

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

性感染症に関する予防、 治療の体系化に関する研究

(H22 — 新興 — 一般 — 001)

平成22年度 総括研究報告書

〔研究代表者〕

小野寺 昭一

平成23(2011)年5月

平成 22 年度厚生労働省科学研究補助金（新興・再興感染症 研究事業）

「性感染症に関する予防・治療の体系化に関する研究」

研究班班員名簿

研究代表者	小野寺昭一	東京慈恵会医科大学感染制御部客員教授
研究分担者	川名 尚	帝京大学医学部溝口病院産婦人科教授
	本田まりこ	東京慈恵会医科大学青戸病院皮膚科教授
	松本哲朗	産業医科大学泌尿器科教授
	荒川創一	神戸大学医学部附属病院手術部・感染制御部長
	岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
	大西 真	国立感染症研究所細菌第一部部長
研究協力者	多田有希	国立感染症研究所感染症情報センター・室長
	伊藤晴夫	千葉大学名誉教授
	五十嵐辰男	千葉大学大学院工学研究科教授
	佐藤武幸	千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部部長
	井上正樹	金沢大学大学院医学系研究科がん医科学教授
	山田里香	石川県立中央病院産婦人科
	松岡 歩	石川県立中央病院産婦人科
	秋元義弘	岩手県立二戸病院産婦人科長
	武島 仁	龍ヶ崎済生会病院副院長（泌尿器科）
	三嶋廣繁	愛知医科大学感染制御学教授
	出口 隆	岐阜大学医学部泌尿器科教授
	安田 満	岐阜大学医学部泌尿器科講師
	金山博臣	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学教授
	白井千香	神戸市保健所予防衛生課長
	余田敬子	東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科准教授
	遠藤勝久	JR 東京総合病院泌尿器科部長
	清田 浩	東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科准教授
	吉田正樹	東京慈恵会医科大学感染制御部講師
	新村真人	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座名誉教授
	新村真人	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座名誉教授
	松尾光馬	東京慈恵会医科大学皮膚科講師
	尾上智彦	東京慈恵会医科大学皮膚科

濱砂良一	産業医科大学泌尿器科講師
西澤美香	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
大貫裕子	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
西井 修	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
渡辺祐子	神奈川県衛生研究所
中山周一	国立感染症研究所
渡部祐子	国立感染症研究所
渡部享宏	Campus AIDS Interface
萩野員也	Campus AIDS Interface
佐久間伸英	日本医師会事務局地域医療三課
荒川展善	日本医師会事務局地域医療三課
澤畑一樹	三菱化学メディエンス
吉田 晃	三菱化学メディエンス
村田恵美	三菱化学メディエンス

目次

I. 総括研究報告書：性感染症に関する予防・治療の体系化に関する研究	
小野寺昭一	3
II. 分担研究報告書	
1. 性感染症の発生動向に関する疫学研究	
1) 感染症発生動向調査から見たわが国の STD の動向	
岡部信彦・他	19
2) 性感染症の患者数全数把握の試み：2007-2010	
大日康史・他	45
3) 平成 21 年度性感染症全数調査 岐阜県詳細解析	
安田 満・他	175
2. 若年者を対象とした無症候感染者の調査	
・若者における無症候感染者の実態調査と性感染症検査の実施体制の構築に関する研究	
荻野員也・他	183
3. 梅毒の届出基準の制定	
・倍数希釈法および自動化法による梅毒血清検査の検討	
本田まりこ・他	187
4. 性行動の多様化等の行動学的な背景調査	
・咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査	
余田敬子	207
5. 病原体の微生物学的な解析の実施	
1) 性器ヘルペスの予防、治療の体系化に関する研究	
川名 尚・他	217
2) 尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握	
川名 敬	220
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（1009～2010 年分離株の比較）の検討	
遠藤勝久・他	224
4) 淋菌および非淋菌による咽頭感染の検体採取法、検出法を含む実態調査	
松本哲朗・他	235
5) 淋菌の分子タイピングー淋菌の時間的・地理的変遷に関する研究	
大西 真・他	246
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	257
IV. 研究成果の刊行物・別刷	261

I. 総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究
（H-21-新興-一般-001）

研究代表者：小野寺昭一（東京慈恵会医科大学感染制御部客員教授）

研究要旨

本研究では、わが国の性感染症患者の数的な実態把握のため、7モデル県における性感染症の全数調査を継続して行い、梅毒および定点把握4疾患の発生動向を検証した。また、若者における性感染症の無症候感染者についても実態を調査し、性感染症の予防と性器クラミジア陽性者を医療機関受診に結び付ける方法について検討した。梅毒については、従来からの倍数希釈法と自動化法の相関性の評価を行った。また、性行動の多様化に伴う咽頭の性感染症病原体保有者の実態を把握するために、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患または咽頭症状を訴えて耳鼻咽喉科を受診した患者を対象に、咽頭および上咽頭の淋菌・クラミジア感染の有無を検討した。性器ヘルペスについては、単純ヘルペスウイルスの1型と2型の分布を調査し、診断法としては核酸増幅法と型特異抗体検出の有用性を検討した。尖圭コンジローマに関しては、世界標準の1つであるHPVタイピング法を用いて、わが国におけるHPV6/11の感染の実態把握を行った。淋菌については、首都圏および九州地区から分離された株を対象として、各種薬剤感受性について調査するとともに、複数の施設で分離された淋菌330株を対象にMLST法およびNG-MAST法を用いた型別を実施した。

