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）

研究要旨

性感染症の中で、梅毒の全数把握動向調査結果で、2013 年から男女とも急増しているのが問題である。先天梅毒の実態調査により、そのリスクファクターを考察した。これらの状況への自治体の対応も調査した。中高生向けの性感染症予防啓発スライドの普及の調査と課題を検討した。毎年施行してきているモデル県を用いたセンチネルサーベイランスによる 6 種性感染症の全国発生数推計を実施した。早期顕症梅毒とされるⅠ期、Ⅱ期梅毒ですでに髄液中に *T. pallidum* が侵入している場合があることを検証した。妊婦での尖圭コンジローマの顕在化が、新生児への垂直感染の面から問題であることを再認識した。口腔・咽頭梅毒の特徴と問題点を指摘した。M. genitalium のマクロライド耐性が広がっており、もはや第一選択とはなりにくくなってきていることに加え、本微生物のキノロン耐性も増加しつつあることを明らかにした。

A．研究目的

① 先天梅毒について、児の臨床像・治療実態および児の親の梅毒感染・治療に関連する背景をインタビューにより明らかにする。

② 自治体における性感染症(STD)発生動向調査の運営と活用の状況、増加している梅毒への自治体の対応状況を把握する。

③ 中高生向け啓発スライドを作成し、性感染症について若年者に適切な受診行動を促すよう、スライドの普及と評価を試みる。

④ センチネルサーベイランスにより 4 県の産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科を標榜する医療機関を受診した性感染症全数調査（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）を行い，わが国における性感染症の蔓延状況を人口 10 万人当たり人年法で推計した。

⑤ 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入頻度を分子生物学的手法により明らかにした。

⑥ 産婦人科医を対象として、全国規模のアンケート調査を用いて、尖圭コンジローマ(以下、コンジローマ）とコンジローマ合併妊娠の頻度、管理について全国実態調査を行った。これによって、コンジローマが生殖可能年齢に与える影響について産科、婦人科の立場として現状を把握し、これを今後の啓発ツールにすることを目的とした。

⑦ 1982 年から現在までに 28 例の口腔・咽頭梅毒患者の経験がある。この 28 症例の臨床所見を後ろ向きに検討し、これから臨床医に向けて発信する梅毒への啓発情報に加えるべく、口腔・咽頭梅毒の診断・治療、診療に当たる際の注意点を考察する。

⑧ 非淋菌性尿道炎の原因の一つである *M. genitalium* を尿道炎患者の尿より検出した。さらに、その薬剤耐性に関わる遺伝子の検討により、わが国における *M. genitalium* のマクロライド耐性、キノロン（moxifloxacin, MFLX）耐性に関わる遺伝子の検討により、非淋菌性尿道炎の適切な治療法を検討した。

B．研究方法

① インタビューの内容や方法は均一となるようにした。質的アプローチを用いてその過程について記述をし、共通する背景の有無などを考察した。

② サーベイランス活用を担う都道府県／保健所設置市の性感染症対策担当者を対象に 2017 年 1 月に電子メールあるいは郵送により質問紙を送付回収した。

③ 中高生向け啓発スライドの反響として、感

想、意見、問い合わせなどからスライドが効果的かどうか、研究協力者間により、メール等で議論し評価した。

④ 千葉県・岐阜県・兵庫県・徳島県の 4 県で産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科を標榜する医療機関を受診した 6 種性感染症（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）の全数調査を行い，あらかじめ送付した調査票に診療・診断した医師が記入した。調査期間は平成 28 年 10 月 1 日から 31 日とし，回収督促を 2 回行った。

⑤ 梅毒 1 期および 2 期患者における *T. pallidum* の髄液中侵入の状況について、Polymerase chain reaction（PCR）法を用いて検討した。

⑥ 日本産科婦人科学会の研修施設（研修基幹施設）628 施設を対象として、「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」と題するアンケート調査を送付依頼した。

⑦ 口腔・咽頭顕症梅毒の臨床的特徴や診療に当たる際の注意点について検討した。

⑧ *M. genitalium* 株におけるマクロライド耐性、キノロン耐性に関わる遺伝子を分析した。男子尿道炎より分離された *M. genitalium* のマクロライド、キノロン(MFLX)に対する耐性率を検討した。

