

201420013B

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

性感染症に関する特定感染症 予防指針に基づく対策の 推進に関する研究

(H24 - 新興 - 一般 - 004)

平成24～26年度
総合研究報告書

研究代表者

荒川 創一

平成27(2015)年3月

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

「性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究」
研究班班員名簿

研究代表者

荒川 創一 神戸大学大学院医学研究科 地域社会医学健康科学講座 地域医療ネットワーク学分野 特命教授／泌尿器科／感染制御部長

研究分担者

小野寺昭一 富士市立中央病院長／東京慈恵会医科大学 客員教授
岡部 信彦 川崎市健康安全研究所 所長
中瀬 克己 岡山大学医療教育統合開発センター GIMセンター部門 教授
松本 哲朗 産業医科大学医学部泌尿器科 名誉教授
白井 千香 神戸市保健福祉局・保健所 医務担当部長／大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
小森 貴 日本医師会 常任理事
大西 真 国立感染症研究所細菌第一部 部長
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
三嶋 廣繁 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学 主任教授
川名 敬 東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座 准教授
田中 一志 神戸大学大学院医学研究科外科系講座 腎泌尿器科学分野 特命教授
伊藤 晴夫 千葉大学 名誉教授

研究協力者

山岸 拓也 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター 第二室長
有馬 雄三 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官
高橋 琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター 研究員
加納 和彦 国立感染症研究所感染症疫学センター 研究員
多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター 第二室 室長(平成24年度現在)
金山 敦宏 国立感染症研究所感染症疫学センター 実地疫学専門家養成コース 協力研究員
石金 正裕 国立感染症研究所感染症疫学センター 実地疫学専門家養成コース 協力研究員
加藤 博史 国立感染症研究所感染症疫学センター 実地疫学専門家養成コース 協力研究員

谷畑 健生	神戸市東灘区保健福祉部 医務担当課長
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／泌尿器科科長
種部 恭子	女性クリニック We! TOYAMA 院長／産婦人科
五十嵐辰男	千葉大学フロンティア医工学センター 教授
出口 隆	岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 教授
安田 満	岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 講師
金山 博臣	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野 教授
濱砂 良一	産業医科大学医学部泌尿器科 講師
松村 陽右	兵庫県予防医学協会 顧問
古林 敬一	そねざき古林診療所 院長
川畑 拓也	大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員
渡部 享宏	NPO法人子宮頸がんを考える市民の会 理事長
吉田 弘之	神戸大学医学部附属病院感染制御部 副部長
渡辺 裕子	神奈川県衛生研究所 微生物部 細菌・環境生物グループ 主任研究員
石原 朋子	国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官
志牟田 健	国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官
中山 周一	国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官
山岸 由佳	愛知医科大学病院 感染症科 准教授
浜田 幸宏	愛知医科大学病院 感染制御部
高橋 聡	札幌医科大学医学部泌尿器科 准教授
佐藤 武幸	船橋ベイサイド小児科 院長
竹内 典子	千葉大学医学部附属病院 感染症管理治療部 医員
高橋かん奈	習志野市立習志野高等学校 養護教諭（平成25年度現在）
中谷 友樹	立命館大学 教授
中島 一敏	東北大学病院 講師
堀 成美	国立国際医療研究センター 感染症対策専門職
神谷 信行	東京都健康安全研究センター 主任
杉下 由行	中央区保健所 健康推進課長
高野つる代	横浜市磯子区福祉保健センター 医務担当部長
尾本由美子	豊島区池袋保健所 健康推進課長
高橋 裕明	三重県保健環境研究所 主任研究員
山内 昭則	三重県保健環境研究所 総括研究員兼課長
慥原 摩紀	株式会社エスアールエル

目 次

I. 総括研究報告書

- 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究…………… 7
荒川 創一

II. 分担研究報告書

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、2012～2014年……………15
岡部 信彦・他
2. 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究総合報告……………36
— 7 県医療機関全数調査の 3 年間(2012年から2014年)の比較—
谷畑 健生・他
3. 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究総合報告……………42
— 7 県医療機関全数調査人年法有病率と定点医療機関報告とを対比し
どのように整合性を取ればよいのか—
谷畑 健生・他
4. 淋菌、クラミジアの咽頭感染に関する研究 泌尿器科から見て
Mycoplasma genitalium 検査の実用化……………50
松本 哲朗・他
5. 若年者の口腔内性器クラミジア(および淋菌)感染に関する研究……………57
白井 千香・他
6. 淋菌の分子タイピング、耐性検索に関する研究……………65
大西 真・他
7. 耳鼻咽喉科外来における咽頭の淋菌・クラミジア検査に関する研究……………76
余田 敬子
8. 性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築……………106
～HPV ワクチンに関するアンケート調査と若者のHPV 感染の現状調査～
三嶋 廣繁・他
9. 性感染症、特にHPV と子宮頸癌についての啓発に関する研究……………115
川名 敬

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………123

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………131

I. 総括研究報告書

平成26年度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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究

【研究代表者】 荒川 創一 (神戸大学大学院医学研究科)

平成24～26年総合研究報告書

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、2014年までの成績

「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」の5類性感染症すなわち、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(定点把握疾患)及び梅毒(全数把握疾患)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。

性感染症は近年国内で報告数が下げ止まっており、その発生動向の適切な把握と効果的な対策が重要である。性感染症対策立案や評価のため、感染症発生動向調査で定点把握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、淋菌感染症及び全数把握されている梅毒について、2000年以降の感染症発生動向調査の結果をまとめた。

