

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
平成 28 年度 統括研究報告書

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究

研究代表者 大西 真 （国立感染症研究所 細菌第一部 部長）

研究要旨

我が国において、梅毒は 2010 年以降増加しており、感染リスクと報告数の増加の原因分析を踏まえ対策を講じることが急務となっている。

現状の発生動向調査から得られる情報の精査、症例対照研究の実施、産婦人科医療機関への全国調査の利用、梅毒トレポネーマ核酸検出法の利用拡大の方策、妊婦スクリーニングを用いた一般成人女性における梅毒感染の増加の実態の把握を試みた。

東京都における梅毒の現状把握においては、男女共に、異性間性的接触による感染の届出が増えていることを認めた。早期顕症梅毒がその大半を占め、2014 年以降、地域的な分散傾向が見られた。診療所からの報告数が病院からの報告数を大きく上回り、早期顕症梅毒（I 期）が前者に多かった。「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究」の症例対照研究においては、協力医療機関の確保を行い、アンケートとプロトコルを作成し、国立感染症研究所の倫理審査（2017 年 2 月 20 日）を通して、承認を 2017 年 3 月 10 日に得た。4 月 1 日から予備調査を開始する。

唾液検体から梅毒トレポネーマ核酸を検出するための標準プロトコルを作成した。また、検体由来梅毒トレポネーマの分子型別と 23S rRNA のマクロライド耐性型変異の検出を時系列に行い、2016 年以降国内でも耐性型梅毒トレポネーマが急激の増加していること、それが最頻分子型 14d/f での増加によるものであることを明らかにした。

2011～2015 年の 5 年間で梅毒合併妊婦が約 2 倍に増加している（非妊娠女性でも約 2 倍に増加）。その 60%が 10-20 歳代であった。予後が確認された梅毒合併妊婦 152 例中 21 例（14%）で先天梅毒（母子感染が成立）が発生していた。梅毒合併妊婦の 25%が未受診妊婦もしくは不定期妊婦であった。

今後、症例対照研究を実施し、国内の梅毒感染の原因となっている因子を推定することが重要である。また、その結果に基づいた介入方法を提言するとともに、発生動向調査の改善点を提言する。予定である。唾液検体などを用いた梅毒トレポネーマ核酸診断系を利用し、国内で伝播している梅毒トレポネーマの特性明らかにすることも必要である。産婦人科医療機関への全国調査として、妊婦における梅毒の発生頻度、周産期管理、先天梅毒の発生頻度をアンケート調査の解析結果を基に施策を検討していく。

A. 研究目的

我が国において、梅毒は 2010 年以降増加しており、感染リスクと報告数の増加の原因分析を踏まえ対策を講じることが急務となっている。2012 年以降は男性に加えて女性の増加も認められ異性間性的接触による感染伝播が推測されている。女性の増加は 20 代が大半を占め、先天梅毒の増加も懸念される。

医療機関からの詳細情報を収集精査し、リスク要因、増加原因を分析し、また治療実態を把握することで、梅毒感染のリスク要因・増加要因を推測することが重要である。特に異性間性的接触による梅毒の感染拡大を防ぐ効果的介入法につい

て提言することが重要となっている。

B. 研究方法

本研究では、3 つの分担研究を設定して実施した。

1 疫学研究： 東京都に焦点を当て感染症研究所と東京都と東京都内の医療機関の協力・連携体制を構築した。具体的には、感染症研究所感染症疫学センター（高橋琢理、錦信吾）、東京都健康安全研究センターの企画調整部 健康危機管理情報課 疫学情報担当課長（村上邦仁子、小林信之）と微生物部 病原細菌研究科長（新開敬行）、東京都福祉保健局 健康安全部感染症対策課

