

## ヒト免疫不全ウイルス感染症に合併した神経梅毒

筑波大学臨床医学系

人見 重美

40歳代男性，日本人

主訴：左視覚異常

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：10年前に作業中の事故で左手首を切創 輸血

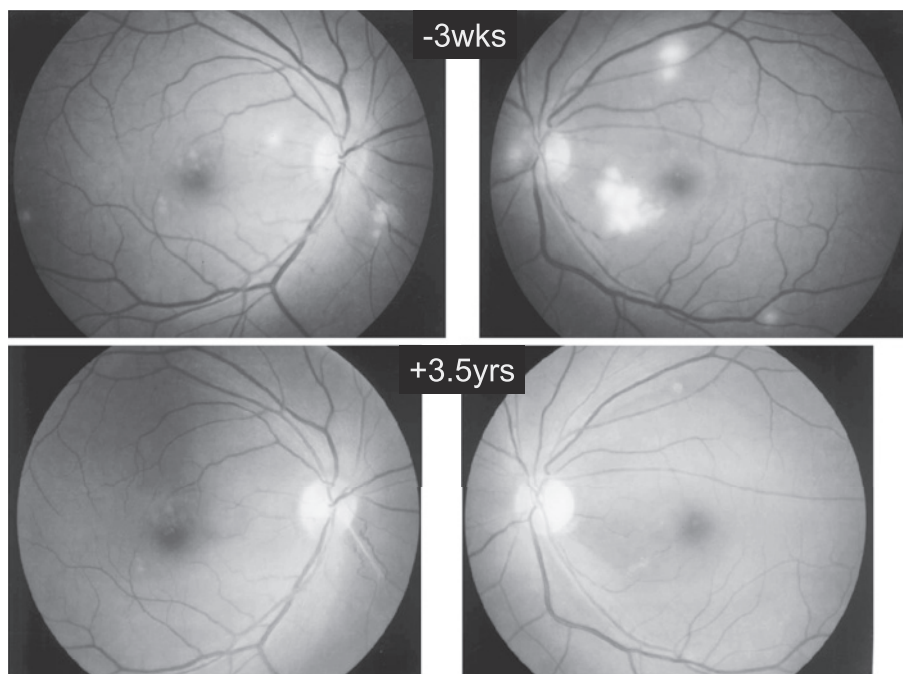
生活歴：heterosexual, アルコール機会飲酒, タバコ 20本/日×25年, 3年前まで建設作業員（入院時無職），海外渡航歴なし, ペット飼育なし

現病歴：入院3年前，不明熱・下痢・全身リンパ節腫脹のため受診し，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）および梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum*）に感染していることが判明した。アモキシシリン 1,500 mg/日を28日間処方したが，服薬直後に発熱したため2, 3日しか服用しなかった。高活性抗レトロウイルス療法（HAART）開始後は，特記すべきことなく外来に定期通院し，梅毒血清反応も低下（ガラス板法で最低4倍）していた。入院2カ月前に，後頭部のまだら状脱毛に気付くようになり，入院1か月前のある日の起床時から，左眼に黒いもやもや

としたものが見えるようになった。入院3週間前の診察で，両眼の網膜浸潤斑（Fig. 1）と梅毒血清反応の上昇（16倍）を認めた。入院2週間前に髄液検査を行い，細胞数増加（54/3  $\mu$ L [単核球/多核球=52/2]）を認めたため，神経梅毒・梅毒性脈絡網膜炎と診断し，入院・加療となった。

入院時現症：身長 160.5cm, 体重 55.5kg, 体温（腋窩）36.8℃, 血圧（右上肢）138/82, 脈拍 102/min 整, SpO<sub>2</sub> 99% (room air), 意識清明, 結膜に貧血黄疸なし, 口腔に潰瘍白苔なし, 心肺音は異常なし,

Fig. 1 Fundal photographs taken 3 weeks before admission and 3.5 years after treatment.