性器クラミジア感染症の定点当たり報告数は、男性は20代後半、女性は20代前半に多く、男女ともに2009年以降横ばいであった。性器ヘルペスウイルス感染症の定点当たり報告数は、男性は30代後半、女性は20代後半に多く、女性では2010年以降30～40代で増加していた。尖圭コンジローマの定点当たり報告数は、男

性は30代前半、女性は20代前半に多く、30～40代の男性と40代の女性で増加していた。また、10代後半の女性は2014年に僅かに減少していた。淋菌感染症の定点当たり報告数は、男女とも20代前半に多く、2010年以降男女ともに10代後半と20代前半で増加傾向であった。代表的な地域で定期的に定点報告と全報告との比較や定点医療機関の活動性で調整するなどして罹患率や有病率の見積もりを行う必要である。一方、性器クラミジア感染症と淋菌感染症では発症者ではなく感染者の把握が重要であり、妊婦健診の結果を利用するなどその仕組みづくりも急務である。性器ヘルペス感染症は初感染と再燃との区別が困難であり、サーベイランスの意義を問い直す必要がある。尖圭コンジローマはHPVワクチンの影響を見ていく一つの指標であり、今後も注意深い観察が必要である。

梅毒は2011年以降増加を急増しており、2013年は1,226例(男性989、女性237)で2000年以降最多であった。2013年の人口10万当たり報告数は全体で0.96、男性が1.60、女性が0.36であり、特に男性での増加が著しかった。病型別報告数は、早期顕性と共に無症候も増加してきていた。性別は、男性では35～39歳

の報告が最も多く、幅広い年齢で増加しており、特に20～40歳代の増加が目立った。女性では20～24歳の報告が最も多く、特に10代後半から20代での増加が目立った。感染経路は、男性ではほぼ全例が性的接触であり、2008年以降の同性間の増加に追隨して2011年からは異性間性的接触による感染も増加してきていた。医療従事者や行政担当者の中で危機感を共有するために、それら関係者に対して梅毒増加について周知を図ること、20～40歳代の男性と性交をする男性や20歳代女性というハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行う、あるいは患者のパートナーに検査を進めるなどの対策が急務である。

2. *Mycoplasma genitalium* 検査の実用化

マイコプラズマ・ジェニタリウム (*M. genitalium*) は非淋菌性尿道炎および子宮頸管炎の病原微生物である。近年、*M. genitalium* の抗菌薬に対する耐性化が問題となってきた。非淋菌性尿道炎、子宮頸管炎に対する治療は、最も分離頻度の高いクラミジアを対象として、マクロライド、テトラサイクリン系、キノロン系による治療が行われている。しかし、世界的に *M. genitalium* の抗菌薬に対する耐性化が進行しており、上記抗菌薬による治療失敗例が報告されている。このため、海外ではレスピラトリー・キノロンに分類される抗菌薬が、*M. genitalium* 感染症に使用されるようになってきている。したがって、近い将来、クラミジアと *M. genitalium* 感染症を検査により診断し、別々の抗菌薬により治療を行う必要がでてくると考えられる。このため、わが国においても *M. genitalium* の検査法を確立し、保険適用を目指す必要がある。

我々は実用化を目指すため、複数の検査法

の臨床的、基礎的検討を行った。尿道炎患者の初尿検体312検体を用いた MgPa realtime PCR 法 (MgPa PCR 法) と 16S rRNA PCR 法 (16S PCR 法) の比較では、*M. genitalium* の陽性率は、MgPa PCR 法では 11.2% (35/312)、16S PCR 法では 8.7% (27/312) であり、陽性一致率は 71.4%、陰性一致率は 96.5% であった。尿道炎患者の初尿検体 137 検体を用いた MgPa PCR 法と 16S hybridization 法の比較では、*M. genitalium* の陽性率は、MgPa PCR 法では 11.6% (16/137)、16S hybridization 法では 12.4% (17/137) であり、陽性一致率は 83.3%、陰性一致率は 97.6% であった。Seegene 社による Anyplex system に対しては基礎的検討を行った。我々が保有する 17 株の臨床分離株により *M. genitalium* の検出を行い、すべての株で検出が可能であった。さらに、これらの株から抽出した DNA を段階希釈して、検出限界 DNA コピー数を算出した。計算上、最低検出 DNA コピー数は 0.303～48.4 コピー数であった。13 株の希釈系では 0.303～6 コピーで検出可能であったが、4 株の希釈系では 10.7～48.4 コピーで検出可能であり、最低検出保障 DNA コピー数は約 50 コピー/検体と考えられた。

M. genitalium の検出法は、遺伝子増幅法によりその検出感度が異なることがわかってきた。したがって、*M. genitalium* の検査の実用化に向けては、より確実な検査キットの選択が必要であることが明確となった。今後は、複数の検査法を使用した前向き臨床研究を行い、信頼のできる検査キットの選択を行いたい。

一方、近年、淋菌、クラミジアが女性の咽頭から高い頻度で検出されることがわかってきた。さらに、性風俗嬢の咽頭からはセフト

リアキソン耐性淋菌が検出されている。男性での検討はまとまった報告がないため、わが国での研究を検討して、男性咽頭からの淋菌、クラミジアの検出頻度を算定した。男性尿道炎患者の咽頭の検査では、淋菌性尿道炎患者の19.8%から、クラミジア性尿道炎患者の5.5%から、尿道炎起炎菌と同じ菌が咽頭から検出された。尿道炎患者では咽頭への感染を考慮して、治療法を決定すべきである。