倫理面への配慮

本研究には、個人情報および人や動物への介入を行う内容は含まれていない。

C．研究結果

① インタビューの結果、全例で、学校教育やメディア・雑誌、妊婦健診等のいずれの情報源からも、妊娠中に気を付けるべき性感染症の情報を得ていなかった。また、梅毒の胎児への影響や、反復感染のリスク、パートナーの治療の必要性等の情報が欲しかったとの意見があった。情報提供方法は、母子健康手帳交付時に配布されるパンフレットや育児アプリ等によると良いとの意見があった。

② 定点医療機関の見直しを 78%は前年に行っておらず、対策に活用できる指定変更について 58%が検討していない。

③ 日本性感染症学会 HP にスライドを掲載後の反応は、医療関係者から、スライド内容の問い合わせや意見があり、また、学校関係者（定時制高校）から、スライドを使用する際の条件や問い合わせ、健康教育の依頼があった。

④ 2015 年に比したデータで示す。梅毒は、2016 年に男女とも明らかに増加していた。特に、男女とも 20 代で最も多かった。淋菌感染症、性器クラミジア感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマは、同等かやや減少していた。STD 全体では男女ともやや減少傾向にあった。ただし、クラミジア感染症の 20 代前半（20～24 歳）の頻度は上昇していた。クラミジア感染症の保菌も含めた推計値は男女合わせて約 45 万人であった。梅毒は 4 年間で 3 倍以上に増加し、男にやや多いが、男女差が縮まってきている。

⑤ PCR を用いた検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認めた（I 期：25%、II 期：33.3%、III 期：100%、IV 期：100%）。

⑥ 尖圭コンジローマについては分娩時(産道)感染を予防するための選択的帝王切開が考慮されている。尖圭コンジローマで、経腟分娩で良いと考える施設は 15%に留まっている。

⑦ 初診時の口腔咽頭所見としては、第 2 期病変である粘膜斑が口狭部粘膜、特に軟口蓋の後縁に沿って孤状に拡大して融合して蝶が羽を広げたような形を呈した butterfly appearance が最も多く 14 例（50%）、次いで咽頭・舌の粘膜斑 10 例（35%）、第 1 期病変の初期硬結・硬性下疳 2 例（7%）、口角のびらん・白斑 1 例（4%）、咽頭の発赤 1 例（4%）の順に多かった。

⑧ *M. genitalium* のマクロライド耐性は、これまで報告された A2058G、A2059A であった。MFLX 耐性株では gyrA では Asp87→Asn、parC では Ser80→Ile のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異を認めた。マクロライド耐性は 2005-2009 年では 3.4%であったが、2010-2016 年では 40.3%であった。キノロン耐性では gyrA の変異は 2005-2009 年の分離

された1株のみにAsp87の変異を認めた。parCのSer80にアミノ酸変異を伴う遺伝子変異は、2005-2009年では9.2%、2010-2016年では26.9%であった。

D．考察

① 先天梅毒発生のリスクに関連した背景要因を有する妊婦の診療においては、妊娠中期・後期のスクリーニング検査の実施を考慮し、更に発熱・発疹等の症状を認めた際に梅毒も鑑別に挙げることが重要である。妊婦のみでなく児においても、症状・所見のみから先天梅毒を疑うことは難しいことから、梅毒の流行状況や母親の背景要因を考慮に入れることで、先天梅毒の適切な診断・治療に繋がると考えられた。

② 定点医療施設の変更は限られ、また、対策に活用できる指定変更についての検討も少ない。

③ スライドが伝えている情報は、「性感染症の予防方法」と「心配なときは受診すること」を知識として得るポピュレーションアプローチと、「いざというときには受診できる」行動へつなげるハイリスクアプローチであり、実践的な効果について、まずは普及し多くの対象者に目に留めてもらうことが重要である。

④ わが国の性感染症の実態を把握するためには，国（国立感染症研究所）と補完しながら，より正しい実態把握が必要であり，可能である。本研究は一部の「県」の調査であるが，国（国立感染症研究所）とデータを相互に共有しながら，より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにしていく必要がある。

