厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究

平成15年度～平成17年度

総合研究報告書

主任研究者　小野寺　昭一

平成18（2006）年3月

平成１７年度厚生労働省科学研究補助金（新興・再興感染症事業）

「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」研究班班員名簿

主任研究者	小野寺昭一	東京慈恵会医科大学泌尿器科教授
分担研究者	岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター・センター長
	塚本泰司	札幌医科大学医学部泌尿器科教授
	川名　尚	帝京大学医学部産婦人科教授
	本田まりこ	東京慈恵会医科大学皮膚科教授
	野口昌良	愛知医科大学産婦人科名誉教授
	田中正利	福岡大学医学部泌尿器科教授
	松本哲朗	産業医科大学医学部泌尿器科教授
	松田静治	財団法人性の健康医学財団・副理事長
研究協力者	橋戸　円	国立感染症研究所感染症情報センター
	今井博久	国立保健医療科学院疫学部
	松川雅則	札幌医科大学医学部泌尿器科
	国島康晴	札幌医科大学医学部泌尿器科
	高橋　聡	札幌医科大学医学部泌尿器科
	竹山　康	札幌医科大学医学部泌尿器科
	白井千香	神戸市兵庫区保健福祉部
	家坂清子	いえさか産婦人科医院
	劔　陽子	産業医科大学公衆衛生学教室
	野々山未希子	筑波大学医学専門学群
	上村茂仁	ウイメンズクリニックかみむら
	金子典代	岡山大学医学部保健学科
	中瀬克己	岡山市保健所
	荻野員也	財団法人　性の健康医学財団
	渡辺享宏	Campus AIDS interface（cai）
	野口靖之	愛知医科大学産婦人科
	保科眞二	保科医院
	中山　宏	中山泌尿器科
	澄井敬成	すみい婦人科クリニック
	和泉秀隆	いずみ産婦人科
	井槌邦雄	産科婦人科井槌病院
	竹内　肇	竹内産婦人科クリニック
	新堂昌文	新堂産婦人科
	清田　浩	東京慈恵会医科大学泌尿器科
	遠藤勝久	JR 東京総合病院泌尿器科

研究協力者	各務　裕	東京慈恵会医科大学泌尿器科
	村谷哲朗	産業医科大学医学部泌尿器科
	赤坂聡一郎	産業医科大学医学部泌尿器科
	山田陽司	産業医科大学医学部泌尿器科
	高橋康一	新水巻病院
	安藤由紀子	安藤ゆきこレディースクリニック
	伊東健治	泌尿器科いとうクリニック
	川井修一	かわい泌尿器科
	倉島雅子	さとうレディースクリニック
	佐藤祐司	さとう耳鼻咽喉科
	吉川哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科
	杉山博子	藤田保健衛生大学医学部小児科
	佐多徹太郎	国立感染症研究所病理部
	尾崎泰子	国立感染症研究所病理部
	西井　修	帝京大学医学部付属溝口病院産婦人科
	塚越静香	帝京大学医学部付属溝口病院産婦人科
	西澤美香	帝京大学医学部付属溝口病院産婦人科
	沖永荘一	帝京平成看護短期大学
	加藤真子	帝京平成看護短期大学
	萩原雅則	東京慈恵会医科大学青戸病院皮膚科
	佐々木　一	東京慈恵会医科大学青戸病院皮膚科
	松尾光馬	東京慈恵会医科大学青戸病院皮膚科
	澤畑一樹	三菱化学ビーシーエル
	小林寅喆	三菱化学ビーシーエル

目　次

Ⅰ．総合研究報告書：性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究
小野寺昭一 ・・・・・・・・・・・・3
Ⅱ．分担研究報告書
1．動向解析グループ総括
性感染症（STD）発生動向調査から見たわが国の STD の動向—2003 年～2005 年
岡部信彦・他・・・・・・・・・・・19
2．無症候感染者研究グループ総括
1）わが国の若年者における無症候性クラミジア感染症の実態研究
今井博久・・・・・・・・・・・・・26
2）健康男性における無症候感染者のスクリーニング
塚本泰司・他 ・・・・・・・・・・・31
3）若年者を対象とした性感染症（無症候感染者）の実態調査と蔓延防止システムの構築
白井千香・他 ・・・・・・・・・・・37
4）若年者を対象とした性感染症の実態把握と蔓延防止システムの構築
荻野員也・他 ・・・・・・・・・・・46
3．クラミジア感染症研究グループ総括
女性性器 *Chlamydia trachomatis* 感染症の疫学調査と効果的な蔓延防止に関する研究
野口昌良・他 ・・・・・・・・・・・55
4．薬剤耐性淋菌サーベイランスグループ総括
1）薬剤耐性淋菌のサーベイランスと耐性淋菌を考慮した抗菌薬併用効果の検討
2）妊婦を対象とした無症候性の性感染症の実態調査
田中正利・他 ・・・・・・・・・・・63
3）男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性（1999 年～2004 年分離株の比較）およびセフェム低感受性 *Neisseria gonorrhoeae* に対するマクロライド+β-ラクタム薬の併用効果の検討
遠藤勝久・他 ・・・・・・・・・・・78
4）淋菌性咽頭感染の実態と治療に関する研究
松本哲朗・他 ・・・・・・・・・・・88
5．性器ヘルペス、尖圭コンジローマの検査法の開発と評価グループ総括
1）性器ヘルペスに関する検査法の開発と評価
川名　尚・他・・・・・・・・・・・103
2）Loop-Mediated Isothermal Amplification(LAMP)法による HPV DNA 検出の試み
萩原正則・他・・・・・・・・・・・110