以下、本年度の研究成果の要点についてまとめる。

1、性感染症の発生動向に関する疫学研究

1) わが国の性感染症動向調査（定点調査）で監視さ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、淋菌感染症について2000年から2010年の10年間の動向について解析した。過去3年間の4疾患合計の定点当たり報告数は、2008年男性28.26人、女性26.25人、2009年男性26.26人、女性24.04人、2010年男性28.08人、女性23.96人であった。2003年以降男女ともに減少が続いていたが、2010年に男性では増加に転じ、女性ではごく僅かの減少にとどまった。

2) 性感染症全数調査のモデル県として、千葉県、石川県、岐阜県、兵庫県、岩手県、茨城県、徳島県の7県に調査協力を依頼し、2007年から2010年で情報を収集した。4年間継続した医療機関のみでの分析も行ったが、従来の全数報告と傾向に大きな変化はなかった。発生動向と本研究の調査の傾向が最も一致していたのは性器クラミジア感染症で、次いで性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマと淋菌感染症は一致率が低かった。

また、これまでの研究結果を踏まえ、定点設定のための提案を行った。

2、若年者を対象とした無症候性感染者の調査と性器クラミジア陽性者を医療機関受診に結び付ける体制づくり

若者向けイベントや学園祭を活用し郵送による自己検査 (*Chlamydia trachomatis* の PCR 法) を継続して行い、クラミジアの検査結果とアンケート結果の分析を行った。性器クラミジアの陽性率は 3.3%、性経験率は女性で高かった。受診したい医療機関として、男性では医療機関のハード面を女性ではソフト面を重視する傾向があることが分かった。

3、梅毒の届け基準の制定

梅毒脂質抗体検査陽性の血清 98 検体を対象に、自動化法の試薬 6 種と倍数希釈法で抗体価を測定し検討した。従来から懸念されている通り、倍数希釈法では、施行した施設により結果にばらつきが目立ち、検査結果の客観性に疑問を呈した。倍数希釈法と自動化法の各試薬の間で有意な相関性を認めたが、倍数希釈法と自動化法の単位の互換性には問題があり、倍数希釈法と自動化法の検査方法を比較する際には注意を要すると考えた。また、倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自動化法の 16 単位以上あるいは 16 単位未満を比較した検討では、全体一致率は高く、日本性感染症学会が暫定的に推奨している「16 単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに明らかな問題点は見出せなかった。

4、咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査

耳鼻咽喉科受診者 85 人における咽頭および上咽頭から淋菌・クラミジアの検査した結果、淋菌は 5 人 (5.9%) から検出されたが、クラミジア陽性者はいなかった。

5、病原体の微生物学的な解析の実施

1) 性器ヘルペスの予防、治療の体系化に関する研究

1970 年より 2010 年の間でわが国の女性性器ヘルペスの HSV-1 と HSV-2 の分布に著変はなく、初発は HSV-1 が 54.6%、HSV-2 が 45.4%、再発は HSV-1 が 14.6%、再発が 85.6% であった。性器ヘルペスの診断において PURE-LAMP 法は分離培養法よりも感度が良く型別も 100% 可能であり優れた病原診断法であった。わが国の女性性器ヘルペスにおいて gG-2 を用いた HSV-2 特異抗体の検出は再発では 86% が陽性で再発を疑う例では意義があると思われた。

2) 尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握

わが国では、若年者を中心にコンジローマタイプの不顕性感染者がいる (推定 1000 人に 1 人ぐらい) ことが分かった。また、尖圭コンジローマ患者の HPV 分布は、男性と女性で異なることが判明したが、わが国における尖圭コンジローマの 95% は HPV6/11 であることから HPV4 価ワクチンによる尖圭コンジローマ患者数の減少が期待できる。

3) 淋菌の各種抗菌薬感受性および淋菌の分子タイピングに関する研究

セフェム系抗菌薬に対する MIC 累積分布では、注射薬、経口薬共に 1999 年から 2006 年まで徐々に耐性化への移動が続いていたが、2007 年、2008 年とわずかではあるが、感受性へ移動する傾向が認められた。しかし、2009 年、2010 年になり、再び、耐性化にシフトし

