

象とした性感染症は梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症、非淋菌非クラミジア感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマとした。医療機関への調査票の発送（9月初旬）及び回収は各県の共同研究者が行った（全医療機関数3年延べ7,471か所、平均2,490か所。回収率は7県3年平均65.7%）。調査期間は各年10月1日から31日までとし、対象医療機関の医師自らが期間中に性感染症と診断した全ての患者（氏名・住所等の個人が特定できる情報は収集しない）の受診日・性・年齢・診断した性感染症を調査票に記録した。督促は2回行い、回収率の向上を目指した。調査票に記載された記録を電子データ化し、データクリーニングをおこなった。

全国の定点調査により、性感染症予防指針にある4種性感染症10月期の性感染者数の罹患患者数の報告を平成25年及び26年分を得ることができた。本研究は10月を調査対象としていることから、この二つのデータを比較することから、全国定点調査罹患患者数を本研究と同様に人年法を用いて1年間あたりの罹患率を推計した。

推計の方法として表1、2、3に示すように、左から順番に数値、計算式による値を得た。人口倍率は本研究の平成22年国勢調査による調査7県人口と全人口により、47都道府県を推計する場合の倍率を年齢階級別に得た。人口倍率の合計値は全人口÷7県人口の値ではなく、各年齢層の倍率を合計し、年齢層数11で割った年齢調整倍率である。単に合計したものではない。

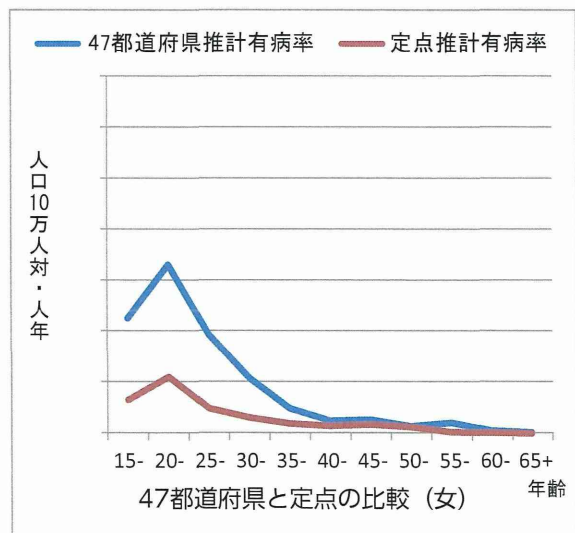
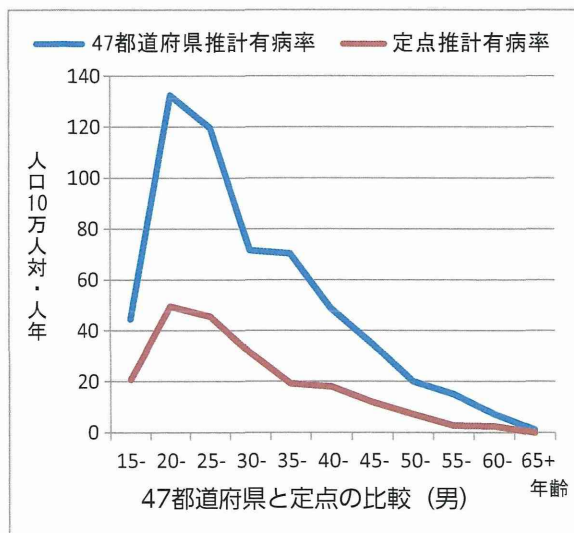
それぞれの倍率を用いて、本研究3年間の患者数を人口倍で掛けて、47都道府県推計患者数（10月）を得た。これから10万人年推計値を得た。同様に定点の10月定点患者数を平均し、同様に10万人年推計値を得た。

それぞれの推計値のグラフを示す。

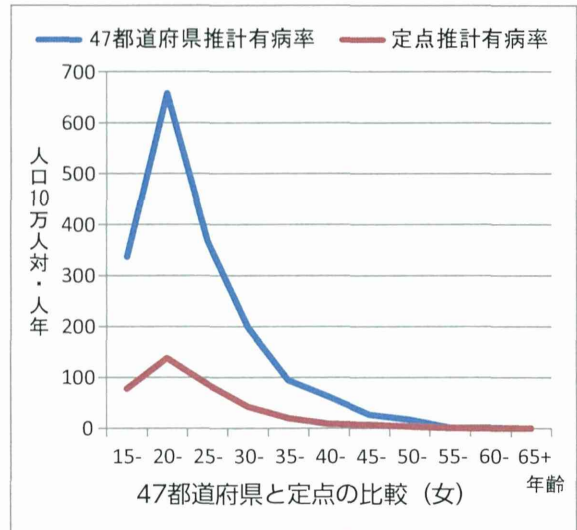
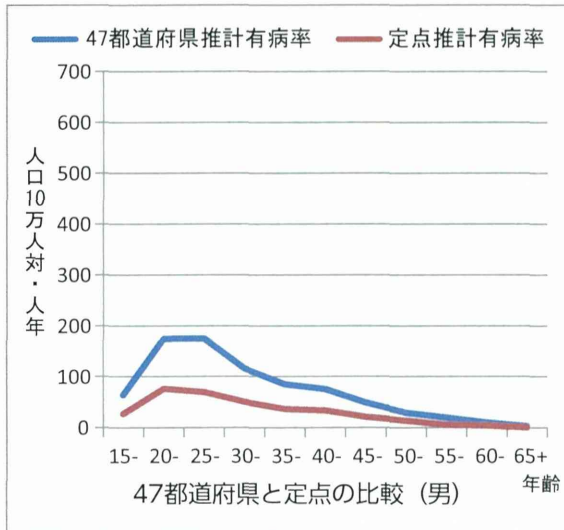
このグラフから47都道府県推計有病率と定点推計有病率の違いが歴然としていることがわかる。