腹部は平坦で圧痛なし，後頭部にまだら状の脱毛あり，その他皮膚に発疹なし，視覚障害を除き神経学的所見に異常なし．

入院時検査：WBC 6,900/ $\mu$ L，Hb 13.5g/dL，Plt  $241 \times 10^3$ / $\mu$ L，AST 18U/L，ALT 21U/L，LDH 173U/L，AIP 283U/L，g-GTP 32U/L，T-bil 0.6mg/dL，Na 138mEq/L，K 3.9mEq/L，Cl 104mEq/L，BUN 10.7mg/dL，Cre 0.73mg/dL，T-cho1 122mg/dL，TG 188mg/dL，CD4 陽性リンパ球数 522/ $\mu$ L，HIV-RNA <50copy/mL

入院後経過：ベンジルペニシリンカリウム 2,400万単位/日を，入院日より14日間静注した．投与開

始後約1週間で，視覚異常・脱毛の自覚的な改善を認めた．その後4年間の外来フォロー中，梅毒血清反応価の上昇および神経症状の再出はなかった．髄液の再検査は行っていない．

考察：本症例はHIVと*T. pallidum*の重複感染例である．血清抗体価の再上昇と髄液所見から神経梅毒と診断し，定型的な治療を行った．初診時には髄液検査を行っていないため，*T. pallidum*が中枢神経系に侵入した時期は不明である．患者は*T. pallidum*再感染の可能性を否定していた．このため，当初行った梅毒の治療が不完全だったため不顕性感染が持続し，3年後に脱毛と脈絡網膜炎として再発したと考える．

## “本症例の疑問点”から“研究的考察”

### 問題点 1. 神経梅毒の経過

〈わかっていること〉

・ *T. pallidum* は、感染後早い時期に中枢神経系へ侵入する。第1期および第2期梅毒患者の髄液をウサギに接種すると、HIV感染の有無にかかわらず、約30%の試料で *T. pallidum* を感染・分離できる<sup>1)</sup>。

・ 無症候性神経梅毒の頻度は、髄液検査を行う時期によって異なる。抗菌薬開発前の調査によると、髄液所見が異常を示す頻度は、感染12-18ヶ月後が最も高く、2年後以降は、おそらく自然治癒するか症候性に進展するため、頻度が下がる。無症候性神経梅毒が症候性に進展する頻度は、報告により28-87%と幅がある<sup>2)</sup>。

・ 後天性の症候性神経梅毒は、古典的に4つの症候群に分けることができる (Table 1)<sup>3)4)</sup>。

・ 抗菌薬開発前後で神経梅毒の臨床像が変化している。開発後は、古典的な後期梅毒である実質障害型が著減し、開発前には少なかった痙攣あるいは眼症状を示す患者の比率が増加した<sup>3)</sup>。

・ HIV感染は、早期症候性神経梅毒や、治療後も症状が持続するリスク因子かもしれない<sup>5)6)</sup>。HAARTで患者の免疫能を回復させると、早期神経梅毒のリスクが下がる可能性がある<sup>5)</sup>。

〈今後の課題〉

・ 神経梅毒に関する臨床情報の多くは、ペニシリンが一般的に使用される前の調査による。現在は、梅毒に有効な抗菌薬が多く開発されていること、他の神経疾患との鑑別が容易になったこと、HIV感染者が増加していること、など状況が大きく変わっている。

・ 抗菌薬開発前の調査により、髄液所見に異常があると症候性神経梅毒に進行するリスクが高いこと、異常があっても約70-80%の患者で自然に正常化することがわかっている<sup>2)4)</sup>。しかし、どのような梅毒患者が不可逆的な中枢神経障害を起こすのかはわかっていない。

### 問題点 2. 神経梅毒の診断

〈わかっていること〉

・ 髄液中に存在する *T. pallidum* の菌数は少なく、暗視野顕微鏡で検出するのは困難である。銀染色・免疫染色での検出は、固定組織標本に限定され

る<sup>2)</sup>。

・ 梅毒の罹患・病勢を評価する検査には、非トレポネーマ抗原 (nTp) 試験とトレポネーマ抗原 (Tp) 試験の2種類の抗体検査がある (Table 2)<sup>7)8)</sup>。nTp試験の価は病勢を反映し、同じ検査手法で測定した価に4倍以上の相違があった場合、臨床上有意味な変化があったと解釈する<sup>9)10)</sup>。

・ 日本では、RPR、TPHA、FTA-ABSが保険適応になっている。いくつかのnTp試験 (ガラス板法・凝集法など) は、現在測定試薬の市販が中止になっている。