3. 性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発

尖圭コンジローマは4大性感染症の1つである。特に女性においては、20歳代が罹患ピークであり、妊娠出産への影響は世代を越えて影響を与え、かつ周産期予後にも影響する。また尖圭コンジローマの原因ウイルスであるHPV6/11の感染は不顕性感染の問題もある。特に、妊娠を契機として尖圭コンジローマを発症することは、免疫学的抑制の解除が原因であり、HIV感染のそれと通じるところがある。また尖圭コンジローマとともに混合感染するハイリスクHPVは子宮頸がんの原因になりうることから、子宮頸がんの予防のための啓発（HPVワクチンを含む）という観点からも尖圭コンジローマの自然史は子宮頸がんにつながる点がある。本研究では、HPV感染症に関して、HPV病原体診断を用いて、性感染症、母子感染症、混合感染、不顕性感染の観点から多角的に検討した。

その結果、HPV感染の実態把握は、HPVワクチンの有効性を正確に知るために必要な基礎データであることがあきらかとなった。また、HPVワクチン接種率が低い状態においては、HPV感染予防啓発や子宮頸癌のがん検診啓発のための疫学データとなる。

母子間の感染、性行為感染のいずれにおいても、尖圭コンジローマとともにハイリスクHPV感染が検出されたことは興味深い。

尖圭コンジローマという性感染症の予防啓発することが、混合感染しうるハイリスクHPV感染と、その後の子宮頸癌の発生予防にもつながることが期待された。

4. 性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築 ～HPVワクチンに対するアンケート調査～

性感染症に罹患したあるいは疑いのある若者が病医院を受診しやすいシステムを構築する上では、中学生や高校生といった若者の指導者である教員が果たす役割は大きい。教員の性感染症に対する意識の度合いの現状を把握する目的で、ワクチンによる感染予防が可能なヒトパピローマウイルス（Human papillomavirus：HPV）感染症に着目し、HPVワクチンに関するアンケート調査を実施した。最近では、国民の子宮頸がん予防ワクチンの認知度が上昇している状況もある一方で、今回のアンケート調査によれば、若者を指導する立場にある教員に対してHPVワクチンの臨床的意義についてのより深い教育・啓発活動が必要であることが明らかになった。

日本人女性は、産婦人科等を受診することに羞恥心を抱く女性の頻度が高いため、子宮頸がん検診受診率は必ずしも高くない。さらに、日本人女性のハイリスク型HPV感染に関しての疫学も少なく、HPV感染のリスクについて、日本の疫学に基づいた説明をすることが十分にできないのが現状である。したがって、我々は、健康な日本人女性におけるHPV感染の現状について調査した。2012年1月から2014年12月の期間に、いずみレディスクリ

ニック（岐阜市）を子宮がん検診目的で受診した20歳から37歳以下の健康な女性、あるいは月経異常にて受診した20歳未満の性交渉経験を有する健康な女性のうち、HPVウイルスジェノタイプ検査に関して同意が得られた79名を対象とした。HPVハイリスク型ウイルスジェノタイプ検査は、PCR-rSSO法を用いて実施した。また、子宮頸部細胞診は、ベセスダシステムを用いて、病理医1名により判定した。HPVハイリスク型は10歳代の若年層を含めた広い年齢層に渡って検出されていた。HPVハイリスク型が2株以上検出される症例が全体の27.3%（18/66）存在していた。HPV陰性者は30.4%（24/79）であり、HPVワクチン株のみ保有者は全体の25.3%（20/79）、HPVワクチン型株+HPV非ワクチン型株保有者は7.6%（6/79）、HPV非ワクチン型株のみ保有者は36.7%（29/79）を占めていた。また、検出されたHPVハイリスク型株75株の内訳は、ワクチン型株が37.3%（28/75）に対し、非ワクチン株は62.7%（47/75）とワクチン型株を上回っていた。HPV陽性55例の20.0%（11/55）にASC-US以上の細胞診異常（ASC-US 10例、LSIL 1例）が認められた。また、ASU-US、LSIL症例ではHPV16/18型が63.6%（7/11）を占めており、HPV16/18型は細胞診異常に強く関連していることが明らかとなった。一方で、HPV16/18型以外のハイリスク型についても高頻度に認められ、一部に細胞診異常を示した症例が存在したことから、今後HPV16/18型以外のハイリスク型にも注目する必要があると同時にこれらのウイルス型に対するワクチン開発が必要である可能性が示唆された。さらに、HPV16/18型だけではなくHPV16/18型以外のハイリスク型症例について今後の細胞診のフォローが

重要なデータとなると考えられる。今回の研究結果は、性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築に疫学的見地から寄与するものと考えられる。

結論として、

(1) HPVワクチンに関するアンケート調査

本研究により、女子学生を有する中学、高校教員のHPVワクチン、子宮頸がんに対する教員の意識の現状が明らかとなった。最近では、国民の子宮頸がん予防ワクチンの認知度が上昇している状況もある一方で、今回のアンケート調査の中間解析結果によれば、若者を指導する立場にある教員に対してHPVワクチンの臨床的意義についてのより深い教育・啓発活動が必要であることも明らかになった。

(2) 若者のHPV感染の現状調査

今回の検討からHPV16/18型は細胞診異常に強く関連していることが明らかとなった。一方で、HPV16/18型以外のハイリスク型についても高頻度に検出され、一部に細胞診異常を示した症例が存在したことから、今後HPV16/18型以外のハイリスク型にも注目する必要があると同時にこれらのウイルス型に対するワクチン開発が必要である可能性が示唆された。さらに、HPV16/18型以外のハイリスク型症例について今後の細胞診のフォローが必要であると考えられた。

今回の研究結果は、性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築に疫学的見地から寄与するものと考えられる。