⑤ 今後は、感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要性が示唆された。

⑥ 今回の全国調査からも妊婦では不顕性感染からコンジローマ発生しやすいことが示唆された。

⑦ 口腔・咽頭梅毒は第1期病変、第2期病変ともに他の疾患には見られない梅毒独特の病変を呈するため、診断する医療者側が特徴を認知していればその臨床診断は決して難しくない。早期梅毒である口腔・咽頭梅毒の病変部には梅毒トレポネーマが多数存在し、他者への感染力が強いため、口腔・咽頭梅毒を早期に適切に診断することは、無症候梅毒への移行を防ぎ、他者への感染拡大の防止の観点からも重要となる。

⑧ 今後 *M. genitalium* の検出を行うことなく非淋菌性尿道炎の治療を行いにくい。マクロライド耐性は容易に生ずることが考えられるため、今後、非淋菌性尿道炎に対してマクロライドの使用を制限せざるを得ない時期にきていると考える。

E．結論

① アウトブレイク中の梅毒においては、先天梅毒の発生も含め、直近の発生動向の把握、定期的に広く情報還元する事、そして効果的な対策に繋げる事が重要である。

② 定点医療機関の見直し、口腔での性感染症検査の実施は少ない。これらのことを改善すべきである。

③ 当事者に必要な情報が届くよう、実際にスライドを閲覧したり、啓発に使ったりしたことを評価し、適切な行動促進に資するべきである。

④ 本研究は国（国立感染症研究所）とデータを相互に補完しつつ，より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにすることを可能とするものである。

⑤ 分子生物学的検討により梅毒I期およびII期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。

⑥ 不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症したと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4価HPVワクチンの普及が急務である。

⑦ 現行の梅毒発生届けに口腔咽頭梅毒の項目を追加し、口腔・咽頭梅毒患者の実態を把握することが求められる。

⑧ 非淋菌性尿道炎の原因である *M. genitalium* のマクロライド、キノロン耐性が増加している。特にマクロライド耐性は40%に達しており、今後、マクロライドに代わる治療法を考案する必要がある。

F．健康危険情報

性感染症は少なくないこと。特に若年層では罹患率が非常に高い。女性の淋菌感染症は無症状であることから，本研究版の疫学解析では男性の半分ではあるが，実際はさらに高率であると推定できること。これらは国として性感染症予防が必要である。

非淋菌性尿道炎の原因微生物であるM. genitaliumのマクロライド耐性は著しく、急増している。今後、非淋菌性尿道炎に対するマクロライドによる治療は困難となる可能性が高い。

G．研究発表

1. 論文発表

(1) 荒川創一：健康ZOOM UP　性感染症①　神戸市医師会だより　健康と笑顔　第32号　4-5 2017.

(2) 荒川創一、藤田次郎（編）、竹末芳生（編）、舘田一博（編）：性器ヘルペス　感染症　最新の治療　2016-2018. 南江堂：254-255, 2016.

(3) 荒川創一、安元慎一郎（編）、今福信一（編）：性感染症（STI）の現状（疫学）　STI性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：19-30, 2016.

(4) 荒川創一、安元慎一郎（編）、今福信一（編）：クラミジア感染症の診断と治療　STI性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：78-80, 2016.

(5) 荒川創一、尾上泰彦、安元慎一郎（編）、今福信一（編）：男性クラミジア感染症　STI性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：81, 2016.

(6) 荒川創一：我が国における性感染症の実態. 臨床と微生物　43（2）99-104　2016.

(7) 荒川創一：日本性感染症学会　性感染症診断・治療ガイドライン. 化学療法の領域　32（S-1）832－843　2016.

2. 学会発表

(1) 荒川創一：尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン～第1版の問題点と改訂について～　歴史・経緯. 第64回日本化学療法学会総会　2016.

(2) 荒川創一：感染症を巡る異なる2つの話題－抗菌薬適正使用プログラム／性感染症を目で見る－. 第24回鹿児島ICTネットワーク学術講演会　2016.

(3) 荒川創一：目で見る性感染症～増えている梅毒を中心に～. 三田市医師会学術講演会 2016.

(4) 荒川創一：我が国における性感染症の現況と今後の問題点. 第25回北海道性感染症研究会　2016.

(5) 荒川創一：梅毒を含めた、わが国の性感染症の疫学について. みちのくSTI(STD)セミナーin 仙台 2016　2016.