６．性の健康相談室を通じての市民の STD/HIV 感染調査と予防に関する研究グループ総括
松田静治･他・・・・・・・・・・・117

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・131

Ⅳ．研究成果の刊行物･別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・137

Ⅰ．　総合研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
（総合）研究報告書

性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究（H－15－新興―6）

主任研究者：小野寺昭一（東京慈恵会医科大学泌尿器科教授）

【研究目的】

わが国における性感染症患者増加の原因として、性体験の低年齢化、多くのパートナーとの性的接触、コンドームの未使用者が多いなどの要因と無症候感染者の実態が把握できていないなどの問題が存在している。本研究では、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、ヒト乳頭種ウイルス（HPV）感染症における無症候感染者の実態調査を行ってその結果に基づいた性感染症の効果的な防止策を構築する。また、迅速かつ簡便な検査法が確立されていない性器ヘルペス、尖圭コンジローマにおける診断法を開発し、症状が軽い段階での患者の発見に貢献する。

【研究内容と考察】

1、性感染症（STD）発生動向調査からみたわが国のSTDの動向調査と若年者を対象とした性感染症（無症候感染者）の実態調査に関する研究

わが国の性感染発生動向調査（以下STDサーベイランス）で監視している性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の4疾患および全数報告で監視している梅毒について2003年から2005年までの動向について解析した。性器クラミジア感染症と淋菌感染症は2003年以降、一貫して減少傾向が続いている。とくに若年層、そして女性において顕著であった。その一方で、性器ヘルペス、尖圭コンジローマおよび梅毒は横ばい～微増傾向がみられた。

若年者を対象とした無症候感染者の実態調査に関する研究は、スクリーニングの対象として、高校の男女生徒、若年の男子健康成人ボランティア、3つの地域における高校生や看護大学生の研究協力者、産婦人科医の思春期相談への受診者、若年者向けのイベント参加者などを選定し、主に性器クラミジアの保有状況について検討した。高校生を対象とした性器クラミジアのスクリーニングでは6000名を超える無症状の高校生が参加したが、その結果、男子で7%、女子で13%にクラミジア陽性者を認めた。年齢別では女子の16歳が17%と最も高く、男子では18歳の有病率が最も高かった。大学での受付（健康管理室、講義後やサークル活動など）によるスクリーニングでは、クラミジア陽性率は男子4.8%、女子5.9%であったが、医療機関（産婦人科医）での受付（12歳～19歳の女子対象）では17.1%と高い陽性率であった。また、若者向けのイベント時のスクリーニングでは、全イベントを通じての性器クラミジア感染症の平均陽性率は6.74%であった。健康男性ボランティアを対象としたクラミジアの無症候感染への関与について調査した結果、クラミジアの無症

候感染は、sexually active な男性の 4.7%に認められた。さらに HPV の無症候感染も 11%と高率に認められた。以上の若年者を対象とした無症候の性感染症感染者の大規模スクリーニングの結果、無症候の性器クラミジアの陽性率は 16～18 歳の女子で最も高く、20 歳を過ぎると低くなる傾向が見られたが、とくに女子では初交年齢が低いほど感染率が高くなる傾向がみられた。これらの結果から性感染症の予防対策は、感染防止の知識が低く、かつ医療機関へのアクセスが容易ではない高校生を蔓延防止対策の第一の対象に据える必要性が示唆された。さらに 16 歳から高い感染率が示されたことから、より早期の中学生の段階から感染予防の教育を実施することが効果的であると思われた。20 歳代前半の若年者に対しては、検体の自己採取と郵送による性器クラミジアの病原体検査を導入し、早期発見から治療に結び付けられるよう、医療への連携を具体的に行うことが必要である。さらに、若者全体に対しては、性感染症に関する正しい情報をメディアやインターネットなどを通して定期的に発信することが必要であり、医療や医療関係者に対する要望を考慮しつつ、当事者である若者の視点を取り入れた啓発活動を強化していくことの重要性が示唆された。

２、薬剤耐性淋菌のサーベイランスと淋菌性咽頭炎患者における治療法の検討

首都圏及び九州地区での淋菌の薬剤感受性に関する継続的なサーベイランスの結果、ペニシリン、テトラサイクリン耐性淋菌は薬剤耐性化が進行しており、キノロン耐性淋菌は 82%に達していた。これらの薬剤耐性淋菌に対して、より強力な抗菌化学療法を開発する目的で、経口抗菌薬併用による有効性に関して基礎的検討を行った。その結果、azithromycin(AZM)+cefixime(CFIX)、AZM+cefteram(CFTM)で併用効果が、また、Clarithromycin(CAM)+CFTM でも同様の併用効果が認められ今後淋菌感染症に対する治療法として有用である可能性が示唆された。また、多くが無症候である淋菌の咽頭感染の患者では抗菌薬による除菌率が低く、cefodizime(CDZM)の 1g または 2g の単回投与で 55~65%程度の除菌率にとどまったが、ceftriaxone(CTRX)1g の単回投与では咽頭の淋菌感染 15 株中、15 株消失させることが可能であった。淋菌の生殖器陽性患者における咽頭の淋菌陽性率は、男子で 7~19%、女子で 35～65%と高率にみられたことから、淋菌感染症の第一選択薬は、現時点では単回投与で性器、咽頭とも除菌可能な CTRX を中心に選ぶべきであろう。今後さらに症例を蓄積して淋菌の咽頭感染に対する治療法を確立する必要がある。