5. 淋菌の分子タイピング、耐性検索に関する研究

淋菌の多剤耐性化は国内のみならず、世界的に公衆衛生上の大きな問題となってきた。耐性菌の拡散機構の解明がその抑止に重要であると考えられる。1995～2005年に関東地域で分離された淋菌株690株のうち、370株の分子タイピング解析を行った。その結果、淋菌の薬剤耐性（低感受性株）がはじめての出現から数年のうちに地域内拡散したことが示された。クローナルな拡散—ある特定の遺伝的性状をもつ菌株（MLST7363型であり、かつPBP 2 X遺伝子保有）の拡散したことが示された。同時に、耐性遺伝子の水平伝播により遺伝的な多様な菌株が耐性を獲得したことも同時に示すことができた。異なる系統（ここでは主に、MLST7363からMLST1901）への耐性遺伝子が伝播されることにより、拡散伝播ルートが拡大された可能性がある。CFM-DS/Rの世界的拡散は大きく2つの波が存在していたことが想像されている。第1波はPBP 2 X遺伝子を保持するMLST7363型株によるものであり、第2波はPBP 2 XXXIVを保持するMLST1901型株によるものであると考えられている。いずれも、国内で最も早く分離されていることが示された。

淋菌の薬剤耐性（低感受性株）がはじめての出現から数年のうちに地域内拡散したことが示された。クローナルな拡散—ある特定の遺伝的性状をもつ菌株（MLST7363型であり、かつPBP 2 X遺伝子保有）の拡散したことが示された。同時に、耐性遺伝子の水平伝播により遺伝的な多様な菌株が耐性を獲得したことも同時に示すことができた。異なる系統（ここでは主に、MLST7363からMLST1901）への耐性遺伝子が伝播されることにより、拡

散伝播ルートが拡大された可能性がある。CFM-DS/Rの世界的拡散は大きく2つの波が存在していたことが想像されている。第1波はPBP 2 X遺伝子を保持するMLST7363型株によるものであり、第2波はPBP 2 XXXIVを保持するMLST1901型株によるものであると考えられている。いずれも、国内で最も早く分離されていることが示された。

アジスロマイシン治療失敗例から分離株を詳細に検討し、2 g 除法製剤を用いてもMIC 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であっても治療失敗につながることを明確に示した。クラミジア感染症との共感染の際の治療法として、アジスロマイシンの治療効果が期待されること、他に治療効果が望める経口剤がないことから、国内においてアジスロマイシンの淋菌感染症治療への利用が高まっていることが想像される。しかしながら、国内外を問わずアジスロマイシンの単剤投与による治療は推奨されていないことから、その利用は限定的である必要がある。少なくとも初診時での菌の分離同定ならびに薬剤感受性試験を実施するとともに、治療効果判定のための再診を行う必要がある。

MLST型1901/NG-MAST型1407株はPBP 2 遺伝子の1塩基置換によりセフトリアキソン耐性になることが実際の分離菌株（フランスおよびスペイン）で示されている。国内においてははまだアジスロマイシン耐性株の分離頻度は高くないが、MLST型1901/NG-MAST型1407株が耐性を獲得し始めている事実は、危惧しなければならない状況である。つまり、アジスロマイシン耐性のMLST型1901/NG-MAST型1407株に、フランスおよびスペインで分離されたセフトリアキソン耐性株の変異が導入されることで、米国、イギリス等で導入されているセフトリアキソン/

アジスロマイシン2剤併用療法をも無力化する菌株の出現につながる。

一旦出現した耐性淋菌株はしばらくの間消長を繰り返しながらも、いずれ急速に拡散することがCFM-DS/R株の拡散の様子から明らかにされた。現在はアジスロマイシン耐性とセフトリアキソン低感受性の2つの性状に関して特に注意を払う必要がある。

6. 耳鼻咽喉科外来における咽頭の淋菌・クラミジア検査結果

全国10箇所の耳鼻咽喉科施設において、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの患者、または咽頭の性感染症検査希望者のうち、同意の得られた18歳～59歳の男女を対象に咽頭および上咽頭の淋菌・クラミジア検査を平成24年5月22日～平成27年2月2日の間に実施した。

研究期間の間に、男性190人、女性172人の計362人に検査が実施され、31人の咽頭から淋菌が、10人の咽頭からクラミジアが検出された。このうちの1人は淋菌・クラミジアが同時検出例であった。検体別にみた淋菌・クラミジアの陽性結果は、淋菌の陽性検体数をもっとも多かったのは咽頭スワブで24検体が陽性、次いでうがい液が16検体陽性、上咽頭スワブは13検体が陽性であった。クラミジアの陽性検体数は、咽頭スワブおよび上咽頭スワブが7検体陽性、うがい液が6検体陽性であった。

平成24年度から26年度に淋菌およびクラミジアの咽頭検査を行った362人からは、31人の咽頭および上咽頭から淋菌が、10人の咽頭および上咽頭からクラミジアが検出された。うち1人は淋菌とクラミジアが同時に検出された性風俗従業女性であった。淋菌陽性者に

もクラミジア陽性者にも反復する扁桃炎の既往がある者が含まれていた。

今後は、核酸増幅法の検出性および臨床像と、扁桃の解剖学的構造や扁桃疾患との関連性について検討を行う必要があると考えられた。

7. 7県医療機関全数調査（センチネルサーベイランス）の3年間（2012年から2014年）の比較

本研究は医療機関全数性感染症調査報告であることから、人年法を用いてデータの安定性が得られるように加工したことによって、これを基本として男女比較、感染症間比較が自由にできるようになった。これは単年度報告で詳細に述べているところである。

また3年間厚生労働科学研究費補助金を得て、定点動向調査報告と有病率の乖離を明らかにし、その乖離をどのように補正すれば、定点動向調査報告がある程度自由度を得ることができるかについて明らかにすることができた。

Ⅱ. 分担研究報告書

感染症発生動向調査から見たわが国の性感染症の動向、2012～2014年

【研究分担者】 岡部 信彦 (川崎市健康安全研究所)

