

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 29 年度 総括研究報告書

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)
研究分担者	有馬雄三	(国立感染症研究所感染症疫学センター)
研究分担者	川名 敬	(日本大学医学部産婦人科)
研究分担者	中山周一	(国立感染症研究所 細菌第一部)
研究協力者	錦 信吾	(国立感染症研究所感染症疫学センター)
	山岸拓也	(国立感染症研究所感染症疫学センター)
	高橋琢理	(国立感染症研究所感染症疫学センター)
	金井瑞恵	(国立感染症研究所 細菌第一部)

研究要旨

**異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究:** 自己記入式質問紙調査と梅毒検査結果を合わせた前向き症例対照研究を計画し、パイロット調査の結果より、研究デザインの実施の可能性を確認後、本調査を実施した。2017年6月～2018年2月にかけて、男性182例、女性506例より回答を得た。最終的に解析対象とした回答は、男性157例（症例60例、対照97例）、女性454例（症例57例、対照397例）であった。暫定的な解析結果から、男性においては、性産業の利用者、若年層を中心とした性的活動性の高い集団へのアプローチが対策を検討するうえで重要だと考えられた。女性においては、性産業従事者を中心とした高リスク（学生を含む）と想定される集団から、性行為相手の人数が少ない集団の一部までを考慮した対策の検討が望まれる。

**妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析に関する研究:** 日本産科婦人科学会のもとで、妊婦健診での梅毒感染妊婦の診断、治療について全国調査を実施した。2011～2015年の5年間で梅毒合併妊婦166名であったが、2015年で倍増した。梅毒合併妊婦の60%が10-20歳代であった。また25%は妊婦健診が未受診もしくは不定期受診妊婦であった。20例（14%）で先天梅毒が発生していたが、その75%は未受診もしくは不定期受診妊婦であり、スクリーニング検査が機能しなかった。一方、梅毒スクリーニングで発見された妊婦の多くは抗菌剤投与によって母子感染症は予防できていることもわかった。

**病原体 DNA の検出およびタイピング:** 臨床的意義は限定的であるが補助的な利用は可能であると考えられる、唾液検体からの梅毒トレポネーマ DNA 検出系を開発した。分子型別とマクロライド耐性に関連する遺伝子変異の検出を時系列的に行い、2017年も耐性型株が増加していることを示した。精緻な分子疫学解析法確立を目的として、ゲノム解析手法を確立した。国内症例由来16検体からゲノム情報し、海外検体由来ゲノム情報と比較解析を実施した。諸外国の感染事例と直接的な関連を示唆するデータは得られなかった。ゲノム解析を継時的に実施することでより確実な情報を得ることができると考える。

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

分担研究者として、有馬が「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究」を、川名が「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、そして中山が「病原体のタイピング解析」を実施した。その詳細は各分担報告に詳述されている。

(倫理面への配慮)

詳細は各分担研究において詳述されている。

## C. 研究結果

### 1. 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

以下の項目で実施された。

#### 1) パイロット調査

#### 2) 本調査

解析対象とした男性 157 例、女性 454 例について暫定結果を分担報告書に詳述した。

2-1：症例・対象別の回答者の疫学情報など（男女）

2-2：症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（男性）

2-3：男性における特記事項

2-4：症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（女性）

2-5：女性における特記事項

### 2. 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

分担研究報告を参照。

### 3. 病原体のタイピング解析

以下の 4 項目において解析がなされた。詳細は中山による分担研究報告を参照。

#### 1) 分子型別（図 1）

#### 2) 23S rRNA 解析

#### 3) 唾液検体を用いての梅毒トレポネーマ DNA 検出法開発

#### 4) ゲノム解析

分子型別に関しては 156 検体中 82 検体において梅毒トレポネーマ DNA が検出され、その内 58 検体について分子型別が決定された。異性間性的接触による感染事例では 14d/f 型が 80%程度