グラフから明らかなように、この違いを埋めるために、47都道府県推計有病率を定点推計有病率（10万人年）で割って、これを推計調整倍率が得られる。

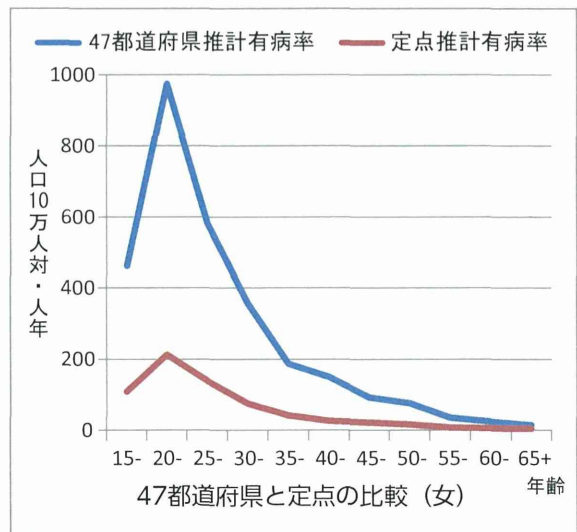
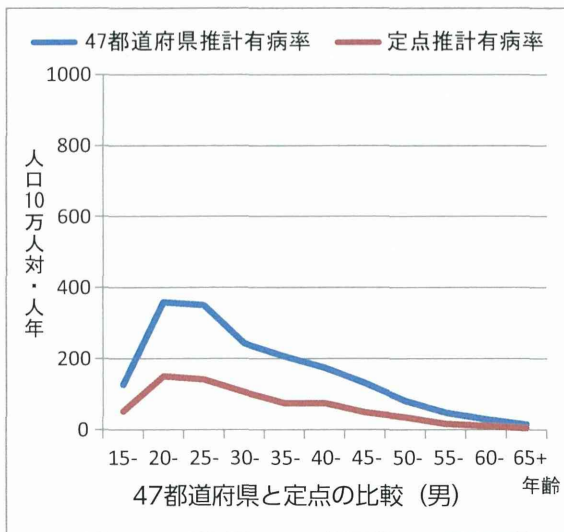
<淋菌感染症>



<性器クラミジア感染症>



<4種性感染症(淋菌感染症・性器クラミジア感染症・性器ヘルペス・尖圭コンジローマ)>



C. 研究考察

都道府県の定点調査報告数のみで比較することは、人口の違いがあるので直接比較することは出来ない。必ず有病率（1年）で比較しなければ、疫学的に正しい結果を得られない。このため、本研究において3年間の調査結果であるが、定点調査からの推計有病率と比較した。その結果、推計調整倍率が得られた。

この推計調整倍率を用いて、定点有病率を

補正する。

(1) 月の定点報告数に対しては次のように有病率を求める。

(a)報告数(年齢階級 or 年齢合計数)

×人口(その都道府県の年齢階級人口または合計人口) ÷ 100,000 ÷ 365

×31(その月の日数。30 or 31 or 28 or 29)

×推計調整倍率(年齢階級別 or 年齢合計数)の値が性感染症有病率10万人年

(1年辺りの有病率)

(2) 年の定点報告数に対して次のように有病率を求める。

$$\begin{aligned} & \text{報告数(年齢階級 or 年齢合計数)} \\ & \times \text{人口(その都道府県の年齢階級人口)} \\ & \div 100,000 \times \text{推計調整倍率(年齢階級別} \\ & \text{ or 年齢合計数)の値が性感染症有病率} \\ & \text{10万人年(1年辺りの有病率)} \end{aligned}$$

このように計算することにより、年齢階級ごとの性感染症定点報告数と人口があれば、都道府県ごとにその都道府県の定点調査報告数から、真値に近い有病率を得ることが可能である。

D. 結 論

本研究から性感染症対策の前提としてのその有病率の調査は継続して行わなければならないことが明らかである。

E. 健康危機情報

国・地方公共団体は性感染症対策の基本であるコンドームの使用を強く進めていく必要がある。感染源となるコマーシャルセックスを管理するということが今後の課題である。

F. 論文発表

なし

学会発表

谷畑健生・秋元義弘・武島 仁ら. 7県の全医療機関を対象とした平成25年性感染症発生と国立感染症研究所の定点報告の比較. 第27回日本性感染症学会学術大会; 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 淋菌感染症

男淋菌

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	482,423	3,106,229	6.4	11	24	18	113.8	56	50	53.0	44.6	20.8	2.1
20-	480,817	3,266,240	6.8	39	59	59	355.5	120	146	133.0	132.4	49.5	2.7
25-	541,951	3,691,723	6.8	47	52	61	363.3	153	124	138.5	119.7	45.6	2.6
30-	630,040	4,221,011	6.7	44	30	37	247.9	110	107	108.5	71.5	31.3	2.3
35-	762,359	4,950,122	6.5	49	45	38	285.7	85	72	78.5	70.2	19.3	3.6
40-	674,933	4,400,375	6.5	29	29	23	176.0	64	66	65.0	48.7	18.0	2.7
45-	614,013	4,027,969	6.6	15	19	19	115.9	48	31	39.5	35.0	11.9	2.9
50-	585,988	3,809,576	6.5	7	10	12	62.8	19	26	22.5	20.1	7.2	2.8
55-	673,788	4,287,489	6.4	7	12	6	53.0	12	7	9.5	15.0	2.7	5.6
60-	790,813	4,920,468	6.2	7	4	3	29.0	10	10	10.0	7.2	2.5	2.9
65+	1,978,294	12,470,412	6.3	0	2	3	10.5	0	0	0.0	1.0	0.0	2.1
合計	8,215,419	53,151,614	6.5	255	286	279	1781.8	677	639	658.0	40.8	15.1	2.9

