

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

(H21 — 新興 — 一般 — 001)

平成21年度～平成23年度
総合研究報告書

〔研究代表者〕

小野寺 昭一

平成24(2012)年5月

平成 21－23 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	神戸大学大学院医学研究科特命教授
	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
	北村邦夫	日本家族計画協会・家族計画研究センター所長
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
	川名 敬	東京大学医学部附属病院・産科婦人科学講師
	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葛飾医療センター泌尿器科教授
	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
	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
荻野員也	Campus AIDS Interface
志牟田健	国立感染症研究所
中山周一	国立感染症研究所
中西典子	神戸市環境保健研究所
堀 成美	聖路加看護大学
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. 平成 21-23 年度総合研究報告書：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性感染症の動向	
岡部信彦・他	23
2) 性感染症の患者数全数把握の試み：2007－2011	
大日康史・他	57
3) 岐阜県における数的な実態把握のための解析	
安田 満・他	149
4) ①北九州地区における性感染疾患の発生動向調査	
②淋菌、クラミジアの薬剤感受性に関する調査	
③淋菌およびクラミジアの咽頭感染の調査	
松本哲朗・他	158
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	175
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	183
4. 性行動の多様化等の行動学的な背景調査	
1) 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
2) HIV 感染者における無症候クラミジア・淋菌感染の調査研究	
吉田正樹・他	224
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	229
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	235
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（1009～2011 年分離株の比較）の検討	
遠藤勝久・他	246

4) 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	258
6. 性感染症患者の性意識ならびに性行動様式に関する研究	
北村邦夫	271
7. 性感染症の早期受診・治療につながる介入についての文献的検討	
堀 成美	325
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	379
IV. 研究成果の刊行物・別刷	385

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）
平成 21－23 年度総合研究報告書

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、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くのかについてアンケート調査を行って、性感染症検査の実施体制の構築に関して検討した。梅毒については、自動化法試薬間および自動化法と倍数希釈法との相関性の評価を行い、さらに自動化法による治療前後の抗体価の変化率について検討した。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。さらに HIV 感染者の咽頭・尿道における淋菌・クラミジアの保有状況についても調査した。性器ヘルペスについては、わが国における性器ヘルペスの感染病理を明らかにし、診断と治療の体系化に資すると共に疫学的状況を解析した。また、抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル、バラシクロビルの感染性の消失からみた抗ウイルス効果について経時的にウイルス培養検査を行って検討した。尖圭コンジローマに関しては、HPV 6/11 型の感染実態を把握するために、男女尖圭コンジローマ患者の原因 HPV をタイピング法により同定すると共に、正常成人男女の生殖器粘膜における HPV6/11/42/43/44 型の検出も行った。淋菌については、首都圏および北九州・山口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、2000 年以降国内で最も分離頻度が高い MLST 型 (Multi-locus sequence typing) ST1901, ST7363 型を示す菌株に関してさらに新規のタイピング法である MLVA 法を用いて詳細な解析を行った。また、わが国における性感染症患者の性意識ならびに性行動様式に関する調査を行った。

以下、3 年間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。最近の動向についてまとめると、主たる性感染症であ

る性器クラミジア感染症と淋菌感染症は、男女とも 2003 年頃から 2009 年まで減少傾向が続いていたが、この傾向は、10 歳代後半から 20 歳代までのとくに若年層において顕著であることが特徴であった。ただ、ここ数年は横ばいに近い状況になっており、2010 年には、男性の性器クラミジア感染症、淋菌感染症、及び性器ヘルペスが、そして 2011 年には梅毒が男女とも増加する傾向がみられた。

2) 性感染症全数調査のモデル県として、千葉県、兵庫県、石川県、岐阜県の4県は 6 年間、岩手県、茨城県、徳島県は 2007 年から 5 年間参加した。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、次いで性器ヘルペスであった。尖圭コンジローマに関しては一致していなかった。

