

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

継続した性感染症発生動向の監視・把握・対策が重要である。とりわけ、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。さらに急増している梅毒の拡散に歯止めをかけるためにも治療が確実である筋注剤の導入が望まれる。性感染症への自治体レベルでの有効な対応の普及には自治体人材の強化が必要である。予防啓発ツールの普及には、配布方法や対象に合わせた情報量や質の整理が必要である。若年者の性感染症の罹患が多いことも明らかになった。また妊婦健診より梅毒・性器クラミジア感染症感染妊婦が少なからず発見された。基本的スクリーニング検査としての梅毒抗体の結果を確実に評価する診療体制の構築が重要である。HPV ワクチン接種啓発は、ツールとともにわかりやすい内容で、できれば公的機関からの発信が必要である。咽頭梅毒は感染力の高い第2期病変であることから、咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるべく咽頭梅毒に関する情報を広く臨床医に発信して啓発することは、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなる。我が国で検出される *M. genitalium* 遺伝子は、マクロライド耐性、MFLX 耐性が増加し、さらに滞在耐性化していることが明らかとなった。迅速核酸増幅法による検出においても、従来の核酸増幅法に劣らない結果が得られ、今後の改良された診断法に寄与すると考えられた。淋菌に対するカルバペネム系のメロペネムの感受性は良好であり、今後の治療の可能性が期待された。

A. 研究目的

- ① 感染症法に基づく感染症発生動向調査における性感染症定点把握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）の直近の状況を精査する。また、2011年以降急増している梅毒について、先天梅毒児の臨床像・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。
- ② 性感染症対策における自治体の3つの課題に関して研究を行なう。
 1. 全国自治体のサーベイランスとその活用の進展（アンケートの解析）
 2. 自治体間 STI サーベイランス情報共有への働きかけ
 3. 自治体担当者、性感染症治療に関わる医療者および国民への情報還元
- ③ 予防啓発スライド普及活用に加えて、大人向けの性感染症予防啓発資料としてのQ&A集の作成する。
- 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する。
- ⑤ 病院でのスクリーニング検査（基本的検査）における梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況を推定する。
- ⑥ 妊婦に注目した梅毒の実態を調べることにした。
- ⑦ 梅毒患者の急増が始まった2013年以後、現在までに経験した咽頭梅毒患者4症例について、とくに臨床経過と咽頭所見に焦点を当てて検討することにより、今後発信する梅毒に関する啓発情報に加えるべき咽頭梅毒の診断・治療上の注意点を喚起する。
- ⑧ 薬剤耐性が進行している *Mycoplasma genitalium* について、その薬剤耐性の頻度、薬剤耐性の機序について検討する。

- ⑨ 梅毒の治療は世界的には持続型ベンザチンペニシリン G 筋注製剤の一回注射が主流である。同薬が認可されていないわが国における梅毒治療の標準化に当たり、梅毒治療ペニシリン内服療法の現状を把握する。
- ⑩ クラミジア・トラコマティスと淋菌の検出が可能な迅速核酸増幅法の臨床研究を行う。ファロペネム (FRPM)、カルバペネムの淋菌感受性を測定し、新規治療法の開発の可能性を探る。

B. 研究方法

- ① 感染症発生動向調査については、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 Diseases : NESID) から抽出し、同所内で解析をおこなった。先天梅毒の調査においては、対象は、主治医および母親に同意が得られた 13 症例とした。
- ② アンケートの解析：アウトブレイクの把握、積極的調査と介入 (パートナー健診)、自治体間の STI 情報の共有 岡山地域の性感染症情報の積極的把握 学術雑誌や自治体担当職員が参加する研究会およびホームページにおいて研究成果を公表した。
- ③ 教職員や親または大人が、学校や地域で生徒の相談や指導、医療機関等への受診勧奨に役立つための指導ツールを作り、性感染症予防啓発の効果的なアプローチ方法を探った。
- ④ 千葉県・岐阜県・兵庫県・徳島県の 4 県産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科 (本年は徳島県の全泌尿器科も調査対象とした) を標榜する医療機関に症状があつて受診した以下の感染症全数調査を行い (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)、あらかじめ送付した調査票 (別紙) に診療・診断した医師に記入をお願いした。調査期間は平成 29 年 10 月 1 日から 31 日とし、地区責任者 (千葉大学・岐阜大学・神戸大学・徳島大学) が回収督促を 2 回行った。本研究は各県医師会の協力があつた。
- ⑤ 2014 年から 2016 年の間に愛知医科大学病院で梅毒 RPR 定性・TPLA 定性検査が実施された症例を後方視的に調査した。