女淋菌

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	458,446	2,954,128	6.4	12	23	16	109.5	34	30	32.0	45.1	13.2	3.4
20-	471,909	3,160,193	6.7	26	17	34	171.9	60	55	57.5	66.2	22.1	3.0
25-	534,373	3,601,978	6.7	13	15	23	114.6	34	24	29.0	38.7	9.8	4.0
30-	620,626	4,120,486	6.6	10	13	10	73.0	17	25	21.0	21.6	6.2	3.5
35-	747,211	4,836,227	6.5	4	7	7	38.8	14	17	15.5	9.8	3.9	2.5
40-	666,374	4,341,490	6.5	6	1	1	17.4	8	13	10.5	4.9	2.9	1.7
45-	615,151	4,005,147	6.5	2	2	4	17.4	5	18	11.5	5.3	3.5	1.5
50-	597,516	3,834,923	6.4	2	1	1	8.6	7	9	8.0	2.7	2.5	1.1
55-	696,042	4,376,245	6.3	1	5	1	14.7	2	2	2.0	4.1	0.6	7.3
60-	821,709	5,116,781	6.2	0	2	0	4.2	0	2	1.0	1.0	0.2	4.2
65+	2,562,248	16,775,273	6.5	1	0	1	4.4	0	0	0.0	0.3	0.0	0.6
合計	8,791,605	57,122,871	6.5	77	86	98	565.5	181	195	188.0	12.0	4.0	3.0

表2 性器クラミジア感染症
男クラミジア

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	482,423	2,954,128	6.1	21	31	28	163.3	69	67	68.0	64.0	26.6	2.4
20-	480,817	3,160,193	6.6	60	86	68	468.8	212	196	204.0	174.6	76.0	2.3
25-	541,951	3,601,978	6.6	66	85	89	531.7	225	200	212.5	175.2	70.0	2.5
30-	630,040	4,120,486	6.5	64	63	58	403.3	173	180	176.5	116.2	50.9	2.3
35-	762,359	4,836,227	6.3	56	50	58	346.8	157	142	149.5	85.2	36.7	2.3
40-	674,933	4,341,490	6.4	32	41	54	272.3	120	125	122.5	75.3	33.9	2.2
45-	614,013	4,005,147	6.5	27	17	31	163.1	80	57	68.5	49.3	20.7	2.4
50-	585,988	3,834,923	6.5	10	11	21	91.6	47	40	43.5	29.3	13.9	2.1
55-	673,788	4,376,245	6.5	7	17	8	69.3	23	18	20.5	19.7	5.8	3.4
60-	790,813	5,116,781	6.5	8	5	5	38.8	16	16	16.0	9.6	4.0	2.4
65+	1,978,294	12,486,874	6.3	3	5	3	23.1	1	1	1.0	2.3	0.1	4.5
合計	8,215,419	52,834,472	6.5	354	411	423	2556.1	1123	1042	1082.5	58.5	24.8	2.6

女クラミジア

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	458,446	2,954,128	6.4	133	130	118	818.4	195	184	189.5	337.0	78.0	4.3
20-	471,909	3,160,193	6.7	220	243	303	1709.9	332	386	359.0	658.3	138.2	4.3
25-	534,373	3,601,978	6.7	146	162	177	1089.7	253	262	257.5	368.1	87.0	4.8
30-	620,626	4,120,486	6.6	101	101	101	670.6	132	155	143.5	198.0	42.4	4.2
35-	747,211	4,836,227	6.5	56	50	68	375.4	85	73	79.0	94.4	19.9	4.7
40-	666,374	4,341,490	6.5	33	32	37	221.5	35	31	33.0	62.1	9.2	4.8
45-	615,151	4,005,147	6.5	13	10	18	89.0	13	35	24.0	27.0	7.3	6.7
50-	597,516	3,834,923	6.4	5	8	12	53.5	10	14	12.0	17.0	3.8	3.7
55-	696,042	4,376,245	6.3	0	1	2	6.3	4	3	3.5	1.7	1.0	4.5
60-	821,709	5,116,781	6.2	1	1	1	6.2	1	1	1.0	1.5	0.2	1.8
65+	2,562,248	16,775,273	6.5	0	1	0	2.2	1	1	1.0	0.2	0.1	3.0
合計	8,791,605	57,122,871	6.5	708	739	837	4948.5	1061	1145	1103.0	105.4	23.5	4.2

表3 4種性感染症

男4種性感染症

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	482,423	2,954,128	6.1	41	64	53	322.5	136	128	132.0	126.3	51.7	2.4
20-	480,817	3,160,193	6.6	124	167	148	961.8	397	408	402.5	358.3	149.9	2.4
25-	541,951	3,601,978	6.6	141	161	178	1063.4	463	392	427.5	350.5	140.9	2.5
30-	630,040	4,120,486	6.5	139	117	130	841.5	364	373	368.5	242.6	106.2	2.3
35-	762,359	4,836,227	6.3	143	129	125	839.5	311	300	305.5	206.3	75.1	2.7
40-	674,933	4,341,490	6.4	89	99	107	632.5	276	265	270.5	174.9	74.8	2.3
45-	614,013	4,005,147	6.5	62	64	73	432.7	185	139	162.0	130.7	48.9	2.7
50-	585,988	3,834,923	6.5	28	40	48	253.0	112	103	107.5	80.8	34.3	2.4
55-	673,788	4,376,245	6.5	20	37	21	168.9	63	52	57.5	47.9	16.3	2.9
60-	790,813	5,116,781	6.5	22	15	17	116.5	47	43	45.0	28.8	11.1	2.6
65+	1,978,294	12,486,874	6.3	24	20	27	149.4	38	51	44.5	14.6	4.3	29.1
合計	8,215,419	52,834,472	6.5	833	913	927	5751.3	2392	2254	2323.0	131.6	53.2	4.9