た。Azithromycin については、その breakpoint MIC が決定されていないため耐性に関する検討は難しいが、breakpoint MIC を $0.25 \mu\text{g/ml}$ または $0.5 \mu\text{g/ml}$ とすると、感受性率はそれぞれ 76%、97% となった。淋菌の分子タイピングにおいて、MLST 法では ST7363 および ST1901 が高頻度で認められ、前年度の関東地方での優先 ST 型と一致した。NG-MAST 法の解析では、180 のタイプに型別され、高解像度の解析が可能であることが示された。さらに、世界で初めて分離されたセフトリアキソン耐性淋菌の性状解析を行い、ST7363 でありセフェキシム耐性淋菌の分子進化によることが示唆された。

研究分担者：

川名 尚（帝京大学医学部溝口病院産婦人科）

本田まりこ（東京慈恵会医科大学皮膚科）

松本哲朗（産業医科大学泌尿器科）

荒川創一（神戸大学医学部附属病院）

岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター）

大西 真（国立感染症研究所細菌第一部）

A、研究の目的

わが国における淋菌感染症患者、性器クラミジア感染症患者は発生動向調査をみる限りここ数年減少傾向にあるが、その動向がわが国の性感染症の現状を反映しているかどうかは疑問視されている。一方で、若者における無症候の性感染症患者の蔓延や咽頭の淋菌、クラミジア保菌者の増加など、その実態は必ずしも明らかになっていない。本研究では、わが国の性感染症患者の数的な実態把握のため 7 モデル県における性感染症の全数調査を継続し、梅毒及び定点把握 4 疾患の発生動向調査を検証するとともに、若者における性感染症の無症候感染者の実態を調査し、性感染症の予防と治療に結びつけられるようなシステムの構築を目

指す。

梅毒については倍数希釈法と複数の自動化検査キット間の相関性の評価を行う。また、性行動の多様化に伴う咽頭の性感染症病原体保有者の増加対策として、STD 患者、HIV/AIDS 患者等の咽頭の性感染症病原体の保有状況について微生物学的な解析を実施する。

性器ヘルペスでは、単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型の分布を調査し、性器ヘルペス動向調査のあり方を検討するとともに、性器ヘルペスの診断法、型特異抗体の検出法について検討する。HPV では HPV-DNA 検出法により HPV の型別蔓延状況を調べわが国におけるウイルス性の性感染症の将来予測のための資料とする。

薬剤耐性淋菌については、従来から行っているサーベイランスを継続すると同時に、Multi-locus sequence typing 法を用いた分別を実施し、薬剤耐性淋菌の拡散の実態を検討する。

さらに咽頭の淋菌感染に対する治療法の確立を目指す。

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】1999 年 4 月に施行された「感

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下、感染症法)のもとで定点把握疾患として発生動向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、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の動向を検討する。また、全数把握疾患である梅毒の動向についても検討する。

【方法】性器クラミジア感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症は、1987年に厚生省結核・感染症サーベイランス事業として開始された。現在は感染症法の定点把握疾患として、全国約950の医療機関から報告されている。昨年度までに準じ、年次推移、4疾患の比率、年齢分布、男女比、季節性をみた。併せて、定点数の推移もみた。

梅毒についても昨年と同様に、報告数の年次推移、病型分布、年齢分布、男女比、感染経路、都道府県別報告状況をみた。

【結果】2000～2010年の推移をみると、性器クラミジア感染症は、男女ともに2002年までの増加から、2003年に減少に転じ、2007年以降の減少はやや鈍化していた。2010年は、女性は減少が続いたが、男性は増加に転じた。過去10年間では男女ともに減少した。

性器ヘルペスは、男性では2000～2006年にはほぼ横ばいであったが2007年から減少し、女性では2000～2005年にゆるやかな増加傾向がみられていたが2006年からは減少していた。しかし2010年は、男女共に増加に転じた。10年間では男性で減少、女性で微減した。

尖圭コンジローマは、男女ともに2000～2005年までのゆるやかな増加傾向がみられていたが、2006年以降は減少していた。

2010年は、女性では減少が続いたが、男性では僅かではあるが増加した。10年間では男性で微増し、女性はほぼ同値であった。

淋菌感染症は、男性では2000～2002年の増加から2003年に減少に転じ、女性では2000～2003年の増加から2004年に減少に転じ、2007年以降の減少はやや鈍化していた。2010年は、女性は僅かな減少が続いたが、男性は増加に転じた。10年間では男女ともに減少した。

定点数については、全国の定点数は、1999年855定点から、2004年を除き2008年971定点まで年々増加したが、2009年961定点に減少している(今後追加等があっても2010年も2009年とほぼ同様の定点数と考えられる)。

梅毒の発生動向については、2000年以降2003年まで減少を示したが、2004年に増加に転じ、2008年まで増加が続いたが、2009年、2010年と減少した。2000年以降の過去10年間では減少である。

◆性感染症の患者数全数把握の試み

【研究の目的】性感染症の定点調査を評価するためには実態を把握する必要があり、その意味で全数把握が必要となる。今年度はこれまでに実施されてきた全数把握の状況を踏まえて、2010年度を加えた4年間について検討する。