- ⑥ 梅毒合併妊婦についての発見の契機、進行期、治療の有無、治療時期、先天梅毒の有無、児の予後について調査した。
- ⑦ 咽頭梅毒 4 症例の臨床経過、受診時の主訴、初診時の咽頭所見、性器及び皮膚病変の有無、病期、感染経路について後ろ向きに検討する。
- ⑧ 研究分担者が保有する *M. genitalium* 株 20 株に、近年我々が尿道炎患者の尿から分離培養した 3 株の計 23 株の薬剤感受性およびマクロライド耐性関連遺伝子変異 (23S rRNA の domainV における変異)、ニューキノロン耐性関連遺伝子変異 (gyrA および parC における quinolone-resistance determining region; QRDR における変異) を検討した。
- ⑨ 梅毒の治療にあたっている日本性感染症学会員に対しアンケート調査を行い、現在行われている治療の内容と問題点を明らかにする。
- ⑩ Xpert CT/NG と従来の方法との結果の診断一致率を算定した。淋菌感受性測定は寒天平板希釈法によつた。

(倫理面への配慮) これらの研究で用いたデータには個人情報が含まれず、データ解析上も、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 研究結果

- ① 発生動向調査から見た 5 類定点把握疾患の動向については、概ね例年並みであった。男女ともに、定点把握 4 疾患の中では性器クラミジア感染症の報告数が最も多く、報告数は横ばいであった。性器ヘルペスは男女とも増加していた。尖圭コンジローマは、男性では概ね横ばい、女性では 2014 年以降微減少していた。淋菌感染症は、男女ともに近年減少傾向であった。先天梅毒児の母親の妊婦健診受診歴は、未受診が 3 例、不定期受診が 3 例、定期受診が 7 例であった。未受診例の 3 例は飛び込み分娩もしくは墜落分娩で、分娩時に梅毒と診断された。不定期受診例の 3 例のうち 1 例は、妊娠中期で初回受診し梅毒スクリーニング検査 (以後、スクリーニング検査) で梅毒感染を疑われたが、治療開始が検討されていた次回の受診日前に分娩に至った

ため分娩後に治療開始となった。他の2例は妊娠中期もしくは後期に初診後に梅毒の診断に至り、妊娠31週からアンピシリン、もしくは妊娠26週からアセチルスピラマイシンによる内服治療が開始されたが、いずれの症例も治療経過が不良であった。定期受診例の7例中4例は、妊娠初期のスクリーニング検査は陰性であった。このうち3例は、その後の妊娠中に早期梅毒症状と考えられる発熱、咽頭炎、発疹、陰部症状等を認めたことを自覚しており、妊娠中に感染したと考えられた。

- ② アウトブレイクの把握：性感染症の集団発生の把握は梅毒を主として増加し、大都市部に止まらず全国の2割以上の自治体で把握している。梅毒について、68%の自治体が医療機関等に追加調査を行っており（H28年度調査）対策の充実が望まれる。動向分析や感染経路調査は一部に止まる。積極的調査と介入（パートナー健診）：多くの自治体が受検者を通してパートナーへの情報提供を依頼しており、その実施割合は増加していた。自治体間のSTI情報の共有：梅毒の増加は広く認識されているが、その対策にNESID（感染症発生動向調査システム）や各種委員会等の仕組みは不十分でこれからの課題である。性感染症治療に関わる医療者および国民への情報還元：ホームページ（<http://www.std-shc.net>）において研究成果の公表。
- ③ 専門家でなくても大人がこどもに聞かれたらどのように答えるか、研究協力が実際に学校の啓発活動で対応している資料をもとに、参考となるQ&A集を作った。
- ④ 男性梅毒は罹患率が低いを観察6年間で著増した。また配偶者無しに多かった。県別には兵庫・岐阜の順に多かった。女性梅毒は罹患率が高くなり、観察6年間で著増した。また配偶者無しに多かった。県別には岐阜・兵庫の順に多かった。
- ⑤ RPR陽性率は2014年0.7%、2015年1.1%、2016年1.5%、TPLA陽性率は2014年0.9%、2015年1.1%、2016年1.6%とともに年々増加傾向であった。
- ⑥ 妊娠期梅毒166名のうちで、20名の先天