女4種性感染症

5歳階級年齢	7県人口	平成22年国勢調査	人口倍率	7県感染者数			47都道府県 推計感染者数 調査月辺り平均	10月定点感染者			10万人年対 47都道府県 推定有病率	10万人年対 定点推定 有病率	推計調整倍率
				24年	25年	26年		25年	26年	平均			
15-	458,446	2,954,128	6.4	169	192	162	1123.4	278	248	263.0	462.7	108.3	4.3
20-	471,909	3,160,193	6.7	348	360	426	2531.3	535	567	551.0	974.6	212.1	4.6
25-	534,373	3,601,978	6.7	222	261	284	1723.3	415	407	411.0	582.1	138.8	4.2
30-	620,626	4,120,486	6.6	180	180	186	1208.3	234	268	251.0	356.8	74.1	4.8
35-	747,211	4,836,227	6.5	110	107	128	744.3	162	166	164.0	187.3	41.3	4.5
40-	666,374	4,341,490	6.5	82	74	89	532.1	91	96	93.5	149.1	26.2	5.7
45-	615,151	4,005,147	6.5	41	44	54	301.7	53	88	70.5	91.6	21.4	4.3
50-	597,516	3,834,923	6.4	33	33	45	237.5	42	63	52.5	75.3	16.7	4.5
55-	696,042	4,376,245	6.3	17	17	25	123.7	25	24	24.5	34.4	6.8	5.0
60-	821,709	5,116,781	6.2	16	16	17	101.7	19	20	19.5	24.2	4.6	5.2
65+	2,562,248	16,775,273	6.5	31	26	32	194.2	43	54	48.5	14.1	3.5	28.2
合計	8,791,605	57,122,871	6.5	1,249	1,310	1,448	8681.6	1897	2001	1949.0	184.9	41.5	6.8

性感染症（STI）全数把握調査用紙

（ ） 県調査

医療施設名				定点施設	・	非定点施設	(いずれかを○で囲む)
所在地				記入 医師名			
連絡先	TEL()	-	FAX()		-		
診療科	産婦人科 ・ 泌尿器科 ・ 皮膚科 ・ 性病科 ・ その他 ()						

↓ 該当疾患名の略語を○で囲む。重複感染例は複数に○

2014年10月中に診断した性感染症症例						梅毒	男性尿道炎症 女性子宮頸管炎			性器ヘルペス	尖圭コンジローマ	HPVワクチン接種歴	HPVワクチン接種歴有りの場合		
あり ・ なし							淋菌性	クラミジア性	非淋菌性				初回接種時期	接種回数	ワクチンの種類
月/日	症例番号	居住地 (市郡のみ)	年齢	性別	配偶者										
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明
10/				男・女	有・無	梅	淋	ク	非淋非ク	へ	コ	有→ 無・不明	歳	3回 2回以下	2価 (サーバリックス) 4価 (ガーダシル) 不明

提出期限は、2014年11月末日です。
 該当患者がない場合でも、性感染症症例「なし」を○で囲み必ずご提出ください。

※ 記載欄が足りない場合は、コピーしてご記入ください

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

【研究分担者】 松本 哲朗 (産業医科大学医学部泌尿器科)

【研究協力者】 濱砂 良一 (産業医科大学医学部泌尿器科)

研究要旨

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ている。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。

A. 研究目的

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。*M. genitalium* の病原性に関しては、数多くの疫学的、臨床的研究がわが国および世界中から行われており、統計学的にも有意差をもってその病原性は証明されている。近年、この *M. genitalium* の抗菌薬に対する耐性化が問題となってきた。わが国では *M. genitalium* の検査、および治療は保険適用となっていない。このため、非淋菌性尿道炎の治療は、最も頻度高く分離されるクラミジア・トラコマティスに対する治療が行われ、マクロライド系、テトラサイクリン系、キノロン系抗菌薬が使用される。しかし、これら3薬剤に対して耐性を示す *M. genitalium* 株が世界的に蔓延している。これらの抗菌薬による治療失敗例が世界中から報告されているほか、数株の耐性株が分離されている。*M. genitalium* 性尿道炎に対しては、レスピラトリー・キノロンに分類される抗菌薬の有効性が示されており、海外ではモキシフロキサシン、わが国ではシタフロキサシンが有効である。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、*M. genitalium* の検査法を確立する方法として、北欧で行われているスタンダード法である MgPa adhesion gene をターゲットとする realtime-PCR 法を対象として、他の検査法を比較検討した。検討した検査法は 16S rRNA をターゲットとするヨーロッパで行われている核酸増幅法、わが国では保険対象外で行われている三菱化学メディエンス社の 16S rRNA を対象とする核酸増幅法を用いて、臨床検体における比較検討を行った。さらに、韓国の Seegene 社が開発した *M. genitalium*、淋菌、クラミジアのほか *Trichomonas vaginalis*、*Ureaplasma urealyticum*、*Ureaplasma parvum*、*Mycoplasma hominis* の7種類の微生物を同時に検出する検査システム (Anyplex system) を用いて、今システムの *M. genitalium* 株に対する基礎的検討を行った。本システムはすでに韓国、ドイツでは発売されており、わが国で検査法として使用される可能性のある検査システムであると考えている。本システムを用いて、数種類の *M. genitalium* 株の検出、また、本システムで想定される *M. genitalium* 検出の最低保証限界を検討することとした。

もう一つの検討課題として、日本人男性における淋菌、クラミジアの保菌を検討した。女性およびホモセクシュアル男性における性感染症原因微生物の咽頭への感染は、エビデンスのある事実として認められている。しか

し、ヘテロセクシュアルの男性の咽頭における感染に関する検討は少ない。このため、ヘテロセクシュアル男性における検討を行った。

B. 研究方法

*M. genitalium*に対する検査法としては、以下の検査法を使用した。

MgPa realtime PCR法 (MgPa PCR法) : MgPa adhesion geneの一部を増幅するPCR法で、Jensenらが報告している (Jensen, J Clin Microbiol, 2004)。TaqMan PCR法ともいわれる。検体中のDNAコピー数 (genome equivalent : geq) を測定することが可能である。現在10geq/検体を *M. genitalium*陽性と判断し、北欧でのスタンダード法となっている。

16S rRNA法 (16S PCR法) : 細菌検出の基本となるPCR法であり、それぞれの生物固有の配列を利用して遺伝子増幅が行われる。*M. genitalium*の検出はJensen (J Clin Microbiol, 2003) が報告したものに準じた。