【方法】地域的には千葉県、兵庫県、石川県、岐阜県、岩手県、茨城研、徳島県で、2007年からの4年間を分析対象とする。2007年は11月に、2008～2010年は9月に実施した。皮膚科・泌尿器科・産婦人科・性病科で以下の該当疾患に対して全数把握を行った。対象疾患は、梅毒、淋菌感染症、咽頭淋菌感染症、非淋

菌性尿道炎,性器ヘルペスウイルス感染症(初発あるいは初感染),性器ヘルペスウイルス感染症(再発),尖圭コンジローマ,性器クラミジア感染症(発症者),性器クラミジア感染(妊婦健診),咽頭クラミジア感染症とした。

今年度はこれらの調査とは別に、人口の流出入が少ない岐阜県を取り上げ、詳細な解析を行った。

【結果】

性感染症全数調査票の回収率は、各県、年度による変動が少なからずみられた。全数調査による性感染症の動向は、各県により異なる傾向がみられたが、報告数の多い県の動向が全体の動向として示される傾向がみられた。定点調査と全数調査の動向を比較した場合、トレンドとしては大きな乖離はないように思えたが、相関をみてみると、女性の性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマでは相関がみられなかった。

岐阜県における調査では、飛騨圏域が人口の流出入が少なく、全数調査を行う上で理想的であるが、発生数が少ないことが難点である。他の圏域では隣県への流出が多いものの、岐阜県内の患者は感染地の医療機関や居住地の医療機関を受診する傾向が認められた。従って、岐阜県内の医療機関での調査はほぼ岐阜県内の性感染症発生動向を反映していると考えられた。

◆若年者を対象とした無症候感染者の調査および性器クラミジア陽性者を医療機関に結びつける体制づくり

【研究の目的】若年者が性感染症に感染して医療機関を受診する時、どのような要因が受診に結びつき、どのような要因が受診を遠ざけるのだろうか。本研究では

若年者において感染判明後の医療機関へのスムーズな受診環境を整えるため、若年者を対象にどのような医療機関の受診を希望するのか、また、性感染症に感染した場合に医療機関への受診から遠ざかる要因を明らかにすることを目的とした。

初年度として、若年者が性感染症に感染して医療機関を受診しなくならなかった場合、受診に結びつく要因と受診を遠ざける要因を明らかにすることを目的とした。

【方法】Bboy Park、ディワリ横浜、アースガーデン秋、A 大学祭、B 大学祭、アースデイ、ジャマイカフェスなどのイベントにおいて性器クラミジア検査キットと質問紙を配布し、郵送法で行った。配布数は 1075 件であった。匿名で検体を郵送し、結果の照会は性感染症検査結果照会サービスとして研究班専用のホームページ (<http://www.kensa.org/>) へ、携帯電話やパソコンでアクセスし、ID 番号の入力によって確認することとした。

【結果】回収は 299 名(男性 101 名、女性 198 名)、回収率は 27.0%だった。年齢は 16 歳～39 歳、平均年齢 23.05 歳(SD=2.77)、クラミジア陽性率は 3.3%で性別に差はみられなかった(n.s.)。

性感染症の治療を受ける場合にどのような医療機関を受診したいか」をみると、「家の近所、休日診療をしている、同性の医師がいる、親身に相談にのってくれる、きちんと教えてくれる、対応がていねい、きちんと説明してくれる、プライバシーに配慮してくれる」の項目で 50%を超えていた。また、「性感染症に感染した場合に医療機関を受診しにくい理由」

をみると、「パートナーへの告知をどうするか、パートナーへの感染不安、治療費が不明、どこを受診していいか不明、無症状だから、受診する時間がない、性感染症にネガティブなイメージがあるから、性器などを見せるのが恥ずかしい」の項目で20%を超えていた。

受診したい医療機関および受診しにくい理由は、昨年度の結果と同傾向であり、これらの要因を取り入れと取り除きが、医療機関受診への促進要因となるといえる。また、男性は近場や専門といった医療機関のハード面を重視する傾向、女性はスタッフの対応が丁寧といったソフト面を重視する傾向にある。そのため、性別によって案内する病院を変えてみることも有効だと思われる。

◆倍数希釈法および自動化法による梅毒検査法の検討

【目的】近年、従来の倍数希釈法に変わり、自動分析器で自動測定が可能な新しい検査方法（以下、自動化法）が普及しつつある。本研究の全体の計画では、認可された自動化法試薬間及び倍数希釈法との相関性の評価を主な目的とし、さらに梅毒の自動化法での診断および治療判断の方法また自動化法での無症状病原体保有者の届出基準案の提唱を考慮している。

【方法】既知の梅毒患者のうち、治療開始前あるいは治療開始後の期間が明確な患者の血清 98 検体を厚労省に認可されている自動化法試薬 6 種および倍数希釈法でそれぞれ抗体価を測定し、試薬間および自動化法と倍数希釈法の相関性を評価した。