感染症対策課長（杉下由行、カエベタ亜矢）と定期的な報告会を開催しながらすすめた。

1) 東京都（以下、都）にフォーカスを当てた梅毒の現状把握と精査

2007～2016年の10年間の都の梅毒届出症例に関し、特に2016年の傾向に焦点を当てて検討を行った。感染症発生動向調査システム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases：NESID）に登録された症例より、管轄保健所の受理日を基準に、2007～2015年に都に届けられた梅毒症例を2016年10月11日に抽出、さらに2016年の同症例を2017年1月13日に抽出し、各年の疫学的分析を行った。人口当たりの届出率の算出においては、人口動態統計による各年1月1日現在の人口を用いた。

更に、2015年～2016年に報告された直近の梅毒届出数を、全国と東京都それぞれ、男女毎に、診断週による流行曲線を描いた。異性間性的接触の推移に注目している為、男性は、異性間性的接触による感染として報告された症例に限定した（女性は従来から大半が異性間性的接触による為、限定せず）。また、報告数の週毎の変動が激しいため、12週間移動平均を用いてスムーズ化した線を加えた。

2) 症例対照研究のデザイン

近年の梅毒感染のリスク因子を調査した文献レビューを行い、Conceptualモデルを作成し、重要と想定される梅毒感染の危険因子・防御因子を選択した。これらを参考に、研究デザインは、無記名での自己記入式質問紙（以下、アンケート）調査と検査結果を合わせた前方視的な症例対照研究とした。初めに、梅毒届出数が上位20の東京都内医療施設をリストアップし、施設毎に、受診者の特徴を記述した（例：主に男性と性交する男性（MSM）対象、主に性風俗従事者（CSW）対象、主により一般の人口対象者）。本研究は、異性間性的接触を対象としていることから、MSM以外が主な対象の14施設を対象医療機関候補として選択した。それらを、東京都健康安全研究センター、東京都福祉保健局と共に検討し、協力体制が得られうる施設（n=7）を選択した。当7施設に参加依頼の打診を行い、面談を行った。

また、必要なサンプル数の算出を行った。先行研究に倣い、統計的に十分なサンプル数を確保し、かつ、効率良く症例対照研究を行うために、症例1:対照3と設定した（Zhou H et al. Sex Transm Infect 2007）。対照の3～4割がリスク因子に曝露していると想定した場合、症例36、対照108で、オッズ比3以上が、アルファ5%、検出力80%で探知出来る。性別毎に層化した解析を行う為、男女それぞれ少なくとも症例36、対照108を目標

数として確保することとする。また、想定される対象者の性別（受診者の性別分布が、施設によって異なる為）や対象者数は、最終的に参加される施設によって異なる為、予備調査（以下、パイロット）をふまえ、参加医療機関の最終選定後に、本調査における対象者の選択（男性及び女性、女性のみ、ないし男性のみ）性別毎のマッチングの有無を決定する。

3) アンケート作成

「男性と性交する男性（MSM）における梅毒罹患リスクを明らかにする症例対照研究」、「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明らかにする研究」、海外における先行研究等を参考にした。東京都の自治体、参加依頼を求めた医療施設の医療従事者らと連携しながらアンケートを作成した。

研究対象者は、先行研究（Zhou H et al. Sex Transm Infect 2007、Champenois K et al. Sex Transm Infect 2013、Ishikane et al. WPSAR. 2016等）を参考に、過去6ヶ月以内にセックス歴（オーラル、膣、アナルを使用したセックス）があったものに限定する。症例（陽性例）の定義は、感染症法に基づく届出基準の定義に合致した（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-11.html>）早期顕症期、無症候病原体保有者とする。対照（陰性例）は症例と同一の医療機関より選択し、その定義は、検査結果と臨床所見・経過等により明らかに活動性のない梅毒と判断される者、ないし生物学的偽陽性と判断される者とする（但し、調査日から過去6カ月以内に梅毒の治療歴のある者を除く）。