３、性器ヘルペス、尖圭コンジローマにおける検査法の開発と評価

性器ヘルペス患者より採取した 164 検体中、分離培養法で HSV-1,5 検体、HSV-2,14 検体が陽性であったが、LAMP 法では、HSV-1,3 検体、HSV-2,13 検体が陽性となり、分離培養法とほぼ同等であった。Real-time PCR 法では新しくプライマーの設計を行った。新鮮分離株 HSV-1,41 株、HSV-2,45 株を用いて検討したところ、このプライマーでは 1 型と 2 型を完全に分けられること、感度も培養法と同程度であることが分かった。性器ヘルペスにおいては LAMP 法と Real-time PCR 法の優劣は付け難いが、費用・商業検査機関での検査体制などを考慮して選択することになろう。さらに某短大 2 年（20 歳前後）における性

器ヘルペスの疫学調査ではHSV-2抗体陽性例は5.9%と従来の妊婦における検出頻度と大きな差はみられなかった。また、尖圭コンジローマの診断におけるLAMP法の検討では、HPV-6,11,16,18の各々のプライマーを設計し、特異性、感度についてPCR法と比較検討した。LAMP法では、尖圭コンジローマ21例中18例にHPV-6を、3例にHPV-11を検出し、混合感染はなかった。これらはPCR法の型判定の結果にほぼ一致した。この結果、LAMP法の感度、特異度ともPCR法と同等であり今後の臨床応用が期待された。

4、性の健康相談室を通じての市民のSTD/HIV感染調査と予防に関する研究

Eメールによる性の健康メール相談には、研究期間内に6,118件の相談があった。その内訳は男性1,995件、女性が3624件であり、相談者の年齢は12歳から77歳と幅広かった。若年層にSTD/HIV感染予防のための正しい知識を与え、予防に結びつくように専門の相談員が対応、メールの内容を分析し相談者の抱えている問題を明確にし、今後の性感染症予防啓発活動への効果的な視点を見出すよう努めた。また、性の健康相談室には期間内に180人の相談者が来訪したが、STD/HIV感染症の診断を行った結果、クラミジア陽性者は女性12%,男性5%と、クラミジアの若年層、とくに女性への浸透が明らかであり、若年層への性感染症予防対策が急務であると考えられた。

分担研究者：
岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）
川名　尚（帝京大学医学部産婦人科）
本田まりこ（東京慈恵会医科大学皮膚科）
野口昌良（愛知医科大学産婦人科）
塚本泰司（札幌医科大学泌尿器科）
田中正利（福岡大学医学部泌尿器科）
松本哲朗（産業医科大学泌尿器科）
松田静治（性の健康医学財団）

A、研究の目的

わが国における性感染症患者は増加傾向にあり、今後その蔓延防止のための早急な対策が必要である。そのためには、現状において性感染症増加の原因として重要視されている若年層を中心とした性感染症の実態と無症候感染者の蔓延状況を把握し、予防介入を行うことにより、早期発見、早期治療に結びつくようなモデルの構築を図ることが重要である。また、淋菌感染症増加の原因となっている薬剤耐性淋菌の蔓延状況および咽頭の淋菌感染など、無症候感染者の調査を行って有効な治療法を早期に確立する必要がある。また、未だ迅速かつ簡便な検査法が確立されていない性器ヘルペス、尖圭コンジローマにおける診断法を開発し、症状が軽い段階での患者発見に貢献する。さらに「性の健康メール相談」によるSTD/HIV感染についての適正な知識の普及を行い、「性の健康相談室」での相談、検診を通して、STD/HIV感染の実態を調査し、STD/HIV感染の予防と蔓延防止に貢献することを目的とした。

B、研究の概要

◈ 性感染症（STD）発生動向調査から見たわが国のSTDの動向に関する研究

【研究の目的】定点把握性感染症として調査が行われている性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジ

ローマ、淋菌感染症および、全数把握性感染症として報告を受けている梅毒について2003年から2005年の動向について調査し解析した。

【方法】定点把握性感染症については、従来の方法に準じて行われた。

【結果】性器クラミジア感染症、淋菌感染症は2002年をピークとして減少傾向にあり、2005年もその傾向が続いていた。とくに若年例層、そして女性において顕著であった。梅毒は、感染症法施行から2003年までは穏やかな減少傾向が続いていたが、その後微増に転じ、2005年は2003年に比べ男性では10.8%の増加、女性では14.0%の増加であった。1990年代後半から続いていた性感染症の増加、とくにその主要因となってきた、性器クラミジア、淋菌感染症の若年齢における増加、とくに女性での感染増加に歯止めがかかり、2002年以降減少傾向が現在まで続いている。この減少をもたらした要因、すなわち性感染症防止対策やキャンペーンの有効性、社会状況の変化などの解析・評価を進め、将来に向けてさらにこの傾向を定着させる努力が必要であろう。一方で、尖圭コンジローマ、性器ヘルペス、梅毒については、ゆるやかながら増加傾向が示された。この原因については、その究明、対策が急務と思われる。