【結果】。従来から懸念されている通り、倍

数希釈法では、施行した施設により結果にばらつきが目立ち、検査結果の客観性に疑問を呈した。全ての自動化法試薬間で有意な相関性を認めたが、ランリーム®STS とその他の試薬間の相関係数は他の試薬間と比し低値であった。倍数希釈法と自動化法の各試薬の間では有意な相関性を認めた。倍数希釈法に比し自動化法では、治療後に抗体価が大きく減少する傾向が強かった。倍数希釈法の 16 倍以上と 16 倍未満と自動化法の 16 単位以上あるいは 16 単位未満を比較した検討では、全体一致率は高く、日本性感染症学会が暫定的に推奨している「16 単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに明らかな問題点は見出せなかった

◆咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査

【目的】日本における咽頭の淋菌およびクラミジア感染に関する調査は、泌尿器科ないしは産婦人科受診者を対象にしたものがほとんどで、耳鼻咽喉科医の立場からその臨床像を詳細に検討した報告は少ない。本研究では、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感症などの咽喉頭疾患にて耳鼻咽喉科外来を受診する人を対象に淋菌およびクラミジア感染者の有無を検討し、陽性者の口腔咽頭所見、患者背景、感染源などの臨床像や、咽喉頭疾患との関連性を検討する。

【方法】口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患または咽頭症状を訴えて耳鼻咽喉科を受診した、18 歳～59 歳の男女を対象とした。核酸増幅検査である SDA 法*をもちいて淋菌 (*Neisseria*

gonorrhoeae) およびクラミジア (*Chlamydia trachomatis*) の検出を行った。

【結果】5人から淋菌が検出された。1人は咽頭と上咽頭の双方から淋菌が検出され、ほか4人は咽頭のみから検出された。クラミジアは85人全員、検出されなかった。咽頭から淋菌が検出されたのは男性3人、女性2人で、自覚症状も他覚的所見もない無症候性感染が1人、反復性扁桃炎が2人、2週間以上続く咽頭痛が1人、咽喉頭異常感染症が1人であった。

◆性器ヘルペスの予防、治療の体系化に関する研究

【目的】1) 女性性器ヘルペスの HSV-1 と HSV-2 の分布について検討する。2) 性器ヘルペスの診断法としての核酸増幅法と型特異抗体の検出法の有用性について検討する。

【方法】新しく開発された PURE-LAMP 法について同時に行った培養法と PCR 法と比較検討した。

また、gG 抗体を用いた型特異抗体検出キットにより HSV-1 抗体と HSV-2 抗体の検出を行った。

【結果】

1) 1970 年より 2010 年の間でわが国の女性性器ヘルペスの HSV-1 と HSV-2 の分布に著変はなかった。初発は HSV-1 が 54.6%、HSV-2 が 45.4%、再発は HSV-1 が 14.6%、再発が 85.6%であった。

2) 性器ヘルペスの診断において PURE-LAMP 法は分離培養法よりも感度が良く型別も 100%可能であり優れた病原診断法である。

3) わが国の女性性器ヘルペスにおいて gG-2 を用いた HSV-2 特異抗体の検出は初

発では 26.3%、再発では 86%が陽性であった。再発を疑う例では有意義であると思われる。

◆尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握

【目的】本研究では、HPV4価ワクチン導入に先立ち、我が国における HPV6/11 の感染の実態を把握することを目的とした。

【方法】本研究では WHO が推奨する HPV タイピング法 (PGMY法) を用いた。

当該施設を受診した子宮頸部細胞診異常を認めたことのある女性を対象とし、内視鏡で尖圭コンジローマがないことが確認された症例について HPV タイピングを行った。また、尖圭コンジローマ患者(男女)における HPV タイプを調べた。男性は陰茎、亀頭部から、女性は子宮頸部から擦過細胞を採取し、HPV を検出した。

【結果】子宮頸部細胞診異常を認めたことのある女性において、尖圭コンジローマを認めない状態で約 4%(25/411 例)にコンジローマタイプの HPV が検出され、不顕性感染者と考えられた。男性では 30 例中 19 例 (63.3%) が 6 型、11 例 (36.7%) が 11 型であったのに対し、女性では 13 例中 11 例 (84.6%) が 6 型、2 例 (15.4%) が 11 型であり、HPV11 は、男性の尖圭コンジローマから優位に検出された。また、女性では、発癌性 HPV との混合感染が半数に見つかったが、男性では 1 例も検出されなかった。一方、女性の尖圭コンジローマではハイリスク HPV の混合感染が多いが、男性ではほとんどハイリスク HPV は検出されなかった。