2、若年者を対象とした無症候性感染者の調査と性感染症検査の実施体制の構築に関する研究

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感染判明後の医療機関への受診環境を整えるための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% 程度で推移した。性経験率は女性で高かった。受診したい医療機関と受診しにくい理由については 3 年間ほぼ同じ結果であったことや、女性と若年層でそれらの理由が多かったことから、情報の提供や受入れ体制の整備を対象者に合わせ構築していくことと、関係機関と連携し多方面から取り組んでいくことが重要であると思われた。

3、倍数希釈法および自動化法による梅毒血清検査の検討

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 倍未満を比較した検討では全体一致率は高かった。また、84% (91/108) の検体で、自動化法の抗体価が cutoff 値未満まで、あるいは倍数希釈法よりも減少することが示された。自動化法が倍数希釈法に比べ、IgM の反応に優れていることが報告されており、自動化法で治療による低下が顕著である一因であると推測された

4、咽頭における淋菌およびクラミジア感染の実態調査

耳鼻咽喉科受診者 182 人における淋菌・クラミジアの咽頭からの検出検査の結果では、淋菌の陽性率 6.6% で、クラミジアは 0.6% であった。今回の検討からは、淋菌の咽頭感染は、無症候性感染だけでなく、反復性扁桃炎、非特異的な咽頭炎の臨床像も呈する場合が少なくないことが示唆された。咽頭からクラミジアが検出された 1 人は女性で、一側性の滲出性中耳炎と上咽頭炎を併発していた。また、HIV 感染者の男性 40 名に検査を行ったが、咽頭、尿道のクラミジア・淋菌検査は、40 名全員が陰性であった。

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

わが国の女性性器ヘルペスでは、初発では 1 型が 55%、2 型が 45% でやや 1 型が多いが、再発では 1 型が 15%、2 型が 85% で 2 型が圧倒的に多い。また、わが国で開発された核酸増幅法である LAMP 法が培養法とほぼ同等の優れた方法であることを確認した。現在用い

られている抗ウイルス薬は有効であるが、初発例では感染性の消失を考慮すると 10 日間の投与がよいと思われた。

2) 尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握

HPV6/11 型の予防効果を有する 4 価 HPV ワクチンの疾患予防効果を推定する基礎データを得た。日本における尖圭コンジローマの原因ウイルスは男女ともに 95%以上は HPV6/11 型で海外の分布と同じであり、海外と同等の HPV ワクチンの疾患予防効果が期待できると結論づけた。

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

首都圏から分離された淋菌の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、2011 年には経口薬、注射薬ともに感受性方向へのシフトに変化した。北九州・山口地区からの分離株でも感受性に大きな変動はなかった。

セフトリアキソン耐性株 H041 の分子タイピングを行い、本研究で解析した 1021 株には存在しない新規の NG-MAST 型 (*Neisseria gonorrhoeae* Multi-antigen sequence typing) であることを示した。淋菌の分子タイピングにおいて、2000-2005 年に中部地方で分離された淋菌 676 株を対象にした NG-MAST 法の解析では、高解像度の解析が可能であることが示された。さらに新規のタイピング法である MLVA 法を用いて解析することでさらに詳細な解析結果を得ることが可能になった。

6、性感染症罹患者の性意識ならびに性行動様式に関する研究

この目的を達成するために、一般人口集団を想定したインターネット調査と、医療施設の受診者を対象とした調査を実施した。前者は 15 歳から 69 歳の男女 8,700 人から、後者は全国避妊教育ネットワーク会員などが所属する 31 施設の 2,929 人から回答を得た。インターネット調査では、「口腔性交の際、性感染症を予防するためにコンドームを必ず使う」は 5.3% (男性 6.1%、女性 4.2%)、「最初にセックスした年齢」は回答者全体の平均は 20.5 歳 (男性 20.7 歳、女性 20.1 歳) などであった。医療機関調査では、「性感染症の検査を受けることについての気持ち」を聞くと、インターネット調査の結果とは、性別、年齢階級別にみても統計的有意な差を認める結果となった。