本研究は、平成29年3月10日（倫理審査承認日）から、平成30年3月31日までとする。

2) 梅毒トレポネーマ核酸診断系の利用

従前より共同研究を行なっている医療機関に、口腔病変がある場合には、唾液サンプルも同時採取を依頼し、それらを材料とした。

基本的に梅毒トレポネーマDNA検出PCRは(1,2)の方法に、梅毒トレポネーマ多型遺伝子のPCR産物を用いた分子型別は(3)の方法に、23S rRNAのマクロライド耐性変異解析は(4)の方法にそれぞれ従った。

なお、後述するように今次期間内においては入手できた唾液サンプルがセットとなった口腔病変検体が1検体のみであり病変そのもの、唾液とも梅毒トレポネーマDNA陰性であったため、実際の検討には至らなかった。

そこで、他の検体種を用いてのDNA抽出法の最適化を試行した。詳細は研究結果の項に記述する。

3) 産婦人科医療機関への全国調査

日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会内にある、本邦における産婦人科感染症実態調査小委員会(小委員長:深澤一雄、委員:岩破一博、川名 敬、大槻克文、野口靖之)によって企画、立案され、日本産科婦人科学会によって実施された「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」である。

目的としては、性感染症のなかで、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマ、性器ヘルペス、梅毒に関して、母子感染と周産期異常に着目し、新生児管理も含めた実態調査を行うことを目的とした。これらの感染症に対する診断方法について調査し、母子感染については感染病理やハイリスク因子を明らかにし、その予防や治療法の確立を目指して、新生児管理も含めてアンケート調査を行った。

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。2015年1~12月の1年間のデータを回収集積し各感染症の診断法、治療法等を解析した。アンケート調査および回答はweb上で行った。

梅毒については年次推移を把握するために、2011~2015年の発生数を、非妊婦(婦人科)、妊婦(産科)別に調べた。また、産科においては、母体年齢、梅毒の診断時期、治療開始時期、治療の有無、先天梅毒の発生数、先天梅毒児の予後について調査を行った。妊婦における梅毒の発生頻度、周産期管理、先天梅毒の発生頻度をアンケート調査した。

(倫理面への配慮)

1-1

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ず、倫理面での問題が生じることは無い。

1-2

本研究は国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た。検査結果を用いる調査研究に関しては参加者に十分に説明し書面による了承をえる。また連結不可能匿名化を施し、集計結果から個人が特定出来ない形で調査を進める。また、検査および結果の公表についても書面による了承をえる。アンケート調査においても、質問には性に関する個人的情報を含むため、本人には十分研究の意義と重要な情報の扱いを説明し、研究に参加しなかった場合にもデメリットは発生しない旨伝える。研究は国立感染症研究所の倫理委員会の承認を平成29年3月10日に得ているが、事前調査の結果に基づき、アンケートを改善した後、国立感染症

研究所の倫理委員会を再度通して、症例対照研究を行う。

2

入手した検体は全て連結不可能匿名化済みでヒト由来材料を用いた研究に関する倫理審査対象とはならない。ただし、検体採取に際して現在は実施頻度が低下しているのが現状である病変部擦過を行う場合があり、これがQOL低下に繋がる可能性を鑑み、担当医師が研究の内容を説明、病変検体提供の患者同意書が得られた場合のみ採取をお願いすることは最低のルールとして維持している。

3

日本産科婦人科学会の研究倫理委員会の承認のもとで、本実態調査は施行された。アンケートは研修基幹施設の産婦人科責任者に対して行われ、個人情報扱っていない。

C. 研究結果

1 疫学研究:

東京都における梅毒の現状把握においては、男女共に、異性間性的接触による感染の届出が増えていることを認めた。早期顕症梅毒がその大半を占め、2014年以降、地域的な分散傾向が見られた。診療所からの報告数が病院からの報告数を大きく上回り、早期顕症梅毒(I期)が前者に多かった。「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究」の症例対照研究においては、協力医療機関の確保を行い、アンケートとプロトコルを作成し、国立感染症研究所の倫理審査(2017年2月20日)を通して、承認を2017年3月10日に得た。4月1日から予備調査を開始する。詳細は分担研究報告に記述した。