三菱メディエンス社製16S rRNA PCR法 (16S hybridization法) ; わが国で開発された方法で、16S rRNAを基本にprimerを設定し、さらにhybridizationを行うことにより検出する。

Seegene社製Anyplex system (Anyplex system) : Anyplex systemは韓国Seegene社が開発した微生物検出システムで、*M. genitalium*、淋菌、クラミジアのほか *Trichomonas vaginalis*、*Ureaplasma urealyticum*、*Ureaplasma parvum*、*Mycoplasma hominis*の7種類の微生物を同時に検出できる (Lee, J Infect Chemother, 2012)。*M. genitalium*はgyrB遺伝子の一部を増幅するPCRをrealtime PCRにて検出する。

研究1 : 臨床検体 (尿道炎患者の尿) を用いて、MgPa PCR法と16S PCR法による *M. genitalium*の検出を比較した。また、MgPa PCR法によりDNAコピー数を算出し、DNAコピー数と検出率との関連を検討した。

研究2 : 臨床検体 (尿道炎検体) を用いて、MgPa PCR法と16S hybridization法による *M. genitalium*の検出を比較した。

研究3 : 我々が保有する *M. genitalium*17株を用いて、Anyplex systemの基礎的検討を行った。これらの菌株より3方法 (Chelex法、QIAGEN法、GeneAll法) にてDNAを抽出し、Anyplex systemより *M. genitalium*の検出を試みた。さらに、上記それぞれの株のDNAコピー数をMgPa PCR法にて測定し、さらに抽出したDNAを段階希釈し、Anyplex systemより *M. genitalium*が検出できうる検出保障限界 (最低検出DNAコピー数) を検出した。上記研究にて使用した株は、以下の17株である。標準株 : G37、臨床分離株 : M2282, M2300, M2321, M2341 (デンマークより検出)、M6257, M6280, M6285, M6286, M6328, M6489 (スウェーデンより検出)、M6090, M6151 (フランスより検出)、M6282, M6283, M6284, M6287 (日本より検出)。また、DNA検出法はChelex法、QIAGEN法、GeneAll法の3方法であり、GeneAll法はAnyplex systemの標準法である。

研究4 : 男性咽頭におけるSTI起炎菌の保菌に関しては、わが国において、これまで論文化 (英文原著、日本語原著、日本語総説) された文献をPub-Medおよび医中誌のなかから、淋菌、クラミジア、咽喉、口腔、*N. gonorrhoeae*、*C. trachomatis*、*pharynx*、

oral cavityを検索し、論文内容から咽頭からぬ分離率を検討した。

C. 研究結果

研究1：尿道炎患者の初尿検体312検体を用いて、*M. genitalium*の検出を行った(表1)。MgPa PCR法による陽性率は11.2% (35/312)、16S PCR法の陽性率は8.7% (27/312)であった。陽性一致率は71.4%、陰性一致率は96.5%であった。

表1

		MgPa PCR法		計
		陽性	陰性	
16S PCR法	陽性	25	2	27
	陰性	10	275	285
計		35	277	312
陽性一致率：71.4%				
陰性一致率：96.5%				

表2に上記検体におけるDNAコピー数を示す。

表2

	DNAコピー数
MgPa 陽性 16S 陽性 (n: 25)	25082±30041 (15 - 98850)
MgPa 陽性 16S 陰性 (n: 10)	1150±2162 (41 - 6053)
MgPa 陰性 16S 陽性 (n: 2)	0
MgPa 陰性 16S 陰性 (n: 15)	1.5±2.0 (0.1 - 4)

MgPa PCR法にて41~6053DNAコピーであっても、16S PCR法では陰性の検体があった。16S PCR法では陽性であっても、MgPa PCR法では検出できなかった検体が存在した。

研究2：尿道炎患者の初尿検体137検体を用いて、*M. genitalium*の検出を行った(表1)。MgPa PCR法による陽性率は11.6% (16/137)、16S hybridization法の陽性率は12.4% (17/137)であった。陽性一致率は83.3%、陰性一致率は97.6%であった(表3)。

表3

		MgPa PCR法		計
		陽性	陰性	
16S hybridization法	陽性	15	2	17
	陰性	1	120	121
計		16	122	137

研究3：17株より3種のDNA抽出法にて抽出したDNAはすべてAnyplex systemにて*M. genitalium*の検出が可能であった。

それぞれの株をGeneAll法にて抽出した場合の検体中のDNA数は、MgPa PCR法で検討するとおおむね $10^6 \sim 10^7$ DNAコピーであった。これらの10倍希釈した希釈系を作成し、それぞれの希釈系をAnyplex systemにて*M. genitalium*の検出を行った。 $10^4 \sim 10^7$ 倍希釈した検体で*M. genitalium*が検出され、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った(表4)。

表4

株名	検出限界DNA コピー数/検体
G37	3.07
M2282	2.12
M2300	17.5
M2321	0.303
M2341	3.03
M6257	2.49
M6280	1.05
M6285	1.34
M6286	48.4
M6328	10.7
M6489	0.875
M6090	1.44
M6151	6
M6282	0.86
M6283	1.85
M6284	1.47
M6287	12.9

研究4：男性の咽頭における淋菌、クラミジアの検出に関しては、10の研究が検討可能であった。淋菌に関しては、779名に対して咽頭の検査が行われ、112名から淋菌が咽頭から検出された(14.4%)。また、クラミジアでは613名に対して咽頭の検査が行われ37名よりクラミジアが検出された(6.0%)。上記検討のうち、性器より淋菌、クラミジアが検出された場合、咽頭からの検出率はそれぞれ19.8%(61/307)、5.5%(10/181)より分離された。また、ヘテロセクシュアル男性に限った3つの検討では、淋菌、クラミジアは29.5%(18/61)、10%(6/60)より検出された。