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)

北村邦夫 (社団法人日本家族計画協会・家族計画研究センター)

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 2003 年以降減少傾向にあるが、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した。さらに岐阜県および北九州地区において地域性を考慮した性感染症発生動向調査を行った。

また、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した。

梅毒については、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目指した。さらに自動化法による治療前後の抗体価の変化率について検討した。

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調査として、耳鼻咽喉科外来を、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽頭疾患や咽頭症状にて受診した患者、または口腔咽頭の性感染症の検査を希望して来院した患者のうち、18 歳～59 歳の男女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する前

向き調査を行った。また、HIV 感染者を対象に咽頭・尿道の淋菌・クラミジアの保有状況についても SDA 法で検査した。

性器ヘルペスでは、わが国における性器ヘルペスの感染病理を明らかにし診断と治療の体系化に資すると共に疫学的状況を解析し性器ヘルペスの蔓延を予防する戦略に役立てることを目的とした。さらに抗ヘルペスウイルス薬による感染性の消失について単純ヘルペスウイルス(HSV)を経時的に分離培養して検討した。

尖圭コンジローマについては、日本における HPV6/11 の感染の実態を把握すること、日本における尖圭コンジローマが HPV6/11/42/43/44 型のどのタイプに起因しているのかを把握することを目的とした。

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、薬剤耐性淋菌の拡散機構の解明のために淋菌の分子型別法を確立し、拡散の実態を検討することを目的とした。

また、「日本人の性意識・性行動に関する調査」を実施することにより、国民の性感染症に対する認識レベル、性感染症の早期発見・早期治療を可能にする背景因子とは何か、性感染症に罹患するリスクな性行動、コンドームの利用促進などを明らかにすることにより、性感染症予防教育の科学的かつ効果的な在り方を探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】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。

【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】2000～2011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2011年は減少した。

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が2011年は再び減少した。2001年と比較すると、男女ともに減少した。

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2001年と比較すると男性では同値で、女性では減少した。

淋菌感染症は、男性では2000～2002年に増加した後2003年に減少に転じて2007年以降は鈍化しながらも2009年まで減少が続いたが2010年には増加し、2011年は微減した。女性では2000～2003年の増加から2004年に減少に転じた、2007年以降の減少は鈍化するも減少が続いたが、2011年は増加した。2001年と比較すると、男女ともに減少した。

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。ただし、2011年827例と大きく増加した。2001年以降の過去10年間では1.41倍の増加となった。

◆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。これまでに実施されてきた全数把握の状況を踏まえて、2011年度を加えた5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5年間を分析対象とする。2007年は11月に、2008～2011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。

平成 22 年、23 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。さらに、北九州地区においても、性感染症の発生動向調査を行った。

【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。

淋菌感染症は、男性については、全数調査、発生動向調査ともに 2009 年から増加傾向にある。女性については、全数調査は 2009 年からやや増加傾向にあるが、発生動向調査は 2008 年から横ばいである。性器ヘルペスウイルス感染症(初発あるいは初感染)は、男性については、全数調査では 2007 年から 2009 年にかけて減少傾向にあったが 2010 年から増加に転じた。発生動向調査もほぼ同様の傾向にある。女性については、全数調査と発生動向調査ともに 2009 年からやや増加傾向にある。

尖圭コンジローマは、女性において岐阜県の一医療機関において、2007～2009 年は各年 15 件前後であったが、2010 年は 249 件、2011 年は 128 件 2007～2009 年と 2010～2011 年で大幅に異なる件数の報告があった。これは、報告としての誤りはなく事実であることが確認されている。そのために、岐阜県のみならず 7 県計においても、2010 年ほどではないが 2011 年も高い水準となっている。男性については、全数調査は 2009 年からやや減少傾向にある。発生動向調査は多少の増減はあるものの 2007 年から 2011 年にかけてほぼ横ばいである。