【研究協力者】 山岸 拓也 (国立感染症研究所感染症疫学センター)

砂川 富正 (同 上)

有馬 雄三 (同 上)

高橋 琢理 (同 上)

加納 和彦 (同 上)

多田 有希 (同 上)

金山 敦宏 (国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース：FETP)

石金 正裕 (同 上)

加藤 博史 (同 上)

研究要旨

性感染症は近年国内で報告数が下げ止まっており、その発生動向の適切な把握と効果的な対策が重要である。性感染症対策立案や評価のため、感染症発生動向調査で定点把握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、淋菌感染症及び全数把握されている梅毒について、2000年以降の感染症発生動向調査の結果をまとめた。

性器クラミジア感染症の定点当たり報告数は、男性は20代後半、女性は20代前半に多く、男女ともに2009年以降横ばいであった。性器ヘルペスウイルス感染症の定点当たり報告数は、男性は30代後半、女性は20代後半に多く、女性では2010年以降30～40代で増加していた。尖圭コンジローマの定点当たり報告数は、男性は30代前半、女性は20代前半に多く、30～40代の男性と40代の女性で増加していた。また、10代後半の女性は2014年に僅かに減少していた。淋菌感染症の定点当たり報告数は、男女とも20代前半に多く、2010年以降男女ともに10代後半と20代前半で増加傾向であった。代表的な地域で定期的に定点報告と全報告との比較や定点医療機関の活動性で調整するなどして罹患率や有病率の見積もりを行う必要がある。一方、性器クラミジア感染症と淋菌感染症では発症者ではなく感染者の把握が重要であり、妊婦健診の結果を利用するなどその仕組みづくりも急務である。性器ヘルペス感染症は初感染と再燃との区別が困難であり、サーベイランスの意義を問い直す必要がある。尖圭コンジローマはHPVワクチンの影響を見ていく一つの指標であり、今後も注意深い観察が必要である。

梅毒は2011年以降増加を急増しており、2013年は1,226例(男性989、女性237)で2000年以降最多であった。2013年の人口10万当たり報告数は全体で0.96、男性が1.60、女性が

0.36であり、特に男性での増加が著しかった。病型別報告数は、早期顕性と共に無症候も増加してきていた。性別は、男性では35～39歳の報告が最も多く、幅広い年齢で増加しており、特に20～40歳代の増加が目立った。女性では20～24歳の報告が最も多く、特に10代後半から20代での増加が目立った。感染経路は、男性ではほぼ全例が性的接触であり、2008年以降の同性間の増加に追隨して2011年からは異性間性的接触による感染も増加してきていた。医療従事者や行政担当者の中で危機感を共有するために、それら関係者に対して梅毒増加について周知を図ること、20～40歳代の男性と性交をする男性や20歳代女性というハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行う、あるいは患者のパートナーに検査を進めるなどの対策が急務である。

A. 研究目的

近年国内では淋菌感染症、性器クラミジア感染症は、国内で全体としてみると横ばいだが、増加している年齢層があることが分かった¹⁾。淋菌感染症は欧米で増加しており、性器クラミジア感染症もスクリーニングプログラムの導入と共に報告数が増えている^{2,3)}。また、尖圭コンジローマは4価HPVワクチンの導入でその動向が注目されている。これら感染症の対策立案や評価に役立てるため、感染症発生動向調査における感染症定点把握4疾患（性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症）及び全数把握疾患である梅毒の動向を調べることにした。

B. 研究方法

感染症発生動向調査

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、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、淋菌感染症は5類定点把握疾患として、保健所を介し

て国に報告されている。報告を行う感染症定点医療機関は産婦人科、産科、産婦人科、感染症を組み合わせた診療科名の診療科、泌尿器科、皮膚科を標榜する医療機関の中から都道府県知事が指定している。その数は、保健所地域ごとに管内人口～7.5万人までは0（ゼロ）、管内人口7.5万人～では1+（人口-7.5万人）/13万人とされている。報告は毎月1回行われている。また、梅毒は診断した医師が診断から7日以内に報告することとされている。

感染症発生動向調査の1987～2014年の定点把握4疾患のデータは感染症発生動向調査年報、2014年のデータは2015年1月15日現在の暫定報）と人口動態統計（毎年10月1日基準）を用いた。データは国立感染症研究所において感染症サーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID）から抽出し、定点あたり報告数の推移、定点数の推移、都道府県別定点数、年齢群別定点あたり報告数の推移を調べた。

年齢群は5歳間隔とし、10歳未満や高齢者など、症例数が少ない年齢群は併合した。なお、NESIDデータは今後各自治体の届出修正により変更される可能性がある。

梅毒に関しては、2014年1月10日で集計した本研究班のデータをもとにして、報告数の推移、人口10万当たり報告数推移、年齢群別報告数推移、感染経路別報告数推移、年齢群別感染経路分布、都道府県別報告状況を検討した。感染経路では性的接触を含む複数の経路によるものを除いた。なお、2014年度の梅毒の集計は別の厚生労働省科学研究「国内における梅毒の発生状況と罹患リスクの検討」（研究代表者大西真）で扱っている。

倫理面への配慮

本研究で用いた感染症発生動向調査のデータには個人情報が含まれるが、データ解析は国立感染症研究所内で行われ、また個人を特定できる情報を除外して利用しており、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 結 果

<性感染症定点4疾患>

1. 定点当たり報告数推移（図1, 2）

性器クラミジア感染症の定点当たり報告数は、男女ともに2002年をピークに減少し、近年横ばいであったが、女性では微減し2000年以降過去最低の値であった。性器ヘルペスでは、男女ともに2005～2006年をピークに減少し、男性は2008年以降横ばいだったが、女性では2012年以降次第に増加してきていた。尖圭コンジローマは、男女ともに2005年をピークに減少していたが、2012年に2008～2009年以降ほぼ横ばいである。淋菌感染症は、男女ともに2002～2003年をピークに減少し、2007～2008年以降ほぼ横ばいであった。