D. 考 察

世界各国で *M. genitalium* の検査法が行われるようになってきた。クラミジアと比べると、わが国ではその検出率は低いものの、尿道炎ではその10~15%から *M. genitalium* が検出される。*M. genitalium* の遺伝子は小さく、多くの遺伝子が単一である。このため、薬剤感受性にかかわる遺伝子が突然変異などで変異を起こすと、容易に耐性化する。実際、23S rRNA 上の一か所の遺伝子変異がアジスロマイシン耐性関与していることが判明していることが分かっており、オーストラリアではすでに約半数の株がアジスロマイシン耐性である。わが国でもアジスロマイシン無効症例の報告がなされている。近い将来、クラミジアへの治療とは別のレジメで、*M. genitalium* の治療を行う必要が出てくることが想定されている。

今回の検討では、遺伝子検査によりその検出率が異なることが分かっており、より確実な方法を選択して実用化へつなげる必要がある。26年度に報告した Anyplex system では複数の *M. genitalium* 株が検出できることが確認された。いくつかの検査キットが、国内外で紹介されているが、その検出感度の検討は標準株のみであるため、実査にすべての株が検出できているかどうか、疑問が残るところであった。今回は17株を用いて *M. genitalium* の検出が行えたことは意義のあることである。さらに、これらの株を用いて検出保障限界を示したことで、複数の株の検査に耐えうる検査システムとして確認ができたこととなる。本研究では1株の希釈系で48コピーが検出限界であったため、検出保障限界を約50コピーと判断したが、ほとんどの株では数コピーで

の検出は可能であった。

男性の咽頭に関しては、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、尿道炎起炎菌とおなじ菌が咽頭から検出さ、ヘテロセクシュアル男性でもほぼ同じ検出率であった。つまり、尿道炎患者では咽頭への感染を、つねに考慮して治療すべきであることが明確となった。

E. 結 論

*M. genitalium*に対する検査の検討を行った。遺伝子検査でも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。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) R. Hamasuna, S. Takahashi, S. Uehara, T. Matsumoto: Should urologists care the pharyngeal infection of *Neisseria gonorrhoeae* or *Chlamydia trachomatis* when we treat male-urethritis, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 18(3): 410-413, 2012.
- (2) R. Hamasuna: Identification of treatment

strategies for *Mycoplasma genitalium*-related urethritis in male patients by culturing and antimicrobial susceptibility testing. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 19: 1-11, 2013.

- (3) R. Hamasuna: *Mycoplasma genitalium* in male urethritis-diagnosis and treatment in Japan. *International Journal of Urology*. 20: 676-684, 2013.

2. 学会発表

- (1) R. Hamasuna: *Mycoplasma* and *ureaplasma* infection, What new? Pathogenicity of *Mycoplasma genitalium* in men. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, Yokohama, Japan (2013).
- (2) S. Takahashi, R. Hamasuna, M. Yasuda, S. Ito, T. Deguchi, T. Matsumoto: Clinical efficacy of sitafloxacin 100mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. STI & AIDS World Congress 2013, joint meeting of the 29th ISSTD and 14th IUSTI, Viena, Austria, (2013).
- (3) R. Hamasuna: New issues in adolescent Urology (II). "STIs in Japanese adolescents". 15rd Annual Congress of Asian-Pacific Association of Pediatric Urologists, Taipen, Taiwan (2013).
- (4) 濱砂良一:「非淋菌性尿道炎の治療 クラミジア、マイコプラズマ、ウレアプラズマを考慮すべきか」クラミジア感染症に対する治療の進歩. 第31回日本クラミジア研究会 学術種会 教育セミナー, 札幌 (2013).
- (5) 濱砂良一: シンポジウム「新しい治療戦略シリーズ 性感染症」クラミジア. 第101

- 回日本泌尿器科学会総会，札幌（2013）。
- (6) 濱砂良一・松本哲朗・藤川利彦：性感染症関連微生物7種同時検出キットによる *Mycoplasma genitalium* の検出，日本性感染症学会第27回学術大会，2014. 12月，神戸。

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

【研究分担者】 白井 千香 (神戸市保健福祉局・大阪市大公衆衛生学)

【研究代表者】 荒川 創一 (神戸大学大学院医学研究科)

【研究協力者】 松村 陽右 (兵庫県予防医学協会)

古林 敬一 (そねざき古林診療所)

川畑 拓也 (大阪府公衆衛生研究所)

渡部 享宏 (子宮頸がんを考える市民の会)

吉田 弘之 (神戸大学医学部附属病院感染制御部)

研究要旨

性感染症に関する特定感染症予防指針には「口腔を介した性的接触による感染に留意する」として、いわゆるオーラルセックスへの注意喚起が示されている。この主旨に沿って、口腔内性感染症の実態把握を試み、その対応や予防に寄与することを模索した。

1. 口腔内性感染症について、うがい液を検体として、①保健所の夜間HIV抗体検査を利用する30歳未満の男女240人(男114人、女126人)、②性産業従事者(CSW)77人、③男性同性間性的接触者(MSM)35人、④妊婦50人、から性器クラミジア(*Chlamydia trachomatis*:CT)と淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*:NG)の検出を核酸増幅検査(TMA・SDA・リアルタイムPCR)により試み、それぞれいずれかの検査で陽性になった事例は、①男CT1例、NG7例、女CT3例、NG7例、②CSWCT4例、NG2例、③MSMCT検出なし、NG2例、④妊婦CT1例、NG検出なしであった。TMA・SDAの陽性一致率について、CT66.7%、NG85.7%と、結果の乖離が見られた。
2. 性行動アンケートは、1.の対象者に、性感染症の知識や予防方法、オーラルセックスの現状を問い、エイズと性器クラミジアは9割以上が知っており、「無症状でも感染」「予防にはコンドームが有効」と答えた。口腔性交経験は回答者の多くが経験していたが、「オーラルセックスを含めて常時コンドームを使う」のは男女とも1割に満たなかった。よって、CTおよびNGの核酸増幅検査(TMA・SDA・リアルタイムPCR)の結果は検査方法により乖離があり、陽性スクリーニングとして適切なうがい液検査を選択することは困難であった。性行動アンケートでは、感染予防の知識があっても予防行動としてのコンドーム使用は、日常的でないことがわかった。今後、実効性のある啓発が必要である。

