

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 28～29 年度 総合研究報告書

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：**記述疫学解析、梅毒サーベイランス評価、東京都と連携し、症例対照研究を実施した。東京都の自治体、4 医療機関と連携し予備調査を実施後、本調査を 2017 年 6 月から開始した。症例対照研究の暫定結果から、梅毒感染例と社会的背景、最近 6 か月以内の性行為相手の人数、性行為の頻度、コンドームの使用頻度、性的サービスとの関係性の有無が関連している事を認めた。疫学分析を踏まえた症例対照研究から、異性間性的接触による梅毒感染におけるリスク要因およびリスク集団をより明確化できたことより、エビデンスに基づいた梅毒感染の予防・コントロール・介入方法の対策立案に繋げる事が可能と考えた。

**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。先天梅毒に至った妊婦へのアプローチは医療現場では難しく、梅毒の流行自体を終息させるしかないと考えられた。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：**唾液検体からの梅毒トレポネーマ DNA 検出系を開発した。梅毒の臨床症状は多彩であることから、本検査法の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。また、分子型別とマクロライド耐性に関連する 23S rRNA 変異の検出を時系列的に行い、2016 年以降国内でも耐性型株が増加していることを明らかにした。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、比較解析を実施した。異性間性的接触による症例と同性間性的接触による症例とは異なる集団である可能性があり、ま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。国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得て実施した。感染症発生動向調査のデータを用いた研究においては、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。症例対照研究に於いては、アンケートが提出された後は連結不可能匿名化された情報となり、その情報のみを用いる研究であった。本研究（は、国立感染症研究所の倫理委員会の承認を平成 29 年に得た。研究で収集したデータは、研究終了後 5 年間保管し、その後、廃棄する。

また、妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析では、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、個人情報は扱っていない。

## 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

#### 1) 感染症発生動向調査の記述と情報発信

四半期毎に梅毒届出症例の情報還元を 2017 年 5 月から開始した（「日本の梅毒症例の動向について」

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1626-di>

[sease-based/ha/syphilis/idsc/idwr-sokuhou/7816-syphilis-data.html](https://www.niid.go.jp/niid/ha/syphilis/idsc/idwr-sokuhou/7816-syphilis-data.html) )。時・人・場所

のデータの記述と共に、地域流行・変動に注目し、情報発信を強化した。性感染症の国際学会で、我が国における梅毒の発生動向の発表を行い（「Rapid Increase in New Syphilis Cases in Japan」）、その後、詳細な解析と考察を含む論文（「Rapid increase in reports of syphilis associated with men who have sex with women and women who have sex with men, Japan, 2012-2016」）として、国内外に広く情報提供した。

東京都に特化した動向に於いては、若年女性の急増、報告数の増加と伴った地域拡散、そして届出が診療所からが多い点等について注目し、広く情報還元した（「東京都における梅毒届出状況」病原微生物検出情報 (IASR)）。また、本解析から得られた結果は、都民向けに、感染症情報センターのホームページ、医療従事者向けに、四半期毎に発行しているエイズニューズレターや HIV/エイズ研修会を通して、広く情報発信した。

#### 2) サーベイランス評価

サーベイランス従事者における現行のシステムの受容性及びデータの完全性は高かった。データエラーについては、カルジオリピンを抗原とする検査の自動化法に係る誤分類が 23%存在しており、改善すべき課題であった。発生届については、症状、診断方法、感染経路の様式・記載内容について多くの指摘を得た。公衆衛生対策への活用の観点から、①女性における妊娠の有無、②居住地、③国籍、④性産業従事歴および利用歴、⑤梅毒の既往の有無、⑥HIV 感染症合併の有無、⑦受診動機の 7 つが追加項目として検討された。結果として、システムの受容性は高く、システム変更のための素地は整っているものの、改善すべき課題が複数存在していることが確認された。