◆若年者を対象とした性感染症（無症候感染者）の実態調査と蔓延防止システムの構築に関する研究

【研究の目的】若年者における性感染症の蔓延を防止するため、大規模スクリーニングを行って、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、ヒト乳頭種ウイルス感染症などの病原体保有状況とそれに関連するリスクを検討し、性感染症の蔓延防止対策と早期発見・早期治療のためのモデルを構築する。

【方法】対象は、1）ある県内の高校の男女生徒（15歳から18歳）、約6000名、2）若年の男子健康成人ボランティア204名（18歳から35歳）、3）群馬、横浜、大阪、神戸、岡山、北九州の6地区において、学校での授業や自主グループ、健康教育、医療機関（産婦人科）の思春期相談およびメーリングリスト、保健所の夜間HIV抗体検査受付時に研究に賛同を得た約800名（12~26歳　女性:男性＝9：1）、4）首都圏において開催された若者向けのイベント参加者で検査に協力が得られた約600名である。これらの被験者に対して、まず本調査の研究方法について十分にインフオームド・コンセントを行い、同意が得られた被験者に対しては、初尿あるいは腟分泌物（自己採取型を含む）を検体としてPCR法でクラミジアの調査を行った。また、塚本グループでは、健康男性を対象として、マイコプラズマ、ウレアプラズマの無症候感染への関与についても調査した。イベント時における募集では、被験者には検体容器と性行動に関するアンケート用紙を配布し、検体採取後、それぞれ無記名で提出を依頼した。検体の取り扱いは連結不可能匿名化し、検査機関にはコード番号のみを記して搬送した。検査結果については、申請者がコード化して一括管理するが、プライバシー保護の観点から、検体提出時に被験者にIDを知らせ、結果は希望する場合インターネットのサイト上でIDを入力して確認するなどの方法をとった。

【倫理面への配慮】健康成人男性における無症候感染者のスクリーニングは札幌医科

大学の倫理委員会で承認済み、若年者を対象とした無症候感染者のスクリーニングは東京慈恵会医科大学の倫理委員会で承認済みである。

【結果】高校生を対象とした大規模調査で、クラミジアの無症候感染は女子で 13.%、男子で 7%であった。年齢別にクラミジア感染者をみると、女子では 16 歳が 17%で最も高かった。男子では 18 歳以上が 8%で最も高かったが、年齢による差が大きくなかった。このデータを学生（大学の医学部、看護学部、工学部、農学部など）を対象とした無症状のクラミジア有効率とリンクさせて検討した。この結果、女子では、高校生の感染率が高く、高校卒業後の大学低学年、短大、専門学校時代もその傾向が続き、それ以降年齢とともに感染率が低下していた。男子では、高校卒業後の 20 歳頃にピークを迎えるが、その峰は鋭くなく、比較的平たんになっていた。高校卒業後から性活動が活発になりそれ以降はほとんど変化しないと考えられる。すなわち成人になっても一定の感染者が存在し続けることが考えられた。

若年の健康成男性人ボランティアでは、クラミジアの陽性率は、sexually active な男性では 4.7%であり、HPV は 8.0%に検出された。また、100 名を対象とした、マイコプラズマ、ウレアプラズマの無症候感染の検討では *Ureaplasma urealyticum* は 12 名に、*Ureaplasma hominis* は 23 名に認められ、陽性率は性的活動と相関したが、尿道炎における病原性は低いと考えられた。

また、6 地区において学校や産婦人科医の思春期相談などの受験者におけるクラミジアの陽性率は、3 年間の平均で、性交経験者の女子で 11%、男子で 9%であった。ただし、群馬地区において産婦人科医の思春期相談受診者（12 歳~19 歳女子）のクラミジア陽性率は 17.1%と高かった。これらを年齢層別にみると、14~19 歳の女性では 14%、20~25 歳の女性では 5%と陽性率の差が大きかった。若者向けのイベントでのスクリーニングとしては、16 年度、17 年度に計 6 回のイベントで調査を行ったが、性器クラミジア感染症の平均陽性率は 6.74%であった。これらのイベントにおける質問紙の結果から、感染者は非感染者よりもコンドームを使用しない傾向、複数のセックスパートナーを持つ傾向、脱法ドラッグの使用が多いことが明らかにされた。また、被験者の若者を対象としたアンケート調査全体に共通してみられる、性感染症検査や治療に関するニーズとしては、気軽に受診できる医療機関を知りたい、プライバシーを守って欲しいということを 7 割以上の被験者が希望しており、信頼でき、かつ気軽に受診できる医療機関への要望が高いことがうかがえた。また、14～18 歳の低年齢層ではとくに、保険証を使わなくてすむようにして欲しいと回答した者も多く、検査受診行動の促進のためには受診環境を整えることが重要と思われた。以上の若年者を対象とした無症候の性感染症感染者の大規模スクリーニングの結果、無症候の性器クラミジアの陽性率は 16 歳から 18 歳の女子で最も高く、20 歳を過ぎると低くなる傾向がみられ、とくに女子では初交年齢が低いほど感染率が高くなる傾向がみられた。これらの結果から、性感染症の予防対策は感染防止の知識が低く、かつ医療機関へのアクセスが容易ではない高校生を蔓延防止対策の