・ 神経梅毒の診断には、髄液検査が必要である。神経梅毒を示唆する臨床所見がある場合、HIV感染を合併している場合、治療が成功しなかった場合などでは、髄液検査を行う (Table 3)。

・ 血清のnTp試験から髄液所見の異常を推測する報告がいくつかある。アメリカでの多施設調査によると、血清RPR価が32倍以上だった群では、神経梅毒 (髄液のVDRL陽性あるいは白血球数 $>20/\mu\text{L}$ ) を起こしているオッズ比が、HIV感染者 (233症例) で5.98、HIV非感染者 (91症例) で10.85だった<sup>11)</sup>。また、後期梅毒患者265名を対象にした調査によると、血清nTp試験が陰性ならば髄液所見の異常を認めなかった<sup>12)</sup>。

・ 今のところ、神経梅毒を診断できる単独の検査あるいは臨床症状・徴候はないため、総合的な判断が必要である (Table 4, 5)<sup>9)13)</sup>。

・ 髄液のVDRLは、神経梅毒に対する感度が低い (症例定義や穿刺時期により30-70%<sup>2)</sup>) ものの特異度が高い。血清VDRLが $\leq 1:256$ では、眼に見える血液が髄液に混入すると、髄液のVDRLが偽陽性になる<sup>14)</sup>。また、髄液のFTA-ABSは、神経梅毒に対する感度が良いが特異度が低い。神経梅毒の所見がない後期梅毒患者15名および非梅毒感染者177名を対象にした調査によると、それぞれ5名および1名で陽性だった<sup>15)</sup>。

・ 髄液のTp検査は、血清の浸出あるいは梅毒以外の脳血管関門障害によって陽性になることがある。このため、ヨーロッパのガイドライン<sup>9)16)</sup>では、TPHA index および IgG index を計算し、中枢神経系内での抗体産生を評価することを勧めている (Fig. 2)。後期梅毒患者60名とコントロール54名の検討では、TPHA index の感度と特異度はそれぞれ98.3%と100%で、髄液VDRLの感度 (91.7%)

より高かった<sup>17)</sup>.

・ Polymerase chain reaction (PCR) 法による *T. pallidum* DNA の検出感度は、ウサギへの接種試験より低い<sup>18)</sup>。また、*T. pallidum* DNA は、治療後最長3年間 PCR 法で検出されることがある<sup>19)</sup>。

#### <今後の課題>

・ *T. pallidum* は人工培地に発育せず（細胞培養系では、100 倍程度まで増殖できる<sup>20)</sup>）、分離・継代するためには動物に接種する必要がある。ウサギに接種すると、ヒトのものによく似た初期皮膚病変を作り全身播種も起こすので、研究目的によく使用されるが、第2期病変や後期病変を起こさず、感染モデルとしては完全ではない<sup>21)</sup>。また、動物への接種試験を日常の臨床検査で行うのは困難である。

・ 標準的な PCR 法による *T. pallidum* 遺伝子の検出は、今のところ臨床的意義に乏しい。

・ 髄液の VDRL は、ペニシリン開発前から神経梅毒の診断に使用されてきた。これに対し RPR は、VDRL より開発が新しく評価が不十分なこと、感度・特異度が VDRL より低い可能性があることから、多くの調査・診療ガイドラインが VDRL を標準としている。反対に、VDRL と RPR の感度・特異度はほぼ同等とする報告もある<sup>22)</sup>。日本では VDRL が困難なため、RPR の有用性を検討する必要がある。

・ 現在日本の多くの検査室では、ラテックス凝集法を用いた自動計測で RPR を測定している。従来の倍数希釈法と結果が一致しないことがある（特に測定値が高い場合<sup>23)</sup>。

・ 今のところ、神経梅毒に特徴的な画像を現す放射線学的検査はない<sup>4)</sup>。

・ 早期梅毒患者の多くで髄液所見の異常を呈しているにもかかわらず、ガイドライン通りベンジルペニシリンベンザチンで治療することで、症候性神経

梅毒の頻度を減らすことができている。このため、無症候性神経梅毒を診断することが必要かどうか、議論がある。

#### 問題点 3. 神経梅毒の治療

<わかっていること>

・ ペニシリンの開発が神経梅毒の有病率を大きく低下させたことは、歴史的経緯からおそらく間違いない。このため、多くのガイドラインがペニシリンで治療することを推奨している (Table 6)<sup>9)10)16)23)</sup>。