を占めるが、同性感性的接触による感染事例では 35%程度であり、多様な分子型が検出された。

ゲノム解析に関しては、国内株間及びそれらと海外株との差異、類縁関係を総体的に把握するため、培養を要しない方法での梅毒トレポネーマ DNA 増幅と選択濃縮を行い、次世代イルミナシーケンサーでゲノム配列を取得し、株間比較を行った。分子型別、23S rRNA 解析とも成功したものから、由来患者の性別、性的嗜好をできるだけ均衡化させた集団にすることも目指して最終的に 39 検体を選択した。

*Treponema pallidum* Strain Nichols のゲノム配列を reference とし、ゲノムカバー率 90% 以上で重複リード深度が 10 以上となった検体は 16 例得られた。この 16 例と、先行する海外株集団でのゲノム解析報告で使用された検体で、データにアクセス可能な株のうち同じ基準を満たした 29 株、計 45 株間での連関を解析し、Minimum Spanning Tree で図示した（図 2）。異性間性的接触で感染した男性、及び女性由来株は SS14 グループに属する比較的均一な遺伝的集団であることと考えられた。しかしながら、国外で得られたゲノムデータと一致するものはなかった。

## D. 考察

### 1. 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

我が国における異性間性的接触による梅毒感染リスクに関し評価した初の症例対照研究が実施された。本研究結果における重要事項としては、①社会的背景因子と梅毒感染の相関が示唆されたこと（男女共に最終学歴が高等学校以下のもの、女性でフルタイムの雇用形態でないものが症例に多い）、②男女共に海外の既存の報告のように性行為相手の人数および性行為の頻度の増加は、異性間性的接触による梅毒感染と概ね相関がみられたこと、③女性において、金銭などのやりとりのある性的サービスと梅毒感染の関係が示唆されたこと（性的サービスの主流は店舗型と非店舗型、男性では症例の約 8 割が性的サービスありと回答）、④男女ともに性行為（膣・アナル）で毎回コンドームを使用するもの、男性において梅毒増加を認識しているものが対照に多かったことが挙げられる。啓発活動が有効であることを示唆する。男性においては、CSW（commercial sex worker：性産業従事者）の利用者、若年層を中心とした性的活動性の高い集団へのアプローチが対策が有効であると考えられる。女性においては、CSW を中心とした高リスク（学生を含む）と想定される集団から、逆に性行為相手の人数が少ない

集団の一部までを含む啓発等の対策の検討が望まれる。今後は、コンドームの使用や梅毒増加についての予防・啓発の促進など、対象者毎に適したアプローチで、対策を検討していくことが必要と考える。

本研究結果の制限として、①現在も研究が継続中であること、②当初の研究デザインに沿って医療機関は調整した解析結果であるが、暫定的な単変量のみ記述であること、③男性回答者における性的サービスありの頻度の高さから性的サービスと梅毒感染との関連性の評価が困難であること、④セックス人数・頻度、コンドームの使用頻度について、性行為相手の種類（カジュアルパートナーなど）や場の情報（性的サービスなど）を区別し聴取していないこと、⑤性的サービスについては提供ないし利用を区別していないこと（男性では主に利用、女性では主に提供を意味していると想定）、⑥回答者の多く（男性・女性の症例および対照の80～90%）が東京を含む関東地方の居住者であり、地方の状況とは異なる可能性があること、が挙げられる。

本研究は引き続き症例数を増やすとともに、層別化解析、多変量解析も検討し、より詳細な解析を実施していく必要がある。

## 2. 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

今回の実態調査は、専門医機構の基幹病院に対して実施されており、一般診療所の症例は含まれていない。そのために、厚労省・感染研からの全数報告数とは数字がずれている。しかし、妊婦に特定した梅毒報告数は過去には報告がない点で有用な情報である。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。先天梅毒の発症には、社会的ハイリスク妊婦の問題がある。これは医療行政や医療機関の努力では解決することが難しい問題である。梅毒の流行自体を終息させることが肝要であると考えられる。

