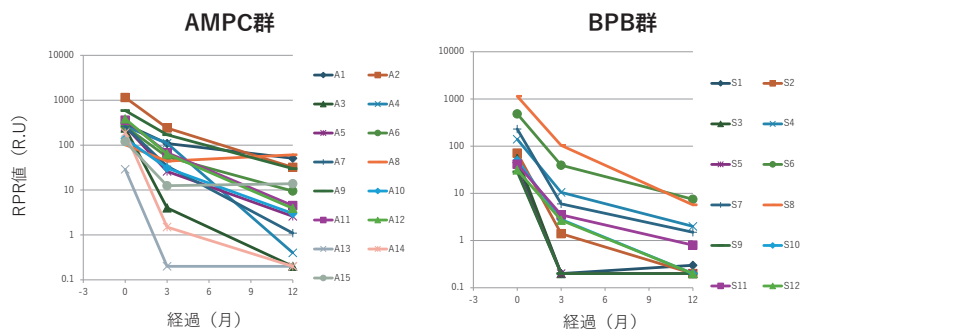


図 1. RPR 実測値の推移

BPB 治療群では RPR 低下が比較的均一であったのに対し、AMPC 治療群ではばらつきが認められた。

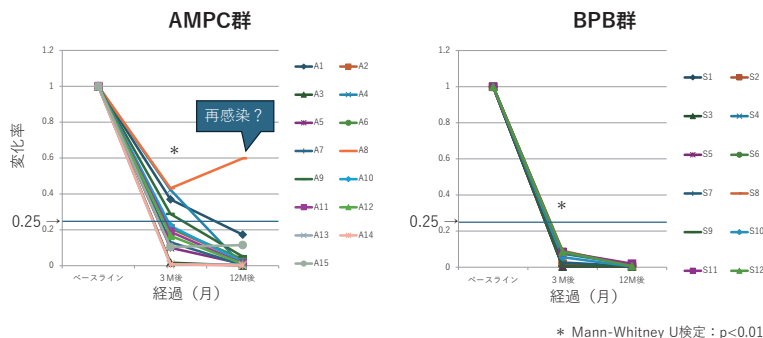


図 2. ベースラインからの RPR 変化率

BPB 治療群では 3 か月以内に全例で RPR 変化率 0.25 以下を達成した。

AMPC 治療群では症例間でばらつきが認められた (図 1)。

RPR の変化率で評価したところ BPB 治療群は、RPR の変化のばらつきが少なく、治療 3 か月以内に全例で RPR 1/4 以下を達成しており、AMPC 治療群と比較して有意差をもって治癒を達成していること、つまり BPB は AMPC に比べて安定した有効性が示された (図 2)。また、12 か月後の RPR 陰転化率も BPB 治療群で有意に高かった (図 3)。

有害事象として BPB 治療群では注射部位疼痛を全例に認めたが Grade2 以下であった。また、

Jarisch-Herxheimer 反応は 42%に認めた。これらの有害事象に対して、アセトアミノフェンやロキソプロフェンによる対症療法で速やかに軽快している。重篤な副作用や薬剤アレルギーは認めなかった。

考察

歴史的に、梅毒の治療効果判定は RPR 法により行われてきた。しかしながら、RPR 法の検査原理は *Treponema pallidum* 特異抗体を測定する検査ではなく、感染に伴う組織障害や炎症により誘導される抗リン脂質抗体を検出する非特異的検査であり、治療効果を直接的に反映する指標ではない点に留意が必要である^{8,9)}。

RPR が治療効果判定において広く用いられてきた最大の理由は、抗体価による定量的評価が可能であり、治療前後の力価変動を経時的に簡便かつ迅速に追跡できる点にある。実際、多くの臨床研究および国際ガイドラインでは、治療後に非トレポネーマ抗体価が 4 倍 (2 段階) 以上低下することが、適切な治療反応の指標として用いられてきた^{10,11)}。

一方で、RPR は鋭敏な「治癒マーカー」とは言

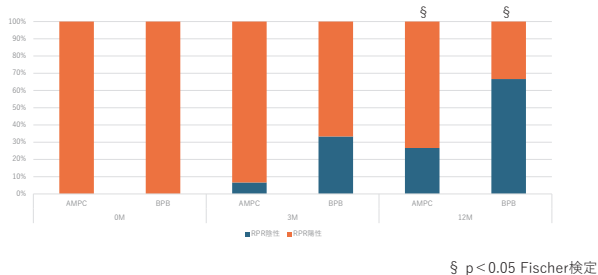


図 3. RPR 陰転化率

BPB 治療群の陰転化率は AMPC 治療群より有意に高かった。

い難い。治療が適切に行われ、臨床症状が消失しているにもかかわらず、低力価の RPR が長期間残存するいわゆる serofast state は広く知られており、その頻度は病期や宿主因子によって 5-40% と幅がある^{2,12)}。この現象は、RPR が免疫学的記憶あるいは炎症反応の残存を反映している可能性を示唆しており、細菌学的持続感染を必ずしも意味しない^{2,13)}。実際、serofast 症例に対する再治療の血清学的改善効果は限定的であるとの報告もあり、RPR 力価の残存のみを根拠とした追加治療は過剰介入となる可能性がある⁵⁾。

さらに、RPR の治療反応性は病期依存性を有し、一次・二次梅毒では比較的速やかな力価低下が期待される一方、潜伏梅毒、とくに後期潜伏梅毒では抗体価の低下が緩徐であり、治療効果の判定に長期間を要する^{11,12)}。また HIV 感染合併例では、RPR の初期力価や治療後の低下パターンが非典型的となることが報告されており、免疫状態を考慮した慎重な解釈が必要とされる¹⁴⁾。