・ *T. pallidum* を殺菌するには、最低 0.018mg/L (0.03U/mL) のペニシリン濃度が必要である。神経梅毒の治療では、理論上、髄液・脳実質内で同等の濃度が達成できるようにペニシリンを大量投与する必要がある。また、*T. pallidum* の分裂時間は 30-33 時間と遅いため、有効抗菌薬濃度を長時間維持する必要がある（感染後期では、短期間の抗菌薬治療では再発しやすいことから、分裂速度はより遅い可能性がある<sup>9)</sup>）。

・ ベンジルペニシリンベンザチンの筋肉内注射では、中枢神経系内で殺トレポネーマ効果を期待できるだけのペニシリン濃度を維持できず<sup>24)</sup>、治療失敗事例の報告がある<sup>25)</sup>。感染2年以上経過した無症候性神経梅毒患者 756 名をベンジルペニシリンベンザチンで治療し、最長7年間経過観察した調査によると、3.3% の患者が症候性神経梅毒に進展した<sup>26)</sup>。

・ 早期梅毒性髄膜炎の症状は、通常、治療開始後数日から 2, 3 週間で消失する<sup>27)</sup>。HIV 感染者では、症状・徴候が治療後1年以上持続することがある<sup>5)</sup>。髄膜血管性障害型では、梗塞病変の進展を予防することが治療の目的となる。実質障害型では、症状の改善をほとんど期待できない<sup>4)</sup>。

・ HIV 感染者では治療失敗あるいは再発が生じやすいという報告はなく、HIV 非感染者と同じプロトコルでの治療が推奨されている<sup>9)10)</sup>。

Table 1 Clinical syndromes of neurosyphilis<sup>23)</sup>.

Syndrome	Onset after primary infection*	Probability†	Manifestation
Asymptomatic	-15 years	13.5-20%	None
Meningeal	2 months to 2 years	1.4-6%	Aseptic meningitis, cranial neuropathy
Meningovascular	6-10 years	3.2-15%	Focal endarteritis and obstruction
Parenchymatous	10-25 years	3-9%	General paresis, tabes dorsalis, myelitis
Gummatous	Variable	Uncommon	Direct mass effect
Congenital	Newborn to adolescence	-	All of the above

\*Most frequent time of onset but variable.

†Probability of progressing to each stage without therapeutic intervention.

Table 2 Serological tests for diagnosis of syphilis<sup>7(8)</sup>.

Test	Capture system	Antigen
Non-treponemal		
Rapid plasma regain test (RPR)*	Liposomes in suspension plus unattached charcoal particles producing dark colored flocculation due to trapping of charcoal particles in lattice formed by antigen-antibody complex	An alcoholic solution of cardiolipin, cholesterol, and lecithin
Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL)	Liposomes in suspension producing visible flocculation with lipoidal antibodies	
Treponemal		
<i>Treponema pallidum</i> hemagglutination assays (TPHA)*	Attached to red blood cells	Purified & sonicated treponemes
Micro-hemagglutination assay for <i>T. pallidum</i> (MHA-TP)		
<i>T. pallidum</i> passive particle agglutination assay (TPPA)	Attached to gelatin particle	
Fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS)*	Treponemes fixed onto microscope slides	Intact treponemes
Treponemal enzyme immunoassay (EIA)	Attached to microtiter plates	Purified & sonicated treponemes or recombinant antigens

\*Commercially available in Japan.

Table 3 Indication of lumbar puncture for cerebrospinal fluid (CSF) examination (except for congenital syphilis).

International Union against Sexually Transmitted Infections<sup>9)</sup>

Positive syphilis serology

And

(1) Clinical neurological symptoms possibly caused by neurosyphilis

(2) Clinical ocular and auricular symptoms possibly caused by ocular syphilis and syphilitic otitis, respectively\*

(3) Concomitant HIV infection, especially CD4 <350 µl and/or serum RPR >1 : 32<sup>†</sup>

Centers for Disease Control and Prevention<sup>10)</sup>

Those who have syphilis and symptoms or signs suggesting neurologic or ophthalmic disease<sup>‡</sup>, evidence of active tertiary syphilis (e.g., aortitis and gumma)<sup>§</sup>, or serologic treatment failure<sup>¶</sup> \*\*.