性器クラミジア感染症(発症者)は、男性については、全数調査は 2009 年から 2010 年にかけて減少したが、2011 年に増加に転じた。発生動向調査は年々増加傾向にある。女性については、全数調査は年ごとに増減を繰り返しているが、発生動向調査は 2009 年以降やや増加している。性器クラミジア感染症(妊婦健診)は 男性については、数値も小さく年ごとに増減を繰り返している。女性については、2009 年までは減少傾向にあったが、2010 年に増加に転じた。

岐阜県における全数調査では、人口動態を考慮した解析を行った。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、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。また、泌尿器科あるいは産婦人科を標榜および皮膚科を主標榜科とする医療機関を対象とすれば実態調査を効率よく行う事が可能と考えられた。

北九州地区における性感染症患者の発生動向調査では、男性は 2002 年をピークに 2010 年まで患者数は減少した。女性では年により増減があるものの、減少傾向にあった。疾患別頻度は男性では 2002 年にピークであった淋菌感染症は、その後急速に減少し、2009 年にクラミジア感染症、非淋菌性非クラミジア性尿道炎とほぼ同数となった。クラミジア感染症は 2001-2005 年までほぼ変化がなかったが、その後徐々に減少した。

◆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

【研究の目的】本研究では性器クラミジア

の無症候感染者の実態調査を行うと同時に、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。

【方法】2009年から2011年まで、若者向けや大学祭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3,235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647名（男性230名、女性417名）、回収率は20.0%だった。年齢は16歳～39歳、平均年齢22.65歳(SD=2.67)、大学生45.9%、社会人40.8%、フリーター9.9%、その他2.0%、高校生1.4%であった。

クラミジア陽性率は3.4%で性別に差はみられなかった(n.s.)。また、年度別にみると3%程度で推移していた。

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、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、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30%を超えていた。

◆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。一方、梅毒の適切な診断、治療ならびに予防の為に、倍数希釈法から自動化法への移行の態勢を整えることが急務である。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目指した

【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。また、同一の患者で治療の前後の検体が揃っている症例で、倍数希釈法の結果が治療前後に4倍以上低下した10人の検体に関して、自動化法の抗体価がどの程度減少したかを検討した。方法としては治療の前後で18通りの組み合わせでその低下の比率を自動化法と倍数希釈法で比較した。

【結果】回帰分析の結果からは自動化試薬毎の単位の互換性には問題があり、抗体価の推移を評価する際には同一の試薬を使用

することが望ましいと考えられた。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。また、84% (91 / 108) の検体で、自動化法の抗体価が cutoff 値未満まで、あるいは倍数希釈法よりも減少することが示された。

◆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】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患者および HIV 感染者を対象に淋菌およびクラミジア感染の有無を検討し、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。性感染症クリニック受診者では性器と咽頭の検査を同時に行い、性器感染との関連性についても検討する。

【方法】7 施設の耳鼻咽喉科外来へ、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの咽喉頭疾患や咽頭症状にて受診した患者、または口腔咽頭の性感染症の検査を希望して来院した患者を対象とした。上咽頭からの検体採取は BD プローブテック ET/GC の男性尿道検査用スワブキットを用いて鼻腔から挿入して上咽頭を擦過、咽頭からの検体採取は BD プローブテック ET/GC の女性子宮頸管検査用スワブキットを用いて口腔から挿入して咽頭後壁および扁桃陰窩を擦過し採取した。また、外来に通院中の尿道炎、咽頭炎の症状のない HIV 感染者を対

象として、咽頭うがい液（生食 10ml）と初尿について、クラミジア・トラコマーテイス、淋菌について BD プローブテック ET/GC の検査用キットを用いて行った。