このように RPR 法は梅毒治療後の評価において不可欠な検査である一方、その本質は「治癒の証明」ではなく、「再感染や治療失敗を見逃さないためのモニタリング指標」と捉えるのが妥当である。RPR 力価の推移は、病期、臨床症状、再曝露リスク、併存疾患と統合的に解釈されるべきであり、単独で治療成否を判断する指標としての限界を十分に認識する必要がある。

以上のように、RPR 法の解釈には限界がある中、わが国では、早期梅毒に対する治療として、海外で長年第一選択とされて来た BPB ではなく、AMPC やドキシサイクリンなどの経口抗菌薬が長らく用いられてきた。経口抗菌薬治療は一定の有効性を有する一方で、治療期間が長期に及び、服薬アドヒアランスが治療成績に影響する点が問題とされてきた^{3,4)}。とくに HIV 陽性者では再感染が比較的多く、治療効果判定や再治療の判断が実臨床上の課題であった²⁾。そのため、2021 年に BPB 注射剤が国内で承認され、早期梅毒に対する単回筋注が可能となったことは、本邦の梅毒診療における大きな転換点であった。

当院は HIV 陽性者の診療を継続的に行う施設として、BPB 注射剤の導入前後における治療後血清

反応を検討することに臨床的意義があると考え、本研究を実施した。本研究では HIV 陽性者の早期梅毒に対する BPB による治療は、AMPC と比較して RPR 低下が早期かつ均一であることが示された。最終的な治癒率に大きな差はないものの、BPB は治療 3 か月以内に血清学的反応が明瞭になる点で臨床的意義が大きい。海外の研究では、HIV 感染者を含む早期梅毒患者において BPB 治療後 3 ～ 6 か月以内に RPR が 4 倍以上低下する割合は 70 ～ 80% と報告されており¹³⁾、本研究の BPB 治療群で得られた結果はこれらの報告と整合するものであった。梅毒のペニシリンに対する薬剤耐性はないとされているが、HIV 陽性者では再感染することも多く、RPR 低下が不十分な場合に治療失敗か再感染かの判断が難しい。実際、今回の検討でも AMPC 治療群で経過観察中に RPR が再上昇した症例を 1 例認めた。BPB 治療群ではアドヒアランス不良による治療失敗の可能性が無い前提で治療効果を判定することが可能である。以上のように、BPB のように治療後の RPR の反応のばらつきが少ない治療法は、治療効果判定や再感染の早期検出において有用であり、ペニシリンアレルギーがない場合には、BPB には単回注射を提案し、注射への抵抗がある場合など希望しない場合は内服治療を行うようにしている。

本調査にはいくつかの限界が存在する。第一に BPB 自体は世界で長年第一選択薬として使われてきた実績はあるが、本研究は単施設における後ろ向き観察研究であり、症例選択にバイアスが生じている可能性を否定できない。そのため、本研究の結果を他施設や異なる医療環境へ一般化するには慎重な解釈が必要である。第二に、診療録を用いたデータ収集であるが、AMPC と BPB の治療時期が異なるため結果に影響を及ぼした可能性がある。また、交絡因子について十分に調整できていない点も本研究の限界である。第三に、症例数が限定的であったことから、統計学的検討が十分でない可能性があり、一部の解析結果については過小評価または過大評価が生じている可能性がある。

本調査は以上のような限界があるものの、日本の実臨床における HIV 陽性者 BPB 治療後の血清学

的反応を示した点は意義深いと考える。今後、多施設での大規模な前向き・あるいは後ろ向き研究での評価に期待したい。

結論

HIV 陽性者における早期梅毒治療として、BPB は安全かつ有効であり、早期で均一な血清学的反応を得られる治療法である。再感染リスクの高い集団において特に有用な選択肢と考えられた。

本稿の内容は第 235 回日本内科学会東北地方会で発表した。

References

1. 厚生労働省. 梅毒. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/kekka-kansenshou/seikansenshou/syphilis.html (参照 2026 年 6 月 1 日)
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70 (RR-4):1-187
3. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of syphilis. Geneva: World Health Organization; 2016
4. Combination of amoxicillin 3000 mg and probenecid versus 1500 mg amoxicillin monotherapy for treating syphilis in patients with human immunodeficiency virus: an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Clin Infect Dis*. Sep 11; 77(5):779-787
5. 池内和彦他. 梅毒に対するアモキシシリン 1,500mg 内服治療の臨床的効果, 日本感染症学会誌 2018; 92(3). 358-363
6. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis among persons with HIV infection. STI treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis-hiv.htm> (参照 2026 年 6 月 1 日)
7. Shoji T, Akazawa M, Inoue O, Suzuki T. Trends in syphilis treatments and the impact of intramuscular injectable benzathine penicillin G in Japan: a descriptive study using administrative claims data from April 2016 to September 2023. *J Infect Chemother*. 2025; 31(3):102586
8. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis serologic testing and monitoring: pitfalls and controversies. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(9):S203-S210
9. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P. IUSTI: 2008 European guideline on the management of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009; 20(5):300-309
10. Seña AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serologic response and serofast state after treatment in HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(11):1092-1099
11. Wang ZS, Li Q, Liu T, et al. Serological response to syphilis treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(10):2589-2598
12. Zeng X, Ouyang YY, Wang H, et al. Risk factors of serofast state in patients undergoing syphilis: a meta-analysis of 17 cohort studies. *Front Immunol*. 2025; 16: 1689904. doi: 10.3389/fimmu.2025.1689904
13. Hook EW III, Dionne JA, Workowski KA, et al. One dose versus three doses of benzathine penicillin G in early syphilis. *N Engl J Med*. 2025; 393(9):869-878. doi: 10.1056/NEJMoa2401802
14. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, et al. Recommendations for laboratory-based detection of syphilis in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2024; 73(1):1-44