◆薬剤耐性淋菌のサーベイランスと淋菌の

分子タイピング

【目的】薬剤耐性淋菌の蔓延状況について調査するとともに、淋菌の分子型別法を確立し、拡散の実態を検討する。

【方法】

- 1、首都圏においてさらに2010年に検出された淋菌臨床分離株の各種薬剤に対する感受性を調査し、過去に得られた成績と比較して感受性の推移について検討した。
- 2、北九州、山口地区において、生殖器または咽頭より分離された淋菌の薬剤感受性を検討した。
- 3、淋菌の分子タイピングを行うために、2002-2005年に中部地方の複数の施設で分離された淋菌330株を対象にMLST法およびNG-MAST法を用いた型別を実施した。

【結果】

- 1、第一選択薬であり注射剤である ceftriaxone (以下 CTRX)、cefodizime (以下 CDZM)、spectinomycin (以下 SPCM) に対する感受性率は2009年までと同様に、2010年も変化は認めず100%であった。内服薬である cefixime (以下 CFIX)、cefteram pivoxil (以下 CFTM) は、2010年の感受性率はCFIXで96.7%であったが、CFTMでは63.3%と低下した。
- 2、マクロライド系抗菌薬では、azithromycin は $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、エリスロマイシンは $4 \mu\text{g/ml}$ をピークとする分布を示した。azithromycin の breakpoint MIC は決定されていないため、耐性に関する検討は難しいが、breakpoint MIC を $0.25 \mu\text{g/ml}$ または $0.5 \mu\text{g/ml}$ とすると、感受性率はそれぞれ76%、97%となった。MIC 分布

のピークがこれらの値にあり抗菌薬の使用によっては感受性、耐性いずれにも傾く可能性がある。

- 3、MLST法ではST7363およびST1901が高頻度で認められた。前年度の関東地方での優先ST型と一致した。NG-MAST法の解析では、180のタイプに型別され、高解像度の解析が可能であることが示された。また、タイ分離株で報告されたTEM-135型のペニシリナーゼ産生淋菌が既に国内においても分離されていることが示された。さらに、世界で初めて分離されたセフトリアキソン耐性淋菌の性状解析を行い、ST7363でありセフェキシム耐性淋菌の分子進化によることが示唆された。

D. 考察とまとめ

1、性感染症の発生動向調査に関する研究

2000～2010年の4疾患の定点当たり報告数の推移をみると、男性では、性器クラミジアは2003年から、性器ヘルペスは2007年から、尖圭コンジローマは2006年から、淋菌感染症は2003年から、いずれも減少が続いていたが、2010年には4疾患すべてで増加が認められた。女性では、性器クラミジアは2003年から、性器ヘルペスは2006年から、尖圭コンジローマは2006年から、淋菌感染症は2004年から、いずれも減少が続き、性器クラミジア、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の3疾患は2010年も減少が続いたが、性器ヘルペスは増加が認められた。また、これらの2010年の増加は、いずれも多くの年齢群(ひろい年齢層)でみられた。わが国におけるSTD対策に繋がる情報として、STDの代表としての4疾患の発生状況

を、正確に適切に把握する必要がある。

このような報告数の増減も含め、現行の定点把握サーベイランスがどれだけ実態を捕捉できているかの検討は、本研究班の主要なテーマのひとつであり、他の研究分担として実施されている全国7県における全数把握調査の結果等も併せての検討を継続することになる。その際には、受診行動や若年齢層の人口減少等も加味した検討が必要であり、特にこのような詳細な評価は、地域毎の検討が重要と考えられる。報告の背景となっているSTD定点数とその診療科分布などの設置状況は、設定基準が示されてはいるものの、自治体の状況により様々である。実態把握のため地域毎に必要な定点数に加え、診療科とその内訳（比率）の妥当性の検討も、今後の定点配置の有り方を考える上で必要となり、本研究班で実施された全数調査における報告医療機関の比率なども参考にして、研究班全体としての検討課題といえる。

これまで研究班として定点調査を検証するために7モデル県における性感染症全数調査を行ってきたが、その結果を踏まえて、現時点における定点調査の問題点と、定点医療機関の質に関する提案を図1、2にまとめた。

定点医療機関に関しては、本調査における施設基準を明確にすることが必要であるが、実態に即した調査を行うためには、性感染症患者数の多い施設を中心に選ぶ必要があると思われる。また、公的病院など、性感染症患者が受診しにくい医療機関は避け、性感染症診療に関しより専門性の高い医療機関を選定することが望ましい。また、地域における定点分布は医療機関の比率や

人口動態、流出人口や流入人口なども考慮し、バラつきを少なくすることが重要である。さらに、定点医療機関の質に関する提案としては、図2に示すように性感染症診療を積極的に行っている施設を選定することが望ましい。1つの案としては、性感染症学会の認定医が診療している施設を1つの目安にすれば、性感染症学会と連携しつつ、適切な検査・診療を行うと同時に性感染症の予防・啓発も行うことが可能になるかも知れない。(図1、2)また、若者における性感染症の蔓延が問題となっている現状を考慮し、診療時間を含め、若者が受診しやすい施設を選定条件に加えることも必要ではないかと考える。