2 梅毒トレポネーマの分子型別:

梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR、陽性検体での分子型別、23S rRNA 解析を実施した。2017年3月10日現在、2012年以来71例で分子型別情報が得られた。世界的に最頻型の14d/fが日本でも優勢で46例を占める。11o/cと14d/cが各4例でそれに次ぐ。これまで国際誌に1例しか報告の無かった11o/cが4例あることは日本の流行型サーキュレーションを特徴づけるものとなる可能性があり、今後とも注視する必要がある。詳細は分担研究報告に記述した。

マクロライド耐性に関与する変異型 23S rRNA 遺伝子を保有する梅毒トレポネーマが、解析可能であった39例中、10例(25.6%)を占めていた。2012年~2015年は27例中3例(11.1%)が耐性型であったが、これに対して2016年~2017年3月は12例中7例(58.3%)と急激に上昇していることが判明した。

唾液検体を用いての梅毒トレポネーマ DNA 検出

方開発の検討に関して、通常のプロトコルを変更し、DNA抽出プロトコルを固めることができた。

梅毒PCR検査のための検体採取マニュアルを作成した(別添1)。

3 産婦人科医療機関への全国調査

産婦人科医療機関に対する調査を実施し、研修施設628施設中、257施設(回収率41%)より回答を得た。これらの施設からの2015年の分娩総数は144,427件(施設別0~3403件/年、年間400件台が38施設で最多)となった。

- (1) 妊婦スクリーニングの有用性
- (2) 梅毒合併妊婦の背景
- (3) 梅毒合併妊婦の治療
- (4) 先天梅毒とその予後

の4つの項目において調査結果がまとめられた。詳細は分担研究報告に記述されているが、梅毒合併妊婦数の年次推移から2011~2014年は年間25~31例であったものが、2015年に53例認められ、増加傾向が梅毒合併妊婦数でも明らかとなった。梅毒陽性者のうち、顕性感染者は10%のみで90%は妊婦スクリーニングで検出されており、スクリーニングの有用性が確認された。また、梅毒感染妊婦の4人に1人が同時に社会的ハイリスク妊婦である点は特記すべきである。本調査からは、母体への治療開始が妊娠21週以降となったのが18%、無治療が9%であった。胎盤が完成する妊娠20週までに治療されていない妊婦が27%となり、胎盤への感染が成立した可能性が否定できない。加えて257施設の中では、先天梅毒と診断された児は2011~2015年の5年間で21例であった。児の経過をフォローされた梅毒合併妊婦が5年間で152例であり、そのうち14%の児が先天梅毒と診断された(先天梅毒の年次推移は不明)。梅毒の診断時期が遅いために経胎盤感染から児への感染が成立していたと推測される。

先天梅毒の予後は、21例中、5例が死亡、4例が後遺症有りとなった。先天梅毒を発症すると予後不良であることが確認された。

D. 考察

症例対照研究「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究」が国立感染症研究所の倫理審査会から承認された。2017年度初頭から予備調査ならびに本格調査を開始する準備が整った。予備調査の協力医療機関の選定も終えた。

国内の梅毒の動向を明確にするために、発生動向調査の詳細な解析が必要である。今年度は東京都における詳細な解析を実施した。発生動向調査の解析を2017年度は3ヶ月に一度の定期的な実施して報告することを目指す。特に梅毒報告

数の増加(あるいは減少)と診断時期との関連を検討する(図1)。また、東京都の異性間性的接触による男性患者数および女性梅毒患者数は2016年30~35週頃から減少傾向に転換した可能性がある。しかしながら、全国的にはその減少傾向が明らかではない。つまり全体の40%を占める東京都の傾向とは異なる傾向を示す地域がある可能性がある。2017年度の定期報告にも地域性を考慮した情報提供を模索する。2016年度に検討した項目を反映させた定期報告案を提示したいと考えている。

妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析を行った。結論として、妊婦健診の梅毒スクリーニングは不顕性感染者を検出でき有用である。妊婦健診から見た梅毒発生数は2015年に明らかに増加した。梅毒合併妊婦の内訳を見ると、3/4は妊婦健診を通常に受診している妊婦であり、1/4は未受診か不定期妊婦であった。若年者を中心とする一般女性への蔓延が窺われる。先天梅毒の発生も診断・治療の遅れが原因と考えられ、これらの社会的ハイリスク妊婦に対する対応が急務であると考えられた。この点は医療システムだけでなく、社会的な課題と考えられた。

梅毒の分子タイピングを実施し、その課題等を明らかにした。同性間性的接触による感染においては、2016年とそれ以前の比較では、マクロライド耐性型の株が増加している可能性を示唆するデータを得ている。梅毒トレポネーマの国際的な伝播に言及するには、既存の分子タイピング法では十分ではないと言える。梅毒トレポネーマのゲノム情報からより詳細な解析が実施できる可能性を、大西らの文部省科学研究で示した。2017年度は異性間性的接触による患者からの検体を利用して、分子タイピングを実施し同性間清適接触患者検体から得られるデータとの比較解析を実施することを予定している。可能であれば一部ゲノム情報の取得を試みる。

E. 結論

発生動向調査のより詳細な解析が現状把握するためには重要である。一方で妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析によって、対象を明確にしたデータ解析を体系的に実施することも欠かせないツールである。

国内の梅毒に関する症例対照研究ははじめての試みである。個人情報保護はもとより、調査協力をえるためにもアンケート内容等を吟味するなど周知な準備が欠かせない。2017年度の最初の数ヶ月で予備調査を実施し、内容をさらに吟味することを目指す必要がある。

病変中に存在する梅毒トレポネーマのゲノム

解析を含む分子タイピングは、他の病原細菌と比較して困難であるが、病原微生物側から症例間の関連性を把握する可能性を秘める唯一の方法である。技術的に困難な点は解決可能となっており、本研究でも積極的に取り入れていくことが重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N Itoh, H Katano, S Nakayama, H Kurai. Gastric syphilis. Internal Medicine. 2017. (in press)
- 2) 村上邦仁子、小林信之、新開敬行、カエタ垂矢、杉下由行、錦信吾、有馬雄三、大西真. 東京都における梅毒届出状況. 病原微生物検出情報 (IASR). Vol. 38. No. 3 (No.445). 2017.3. 感染症研究所.

2. 学会発表

- 1) 高橋琢理 Rapid Increase in New Syphilis Cases in Japan. IUSTI.岡山2016年12月.
- 2) I Itoda, J Hata, K Hayakawa, Si Kutsuna, Y Kato, SI Nakayama, T Morita-Ishihara, K Shimuta, M Onishi. Clinical features of syphilis patients detected by polymerase chain reaction and molecular typing of Treponema pallidum at an urban community-based STI clinic in Japan. 19th IUSTI-AP, 岡山2016年12月
- 3) 川名 敬、産婦人科における話題のウイルス疾患、新潟産科婦人科感染症研究会、新潟、2017.2.11
- 4) 川名 敬、性感染症によって発症しうる母子感染症～新たな脅威～、第29回日本性感染症学会、岡山、2016.12.4
- 5) 川名 敬、外陰疾患・性感染症のピットフォーラム、鴨和感染症フォーラム、京都、2016.10.29
- 6) 大西 真、性感染症の最近の話題～急増する梅毒を中心に疫学、臨床、病理、予防、治療を学ぶ～、平成28年度 福島県性感染症対策研修会、2017年3月
- 7) 大西 真、注目の性感染症 - 梅毒と淋菌感染症 -、平成28年度富山県臨床衛生検査研修会、2017年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