第一の対象とする必要性が示唆された。さらに、16歳から高い感染率が示されたことから、より早期の中学生の段階から感染予防の教育を実施することが効果的と思われた。

◆女性性器 *Chlamydia trachomatis* 感染症の疫学調査と効果的な蔓延防止に関する研究

【目的】女性性器クラミジア感染症の効果的な蔓延防止を目的として、本邦女性における性器クラミジア感染症の疫学調査とheparin誘導体を用いた新たな感染予防法の開発について検討を行った。

【方法】

1）154例の無症状の女性の性産業従事者を対象として、子宮頚管擦過検体、咽頭擦過検体を採取し、クラミジア感染症、淋菌感染症の疫学調査を行った。

2）heparinがhost cellに接着するまでのクラミジアとhost cellに接着後のクラミジアのどちらかに作用し、感染を阻害するかを検討した。また、heparin異性体としての2位硫酸基を化学的に脱硫酸した2-ODSと6位硫酸基を化学的に脱硫酸した6-ODSを作成し、同様の方法でクラミジアに対する感染阻止効果を検討した。

【結果】

1）無症候の性産業従事者におけるクラミジアの陽性率は、子宮頚管擦過検体で15.6%、咽頭擦過検体で8.4%であった。また、クラミジアと淋菌が共に陽性を示した症例は、子宮擦過検体で1.9%、咽頭擦過検体で3.2%であった。以上より性産業従事の女性において、無症候のクラミジア陽性者が多数存在し、感染源となっていることが推測された。

2）heparin誘導体である6-ODS heparinは、クラミジアの宿主細胞に対する感染阻止効果を有さなかったが、heparinおよび2-ODS heparinは有意な阻止効果を示した。2-ODS heparinはheparinに存在する抗凝固作用を持たずにクラミジアに対する感染予防薬として臨床応用が可能であると考えられた。

◆薬剤耐性淋菌のサーベイランスと淋菌感染症に対する適切な治療法の研究

【目的】淋菌感染症蔓延の原因である薬剤耐性菌の蔓延状況と無症候の淋菌性咽頭炎の実態について調査し、適切な治療法の普及を目指す。

【方法】首都圏及び福岡市において2002年から2004年までの3年間に分離された淋菌の各種薬剤感受性を測定し、感受性の推移について検討した。また、淋菌に対する経口抗菌薬の併用効果をチェッカーボード法により検討した。さらに、生殖器に淋菌が感染している患者または感染している可能性が疑われる患者を対象として咽頭の淋菌の有無について検討するとともに咽頭の淋菌陽性患者に対する抗菌薬の治療効果について検討した。

【結果】2002年から2004年度分離株における淋菌の薬剤感受性の検討で、キノロン耐性菌の分離頻度は3年間を通してきわめて高く80%前後であった。CFIX耐性淋菌（MIC≧0.5μg/ml）は分離されなかったが、CFIX中等度耐性淋菌（MIC:0.12～0.25μg/ml）の分離頻度は37.8%と高かった。なおSPCM耐性菌は認めなかった。

抗菌薬の併用効果に関する検討では、AZM＋CFIX、AZM＋CFTM、CAM＋CFTMで併用効果が認められ、今後淋菌感染症に対

して有用である可能性が示唆された。
また、咽頭の淋菌に対するCDZMの治療効果について検討した結果、単回投与のみでは投与量を増量しても除菌率は低く、1gまたは2gの投与で55~65%程度の除菌率にとどまったが、CTRXの単回投与で、咽頭の淋菌15株中、15株消失させることが可能であった。

◆ 妊婦を対象とした無症候性の性感染症の実態調査

【目的】妊婦における無症候性のクラミジアおよび淋菌感染症の蔓延状況を検討した。
【方法】福岡市の産婦人科5施設の外来を定期検診のために受診した妊婦のうち、クラミジア、淋菌検査を希望した者を対象として子宮頚管スメアを検体としてPCR法でクラミジアと淋菌の検出を行った。
【結果】636名中23名（3.6%）からクラミジアが検出された。年齢別検出率は、15~19歳が21.4%ときわめて高く、以下、20~24歳が7.6%、25~29歳が3.1%、30~34歳が1.8%の順であった。一方、淋菌は0.2%の低い検出頻度であった。未婚妊婦におけるクラミジア、淋菌の検出率は11.4%、2.9%であり、一方既婚妊婦における両微生物の検出率はそれぞれ3.2%、0%であった。以上より、10歳代後半の妊婦および未婚妊婦においてクラミジアの検出率が高いことが明らかになった。

◆性器ヘルペス、尖圭コジローマに関する新しい検査法の開発と評価

【目的】性器ヘルペス、尖圭コンジローマに関しては迅速かつ精度が高い診断法が確立されていないが、最近開発された遺伝子診断法であるLAMP法、Real-time PCR法の臨床応用に関して検討した。
【方法】性器ヘルペスについては、外陰と子宮頚管より採取した164検体について分離培養法とLAMP法を比較検討し、Real-time PCR法は、すでに性器ヘルペスより分離し保存してあった、HSV-1,41株、HSV-245株、計86株を用いて、感度、特異度について検討した。尖圭コンジローマについては、外陰部隆起性病変を有する27名を対象とした。HPV-6,11,16,18各々のプライマーを設計し特異性、感度についてPCR法と比較検討した。
【結果】性器ヘルペス患者より採取した164検体中、分離培養法でHSV-1,5検体、HSV-2,14検体が陽性であったが、LAMP法では、HSV-1,3検体、HSV-2,13検体が陽性となり、分離培養法とほぼ同等であった。Real-time PCR法では新しくプライマーの設計を行った。HSV－1型41株はすべてReal-time PCR法でHSV-1型と同定され、HSV-2型45株もすべてHSV-2と同定されたことからこのプライマーでは1型と2型を完全に分けられること、感度も同程度であることが分かった。また、尖圭コンジローマでは、21例中、18例にHPV-6、3例にHPV-11を検出し、混合感染はなかった。これらは、PCR法の型判定にほぼ一致した。LAMP法は感度においてもPCR法と同等であり、特異度、迅速性、簡便性に優れ、かつ非侵襲的に施行することが可能であり、今後の臨床応用が期待できると考えられた。