梅毒の発生動向については、総報告数は2004年から、早期顕症は2003年から、無症候梅毒は2005年から、いずれも2008年までは増加が認められたが、2009年、2010年と2年続けて減少した。総報告数の2002年から2003年にかけての減少は無症候梅毒の減少によるものであり、これは2003年4月から届出基準における検査値基準（カルジオリピンを抗原とする検査において16倍以上またはそれに相当する抗体価であること）の徹底を図り、陈旧性の無症候梅毒の多くが除外できたためである。2009年の減少については、新型インフルエンザの発生により受診が控えられた可能性も考慮していたが、2010年も引き続き減少した。最近の感染を反映すると考えられる早期顕症I期（およびII期）や無症候を中心に減少が見られている。しかし男性では、2009年から2010年の減少は、2008年から2009年にかけてより鈍化していること、また感染経路として若年齢層を主に同性間性的接触

の占める割合に増加が認められることに注意が必要と考える。

7モデル県における性感染症の全数調査では、従来の全数報告と傾向に大きな変化はみられなかった。定点調査と全数調査の動向を比較した場合、トレンドとしては大きな乖離はないように思えたが、相関をみると、女性の性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマでは相関がみられなかった。

一方、7モデル県における性感染症全数調査の問題点として、

- 1) 全数調査の回収率にバラつきがあり、年によって変動が大きい。
- 2) 全数調査は件数報告であるため、回収率の差が件数の差となる可能性がある。
- 3) 3~4年間の継続医療機関で集計しても、医療機関数が少ないためトータルの件数が減り、ブレが生じる可能性がある。
- 4) 1か月間の調査のため、患者数の季節的な変動がとらえられない。

などがあることが明らかになった。

以上の7モデル県による全数調査の課題については、今後研究班のなかで調査法の見直しも含め再検討していく必要がある。

2、若年者を対象とした無症候感染者の調査および性器クラミジア陽性者を医療機関に結びつける体制づくりに関する研究

若者に対する性感染症対策として、予防啓発や情報提供のみならず、検査から受診まで、行政がNGOや医療機関と円滑に連携する必要がある。

性器クラミジアの自己検査の際に行ったアンケート調査では受診したい医療機関および受診しにくい理由は、昨年度の結果と同傾向であり、これらの要因を取り入れることと一部を取り除くことも医療

機関受診への促進要因になるといえる。また、男性は近場や専門といった医療機関のハード面を重視する傾向、女性はスタッフの対応が丁寧といったソフト面を重視する傾向にある。そのため、性別によって案内する病院を変えてみることも有効だと思われる。

3、倍数希釈法および自動化法による梅毒検査法の検討

梅毒の検査法の検討では、自動化法のRPRと倍数希釈法であるRPRカードテストとの相関性に関しては、統計学的に強い相関が有意に認められた。

また、倍数希釈法の16倍以上と16倍未満と自動化法の16単位以上あるいは16単位未満を比較した検討では、全体一致率は高く、日本性感染症学会が暫定的に推奨している「16単位以上」を無症候性梅毒の届出基準とすることに明らかな問題点は見出せなかったため、今後無症候性梅毒の届出基準として、自動化法における「16単位以上」とすることが望ましいと思われた。

4、咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査

咽頭における性感染症病原体の保有状況に関する調査において、耳鼻咽喉科受診者では咽頭の淋菌陽性者は約6%にみられたが、まだ症例数が少ないため、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

また、無症候感染者が多い咽頭の淋菌・クラミジア感染に対する対策の一つとして、咽頭、性器における淋菌・クラミジア同時検査の必要性と、その蔓延抑制のためには、性器および咽頭の淋菌の双方に除菌効果の高いCTRの投与を促進することが重要と思われた。

5、性器ヘルペス、尖圭コンジローマに関する研究

1970年より2010年の間でわが国の女性性器ヘルペスのHSV-1とHSV-2の分布に著変はなかった。また、性器ヘルペスは減少していないことから、再発を含めた届出基準の再考が必要と思われた。さらに、性器ヘルペスの確定診断法として、CDCのガイドラインに示されているように、核酸増幅法と型特異抗体による検査法が保険適応で行われるようになることが望まれる。

尖圭コンジローマに関する研究の結果、わが国では、尖圭コンジローマの原因ウイルスのHPV6/11が95%を占めることから、HPV4価ワクチンの接種による疾患予防効果は高いと予想される。また、10-20歳代でコンジローマタイプの感染がピークであることから、HPVワクチンの接種時期は性交経験前を強く推奨すべきである。

6、薬剤耐性淋菌のサーベイランスと淋菌の分子タイピング

薬剤耐性淋菌のサーベイランスでは、首都圏において淋菌の薬剤耐性化は依然として進行していたが、今年度はとくにCFIX, CTRXの耐性化の進行が目立った。とくにCTRXについては、現時点で変わり得る優れた抗菌薬が存在しないため、この耐性の動向にはとくに注意をする必要がある。