(6) 荒川創一：急増中の梅毒―必見!! これがその病変アトラスだ. 第13回検査技師と研修医のための感染症フォーラム　2016.

(7) 荒川創一：急増している梅毒にいかに対応するか. 第13回関西感染症診療フォーラム 2016.

(8) Arakawa S：Symposium: Asian guideline for STI education in Japan and Asia;Asian guideline for education for prevention of STIs to young people　-Standardized slides in youth education for the prevention of sexually transmitted infections-. 38th Taiwan Urological Association Annual Meeting　2016.

(9) Arakawa S：Symposium: Establishments of STI prevention net-work in Adolescents among ASEAN countries;Asian Guideline for Education for prevention of STIs to young people -Standardized slides in youth education for the prevention of sexually transmitted infections. 19th IUSTI Asia-Pacific Conference

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

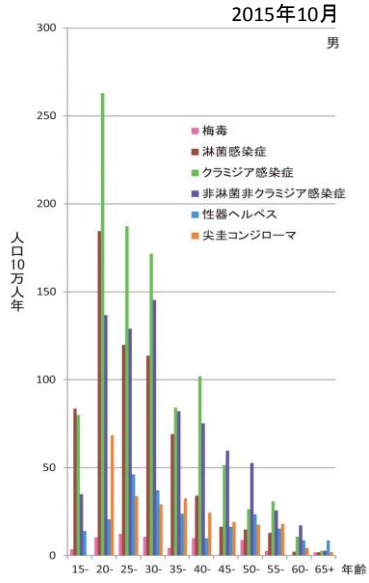
なし

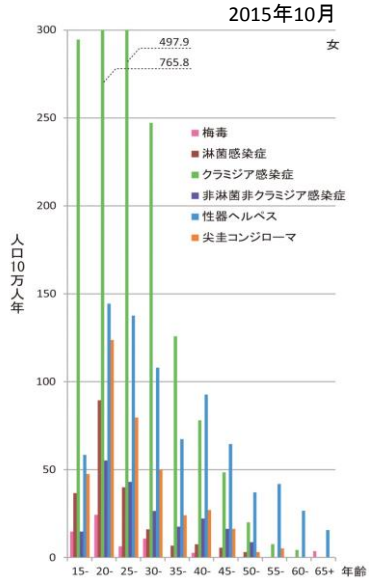
2. 実用新案登録

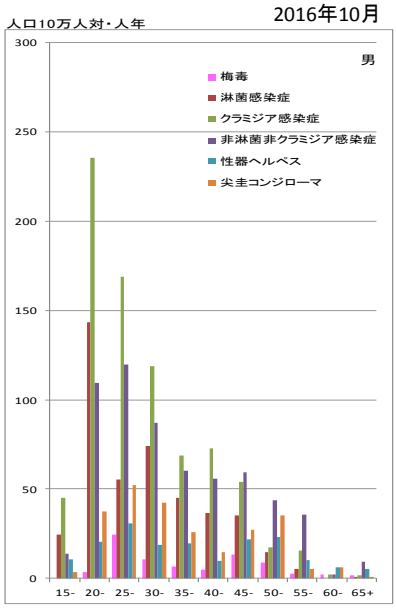
なし

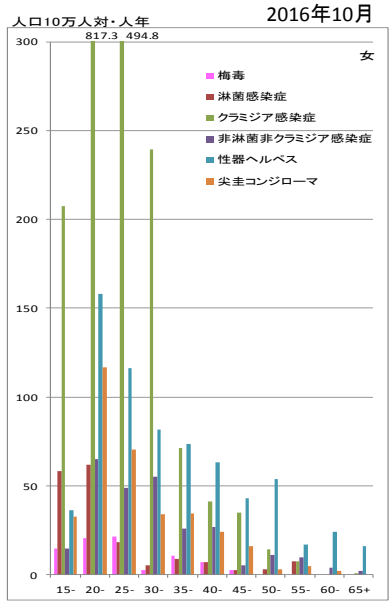
3. その他

なし


2015年10月
男
人口10万人年
梅毒
淋菌感染症
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
15- 20- 25- 30- 35- 40- 45- 50- 55- 60- 65+ 年齢