◆ 若年女性の単純ヘルペスウイルス、クラミジアの抗体保有率の調査

【目的】性器ヘルペス感染者の70%は無症候といわれており、性器ヘルペスの真の蔓延度に関するデータは全くないため、若い女性を対象としてHSV-1、HSV-2、クラミ

ジア・トラコマティスの蔓延度について調査した。

【方法】平成15年度と16年度に東京近郊の某短大2年（20歳前語）に在学中の女子学生より同意を得て血清を採取し、323検体についてHSV-1、HSV-2の型特異的抗体をHerpes Select HSV-1、HSV-2を用いて検討した。

【結果】HSV-2抗体は5.9%に陽性であった。性器のHSV-1の感染も考慮に入れて性器の単純ヘルペスウイルス感染を約10%と推定した。

◆ **性の健康相談室を通じての市民のSTD/HIV感染調査と予防に関する研究**

【目的】本研究では、Eメールによる性の健康相談室での性の悩みについての相談、啓発を通して、また、性の健康相談室での個別相談、検診を通してHIV/STD感染の早期発見・予防啓発に努め、感染の蔓延防止に貢献することを目的とした。

【方法】Eメールによる性の健康メール相談では専門の相談員が対応し、性の健康相談室では、来訪した相談者に対し、専門の医師が身体的な検診とともに、淋菌、クラミジア、HIV、HPV（女性のみ）、梅毒、HSV、HBV、HCVの検査を行った。その際、質問表により性行動の実態調査も行った。

【結果】平成15年から17年度まで、Eメールによる性の健康メール相談には6,118件の相談があった。その内訳は男性1,995件、女性3,624件であり、相談者の年齢は12歳から77歳と幅広かった。相談メールの内容分析に際し、多様な相談内容を枠組みし、さらに精緻化することにより相談者の抱えている問題点を明確にし、今後の性感染症予防啓発活動を行った。結果として相談者の募集方法は、携帯サイトを含め、インターネットによる相談活動の有効性が確認された。現在の明白な性の低年齢化に対応し、今後携帯サイトによる性の健康相談室の告知の普及に重点をおいて相談者を募集すれば、より若年層の相談者が増えると考えられた。性の健康相談室には研究期間内に180人の相談者が来訪した。

.検査の結果、クラミジア陽性者は女性12%、男性5%で、クラミジアの若年層、とくに女性への浸透が明らかであり、若年層への性感染症予防対策が急務であると考えられた。質問紙による調査では、初交年齢の低下が明白で無防備な性の一端も窺える結果であり、早い時期での性教育が必須であると思われた。

C、考察とまとめ

わが国の性感染症動向調査（定点調査）では、性器クラミジア感染症、淋菌感染症は、2002年をピークにして減少傾向がみられているが、これがわが国における実際のSTDの疫学状況を反映するものであるかどうか慎重な見極めが必要と思われる。現在行われている定点調査そのものについては、以前より批判も多く、各地域による定点設定方法のばらつきや、必ずしもSTD患者の受診数が多い施設が定点に入っていない、泌尿器科、産婦人科などの定点設定のバランスが悪いなど多くの問題点が指摘されている。昨年度に行った各自治体へのアンケート調査でも、性感染症の定点のバランスが取れていると答えた自治体は25%に止まっており、改めて現行の定点調査の見直しが必要と思われる。とくに最近のクラミジア感染症、淋菌感染症の減少傾向が真の動

向であるかどうかについては、地域を限定した疫学調査など何らかの追加的なサーベイランスを行って検証する必要があろう。一方で、性器ヘルペスや尖圭コンジローマ、梅毒の微増については、その原因について究明および対策が必要と思われた。また、例え、症状があってクリニックを受診する患者の減少傾向がみられるとしても、若年者における無症候の性感染症患者、とくに性器クラミジア陽性者が依然として高率であることは平成15年度以降のわれわれの調査からみても明らかである。ただ、この3年間を通して行ったスクリーニングにより、無症候の性器クラミジアの陽性率は同じ若年層であっても、年代によって異なることが明らかになった。その傾向は女子においてとくに明白であり、16~18歳の高校生において12~14%と高い陽性率が示された。この傾向は、大学を窓口とした調査や産婦人科医を窓口とした調査でもみられ、より若い年齢層で性器クラミジアの陽性率が高く、性感染症リスクも高い一方で、20歳を過ぎるとクラミジアの陽性率が低くなる傾向がみられた。以上の結果に基づき、性感染症の予防対策は、感染防止の知識が低く、かつ医療機関へのアクセスが容易ではない高校生を蔓延防止の第一の対象に据える必要性が示唆された。さらに16歳からクラミジアの高い感染率が示されたことから、より早期の中学生の段階から感染予防の教育を実施することが重要である。20歳台前半の若年者に対しては、自己採取と郵送による性器クラミジアの病原体検査を導入し、早期発見から治療に結び付けられるよう、医療への連携を具体的に行うことが必要である。さらに若者全体に対して、性感染症に関する正しい情報をメディアやインターネットなどを通して定期的に発信することが必要であり、当事者である若者の視点を取り入れた啓発活動を強化していく必要がある。また、性感染症予防の総合的な対策は、各省庁や地元医師会、関係学会、学校教育関係者などが協力し合って講じることも重要であろう。