【結果】耳鼻科で検査を受けた 182 人は全員日本人で、男性 92 人、平均年齢 33.1 歳、女性 90 人、平均年齢 29.7 歳であった。咽頭から淋菌が検出された 7 人の臨床所見は、反復性扁桃炎が 2 人、咽頭炎が 2 人、自覚症状も他覚的所見もない無症候性感染が 1 人、頸部リンパ節腫脹が 1 人、鼻内の痛みが 1 人であった。咽頭からクラミジアが検出された 19 歳女性は大学生で、特定のセックスパートナーの男性が 3 人いるとのことであった。一側性の滲出性中耳炎と上咽頭炎を併発していた。

また、HIV 感染者の咽頭、尿道のクラミジア・淋菌検査は、40 名全員が陰性であったが、クラミジア抗体は IgA 15 / 40 例 (37.5%)、IgG 17 / 40 例 (42.5%) で陽性であった。

◆性器ヘルペスの予防、治療の体系化に関する研究

【目的】わが国における性器ヘルペスの感染病理を明らかにし診断と治療の体系化に資すると共に疫学的状況を解析し性器ヘルペスの蔓延を予防する戦略に役立てることを目的とした。

【方法】性器ヘルペスと診断した女性患者を対象として、初診時に採血し IgG、IgM 抗体と型特異抗体を測定し感染病態を明らかにした。治療は年代により異なるが、1970 年代は色素光線療法、3% ビダラビン軟膏を、1985~2002 年は主にアシクロビル点滴とアシクロビル経口投与を、2002 年以降はバラシクロビル経口投与を用いた。

抗ウイルス効果について経時的にウイルス培養検査を行って検討した。

【結果】

1) 性器ヘルペスの感染病理の解明

性器ヘルペスの HSV の型と初発(初感染初発, 非初感染初発)と再発とに分けて検討した。初発では 1 型が 55%、2 型が 45% でやや 1 型が多く、再発では 1 型が 15%、2 型が 85% で 2 型が圧倒的に多かった。2 型感染例は 1 型感染例に比べ遥かに再発しやすい。

2) 診断法の開発

わが国で開発された核酸増幅法である LAMP 法を性器ヘルペスの診断における有用性を現在の gold standard であるウイルス分離培養法と比較して検討した。HSV の分離陽性 100 例のうち 97 例が LAMP 法で陽性(1 型 49/50, 2 型 48/50)であり、型別も 100%一致した。

3) 抗ウイルス薬のウイルス学的評価

第 5 病日における陰性化率はアシクロビル点滴 100%、経口アシクロビル 92%、経口バラシクロビル 67%であったが、第 10 病日では 99%は陰性化した。感染性の消失からみると、初発例の抗ウイルス薬の経口投与は 10 日間が推奨される。第 11 病日から第 31 病日の間では HSV-1 感染例の 1.8% が陽性となったのに対し、HSV-2 感染例では 25%が陽性となった。

◆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】日本における HPV6/11 の感染の実態を把握すること、日本における尖圭コンジローマが HPV6/11/42/43/44 型のどのタイプに起因しているのかを把握することを

目的とした

【方法】不顕性感染者の実態把握(男女)

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 411 人を対象とし、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。さらに、STI クリニックを受診した正常男性 145 名につき、陰茎の HPV 検出とタイピングを行った。また同クリニック受診の尖圭コンジローマ患者(男性 104 名、女性 60 名)および当該施設を受診した尖圭コンジローマ患者(女性)について病変部の HPV タイピングを行った。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】

1. 不顕性感染者の実態把握(男女)

子宮頸部細胞診異常を認めたことがある女性において、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。正常男性において、陰茎から採取された擦過細胞では 87%が HPV 陰性、13%が HPV 陽性であった。

2. 尖圭コンジローマの起因ウイルスの実態把握(男女)