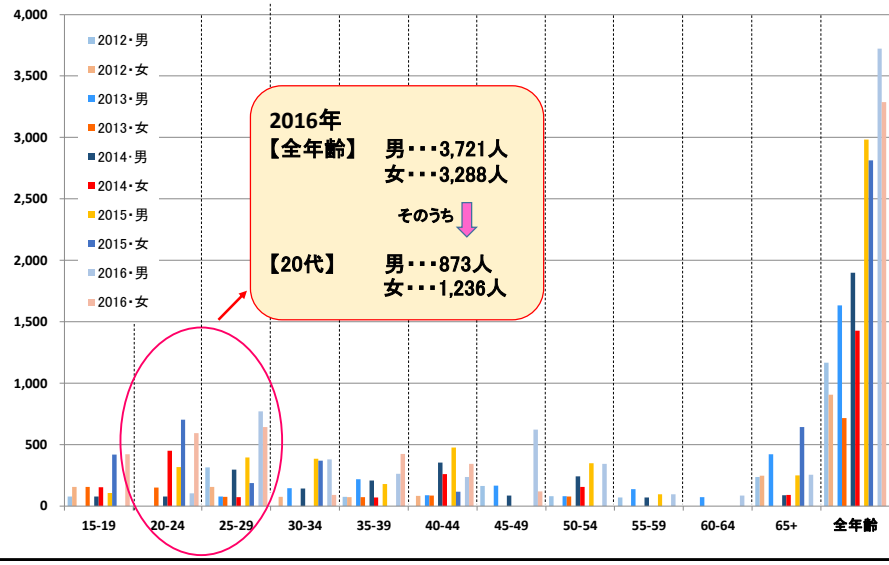

2015年10月
女
497.9
765.8
人口10万人年
梅毒
淋菌感染症
クラミジア感染症
非淋菌非クラミジア感染症
性器ヘルペス
尖圭コンジローマ
15- 20- 25- 30- 35- 40- 45- 50- 55- 60- 65+ 年齢


人口10万人対・人年
2016年10月
男
梅毒
淋菌感染症
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
15- 20- 25- 30- 35- 40- 45- 50- 55- 60- 65+


人口10万人対・人年
2016年10月
817.3
494.8
女
梅毒
淋菌感染症
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
15- 20- 25- 30- 35- 40- 45- 50- 55- 60- 65+