2. 年齢群別定点当たり報告数推移（図3）

性器クラミジア感染症（図3-1）

男性は25～29歳の報告が最も多く、2014年には50～54歳と60歳以上で増加していた。女性は20～24歳の報告が最も多く、2014年には20～24歳、30～34歳、45～49歳で増加していた。

性器ヘルペス（図3-2）

男性は30～34歳の報告が最も多く、2014年には45～54歳で増加していた。女性は25～29歳の報告が最も多く、2014年は15～54歳の幅広い年齢層で増加していた。

尖圭コンジローマ（図3-3）

男性は30～34歳の報告が最も多く、2014年には20～24歳、30～34歳で増加し、ここ数年増加していた40代では減少した。女性は20～24歳の報告が最も多く、2014年は35～44歳で増加していた。15～19歳はやや減少し2000年以降最も低い値だった。

淋菌感染症（図3-4）

男性は25～29歳の報告が最も多く、2014年は20～24歳、40～50代で増加していた。女性は20～24歳の報告が最も多く、2014年は25～54歳で増加していた。

3. 性感染症定点医療機関数（図4, 表1）

2014年性感染症定点医療機関数の12ヵ月平均は961と2007年以降横ばいであり、その内訳は産婦人科（産科、婦人科、産婦人科の合計）463（48%）、泌尿器科398（41%）、皮膚科88（9%）、性病科12（1%）であった。2014年12月の定点医療機関数を都道府県別にみると、産婦人科系と泌尿器科との比は岐阜県の2：9から岡山県の14：3まで幅広かった。

<梅毒>

1. 報告数推移 (図5, 6)

梅毒の総報告数は、2000年以降減少していたが、2004年に増加に転じ、2009～2010年の減少を挟んで再び増加し、2013年は1226例で2000年以降最も多かった。2011年以降の増加は男女ともに認められており、2013年は男性では989例、女性では237例で、どちらも2000年以降最も多かった。2013年の報告数で男女比(報告数の男性/女性)をみると、4.2であり、近年は4前後で推移していた。2011年(3.7)や2012年(3.8)であったため、2013年はやや男性の割合が大きかった。

2013年の病型別報告数は、無症候473例(39%)、早期顕症Ⅰ期220例(18%)、早期顕性Ⅱ期469例(38%)、晚期顕症60例(5%)、先天梅毒4例であった。2013年は早期顕性Ⅰ、Ⅱ期の増加とともに、無症候の症例も増加が目立った。男女別にみると、男性では無症候346例(35%)、早期顕症Ⅰ期197例(20%)、早期顕性Ⅱ期401例(41%)、晚期顕症45例(5%)であった。男性の無症候症例は20歳代～70歳代まで広い年齢層で増加していたが、特に30歳～40歳代で急増していた。女性では無症候127例(54%)、早期顕症Ⅰ期23例(10%)、早期顕性Ⅱ期68例(29%)、晚期顕症15例(6%)であった。女性の無症候症例は特に20歳代で急増していた。先天梅毒は2013年には女児4例であった。

2. 人口10万当たり報告数の推移 (図7)

2013年の人口10万当たり報告数は全体で0.96、男性が1.60、女性が0.36であった。特に男性での増加が著しかった。

3. 年齢群別報告数の推移 (図8)

男性は35～39歳の報告が最も多く、2013年は15～65歳の幅広い年齢で増加しており、特に20～40歳代の増加が目立った。女性は5歳間隔でない70歳以上を除くと、20～24歳の報告が最も多かった。また、2013年は15～54歳、65歳以上の幅広い年齢で増加しており、特に15歳未満での増加が目立った。

4. 感染経路 (図9, 10)

男性では2013年の989例の中で感染経路が報告されていた877例(89%)でみると、861例(98%)が性的接触であり、内訳は同性間432例(性的接触による861例の中で50%)、異性間309例(同36%)、異性間/同性間11例(同1%)、性的接触の詳細不明109例(13%)であった。感染経路不明は112例(11%)であった。2011年以降、男性の同性間性的接触による感染が急増していた。

女性では2013年の237例の中で感染経路が報告されていた174例(73%)が性的接触であり、内訳は異性間141例(性的接触による174例の中で81%)、同性間1例(同1%)、性的接触の詳細不明18例(同10%)であった。感染経路不明は63例(27%)であった。2011年以降、女性の異性間性的接触が急増していた。

年齢群別にみると、男性では20～40歳代の同性間性的接触による感染が多く、女性では20歳代の異性間性的接触による感染が多かった。

なお、感染経路の報告には確定以外に推定が含まれていた。

5. 都道府県別報告数 (図10)

2013年の報告は東京都415例、大阪府157例、神奈川県75例などであった。2012年と比べ、

東京都では1.4倍、大阪府では1.6倍、神奈川県では1.5倍と、主に大都市の報告が大きく増加していた。

D. 考 察

性器クラミジア感染症は発症患者ではなく感染した患者の把握が重要とされているが、感染症発生動向調査では原則発症患者が対象である。そのため、感染を広げていると推測される無症状感染者の数が把握されていない。また、検査を受けた被験者数も不明である。これらの重要な情報が把握されていないことは、対策立案に大きな足かせとなっている。集計データからは、全体として定点当たり報告数はほぼ横ばいであり、10代後半では減少しているように見えるが、人口が減少している若年者での感染率は下がっているとは言いつれない。若年者の間では性交経験者が減少しているというデータもあり⁴⁾、一回ごとのsexの性感染症の感染リスクが増している可能性が否定できない。また、無症状を含めた感染者と感染率把握の仕組みづくりが重要であり、検査陽性数を全検査数で除した検査陽性率（test positivity）や無症状妊婦におけるクラミジア感染率は、感染率の代用となる指標である。