尖圭コンジローマ患者 164 例(男性 104 例、女性 60 例)の検討では、男性患者の 65%が HPV6、29%が HPV11、HPV42/43/44 はなし、となった。HPV 陰性だった 5%を除くと、男性尖圭コンジローマは全例 HPV6、11 型によると考えられた。一方、女性患者の 82%が HPV6、22%が HPV11(重複感染有)、5%が HPV44 であった。女性尖圭コンジローマは 95%が HPV6/11 によると考えられた。

◆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】

- 1) 首都圏、北九州・山口地区における薬剤耐性淋菌のサーベイランスを行った。
- 2) 関東地域、中部地域で分離された菌株の系統解析を基盤として、分離菌株の経年変化について解析を行った。
- 3) 第3世代経口セファロスポリン剤耐性に着目し、その耐性に関与するペニシリン結合タンパク質2 (PBP 2) をコードする *penA* 遺伝子が異なる淋菌系統間で伝播している可能性を検討した。
- 4) 淋菌の分子型別法を確立のために、NG-MAST, MLVA 法の利用を検討した。

【方法】

- 1、首都圏において2011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。北九州・山口地区においては、1999年から2008年までに集められた2151株を対象とした。
- 2、上記にある目的の2)、3)、4)に用いた菌株は神奈川県衛生研究所に収集された株のうち、1995-2005年に分離された197株、中野総合病院で2000-2008年に分離された淋菌148株、岐阜大学において分離、収集された淋菌株676株を用いた。
- 3、耐性淋菌を対象に、*penA*塩基配列決定、*In vitro*形質転換を行った。
- 4、MultiLocus Sequence Typing法、NG-MAST法、MLVA法を用いて系統解析を行った。

【結果】

- 1、首都圏から分離された淋菌の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、2011年には経口薬、注射薬ともに感受性方向へのシフトに変化した。北九州・山口地区由来株においても感受性に大きな変動はなかった。AzithromycinはCLSIでのbreakpoint MIC設定がなく、感受性率は示すことはできないが、MIC 4-8 $\mu\text{g/ml}$ の株が存在しており、耐性であることが予想された。

2、セフトリアキソン耐性株H041の分子タイピングを行い、新規のNG-MAST型 (*Neisseria gonorrhoeae* Multi-antigen sequence typing)であることを示し、耐性機構についての解析をおこない新規の耐性遺伝子が形成されたことを示した。

3、NG-MASTおよびMultiple-locus Variable Number Tandem Repeat解析 (MLVA)により高解像度の解析が可能であることが示した。2000年以降国内で最も分離頻度が高いMLST型 (Multi-locus sequence typing) ST1901, ST7363型を示す菌株に関してさらに新規のタイピング法であるMLVA法を用いて解析することで更に詳細な解析結果を得ることが可能となり、さらに国際間の比較が可能となった。

◆性感染症罹患者の性意識ならびに性行動様式に関する研究

【目的】日本国民の性感染症に対する認識レベル、性感染症の早期発見・早期治療を可能にする背景因子、性感染症に罹患するリスクな性行動、コンドームの利用促進などを明らかにすることより、性感染症

予防教育の科学的かつ効果的な在り方を探ることを目的とした。

【方法】

1. インターネット調査

(1) 調査対象：母集団は満 15 歳から 69 歳男女。インターネットリサーチ（アンケート依頼メールを各回答者に配信し web 上で回答してもらった）

2. 医療機関調査

(1) 調査対象と調査方法：本研究班の研究協力者の所属する全国 31 施設

調査の目的、調査内容、拒否をした場合にも不利益を被ることがないこと、個人情報保護の保護、調査結果の利用方法などが書かれたリーフレットを配布し、口頭で同意が得られた 15 歳以上の患者に対して、「日本人の性意識・性行動に関する調査票」を手渡し調査の協力を求めた。