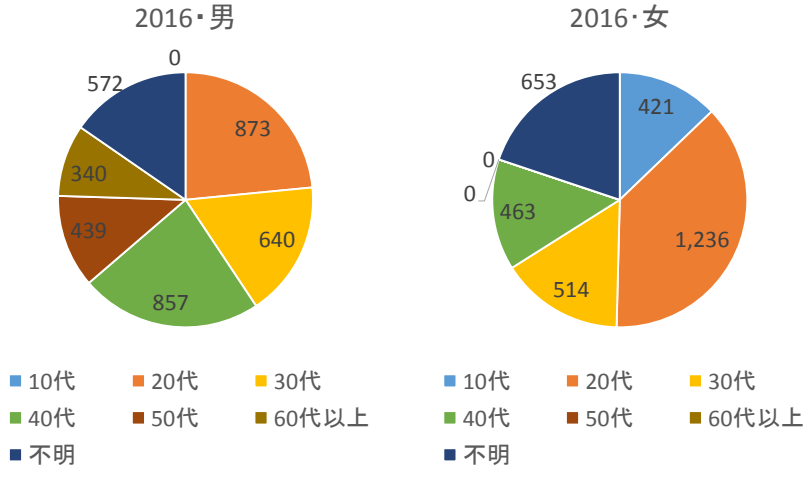
年代別年間発症推計実数

－梅毒－

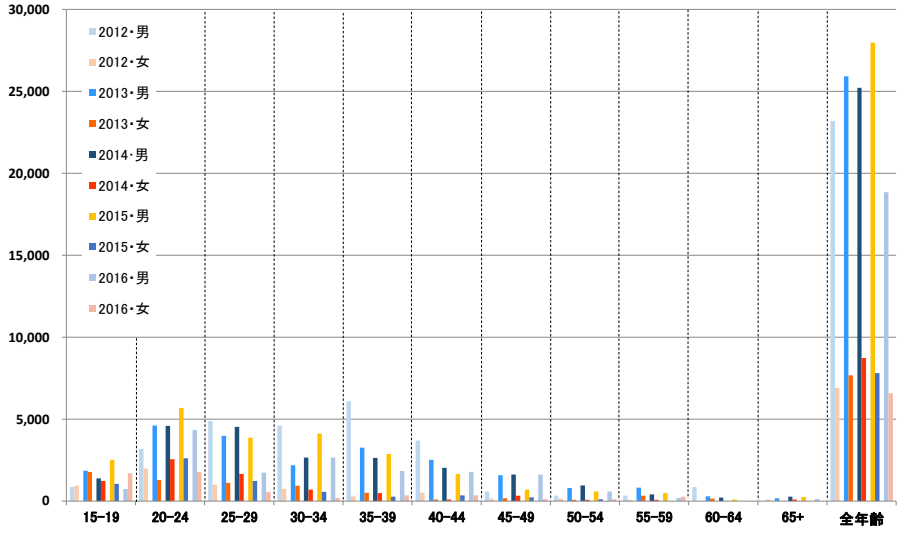


年代別年間発症推計実数

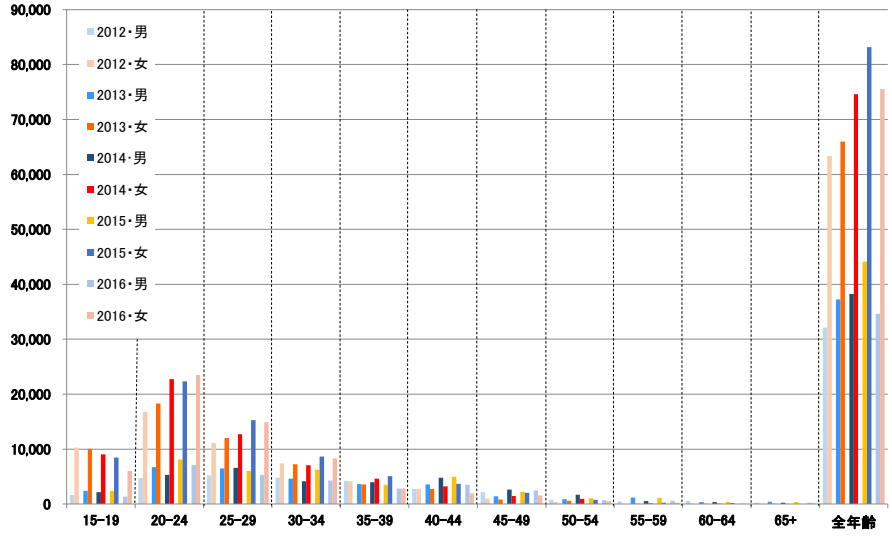
－梅毒 2016年－



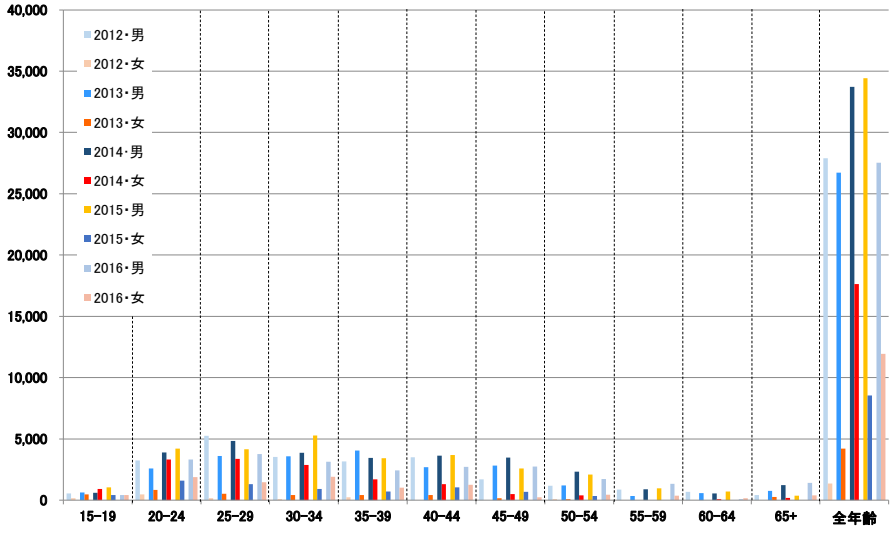
年代別年間発症推計実数
－淋菌感染症－



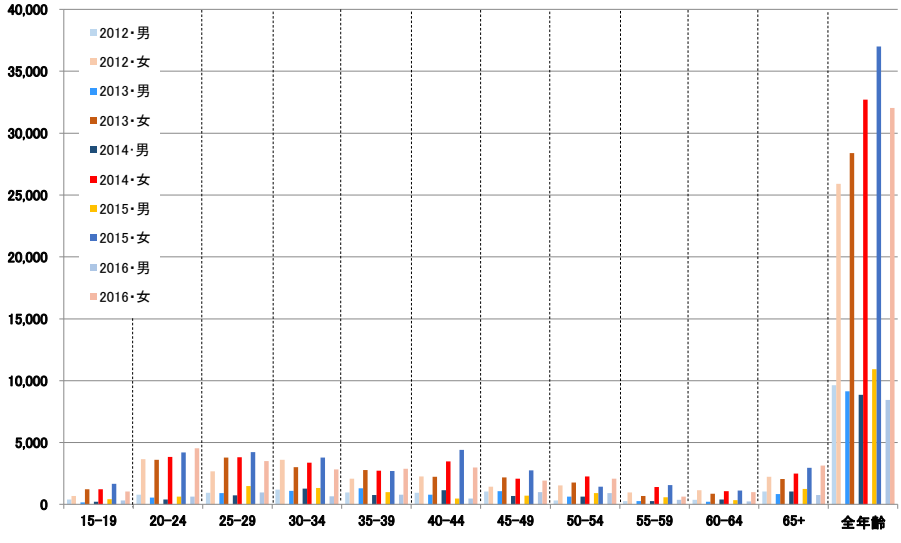
年代別年間発症推計実数
－クラミジア感染症－



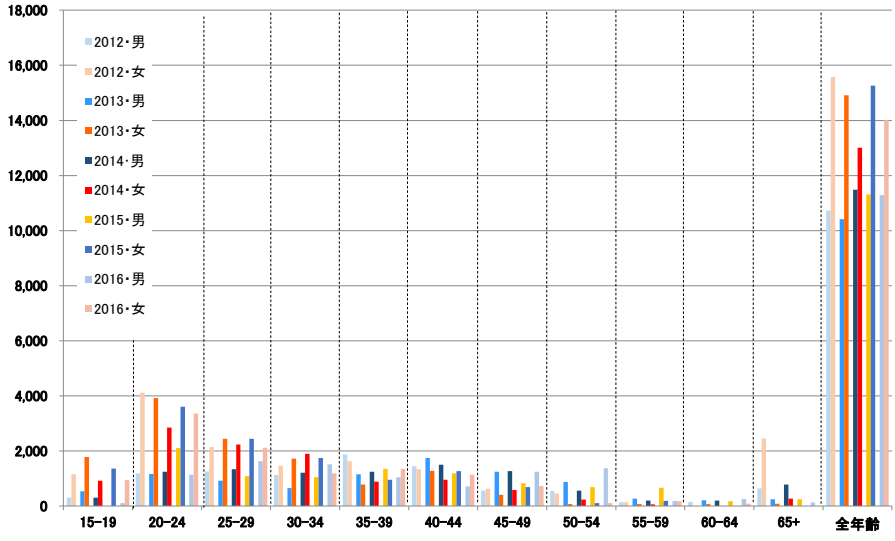
年代別年間発症推計実数
－非淋菌・非クラミジア感染症－



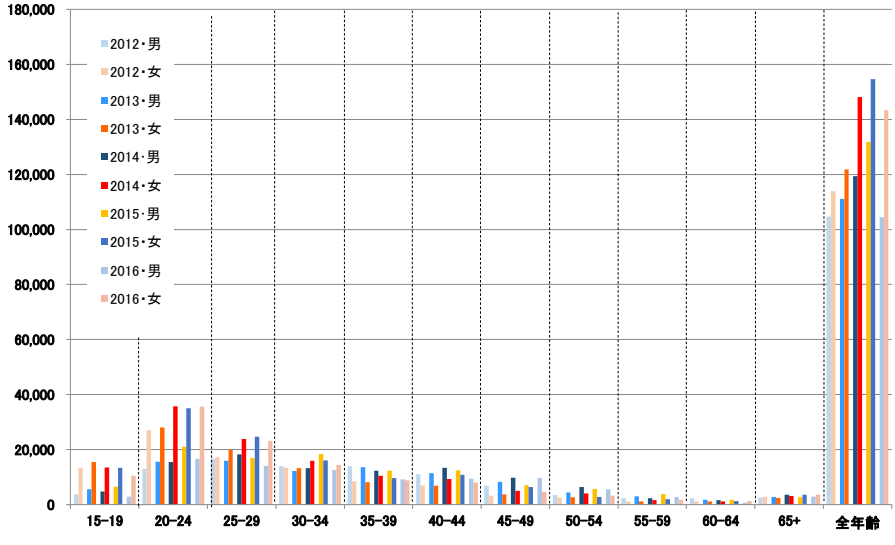