性梅毒が発生していた。梅毒合併妊婦も、その後に発生した先天性梅毒も、2014、2015年に集中しているおり、近年の梅毒流行が妊婦まで及んできていることが浮き彫りとなった。先天梅毒20例のうち、6例は死亡か後遺症が残っている。

- ⑦ 4症例の特徴と経過とを詳述。
- ⑧ マクロライド耐性は2005-2009年では4.8%であったが、2010-2016年には42.3%に増加していた。キノロン耐性は2005-2009年では9.5%であったが、2010-2016年には26.9%に増加していた。さらに、マクロライド、キノロンに耐性を示すものは、2010-2016年には19.4%となっていた。
- ⑨ 91.5%が日本性感染症学会のガイドラインに沿った治療を行っていた。19.2%が治療不成功例を経験しており、その要因としては患者がきちんと内服しなかったことが最も多かった。88.7%がペニシリン筋注製剤の導入を希望した。
- ⑩ Xpert CT/NGと従来の方法との結果の一致率は男性尿と女性尿ではほぼ100%、女性スミアでも98%程度であった。淋菌に対するMEPMのMIC90は0.12 μ g/mLと良好であったが、他のカルバペネム、FRPMではMIC90は、1~2 μ g/mLと高めであった。

D. 考察

- ① 報告数の増減を考えると、現行の感染症法のもとでの定点把握がどれだけ実態を反映しているかが重要である。2011年2月に「性感染症に関する特定感染症予防指針」が告示され、地方自治体での定点設定に各診療科の割合を反映させ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。その結果、2012年から2013年にかけて、毎年10を超す都道府県で性感染症定点の変更が行われていた。今後も、地方自治体が地域で性感染症患者を多く診療している医師や医療機関を把握し、より良い定点設定、或はその他の情報も用いた発生動向把握等に向けて地域医療機関や医師会と協議していくことが期待される。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。2017年の先

天梅毒報告数9例は、2016年の15例と比較し、減少しているが、先天梅毒に対する注意は引き続き欠かせない。妊婦の未受診、妊娠中の感染、適切な治療を受け、治療効果判定がされているか、など先天梅毒の詳細な情報収集・把握を継続して行い、適切な対策を行っていく必要がある。

- ② この5年間に性感染症の集団発生の把握は梅毒を主として増加し、大都市部に止まらず全国の2割以上の自治体で把握している。把握時の対策は啓発、情報提供は普及しているが、動向分析や感染経路調査は一部に止まる。
梅毒については68%の自治体が医療機関等に追加調査を行っているが、自治体間STIサーベイランス情報の共有と積極的な対応は地域により異なる。
- ③ スライドやQ&A集の普及：資料に対象者がタイムリーにアクセスできる方法と情報を差し替えていく方法をシステム化すること。予防啓発資料の効果を評価する指標や方法論を検討する必要がある。
- ④ 性感染症は若年層に多く、配偶者なしに多い。平均婚姻年齢までの性行動が活発時期に淋菌感染症と性器クラミジア感染症が極めて多い。男の性行動は女より活発である。妊婦健診で性器クラミジア感染症が発見される。
- ⑤ 基本的検査としてのRPR・TPLAともに陽性の割合が増加傾向にあることが判明した。
- ⑥ 妊婦まで梅毒が蔓延してきている実態を把握できたことから、次世代への影響も懸念され始めていることが窺える。
- ⑦ 咽頭梅毒には、粘膜斑やbutterfly appearanceといった他の疾患ではみられない特徴的な病変があるため、この所見を多くの臨床医にむけて啓発することは、咽頭痛や発熱といった一見咽頭炎のように発症する咽頭梅毒患者が、安易な抗菌薬投与により梅毒の診断・治療の機会を逸して新しい感染源になることを防ぐことにつながると考える。
- ⑧ 臨床株ではマクロライド耐性、MFLX耐性株の割合は、2010年以降、著明に増加しており、多剤耐性が認められた。
- ⑨ 多くの医師がガイドラインに則ったペニシ