A. 研究目的

性感染症に関する特定感染症予防指針（平成24年1月一部改定：健感発0119第1号）には「口腔を介した性的接触による感染に留意する」として、いわゆるオーラルセックスへの注意喚起が示されている。特に若年者の性行動として口腔内での性感染症について、リスク認知が低いことが危惧されるためその実態把握を、検体検査と性行動アンケートによって試み、性感染症の早期発見のためのスクリーニング方法や予防啓発の内容を考察し、行動変容と適切な受診を促すよう、感染拡大防止に寄与することを模索した。

B. 研究方法

平成24年度には、若年者の口腔内感染を把握するため、保健所の夜間HIV抗体検査の機会を利用し、研究班で作成した勧奨チラシを配布し、概ね30歳未満の検査協力者を募った。平成25年度には保健所の夜間HIV抗体検査受診者に加えて、性感染症クリニックで30歳未満の性産業従事者の女性（commercial sex worker：CSW）と年齢不問の男性同性間性的接触者（men who have sex with men：MSM）と産科病院での35歳未満の妊婦健診受診者を対象に検査協力者を募った。協力者にはうがい液での検体検査と自記式無記名による性行動アンケートを行った。

1. 検体検査について、うがい液は生理食塩水10mlで10～20秒うがいをして検体採取し、性器クラミジア（*Chlamydia trachomatis*：CT）と淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*：NG）の検出を核酸増幅検査：Transcription Mediated Amplification（TMA）、Strand Displacement

Amplification（SDA）、Real time polymerase chain reaction（リアルタイムPCR）の何れかの方法で試行した。

2. 性行動アンケートは、性別、年齢層、性感染症の知識や予防方法、オーラルセックスの経験、性感染症の既往などについて、回答を求めた（資料添付）。

倫理面への配慮

調査の方法および結果の説明は医師である研究者が書面により調査協力者の同意を得たうえで行った。検体及びアンケートの回答は、個人が特定できないよう受付番号により管理し、データベースを構築ののち廃棄することとした。なお、本研究は日本性感染症学会倫理委員会に承認された（平成24年10月5日受付番号jssti-2012-01、平成25年10月21日受付番号jssti-2013-01）上で行った。

C. 研究結果

1. うがい液検体検査

①保健所の夜間HIV抗体検査を利用した30歳未満の男女240人（男114人、女126人）、②性産業従事者（CSW）77人、③男性同性間性的接触者（MSM）35人、④妊婦50人から得られた核酸増幅検査（TMA・SDA・RT-PCR）の結果について、それぞれいずれかの検査で陽性になった事例は、①男CT 1例、NG 7例、女CT 3例、NG 7例、②CSW CT 4例、NG 2例、③MSM CT検出なし、NG 2例、④妊婦CT 1例、NG検出なしであった。

表1に、うがい液について、複数の検査（TMA & SDA）またはリアルタイムPCRで陽性になった割合を対象別に示す。

表1	CT陽性数 (割合)	NG陽性数 (割合)
① 男 114人 (TMA & SDA)	1人 (0.8%)	5人 (4.4%)
① 女 126人 (TMA & SDA)	2人 (1.6%)	2人 (1.6%)
② CSW 77人 (リアルタイムPCR)	3人 (3.9%)	1人 (1.3%)
③ MSM 35人 (リアルタイムPCR)	0人 (0.0%)	2人 (5.7%)
④ 妊婦 50人 (TMA & SDA)	1人 (2.0%)	0人 (0.0%)

なお、TMA・SDAの検査結果一致率について、①の保健所の男女240人に限定して計算すると、陽性一致率は、CT 66.7%、NG 85.7%、陰性一致率は、CT 99.6%、NG 96.1%と、結果の乖離が見られた（論文報告）。

2. 性行動アンケート

アンケートの概要として抜粋を解説する。

①保健所の夜間HIV抗体検査を利用した30歳未満の男女240人（男114人、女126人）、②CSW 77人、③MSM 35人、④妊婦50人、から得られた結果について、「知っている性感染症」について、HIV感染症はほぼ全員が病名を知っていると答え、次いで性器クラミジアの認知が高かった。

口腔内性感染症に関する知識と性行動に関する回答を表2に示す。

表2	オーラルセックス でSTI感染することを知っている	フェラチオの 経験あり
① 男 114人	83%	96%
① 女 126人	75%	89%
② CSW 77人	97%	96%
③ MSM 35人	71%	94%
④ 妊婦 50人	48%	76%

また、性感染症検査を受けたことがあるか、性感染症に罹ったことがあるか、の問いに関して、表3に示す。

表3	性感染症の 検査経験有	性感染症の 既往有
① 男 114人	36%	18%
① 女 126人	31%	27%
② CSW 77人	95%	88%
③ MSM 35人	40%	43%
④ 妊婦 50人	50%	12%

さらに、性感染症の予防方法として「医療機関での検査を受ける」と答えたのは、①男65%、女68%、②CSW 92%、③MSM 43%、④妊婦10%であった。妊婦の72%は「パートナーは一人にする」が性感染症の予防方法として最も多い回答であった。オーラルセックスを含めてコンドームを必ず使うと答えたのは、①～④の対象のいずれもが1割に満たなかった。

D. 考 察

1. 検査結果について

自主的にHIV抗体検査を受けるような若年者において、口腔性交は高率に行われていたが、うがいによるCT、NGの検出は多くなかった。口腔内のCT、NGいずれも培養による病原体検出は困難のため、RT-PCRで確認を試みたが、陽性者が少ない上、核酸増幅検査の種類（TMA、SDA、リアルタイムPCR）によって一致率が異なり、検査精度の問題から真の陽性判断が困難であった。特に淋菌において、うがい液検体は口腔内常在 *Neisseria* 属との交差反応が課題である。性器のCT感染者の10～20%、NG感染者の10～30%に、