淋菌の分子タイピングでは、今年度は分離淋菌の地域的相違を比較することで、各地域で伝播している菌株の特性を把握することに成功した。また、アウトブレイクの検知にも分子タイピングが有効であることが示せた。さらに、同一菌株が速やかに国内で拡散する様子を把握することにも成功

した。セフトリアキソン耐性機構について、世界で初めて明らかにした。

E. 健康危険情報

とくになし

F. 研究発表

1) 論文発表

1、小野寺昭一他：男子淋菌性尿道炎由来 *Neisseria gonorrhoea* の各種抗菌薬に対する感受性と cefixime 低感受性 *penA* 遺伝子の解析. 日本化学療法学会誌. 2011: 59 (1): 17-24

2、小野寺昭一：尿路感染症および性感染症における最近の動向. 医学のあゆみ. 2009;23(1):53-58.

2、小野寺昭一：わが国における性感染症の現状. *Urology View*. 2009;7(5):10-17

3、小野寺昭一：我が国における性感染症の現状と将来. *日本臨床* 2009;67(1):5-15.

4、小野寺昭一：わが国における性感染症の現状と問題点 -厚生労働科学研究を通じて見えてきたもの-. *日本性感染症誌* 2008;19(1):16-30.

5、Kazuyoshi Osaka, Tadakazu Takakura, Kayo Narukawa, Masahiro Takahata, Katsuhisa Endo, Hiroshi Kiyota, Shoichi Onodera: Analysis of amino acid sequence of penicillin binding 2 in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008;14:195-203.

2、学会発表

1) 小野寺昭一：わが国における性感染症サーベイランスの現状と課題. 日本性感染

症学会第 23 回学術大会、特別講演；平成
22 年 12 月、福岡

2) 小野寺昭一: 欧米とアジアと日本の STD
流行の現状と展望. 第 23 回日本エイズ学会
シンポジウム；平成 21 年 11 月、名古屋

2) 遠藤勝久、清田 浩、鈴木博雄、細部
高英、讃岐邦太郎、小野寺昭一：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－1999～2009 年分離株の比較－第 58

回日本感染症学会東日本地方会学術集会・
第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会
合同学会. 2009 年 10 月、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1、特許取得

なし、

2、実用新案登録

なし、

図1

現状の定点調査の問題点

- 定点調査の施設基準が定められていない。
- 必ずしも性感染症患者数の多い施設が選定されていない。
- 公的病院など性感染症患者が受診しにくい病院が多く含まれている。
- 地域による定点分布のバラつきが大きい。
- 若年者が受診しやすい施設が多く含まれていない可能性がある。

図2

定点医療機関の質に関する提案

- 性感染症患者の受診が多い医療機関を選定する。
- 総合病院よりも診療所や単科病院の病院が望ましい。
- 性感染症診療を積極的に行っている施設を選ぶ。
- 性感染症学会認定医など、性感染症診療の専門性が高い施設を定点に含める。
- 若年者の患者が受診しやすい施設を選定する。

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 性感染症の発生動向に関する疫学研究

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究班」

研究分担報告書

感染症発生動向調査から見たわが国の性感染症の動向

研究分担者 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

研究協力者 多田有希 国立感染症研究所感染症情報センター・室長

研究要旨

感染症法のもとで実施されている感染症発生動向調査で監視している性器クラミジア感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症（以上、定点把握）及び梅毒（全数把握）の5つの性感染症についての2000年以降の動向を中心にまとめた。

まず、2000年以降の定点把握4疾患の定点当たり報告数の推移をみた。性器クラミジア感染症は、男女ともに2002年まで増加した後2003年以降減少傾向が認められ、2007年以降の減少はやや鈍化していた。2010年は男性では増加に転じ、女性は減少が続いた。過去10年間（2000年との比較）では男女ともに減少した。性器ヘルペスは、男性では2000～2006年にはほぼ横ばいであったが2007年から減少し、女性では2000～2005年にゆるやかな増加傾向がみられていたが2006年からは減少していた。2010年は男女共に増加に転じた。過去10年間では男性で減少、女性でも微減した。尖圭コンジローマは、男女ともに2000～2005年には緩やかな増加が認められていたが2006年以降減少していた。2010年は男性で僅かながら増加し、女性は減少が続いた。過去10年間では男性で微増、女性でほぼ同値であった。淋菌感染症は、男性では2003年、女性では2004年以降減少傾向が認められ、ともに2007年以降の減少はやや鈍化していた。2010年は男性で増加に転じ、女性は僅かな減少が続いた。過去10年間では男女ともに減少した。

次に、全数把握の梅毒の報告数をみた。すべての病型を含む男女総数としては2003年まで減少した後2008年まで増加傾向が続いていたが、2009年以降は再び減少している。過去10年間では減少した。

A. 研究目的

1999年4月に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）のもとで定点把握疾患として発生動向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（以下、性器ヘルペス）、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の動向を、感染症法以前の発生動向調査によるデータも一部含め検討する。また、全数把握疾患である梅毒の動向を検討する。