【結果】インターネット調査との比較研究は「女性」に特化して集計・分析した。

結果、15 歳から 69 歳の一般人口集団では、「異性とのセックス経験あり」は 91.3%（男性 91.4%、女性 91.2%）、「決まった交際相手以外に、セックスする異性がいる」は 18.0%（男性 21.2%、女性 13.6%）に、「これまでに同性とのセックス経験あり」は 3.3%（男性 4.0%、女性 2.5%）に、「この一年間での口腔性交の経験あり」では「している（毎回＋時々＋ほとんどしていない）」が 61.4%（男性 64.6%、女性 57.0%）、「口腔性交の際、性感染症を予防するためにコンドームを必ず使う」は 5.3%（男性 6.1%、女性 4.2%）、「最初にセックスした年齢」は回答者全体の平均は 20.5 歳（男性 20.7 歳、女性 20.1 歳）などであった。

D. 考察

1. 性感染症の発生動向調査に関する研究

2000～2011 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た後、2010 年に 4 疾患すべてで増加した（性器ヘルペス、尖圭コンジローマの増加は僅か）。2011 年は、性器クラミジア感染症は減少、性器ヘルペスはごく僅かな増加、尖圭コンジローマは僅かに減少、淋菌感染症は減少であった。全体として見て 4 疾患ともに減り止まっている状況と思われた。

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、2010 年も性器クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の 3 疾患では減少が続き（尖圭コンジローマ、淋菌感染症の減少は僅か）、性器ヘルペスは増加した。2011 年は、性器クラミジア感染症は僅かな増加、2010 年に増加した性器ヘルペスは減少、尖圭コンジローマが僅かな減少、淋菌感染症は増加であった。女性においても 4 疾患ともに減り止まっている状況と言え、今後の増加が懸念される。

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。

全国の 7 県における全数把握調査と定点把握の相関は、自治体によっても、疾患によっても異なっていた。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、さらに地域毎の様々な特性を踏まえた検討が重要と考えられたが、一方で、全数調査での7県の総報告数と定点からの報告数の動向を比較検討してみたところ、女性の尖圭コンジローマを除いて男女とも全数調査と定点調査の動向に大きな乖離はなかった。トレンドから見れば定点調査はわが国の性感染症の全体的な動向を反映していると思われた。

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。

われわれは、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し提言を行っている。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、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く、少なくとも性感染症の報告数が数年間にわたってゼロが続くような医療機関は定点としては除外するべきであろう。

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。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。

2011年度に「性感染症に関する特定感染症予防指針」の改正が行われ、2012年2月2日に告示された。その中で「性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ及び淋菌感染症については、国は、これら四つの感染症の発生動向を的確に反映できるよう、発生動向調査の結果を踏まえた指定届出医療機関の指定の基準(定点選定法)をより具体的に示す」とされた。これを受け、3月1日に、「感染症発生動向調査事業における性感染症の発生動向調査について」(厚生労働省健康局結核感染症課長通知 健感発0301第3号)が発出され、選定に当たっては、1. ①産婦人科、産科又は婦人科、②泌尿器科又は皮膚科、及び2. ①病院、②診療所の各①、②の群に分けてその割合により抽出することや、長期にわたって報告実績のない医療機関についての見直しなどが求められたところである。

今回の改正にあたっては、定点医療機関の選定に対するわれわれの提言がある程度

は反映されたものと考えているが、今後はより精度が高い定点調査が実施され、より正確な性感染症患者の把握が可能となることが期待される。

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、2009年、2010年と2年続けて減少したが、2011年は再び増加した。

一方、本研究班で行われている梅毒の全数調査においても感染症発生動向調査への未届け例が少なからず認められており、梅毒が全ての医師に届出義務のある全数把握疾患であることの周知徹底の必要性を考えさせられる結果であった。梅毒はHIV感染の独立したリスク因子との報告もあり、今後、他の性的接触を感染経路とする感染症の報告数との比較や、重複感染の可能性を含めて、梅毒報告数の推移の観察は重要である。適切な性感染症対策を進めためには、正確な発生状況を把握することが不可欠である。