薬剤耐性淋菌の動向をみると、ニューキノロン系抗菌薬の耐性化は依然として進行しており、約80%が耐性となっているが、現時点で性感染症学会の「診断・治療ガイドライン2004」で推奨されている淋菌感染症の治療薬である、SPCM、CDZM、CTRXにおいて新たな耐性菌の出現は認められなかった。咽頭由来淋菌に対してはこれまで適切な治療法が未だ確立されていなかったが、今年度の調査からCTRX 1gの単回投与が有効である結果が得られたことから、淋菌感染症の第一選択薬としては、現時点では単回投与で性器、咽頭とも除菌可能なCTRXを中心に選ぶべきであろう。今後さらに症例を増やして、蔓延防止も含めた対策を講じる必要がある。

性器ヘルペス、尖圭コンジローマに関する迅速かつ簡便な方法としてのLAMP法やReal-time PCR法の診断精度、特異度が優れていることが明らかになり、その臨床応用が期待される成績が得られた。感度・特異度が良く、しかも短時間で結果を知ることができる上に検体の保存や搬送が容易であることを考えると、核酸増幅法が今後の病原診断法としては最も適している。LAMP法とReal-time PCR法の優劣は付けがたいが、費用・商業検査機関での検査体制などを考慮して選択することとなろう。

今後は保健収載の可能性についても検討する必要がある。

「性の健康メール相談」での性の悩みについての相談件数、及び「性の健康相談室」での検診者は増加傾向にある。今年度の研究でキャンペーンを行うタイミング、予防啓発活動時に重要となる情報源と対象年齢による情報内容の違いが明らかになった。また、性の健康相談室を通しての相談、検診、啓発活動から、若年層の相談者の募集方法として、携帯サイトを含めたインターネットの有効性が極めて高いことが確認された。

D 結論と提言

無症状の段階での性器クラミジア感染症を蔓延させないために

–対策実施に向けた提言—

（1）対策の焦点を高校生に当てる

感染防止の知識がなくかつ関心が低く、医療機関へのアクセスがしにくい高校生を蔓延防止の中心に据える。

（2）中学生か高校生の早い段階で性感染症予防の教育を行う

16歳から高い感染率を示したので、早い段階で感染予防の教育を実施する。

（3）同定された危険因子、すなわちエビデンスに基づいた対策を実施する。

低年齢の初性交経験者の高い感染率、性的パートナー数、コンドーム未使用などデータに基づいた対策を行う。

（4）性感染症の病原体検査によるスクリーニングの推進

検体の自己採取・郵送などによる性器クラミジア病原体検査を導入する。

（5）公衆衛生上の予防対策と治療の連携

若年者が受診しやすい医療機関を確保（情報収集と紹介）し、受診方法や保険証利用の工夫などを指導できる相談窓口の設置（携帯メールやインターネットなど。

（6）関係者の連携と多面的な蔓延予防策の推進

学校関係者・保護者・地域医療関係者（小児科・産婦人科・内科などの連携）・保健所などの連携を推進する。

E 発表論文・ガイドライン等

○ 性感染症 診断・治療ガイドライン 2004. 日本性感染症学会誌 2004;15(1) Supplement

小野寺昭一

○ 小野寺昭一：無症候性性感染症の現状. 化学療法の領域 2005; 21: 70-74

○ 小野寺昭一:わが国における性感染症の蔓延をいかに防止すべきか. 感染制御 2005; 1: 228-232

○ 小野寺昭一：性感染症の予防と将来. Urology View 2005; 2巻93-97

○ 各務 裕、遠藤勝久、鈴木博雄、清田 浩、小野寺昭一、東京STD研究会：男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性 —1999～2004 年分離株比較— . 日本化学療法学会雑誌 2005;53巻483-487

○ 小野寺昭一、中瀬克己、今井俊介、大前利一、白井千香: 性感染症および HIV 感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく取り組み状況のアンケート報

告書

○ 小野寺昭一: 性器クラミジア感染症(男性). 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌(臨時増刊)2004; 132(12):274-275

○ 小野寺昭一: 性感染症. EBM 診療ガイドライン解説集. からだの科学(増刊)(日本評論社). 2003;11 月,23-25

川名 尚

○ Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Usui C, Suga S, Suzuki K, Kawana T, Nishiyama Y, Asano Y: Rapid diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. J Clin Microbiol 2005; 43: 951-5.

○ Sugiyama H, Yoshikawa T, Ihira M, Enomoto Y, Kawana T, Asano Y: Comparison of loop-mediated isothermal amplification, real-time PCR, and virus isolation for the detection of herpes simplex virus in genital lesions. J Med Virol 2005; 75:583-587.

○ Kawana T: 29 years' experience of clinical and virological studies on female genital herpes in Japan. HERPES 2004; 11(1): 21-22.