口腔内にも保菌ありといわれており、今回の研究協力となった性感染症クリニックでCSWの定期的な検診として行われた子宮頸管粘液でのCT陽性者13人のうち、3人（23%）がうがい液でも陽性であったことは、ほぼ同様の傾向と考えられる。

2. 性行動アンケートについて

エイズと性器クラミジアの病名は9割以上が知っており、「無症状でも感染」「オーラルセックスでも感染することがある」「予防にはコンドームが有効」という基本的な知識は持っている回答が多かった。ただし、口腔性交経験は回答者の多くが経験しているにもかかわらず、「オーラルセックスを含めて常時コンドームを使う」のは男女とも1割に満たず、性感染症予防の知識があっても、望ましい行動にはつながっていないことが明らかになった。感染リスクを自分の性行動と関連した問題と捉えていないことや、オーラルセックスでのコンドーム使用に抵抗があるか、妊娠と関連しない行為であることからコンドームの必要性を認識していないことも考えられる。また、妊婦については性交経験のある一般女性を代表すると考えると、オーラルセックスでの性感染症について、半数以上は認識していなかったが、7割以上がフェラチオの経験があることから、性行動のリスクを周知することや基本的な予防方法を啓発する必要がある。

E. 結 論

性器と口腔の接触は、特に若年者で無防備な性行為として日常化しており、その一部で口腔内感染が生じていると推察する。多くは

口腔の自覚症状がないため、一般市民はCSWの定期検査の様には、医療機関を受診しない。感染伝播を防ぐには、自ら採取しやすいうがい液でCT、NGのスクリーニング検査を行い、医療機関受診を促したいところであるが、核酸増幅検査方法により乖離があり、陽性スクリーニングとして適切なうがい液検査を選択することは困難であった。また、性感染症や予防の知識があっても予防行動としてのコンドーム使用は、日常的でないため、今後、実効性のある啓発が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

白井千香・松村陽右・吉田弘之・荒川創一. うがい液による *Chlamydia trachomatis* と *Neisseria gonorrhoeae* の口腔内性感染スクリーニングにおける核酸増幅検査法2種の比較. 日本性感染症学会誌、Vol. 25、109-111、2014.

2. 学会発表

- (1) 白井千香・内野栄子・伊地智昭浩・松村陽介・渡部享宏. 若年者の口腔性交についての性感染症に関する行動調査. 第72回日本公衆衛生学会総会. 2013年10月. 三重.
- (2) 白井千香・渡部享宏・松村陽右・吉田弘之・荒川創一. うがい液によるクラミジアおよび淋菌の口腔内性感染症スクリーニング試行について. 第26回日本性感染症学会学術集会. 2013年11月. 岐阜.
- (3) 白井千香・古林敬一・川畑拓也・山崎峰夫・吉田弘之・荒川創一. 性感染クリニック及び産科における、口腔内性感染

症に関するアンケートと検体検査の試み、
第27回日本性感染症学会学術集会、2014
年12月、神戸。

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【アンケート】 あなた自身に当てはまる番号を○で囲むか、()に○を付けてください。

1. 1) 性別; 1. 男 2. 女
2) 年齢; 1. 19歳以下 2. 20~24歳 3. 25~29歳 4. 30歳~

2. 「性感染症」とは、いろいろな性行為で人から人へうつる病気です。

1) 次の性感染症で、知っているものにすべて○を付けてください

- 1() HIV 感染症/エイズ 2() 性器クラミジア 3() 性器ヘルペス
4() 淋病 5() 梅毒 6() ウイルス性肝炎 7() アメーバ赤痢
8() HPV(ヒトパピローマウイルス) 感染症 = 尖圭コンジローマや子宮頸がん

2) 性感染症について知っていることに○を付けてください。

- 1() 症状がほとんどなくても、性行為によって感染する。
2() オーラルセックスで、のどにうつるか、のどから相手にうつる性感染症がある。
3() 性感染症にかかっていると HIV(エイズウイルス)に感染しやすくなる。
4() コンドームは避妊だけでなく、性感染症を防ぐために必要である。
5() B型肝炎や HPV 感染症はワクチンで予防できる性感染症である。

3. あなた自身の性行動についてお聞きします。

1) 経験したことがある性行為とその時期に○をつけてください。

- 1() ペニス~膣(ちつ・ワギナ)の接触をした
①() 1週間以内 ②() 1週間~1か月前 ③() 1か月以上前
2() ペニス~口腔の接触(フェラチオ)をした・された
①() 1週間以内 ②() 1週間~1か月前 ③() 1か月以上前
3() 膣(ちつ・ワギナ)~口腔の接触(クニリングス)をした・された
①() 1週間以内 ②() 1週間~1か月前 ③() 1か月以上前
4() ペニス~肛門の接触(アナルセックス)をした
①() 1週間以内 ②() 1週間~1か月前 ③() 1か月以上前

2) 検査や既往について、お聞きします。

- 1() 最近1年間に、エイズや性感染症の検査を受けた(今回を除いて)
2() 今までに、何らかの性感染症にかかったことがある

4. あなたの行っている性感染症予防方法に関してお聞きします。

1) 実行している予防方法に、いくつでも○を付けてください。

- 1() 特に何も気をつけていない
2() コンドームがないときはセックスをしない
3() 病院や保健所で検査を受ける
4() Sex の相手は1人だけ(=お互い1人のパートナー以外とセックスしない)
5() 他人のペニスに触れる性行為をするときはコンドームをつける
(フェラチオなどオーラルセックスも含む)

2) 初めての Sex のときコンドームを使いましたか

- 1() 使った 2() 使わなかった 3() わからなかった

3) 2回目からの Sex では性感染症予防としてコンドームを使っていますか

- 1() いつも必ず使う 2() 時々使う 3() 使わないことが多い

ご協力ありがとうございました。

H25 コード No. H