## 3. 病原体のタイピング解析

梅毒の臨床症状は多彩であることから、唾液を用いた梅毒トレポネーマDNA検出の臨床的意義は限定的である。しかしながら、感染源ともなりうる梅毒早期頭症 II 期の梅毒性粘膜疹の診断は困難であり、唾液検体を用いた検証が可能となると、新しい診断ツールになりうる。本研究で検討した検体に関して、患者の病態等での選択バイアスの有無は明確ではない。今後それらの情報を同時取得しながらの検体取集を

行う必要があると判断した。

23S rRNA 塩基配列解析からは、近年国内で伝播している梅毒トレポネーマは、アジスロマイシン等マクロライド系薬剤に耐性であることが示唆された。アジスロマイシン不使用の性感染症治療ガイドライン遵守の再アナウンス、及び、上記のコンプライアンスの実態調査が必要と考えられる。

日本のMSM由来株は異性間性的接触に感染症例由来株と比較して多様であることが分子型別結果から示唆された（図1）。また、ゲノム解析からも裏付けられた（中山分担報告）。日本の異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性由来株は、比較的均一な集団を形成し、世界的に伝播の主流と考えられるSS14グループであることが判明した（図2）。しかしながら、単一のクローンによる感染が疑われる症例は限定的であった。MSM由来株にもSS14グループに属するものが存在するが、異性間性的接触に感染症例由来株とは詳細な解析では区別が可能である。これらの結果は現在の国内の梅毒流行に参画している梅毒トレポネーマは単一集団ではなく、複数の集団が同期的にサーキュレートしていることを強く示唆している。

## E. 結論

症例対照研究により、異性間性的接触による梅毒感染の症例・集団の特徴、梅毒感染との関係が示唆される要因、成人の男女の性行動に関する具体的な情報が得られた。今後、本調査の最終結果をふまえ、効果的かつ効率的な梅毒感染拡大の防止・コントロールの対策立案を検討していくことが必要と考える。また、分子型別、ゲノム比較解析がなされ、異性感性的接触による感染事例を詳細な検討が可能な状態となった。また、妊婦梅毒に関する実態調査からは、梅毒の流行自体を終息させることが肝要であると考えられる。ゲノム解析によって、諸外国の感染事例と直接的な関連を示唆するデータは得られなかったが、ゲノム解析を継時的に実施することでより確実な情報を得ることができると考える。現在解析過程にある16症例の追加解析が待たれる。

## F. 健康危険情報 該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. N. Itoh, H. Katano, S. Nakayama, H. Kurai. Gastric syphilis. *Internal Medicine*. 2017. 56:1753.
  2. Koizumi, Y., Watabe, T., Ota, Y., Nakayama, S., Asai, N., Hagihara, M., Yamagishi, Y., Suematsu, H., Tsuzuki, T., Takayasu M., Ohnishi, M., and Mikamo, H. Cerebral Syphilitic Gumma can arise within months of reinfection: a case of histologically proven *Treponema pallidum* Strain Type 14b/f infection with Human Immunodeficiency Virus positivity. (2018) *Sex Transm. Dis.* Accepted.
  3. Takahashi, Takuri; Arima, Yuzo; Yamagishi, Takuya; Nishiki, Shingo; Kanai, Mizue; Ishikane, Masahiro; Matsui, Tamano; Sunagawa, Tomimasa; Ohnishi, Makoto; Oishi, Kazunori. Rapid increase in reports of syphilis associated with men who have sex with women and women who have sex with men, Japan, 2012–2016. *Sex Transm Dis.* 2018 Mar;45(3):139–143.
  4. 川名 敬、感染症フォーカス、妊婦と感染症、*INFECTION FRONT*, 39: 8–10, 2017
2. 学会発表
1. 中山周一、金井瑞江、井戸田一朗、本郷偉元、亀岡 博、澤村正之、濱田 貴、錦 信吾、大西 真。国内における2016年からのマクロライド耐性型 *Treponema pallidum* の急激な増加。日本性感染症学会第30回学術大会2017年12月 札幌。
  2. 金井瑞江、中山周一、李 謙一、志牟田 健、大西 真。近年本邦で流行する梅毒トレポネーマのゲノム解析法の検討。日本性感染症学会第30回学術大会2017年12月 札幌。
  3. 澤村正之、中山周一、錦 信吾、有馬雄三、大西 真。梅毒患者の受診行動と診断経緯に関する検討。日本性感染症学会第30回学術大会2017年12月 札幌。
  4. 錦信吾、有馬雄三、山岸拓也、高橋琢理、山岸拓也、内田千秋、佐々木貴子、澤村正之、濱田貴、杉下由行、大西 真。第30回日本性感染症学会学術大会。「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究：パイロット調査からの結果」。2017年12月。
  5. 川名 敬、産科領域と関連のある性感染症～次世代へ影響する性感染症～、日本性感染症学会関東甲信越支部会、2017.9.2、東京
  6. 川名 敬、産婦人科感染症とその随伴疾患～その予防をめざして～、第17回岡山県西部地区産婦人科研究会、2017.9.21、岡山
  7. 川名 敬、産婦人科に関連する感染症と最新知識、大分感染症研究会、2018.2.22、大分
  8. 大西 真、国内の梅毒の現状、日本細菌学会、2018.3.29、福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