\*Not obligatory in the absence of other clinical neurological symptoms, provided treatment for neurosyphilis is given.

<sup>†</sup>Not obligatory, but may be indicated in late latent syphilis or syphilis of unknown duration or in treatment failure.

<sup>‡</sup>Syphilitic uveitis or other ocular manifestations frequently are associated with neurosyphilis and should be managed according to the treatment recommendations for neurosyphilis.

<sup>§</sup>Some providers treat all patients who have cardiovascular syphilis with a neurosyphilis regimen.

<sup>¶</sup>After adequate treatments, clinical and serologic evaluation should be performed 6 and 12 months (3, 6, 9, 12, and 24 months if co-infected with HIV) in primary and secondary syphilis and 6, 12, and 24 months (6, 12, 18, and 24 months if co-infected with HIV) in latent syphilis. Treatment failure should be considered if (1) nTp titers increase fourfold; (2) nTp titers fail to decline at least fourfold at the ends of follow-up; or (3) signs or symptoms attributable to syphilis persist or recur.

\*\*Routine CSF analysis is not recommended, regardless of HIV co-infection, because (1) invasion of CSF by *T. pallidum* accompanied by CSF laboratory abnormalities is common among adults who have primary or secondary syphilis; (2) no evidence exists to support variation from the recommended treatment regimen for early syphilis in the absence of clinical neurologic findings; and (3) symptomatic neurosyphilis develops in only a limited number of persons after treatment with the penicillin regimens recommended for primary and secondary syphilis.

Table 4 Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in CSF<sup>9)</sup>.

TPHA/TPPA/MHA-TP and/or FTA-ABS positive* And (1) Increased number of mononuclear cells (>5-10/μL) † or (2) Positive VDRL/RPR ‡
*A positive result of TPHA/TPPA/MHA-TP and/or FTA-ABS does not confirm the diagnosis but a negative result excludes neurosyphilis. †The number of mononuclear cells in CSF can be normal, especially in parenchymatous neurosyphilis. ‡VDRL is highly specific but may be negative.

Table 5 Case definition of neurosyphilis for public health surveillance<sup>13)</sup>.

Confirmed Syphilis of any stage that meets the laboratory criteria for neurosyphilis (A reactive serologic test for syphilis and reactive VDRL in CSF)
Probable Syphilis of any stage, a negative VDRL in CSF, and both the following: Elevated CSF protein or leukocyte count in the absence of other known causes of these abnormalities Clinical symptoms or signs consistent with neurosyphilis without other known causes for these clinical abnormalities

Fig. 2 Definitions of IgG and TPHA indexes<sup>17)</sup>. A TPHA index of >70 and a CSF TPHA titer of >1 : 320 are the most reliable in supporting a diagnosis of neurosyphilis. The IgG index is an indicator for intrathecal IgG-antibody production, which is more informative than the CSF protein level<sup>9)</sup>.

$$\text{Albumin quotient} = \frac{\text{CSF albumin (mg/dl)}}{\text{Serum albumin (mg/dl)}}$$

Standard range = 0.0018-0.0074

$$\text{IgG index} = \frac{\text{Total CSF IgG} / \text{Total serum IgG}}{\text{Albumin quotient}}$$

Cut off < 0.69

$$\text{TPHA index} = \frac{\text{CSF TPHA titer}}{\text{Albumin quotient} \times 10^3}$$

Cut off < 70

・治療終了後は定期的な評価を行う (Table 7).  
 髄液の細胞数は、蛋白濃度と比較し速やかに改善す

る。髄液の nTp 試験の改善はゆっくりである<sup>2)</sup>。

・患者 110 名を治療後 13 カ月間追跡した調査によると、血清 RPR の正常化は髄液所見の正常化と関連している (オッズ比: 髄液白血球数 = 41.5, 髄液蛋白 = 28.1, 髄液 VDRL 価 = 57.3)<sup>28)</sup>。

#### <今後の課題>

・神経梅毒の治療について、適切な対照群を置いた前方視的調査はほとんどない。現在推奨されている治療法の多くは、薬理学的推論やペニシリン開発後 60 年間の臨床経験などに基づいている。