#### 3) 東京都に於ける症例対照研究

東京都と協力し、都内の 4 医療施設から研究への協力の同意を得て、倫理審査承認後、2017 年 4 月から 6 月にかけて、アンケートの内容を含む研究方法の確立など研究実施の妥当性を評価する目的で、パイロット調査を実施した。パイロット調査の結果より、研究の妥当性、データの分散を認め、調査実施が可能と判断した。一方、記入欄の形式や設問文の表現や選択肢の問題を認め、改訂した。2017 年 6 月より本調査を開始した。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。現時点で得られた主な知見について、有馬による平成 29 年度分担報告書を参照。

## 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

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

- 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

## 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。

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を検討する上で考慮される。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、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（女性に於いては、受診動機として「性的関係のあった相手が梅毒と診断された」と回答したものの割合が症例に多かった）。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。

### 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顕症 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収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

全国的な梅毒の流行が継続していることから、梅毒への対応は、急務である。感染症発生动向調査のまとめ報告や症例対照研究より得られた知見を、国や地方自治体での具体的な対策に生かすことが必要と考える。本研究による強化情報収集によって、エビデンスに基づいた梅毒感染の予防・コントロール・介入方法の対策立案が可能になった。また、現状に即し、より効率的かつ有用なシステムを目指し、発生届の改訂を検討する必要があると考える。

一般女性からの抽出群とも言える妊婦において、2014 年以降梅毒感染者が増加していることが

明白となった。性産業従事者のみならず、非従事者にも蔓延している。さらに、妊婦健診スクリーニングを受けない未受診・不定期受診妊婦が、先天梅毒の発生に深く関与していることから、これらの社会的ハイリスク妊婦への梅毒・先天梅毒の啓発も急務である。次世代へ影響する感染症として、国政として梅毒の流行終息に取り組む必要があると考えられた。

唾液検体を用いた検査ツールおよび分子型別解析限定的ながら利用可能であることが示された。全ゲノム解析は詳細な症例間の関連性を検索するために有用であることが示された。異性間性的接触による症例と同性間性的接触による症例とは異なる集団である可能性があり、ま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。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、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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

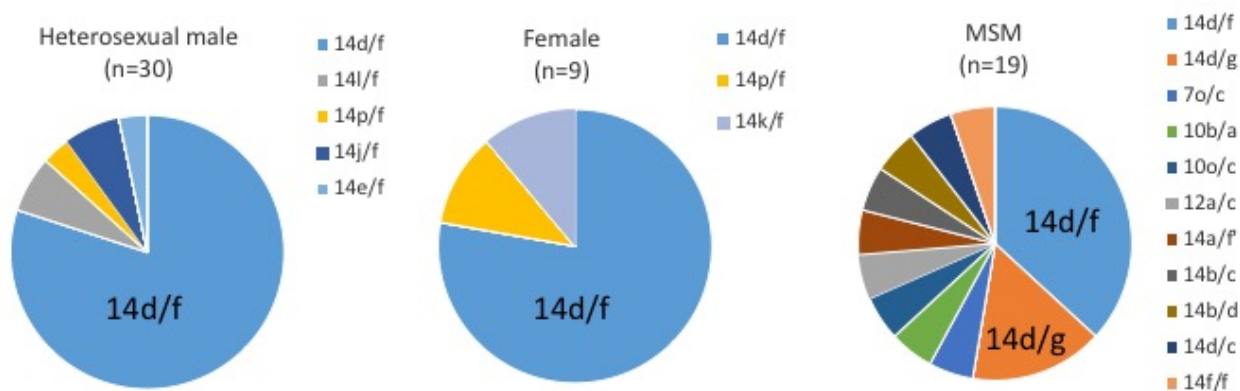


図2. ゲノム情報が得られた国内外(日本16株、海外29株) Minimum Spanning Tree による遺伝的連関図。株間の SNP 数を株間の連結実線に数字で付した。丸の大きさは同一ゲノム型を示す検体数によって異なる。基本的に同一ゲノム型を示すものは、2つの例外を除いて存在しなかった。紫色および黄色で示した大きな丸は4検体が同一ゲノム型を示した。東アジアの検体(紫色、黄色)のうち、黄色が今回の研究で明らかにされた、国内検体から得られたデータとなる。

## Treponema pallidum ゲノム解析

● アメリカ大陸 ● ヨーロッパ ● 東アジア