性器ヘルペスは30～40代の女性で定点あたり報告数が増加していたが、再燃症例の紛れ込みの可能性もある。初感染と再燃は臨床的にも鑑別が困難であり、サーベイランスの意義を問い直す必要がある。

尖圭コンジローマは報告状況に大きな変化を認めていない。4価HPVワクチンは豪では若年女性への導入後半年で若年男女の間で尖圭コンジローマ減少が認められているが⁵⁾、

日本では接種が十分に進んでいないためか、2013年4月から開始された予防接種の効果は認められていない。今後注意深く動向を追っていく必要がある。

淋菌感染症は、報告状況はほぼ横ばいであるが、2014年は40～50代男性と30～40代女性で増加していた。性器クラミジア感染症同様、無症状の感染が十分把握されておらず、感染の広がりへの把握が重要である。

本調査の結果には、以下の点に注意が必要である。定点あたり報告数から罹患率や有病率の見積もりはできず、推移の把握のみ可能である。次に性器クラミジア感染症、淋菌感染症では、無症候症例や日本での感染拡大の一因とされる咽頭感染が報告に含まれていない可能性がある。また、定点あたり報告数を用いた推移の評価では、人口構成の変化が捉え切れないため、罹患率の評価は行えず、疾病負荷の推移把握にのみ有用である。なお、罹患率の推移を検討するためには、人口を分母にして算出した報告率が指標として有用である。また、定点設定が地域により異なっていること、性感染症は居住地外のクリニックを受診することが多いことから、人口当たりで定められている定点が必ずしもその地域の住民の性感染症発生状況を反映していない。

性感染症定点把握4疾患は全体としては横ばいだが、年齢により増加している可能性がある。対策の手を緩めず、これらの疾患の動向を監視していくこと重要がある。

梅毒は2011年から男女ともに増加傾向であり、人口10万当たりの報告数をみると、特に男性での増加が著しい。感染経路として男性の同性間性的接触が多数を占めることから、男性と性交をする男性（Men who have sex with men: MSM）の間で梅毒が流行しており、

それが女性に波及している可能性がある。

病期では、男性では早期顕性Ⅰ、Ⅱ期と無症候が、女性では早期顕性Ⅱ期と無症候が増加していた。早期顕性症例の増加は真の梅毒罹患率の増加を反映している可能性がある。無症候症例の増加は検査件数の動きを反映している可能性があるが、発生動向調査では発見の契機が不明であり、原因は不明である。

年齢に関しては、男性では20歳代から40歳代が多く、女性では20歳代の増加が著しかった。米国でも2001年から梅毒が増加してきているが、流行の中心はMSMで、年齢は20歳代である²⁾。欧州^{3,4)}と日本では30歳代男性での梅毒増加が目立ち、MSMの年齢分布あるいは自己申告の傾向が各地で異なる可能性がある。

男性の梅毒は感染経路が報告されたもののうち、約5割が同性間性的接触によるものであった。約1割を占める感染経路不明や3割を超す異性間性的接触と報告された症例の中には、未申告のMSMが含まれている場合があり、より多くの患者が同性間性的接触による感染であった可能性がある。医療従事者や公衆衛生担当者は男性梅毒患者を見た時には、半数が男性と性交をする男性であることを意識し、丁寧なインタビューを元に感染の可能性のあるパートナーへの医療の提供を図っていく必要がある。

検査方法に関しては、これまで行われてきたRPRカードテスト、凝集法、ガラス板法に代わり、自動化法（自動分析器による測定）を用いた測定値を採用する医療機関が増えつつある。感染症発生動向調査では自動化法を用いた測定については、2013年5月に性感染症学会から梅毒届出基準改定案が出され、その中では「自動化法の測定値が16単位以上を、

用手法の倍数希釈値16倍以上と読み替える」こととされている。梅毒の正確な発生動向の把握のためには、多岐にわたる梅毒検査方法とその解釈を臨床医と行政担当者に適切に理解してもらうことが重要である。

小児の先天梅毒は2013年には4例が報告された。先天梅毒の発生は、妊娠中の性感染対策の不備の表れとして重要である。妊婦の未受診、妊娠中の感染の罹患率、適切な治療を受け、治療効果判定がされているか、など先天梅毒の疫学情報の把握を行い、適切な対策を行っていく必要がある。

梅毒の発生動向調査結果の解釈では過小評価の可能性を考える必要がある。梅毒は診断した全症例の届出が法律で義務付けられているが、このことが全ての医師に周知されていない可能性がある。梅毒の増加の可能性を伝えることに加え、診断、治療、予防と届出に関し臨床医の意識を高めていく必要がある。

2011年以降の梅毒急増は緊急事態である。医療従事者や行政担当者間で危機感を共有するために、それら関係者に対して梅毒増加について周知を図ること、ハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行う、あるいは患者のパートナーに検査を進めるなどの対策を、各関係者が行っていくことが急務である。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) 高橋琢理・山岸拓也・砂川富正・加納和彦・牧野友彦・大石和徳・中山周一・大西 真・岡部信彦. 感染症発生動向調査から見た国内の梅毒報告の増加、2009～2012年. 第26回日本感染症学会. 福岡. 2013年6月.

warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013 Apr 18;346:f2032.2013.

G. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

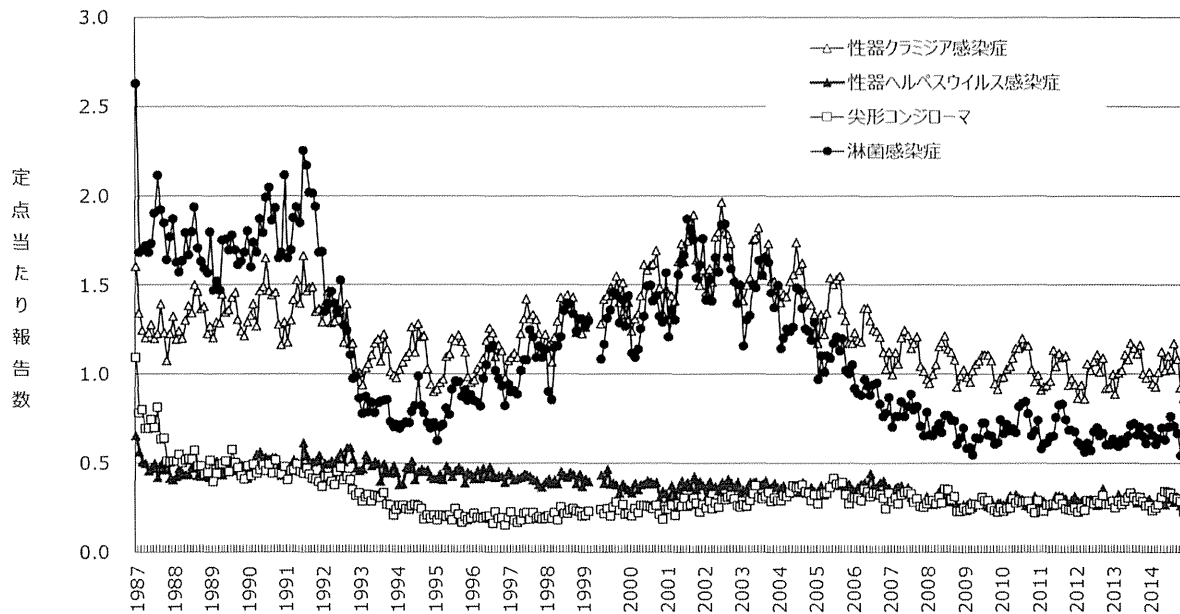
なし

参考文献

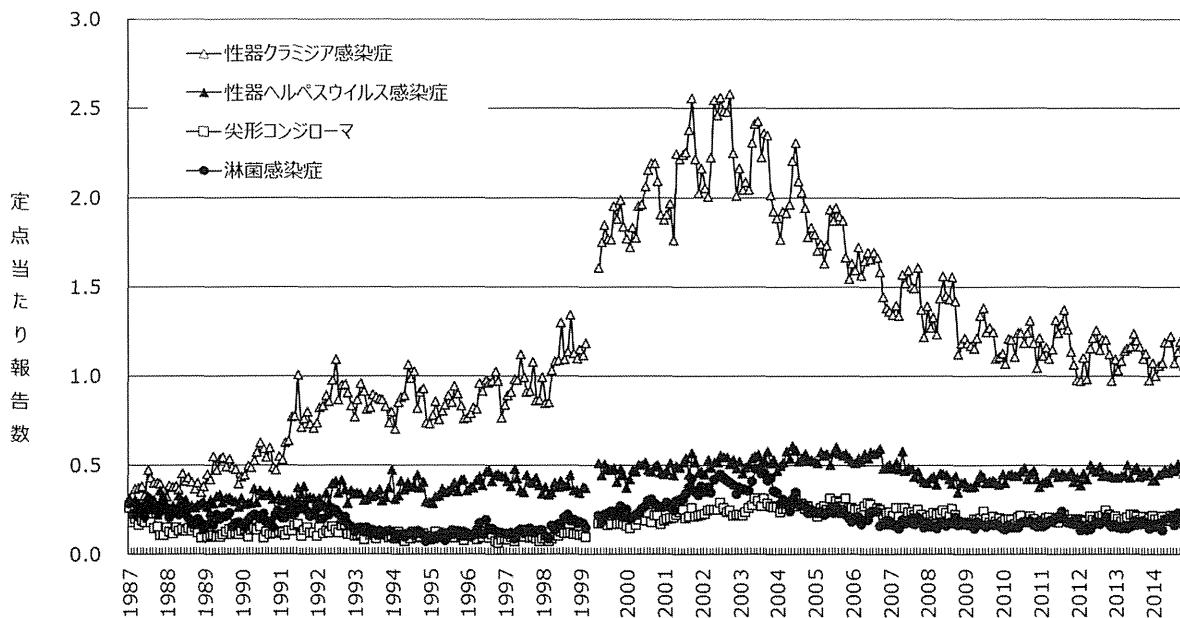
- (1) 岡部信彦・山岸拓也・多田有希. 感染症発生動向調査から見た我が国の性感染症の動向、2013年. 性感染症に関する特定予防指針に基づく対策の推進に関する研究（研究代表者：荒川創一）平成25年度総括・分担研究報告書. 2014.
- (2) 2013 Sexually Transmitted Disease Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. (www.cdc.gov/std/stats13/syphilis.htm, 閲覧2015年2月20日)
- (3) Annual epidemiological report 2014—Sexually transmitted infections, including HIV and blood-borne viruses. European Centers for Disease Prevention and Control. 2015.
- (4) 「青少年の性」白書—第7回絵師少年の性行動全国調査報告—. 日本性教育協会. 小学館. 2013.
- (5) Ali H1, Donovan B, Wand H, et al. Genital

図1. 性感染症定点把握4疾患の定点当たり報告数の月次推移、1987～2014年

男性



女性



2015年1月10日現在