年代別年間発症推計実数
－性器ヘルペス－



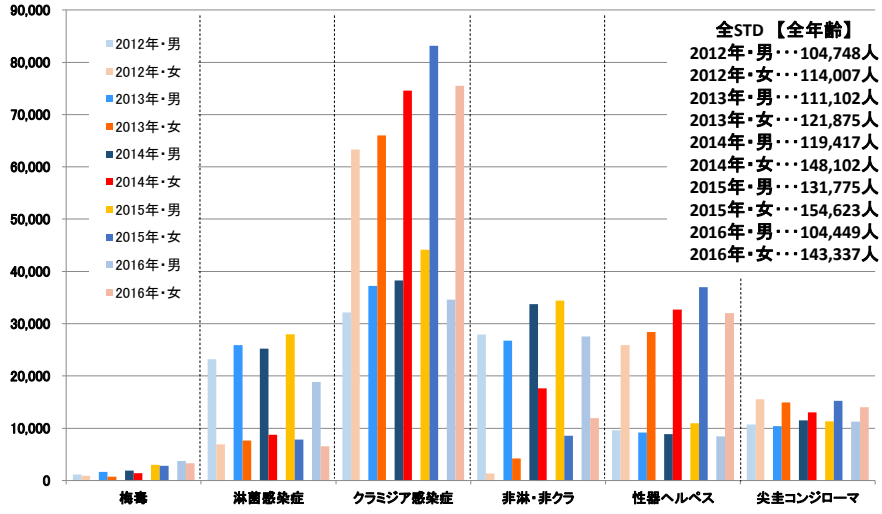
年代別年間発症推計実数
－尖圭コンジローマ－



年代別年間発症推計実数
－全STD－



疾患別年間発症推計実数



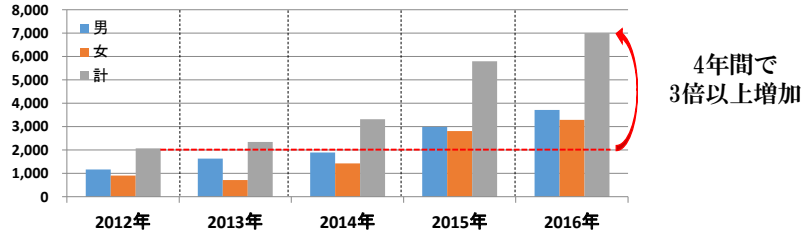
クラミジア感染症の全国推計実数
－2012～2016年－

発症者（STD）	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
男	32,136人	37,244人	38,239人	44,132人	34,640人
女	63,337人	65,983人	74,585人	83,172人	75,505人

男性は　感染者の50％が発症と推定
女性は　感染者の20％が発症と推定

STIとしての
クラミジア
感染症は

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
男	64,272人	74,488人	76,478人	88,264人	69,220人
女	316,685人	329,915人	372,925人	415,860人	377,525人
計	380,957人	404,403人	449,403人	504,124人	446,745人

梅毒の全国年間発症推計実数－
2012～2016年－

発症者（STD）	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
男	1,165人	1,635人	1,898人	2,983人	3,721人
女	905人	716人	1,426人	2,812人	3,288人
計	2,070人	2,350人	3,324人	5,796人	7,010人