○ Yoshida Y, Li Z, Kurokawa M, Kawana T, Imakita M, Shiraki K: Growth of herpes simplex virus in epidermal keratinocytes determines cutaneous pathogenicity in mice. J Med Virol 2005;75(3):421-426

○ 川名 尚:性器ヘルペスウイルス感染症(女性).感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌 (臨時増刊)2004; 132(12):280-281

○ 川名 尚:ウイルス性性感染症—性器ヘルペスと尖圭コンジローマ.東京都医師会雑誌 2004(5)(4,5月合併号

新村眞人

○ 新村眞人:尖圭コンジローマ. 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌 (臨時増刊)2004; 132(12):282-283

野口昌良

○ 野口昌良:性器クラミジア感染症(女性). 感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌 (臨時増刊)2004; 132(12):276-277

○ 野口靖之、浅井光興、藤田 将、大石秋子、野口昌良:STD に起因する卵管性不妊. 日本受精着床学会雑誌 2004;21:177-81

○ 松田静治、佐藤郁夫、山田哲夫、野口昌良 他 :Transcription-Medeated Amplification法を用いたRNA増幅による Chlamydia trachomatis および Neisseria gonorrhoeae の同時検出 —産婦人科および泌尿器科における臨床評価— 日本性感染症学会誌 2004;15:116-26

岡部信彦

○ 岡部信彦:21 世紀における感染症対策と展望.臨床病理 2004、特集 129 号:1-8

○ 橋戸 円、岡部信彦:主要な性感染症の動向. 治療学:2003;37(8):798-802

○ 橋戸 円、岡部信彦:発生動向調査からみた性感染症の最近の動向.日本性感染症学会誌;2004:15(suppl)60-68

塚本泰司

○ Takahashi S, Takeyama k, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, Matsukawa M, Tsukamoto T: Incidence of sexually trasmitted infections in asymptpmatic healthy Japanese young men. J Infect Chemother (in press)

○ 高橋　聡、塚本泰司:性器ヒトパピローマウイルス感染症の現況と対策. 化学療法の領域　2005; 21:1129-1132.

○ Takahashi S, Kunishma Y, Takeyama K, Shimuzu T, Nishiyama N, Hotta H, Matsukawa M, Miniwa M, Tanihata T, Kumamoto Y, Tsukamoto T: Incidence of sexaully trasmitted diseases in Hokkaido, Japan. J Infect Chemother 2004; 10: 163-167.

○ 熊本悦明、塚本泰司、利部輝雄、赤座英之 他:日本における性感染症 (STD) サーベイランス —2002年度調査報告. 日本性感染症学会誌　2004:15;17-45

○ 高橋　聡、竹山　康、国島康晴、塚本泰司他:クラミジア尿道炎に対する治療後の治療判定に関する問題点. 日本性感染症学会誌　2004;15:101-104

○ 竹山　康、高橋　聡、西村昌宏、国島康晴、塚本泰司 他:淋菌性尿道炎に対するClavulanic acid-Amoxicillinの治療効果と投与における問題点. 日本性感染症学会誌 2004;15:112-115

○ 国島康晴、塚本泰司:プライマリーケアの実際　性感染症. 臨床医 2004;30:1151-1152

松本哲朗

○ 松本哲朗:Ⅱ－１０ 性感染症. 抗菌薬使用のガイドライン(日本感染症学会／日本化学療法学会編集)　2005 193-198

田中正利

○ Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, et al:Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in clinical isolate of Neisseria gonorrhoeae with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. Intern J Antimicrob Agents. (in press)

○ 佐久間俊治、田中正利:泌尿器科領域の性感染症の現状、Urology View 2005;3巻:11-17

○ Tanaka M, Nakayama, Notomi T, Irie S et al:Antimicrobial Resistance of Neisseria gonorrhoeae in Japan, 1993 to 2002:Continuous Increasing of Ciprofloxacin-Resistant Isolates. Intern J Antimicro Afents　2004: 24S:S15-S22

○ 田中正利、江頭稔久、内藤誠二、村谷哲朗他:九州地区における薬剤耐性淋菌の分離状況に関する研究. 臨床と研究 2004;81:2030-2036

○ 田中正利:病原体からみたSTD－淋菌感染症、男子淋菌性尿道炎を中心に. 熊澤淨一、田中正利　編:　性感染症ＳＴＤ. pp. 115-127, 南山堂、東京、2004

○ 田中正利:振興・再興感染症　耳鼻科領域における性感染症—淋菌の咽頭感染について—日耳鼻　2004;107:760-763

松田静治

○ 松田静治:性感染症と抗菌薬. 産婦人科治療　2005;90:290

○ 松田静治:若年者に急増する性感染症. クリニカルプラクティス　2005;

24(7):

○ 松田静治:淋菌感染症(女性).感染症の診断・治療ガイドライン 2004. 日本医師会雑誌 (臨時増刊)2004;132(12):286-287

○ 松田静治、市瀬正之. 性感染症の動向、東京都予防医学協会年報 2004;33号:160-166

○ 松田静治:日本医師会生涯教育講座. 性感染症—最近の動向並びに性器クラミジア感染症.淋菌感染症を中心とした診断と治療、東京都医師会雑誌 2004;57:396-404

F. 知的所有権の取得状況

1、特許取得

尖圭コンジローマの診断法としてのLAMP法におけるプライマーに対し現在特許申請中

2、実用新案登録

なし

Ⅱ.　分担研究報告書