・ペニシリン以外の抗菌薬について、投与量・投与期間・長期間の有効性などを評価した調査はほとんどない。このため、ペニシリンアレルギーを持つ梅毒患者に対し、全例脱感作を行う専門家もいる<sup>9)</sup>。

・他国で早期梅毒あるいは潜伏期梅毒の治療に用いるベンジルペニシリンベンザチンが、日本では一般に入手できない。日本の保険適応量のアモキシシリンを内服すること<sup>23)</sup>で、症候性神経梅毒への進展を予防できるかどうかは、データがない。

・アモキシシリン 6g/日をプロベネシド 1-2g/日とともに内服することで、殺トレポネーマ効果を期待できるだけの髄液内濃度を維持できる<sup>29)30)</sup>。日本ではプロカインペニシリンを一般に入手できないので、神経梅毒を外来で治療する場合の代替法になる

Table 6 Recommended treatments for neurosyphilis.

Guideline	Recommended or first-line	Suggested or alternative
IUSTI <sup>9)</sup>	Benzyl penicillin 12-24 mU/day IV, 3-4 mU every 4 hrs for 18-21 days Benzyl penicillin 0.15 mU/kg/day IV spread over 6 doses (every 4 hours) for 10-14 days Procaine penicillin ‡ 1.2-2.4 mU IM daily PLUS probenecid 500 mg PO four times a day both for 10-17 days	Doxycycline 200 mg twice per day for 28 days
BASHH <sup>16)</sup>	Procaine penicillin ‡ 1.8-2.4 mU IM daily PLUS probenecid 500 mg PO four times a day both for 17 days Benzyl penicillin 18-24 mU/day IV, 3-4 mU every 4 hrs for 17 days	Doxycycline 200 mg twice per day for 28 days Amoxycillin 2 g three times PLUS probenecid 500 mg PO four times a day for 28 days Ceftriaxone 2 g IM or IV daily for 10-14 days
CDC* † <sup>10)</sup>	Aqueous crystalline penicillin G 18-24 mU/day (3-4 mU IV every 4 hr or continuous infusion) for 10-14 days Procaine penicillin ‡ 2.4 mU IM once daily PLUS probenecid 500 mg PO four times a day both for 10-14 days	Ceftriaxone 2 g IM or IV daily for 10-14 days Ceftriaxone 1-2 g IV daily for 10-14 days (for HIV-infected patients)
JSSTD <sup>23)</sup>	Benzyl penicillin 2-4 mU IV every 4 hours for 10-14 days	—

BASHH: British Association for Sexual Health and HIV, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, IUSTI: International Union against Sexually Transmitted Infection, JSSTD: Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases, IM: intramuscularly, IV: intravenously, mU: million units, PO: orally

\* Additional treatment for late syphilis (i.e. benzathine penicillin 2.4 mU IM 1/week × 3 times) after completion of neurosyphilis treatment regimens is considered because the durations of the regimens are shorter than that for late syphilis.

† Pregnant patients who are allergic to penicillin should be desensitized and treated with penicillin.

‡ Not available in Japan.

Table 7 Follow-up after treatment of neurosyphilis.

International Union against Sexually Transmitted Infection <sup>9)</sup> CSF examination 6-12 months after treatment of symptomatic neurosyphilis. Centers for Disease Control and Prevention <sup>10)</sup> CSF examination every 6 months until the cell count is normal. * Retreatment should be considered if the cell count has not decreased after 6 months or if the CSF cell count or protein is not normal after 2 years.
---

\* Limited data suggest that CSF parameters might change more slowly in HIV-infected patients, especially those with more advanced immunosuppression.