リン内服療法を行っているが、内服療法の成否が患者のアドヒアランスに左右されるため治療不成功例があると考えられた。

- ⑩ 迅速診断法の有用性が検証された。既存薬で淋菌感染症に有望であるのはMEPMである。

E. 結論

- ① 引き続き継続した性感染症発生動向の監視・把握・対策が重要である。とりわけ、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 有効な対応の普及には自治体人材の強化が必要である。
- ③ 予防啓発ツールの普及には、配布方法や対象に合わせた情報量や質の整理が必要である。
- ④ 若年者の性感染症の罹患が多いことが明らかになった。また妊婦健診より梅毒・性器クラミジア感染症感染妊婦が少なからず発見された。
- ⑤ 基本的スクリーニング検査としての梅毒抗体の結果を確実に評価する診療体制の構築が重要である。
- ⑥ HPVワクチン接種啓発は、ツールとともにわかりやすい内容で、できれば公的機関からの発信が必要である。
- ⑦ 咽頭梅毒は感染力の高い第2期病変であることから、咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるべく咽頭梅毒に関する情報を広く臨床医に発信して啓発することは、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなる。
- ⑧ 我が国で検出される*M. genitalium* 遺伝子は、マクロライド耐性、MFLX耐性が増加し、さらに多剤耐性化していることが明らかとなった。
- ⑨ 急増している梅毒の拡散に歯止めをかけるためにも治療が確実である筋注剤の導入が望まれる。
- ⑩ 迅速核酸増幅法による検出においても、従来の核酸増幅法に劣らない結果が得られ、今後の改良された診断法に寄与すると考えられた。淋菌に対するカルバペネム系のメロペネムの感受性は良好であり、今後の治

療の可能性が期待された。

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。これら国として性感染症予防が必要である。

男性尿道炎から分離される *M. genitalium* のマクロライド、キノロン耐性化が著明に増加しており、今後、尿道炎の治療困難症例が増加する可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 荒川創一、白井千香：思春期男子への性教育. 小児科 59(4月臨時増刊)：801-808, 2018
- (2) 荒川創一：健康 ZOOM UP 性感染症②. 神戸市医師会だより 健康と笑顔 第33号：4-5, 2017.
- (3) 清田 浩、荒川創一、余田敬子：性感染症の最近の問題点—淋菌の薬剤耐性と梅毒の蔓延—. 感染症 47 (3)：12-19, 2017
- (4) 荒川創一：特集 中・高生の性 子どもたちの性にかかわる Q&A 中・高生の性感染症の悩みについて. 性の健康 16 (2)：22-25, 2017
- (5) 荒川創一、石川清仁、清田 浩、坂田宏、重村克巳、高橋 聡、濱砂良一、速見浩士、三嶋廣繁、村谷哲郎、安田 満、山本新吾、渡邊豊彦：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2版—. 日本化学療法学会雑誌 64(3)：479-49, 2016
- (6) Osawa K, Shigemura K, Nukata Y, Kitagawa K, Yamamichi F, Yoshida H, Shirakawa T, Arakawa S, Fujisawa M: penA, ponA, porB1, and mtrR Mutations and Molecular Epidemiological Typing of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25;61(8). pii: e01174-17. doi: 10.1128/AAC.01174-17

2. 学会発表

- (1) 荒川創一：梅毒を含めた性感染症の発生動向と最新の治療ガイド. 第14回川崎STI研究会 2018.2.17
- (2) 荒川創一：尿路感染症における 薬剤耐性菌の問題と 性感染症に関する最近の話題について. 第33回奈良県感染症研究会 2018.1.27
- (3) 荒川創一：JAID/JSC 尿路性器感染症治療ガイドライン、急増している梅毒の診断、院内感染対策について. 第310回日本泌尿器科学会岡山地方会 2017
- (4) 荒川創一：厚生労働科学研究センチネルサーベイランスで分かってきたこと. 日本性感染症学会第30回学術大会 2017
- (5) 荒川創一：増えている梅毒の診断・治療. STI 治療研究会 (郡山市) 2017
- (6) 荒川創一：話題の感染症「梅毒」. 日本感染症学会感染症サマースクール 2017
- (7) 荒川創一：感染症を巡る2つの話題：尿路カテーテルと院内感染予防／急増している梅毒の実態. 名古屋掖済会病院必修講習会 2017
- (8) 荒川創一：急増している梅毒の疫学と病変写真. 第22回兵庫県性感染症 (STI) 研究会/第6回日本性感染症学会関西支部総会 2017
- (9) 荒川創一：増え続ける梅毒の診断・治療. 川西市医師会学術講演会 (川西市保健センター) 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し