2、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

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。

ここ数年間の無症候のクラミジア陽性率は3%で前後で性別に差はみられず、陽性率に目立った変化はなかった。

受診したい医療機関および受診しにくい理由については、例年同傾向であり、

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、女性は男性より自分自身が受診する医療機関への希望があると考えられるため、より性別に配慮することが必要であろう。

今後は女性と若年層に向けた医療機関や性感染症に関する情報の提供や、医療機関側の受入れ体制の整備や検討が求められる。

3、倍数希釈法および自動化法による梅毒検査法の検討

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。

また、治療前後の抗体価の変化率に関して検討した結果、84%(91/108)の検体で、自動化法の抗体価がcutoff値未満まで、あるいは倍数希釈法よりも減少することが示された。自動化法が倍数希釈法に比べ、IgMの反応に優れていることが報告されており、自動化法で治療による低下が顕著である一因であると推測される。

梅毒患者の治療により、自動化法において倍数希釈法に比し同等以上の抗体価の減少を、多くの検体で観察できた。治療により鋭敏に反応する自動化法試薬は、臨床上の利点も大きいと推測されるが、具体的な使用指針の策定の為にも今後の症例の蓄積が必要である。

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 182 人における咽頭および上咽頭からの淋菌・クラミジアの検査結果は、淋菌は、12 人 (6.6%) から検出され、クラミジアは、1 人 (0.6%) から検出された。今回の検討からは、淋菌の咽頭感染は、無症候性感染だけでなく、反復性扁桃炎、非特異的な咽頭炎の臨床像も呈する 경우가少なくないことが示唆された。今回の検討結果とあわせて、淋菌は性器のみならず咽頭に感染しやすく、クラミジアは性器に感染しやすいが咽頭には感染しにくい、ということが推察される。また、クラミジアは淋菌に比べて咽頭感染を生じることが少なく、感染した場合も咽頭よりも上咽頭に炎症性病変を引き起こしやすい可能性も示唆された。また、HIV 感染者の咽頭、尿道のクラミジア・淋菌検査は、40 名全員が陰性であったが、クラミジア抗体は IgA 15 /40 例 (37.5%)、IgG 17/40 例 (42.5%) で陽性であった。今後症例を増やして検討する必要があると思われた。

5、性器ヘルペス、尖圭コンジローマに関する研究

1) 性器ヘルペス

わが国の女性性器ヘルペスでは、初発では 1 型が 55%、2 型が 45% でやや 1 型が多いが、再発では 1 型が 15%、2 型が 85% で 2 型が圧倒的に多い。性器ヘルペスの診断には感度と特異度の良い病原診断と型特異抗体の検出が必須であるが、わが国で開発された核酸増幅法である LAMP 法が培養法とほぼ同等の優れた方法であることを確認した。また、現在用いられている抗ウイ

ルス薬は有効であるが、初発例では感染性の消失を考慮すると 10 日間の投与がよいと思われた。

2) 尖圭コンジローマ

世界での HPV6/11 型の分布と日本における分布を正確に比較することにより、HPV6/11 型の予防効果を有する 4 価 HPV ワクチンの効果を推定可能な基礎データを得た。わが国における尖圭コンジローマの原因ウイルスの HPV タイプを検討すると、男女ともに HPV6/11 が 95% を占めたことから 4 価 HPV ワクチンの接種による疾患予防効果は高いと予想された。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るべきである。

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

1) 首都圏から分離された淋菌の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 年以降も MIC 分布に大きな変動はなく、北九州・山口地区由来株でも感受性に変動はなかった。以上から現状では性感染症学会の診断・治療ガイドラインに沿った治療法が推奨される。

2) わが国で分離されたセフトリアキソン耐性株 H041 の分子タイピングを行い、本研究で解析した 1021 株には存在しない新規の NG-MAST 型 (*Neisseria gonorrhoeae* Multi-antigen sequence typing) であることを示した。さらに本株の耐性機構につい