図1. 異性間、同性間性的接触による感染事例検体からの分子型別の多様性

## 国内で伝播する梅毒トレポネーマ分子型別 (2017)

156 specimens: from 5 clinics in Tokyo and Osaka

82: positive for *T. pallidum* DNA

58: *T. pallidum* molecular typing

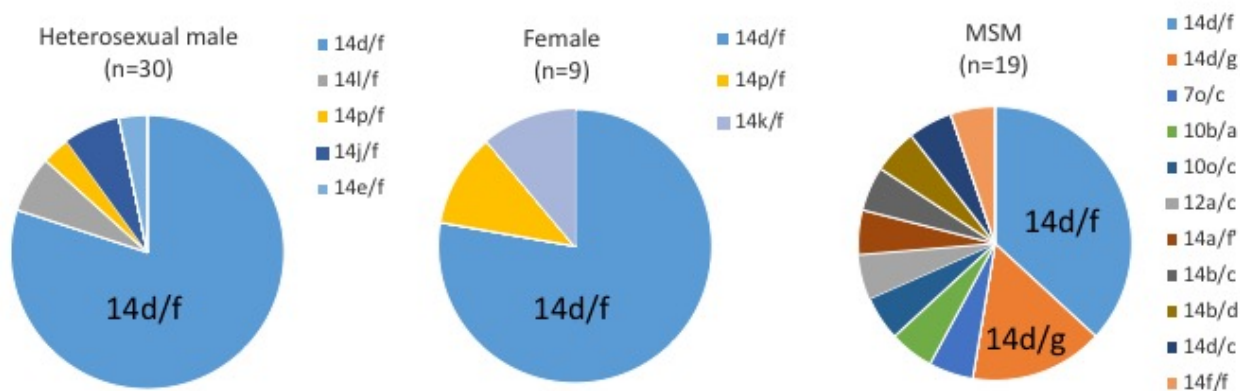


図2. ゲノム情報が得られた国内外(日本16株、海外29株) Minimum Spanning Tree による遺伝的連関図。株間の SNP 数を株間の連結実線に数字で付した。丸の大きさは同一ゲノム型を示す検体数によって異なる。基本的に同一ゲノム型を示すものは、2つの例外を除いて存在しなかった。紫色および黄色で示した大きな丸は4検体が同一ゲノム型を示した。東アジアの検体(紫色、黄色)のうち、黄色が今回の研究で明らかにされた、国内検体から得られたデータとなる。

## Treponema pallidum ゲノム解析

● アメリカ大陸 ● ヨーロッパ ● 東アジア