女性

男性

女性 早期顕症 I 期・II 期・無症候

男性 早期顕症 I 期・II 期・無症候

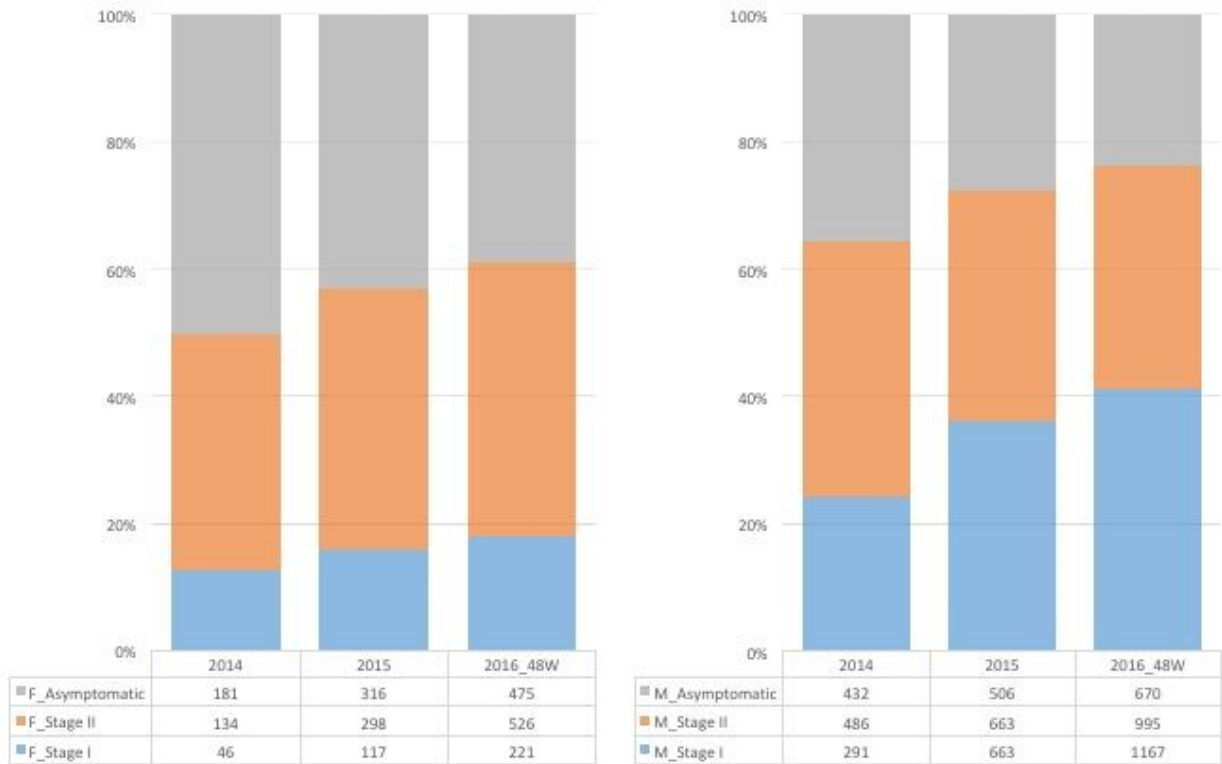


図 1 男女別の感染症発生動向調査における梅毒診断時期
 診断時において、早期顕症 I 期、II 期、無症候とされた報告の比率を男女別に示した。男性に比較して女性は無症候梅毒として診断される比率が高く、また女性は男性と比較して早期顕症 I 期で診断される症例は II 期で診断される症例に比して少ないことがわかる。

梅毒 PCR 検査検体取扱い マニュアル

1. 必要物品

①	乾式滅菌綿棒	⑤	輸送用梱包容器（段ボールe小箱）
②	スピッツ	C	封筒
@	スピッツt 収納すp 白い吸収剤	⑦	着払い用伝票
④	スピッツと吸収剤t 入れp パウチ（袋）		