かもしれない。

・今のところ、ペニシリン耐性を示す *T. pallidum* は見つかっていない。

・眼・耳病変のある患者の治療では、Jarisch-Herxheimer 反応により病変部の急性増悪が起こりうる。このため、プレドニゾロンを併用する専門家もいるが、有益性は証明できていない。

・治療後に梅毒血清反応が上昇した場合、治療が失敗して再燃したのか、あるいは新規に感染したのか、区別できない。

文献

- 1) Lukehart SA, Hook III EW, 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—62.
- 2) Scheck DN, Hook III EW : Neurosyphilis. *Infect Dis Clin North Am.* 1994 ; 8 : 769—95.
- 3) Hotson JR : Modern neurosyphilis: a partially treated chronic meningitis. *West J Med.* 1981 ; 135 : 191—200.
- 4) Ghanem KG : Neurosyphilis: a historical per-

- spective and review. *CNS Neuro Ther.* 2010 ; 16 : e157—68.
- 5) Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbdelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA : Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008 ; 19 : 1145—51.
  - 6) Centers for Disease Control and Prevention : Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men—four cities, United States, January 2002-June 2004. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2007 ; 56 : 625—8.
  - 7) Larson SA, Steiner BM, Rudolph AH : Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995 ; 8 : 1—21.
  - 8) Egglestone SI, Turner AJL : Serological diagnosis of syphilis. *Commun Dis Public Health.* 2000 ; 3 : 158—62.
  - 9) French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H : IUSTI:2008 European guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009 ; 20 : 300—9.
  - 10) Centers for Disease Control and Prevention : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2010 ; 59 : RR-12.
  - 11) Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. : Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis : association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis.* 2004 ; 189 : 369—76.
  - 12) Wöhrl S, Geusau A : Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Derm Venereol.* 2006 ; 86 : 335—9.
  - 13) Centers for Disease Control and Prevention : Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 1997 ; 46 : RR-10.
  - 14) Izzat NN, Bartruff JK, Glicksman JM, Holder WR, Knox JM : Validity of the VDRL test on cerebrospinal fluid contaminated by blood. *Br J Vener Dis.* 1971 ; 47 : 162—4.
  - 15) Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, Jove DF, Lopez B, Schroeter AL : Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med.* 1978 ; 138 : 252—5.
  - 16) Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthankar A, et al. : UK national guidelines on the management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS.* 2008 ; 19 : 729—40.
  - 17) Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M : Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS.* 2000 ; 11 : 224—34.
  - 18) Grimprel E, Sanchez PJ, Wendl GD, Burstain JM, McCracken GH, Radolf JD, et al. : Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 1991 ; 29 : 1711—18.
  - 19) Noordhoek GT, Wolters EC, de Jonge MEJ, van Embden JDA : Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neurosyphilis patients before and after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol.* 1991 ; 29 : 1976—84.
  - 20) Fieldsteel AH, Cox DL, Moeckli RA : Cultivation of virulent *Treponema pallidum* in tissue culture. *Infect Immunol.* 1981 ; 32 : 908—15.
  - 21) Stamm LV. *Biology of Treponema pallidum.* In : Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Lemon SM, Stam WE, Piot P, Wasserheit JN, ed. *Sexually Transmitted Diseases.* 3rd Ed. McGraw-Hill, New York, 1999 ; p. 467—72.
  - 22) Castro R, Prieto ES, Pereira FdLM : Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis : an evaluation of the venereal disease research laboratory (VDRL) and the rapid plasma regain (RPR) tests. *J Clin Lab Anal.* 2008 ; 22 : 257—61.
  - 23) 日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2008. *日性感染症会誌* 2008 ; 19(Supplement).
  - 24) Mohr JA, Griffiths W, Jackson R, Saadah H, Bird P, Riddle J : Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA.* 1976 ; 236 : 2208—09.
  - 25) Edmund LTC, Tramont C. Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy : report of two cases. *JAMA.* 1976 ; 236 : 2206—07.
  - 26) Hahn RD, Culter JC, Curtis AC, Gammon G, Heyman A, Johnwick E, et al. : Penicillin treatment of asymptomatic central nervous system syphilis : I. probability of progression to symptomatic neurosyphilis. *Arch Dermatol.* 1956 ; 74 : 355—66.
  - 27) Simon RP : Neurosyphilis. *Arch Neurol.* 1985 ; 42 : 606—13.
  - 28) Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA : Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 47 : 893—9.
  - 29) Faber WR, Bos JD, Rietra PJ, Fass H, van Eijk RV : Treponemicidal levels of amoxicillin in cerebrospinal fluid after oral administration. *Sex Trans Dis.* 1983 ; 10 : 148—50.
  - 30) Morrison RE, Harrison SM, Tramont EC : Oral amoxicillin, an alternative treatment for neurosyphilis. *Genitourin Med.* 1985 ; 61 : 359—62.