①



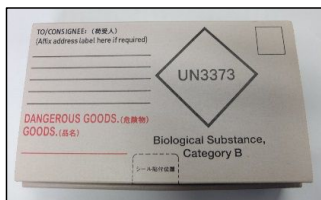
②



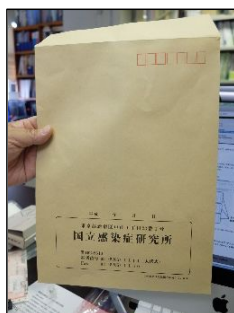
@



④



⑤



C



⑦

2. 検体採e S 保存の手順

Step 1 : 手袋を装着した指で、皮膚病変部を揉むなどして、漿液を滲出させる。

Step2 : 乾t 滅菌綿棒 (①) に漿液を全体に吸収させる。

：口腔の梅毒粘膜疹を疑2 病変に関しては、綿棒でスワブする。

Step3 : 乾t 滅菌綿棒をスピッツ (②) に封入する。(写真 1)

Step4 : 綿棒4 スピッツ内に収まるよ2、柄 (木の部分) を、適当な長6 に切断、
な1 し、指で折る。(写真 2)

Step5 : スピッツの蓋を閉める。側面に「検体番号」を記載する。(写真 3)

* 検体番号は、後に検査結果と照合する際に必要となるため、各施設で記録して3 1 て下6 1。

* 検体番号を記載する際、絶p に、個人情報記載しな1 で5 だ6 1。

Step6 : 輸送の準備を開始するまでは、綿棒の入ったスピッツは、冷蔵庫 (4℃) に
保管する。(写真 4)

* 冷蔵庫で保管した場合、検体は、「少な5 とも1 週間」は、検査に適した状態で保たれます。



写真1

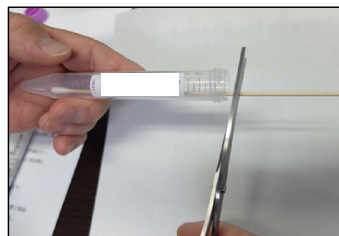


写真2



写真3



写真4

3. 検体の輸送

* お手数ならびにご不便j おかけし、申し訳あeませんが、検体送付に当S っては、
下記にご留意いS だきますc う、何卒c h しくお願い申し上げます。

- 検体は、1 週間分j 、@月曜午前着指定」にて感染研まで送付ください。
- 1 週間分の検体数が、4 検体以上になる場合は、2 箱以上に分けてお送e ください。
- 検体の配送業者は、@ヤマト 運輸」でお願い致します。
- 検体j 送付いS だきS 場合は、発送後に、下記までメールにてご連絡ください。
- 検査結果は、検体到着後 1 週間以内（通常 2 3 日）に、ご連絡いS だきS メールアu レに、
@検体番号」と@結果」j あi せて、メールにてお返事させていS だきます。
連絡先 国立感染症研究所 細菌第一部 中山 周一 メール：719212@42.05.jp

- 8e6 1 : o ピツツj 、吸収剤 (3) で包み、吸収剤 j 折e S S む。(写真5、6)

* 1 つの吸収剤に包むo ピツツは、最大で3 個までにして下さい。

- 8e6 2 : パウp (4) の中に、吸収剤 j 収納し、パウp j 折e S S む。(写真7、8)

* パウp の口にn ールが貼ってある場合は、n ールは剥がさずにご使用ください。

* パウp は折e S S むだけで、口は閉じてない状態で構いません。

- 8e6 3 : 輸送用梱包容器 (5) に、吸収剤の入っS パウp j 収納する。(写真9)

* 梱包容器には@n ール貼付位置」の記載があe ますが、n ールは貼らないでください。

- 8e6 4 : 輸送用梱包容器j 、封筒に入g 、封筒j 折e S S み、s ープ等でとめる。(写真10、11)

- 8e6 5 : 着払い伝票j 封筒に貼e つけ、国立感染症研究所に送付する。(写真12)

* 着払い伝票は、@ご依頼主」の欄以外は、事前に必要事項j 記載してあe ます。



写真5



写真6



写真7



写真8



写真9



写真10



写真11



写真12