

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 分担（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

分担課題 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

研究分担者 川名 敬 （日本大学医学部産婦人科・教授）

研究要旨

梅毒スクリーニング検査は、妊婦健診で必須項目として従前より実施されてきた。したがって妊婦の梅毒流行の実態を観察することは、性産業従事者等とは異なる一般的な女性への蔓延状況を知る貴重な情報と考えられる。本研究では、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。

A. 研究目的

近年の梅毒感染の報告数増加は、女性においては、生殖可能年齢、特に10-20歳代において目立っている。一般には、女性の場合はコマールセックスワーカー（CSW）が感染対象となりやすいため、全数報告にはCSWの感染状況が色濃く反映されると推測される。患者背景を吸い上げるシステムがない全数報告では、非CSW女性における実態を把握することは難しい。一方、梅毒は、妊娠中のどこ時期にも胎内感染が起こりうる病原体である。先天梅毒は全数報告の対象となっているため、実数は把握されているが、近年、明らかに増加している。しかし、その患者背景（妊婦の背景）については把握できないために原因を検索することが難しい。

本邦では、B型肝炎ウイルスと並んで妊娠4か月に公費で梅毒に対する妊婦抗体スクリーニング検査が行われる。本邦の産科ガイドラインにおいても推奨レベルAとして臨床的に義務付けられている。

一般に、本邦でSTS、TPHAが陽性になる確率は0.1～0.2%と低い。妊婦は非CSWを主体とする集団と考えられるため、非CSW女性への梅毒感染の蔓延状況を推測できると考えられる。梅毒感染が母体に起こった場合、妊娠中

に胎内感染することがある。母体の不顕性感染があるので妊娠初期の血清抗体検査は重要である。梅毒合併妊婦の周産期管理としては、STSかつTPHA陽性であれば、母体に合成ペニシリン（アンピシリン、アモキシシリン）を4～6週投与する。STS抗体価の下降（変動しなくなるまで投与）で治療効果を確認する。梅毒トレポネーマは胎盤を介して児に感染するため、妊娠18週までに治療するのが理想的である。

経胎盤感染により母子感染を起こした場合、流産、死産、先天梅毒を起こす。流産が約30%を占める。先天梅毒には、生後早期から先天異常が多発する乳児期発症と、数か月～数年経てから眼障害や難聴を発症する幼児・学童期発症（晩期先天梅毒）がある。

出生時、臍帯血のTPHA-IgM抗体が陽性の場合には胎内感染が確実であり、新生児に対して合成ペニシリンを1～2週間投与する。母体未治療例では、新生児に異常がなくても抗菌剤投与を行うという管理を行っている。新生児に対する治療の開始が早いほど予後も良好である。

このような背景から、本研究では、産科医を対象とした全国アンケート調査を実施した。これによって、非CSW女性の蔓延状況を推測し、また妊婦健診によるスクリーニングの有用性を検討することを目的とした。さらに、先天梅

毒の発生状況とその妊婦背景について調べることを目的とした。

## B. 研究方法

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。

梅毒についての調査では、妊婦、非妊婦について2011～2015年の発生数のトレンドを調べた。また、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。

### （倫理面への配慮）

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

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

257施設の中では、梅毒合併妊婦数は、2011年28例、2012年25例、2013年31例、2014年29例、2015年53例であり、2015年の倍増していた。2015年については分娩数から算定すると妊婦の0.04%が梅毒を合併していること

になり、対象施設が医育機関に限定されていることが影響している可能性が示唆された。

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。

同じ対象施設の中で、2015年に倍増したことは特記すべきことであり、この数年の全数報告数増加を反映していると考えられた。

### （2）梅毒合併妊婦の背景

年齢分布では、10代11%、20代48%、30代39%、40代2%と一般的な妊婦の年齢分布と比して若年であり、10-20代が60%を占めていた。非妊娠女性の梅毒罹患年齢を反映していると考えられた。

梅毒合併妊婦の13%が未受診妊婦、12%が不定期受診妊婦であることは特質した結果である。未受診、不定期妊婦は、近年、本邦の周産期管理において大きな問題となっている社会的ハイリスク妊婦である。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。未受診もしくは不定期受診であることから、妊娠4か月での梅毒スクリーニングは受けておらず、梅毒感染の診断・治療が遅れることは明らかである。スクリーニング未実施15%はそれを反映している。

### （3）梅毒合併妊婦の治療

診断が妊娠中期～産後となった妊婦が約25%を占めていることから、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。

妊婦健診の梅毒スクリーニングでは、社会的ハイリスク妊婦には対応できないことが窺える。

### （4）先天梅毒とその予後

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20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例であった、そのうち14%の児が先天梅毒と診断された。2014年、2015年に急激に先天梅毒児が増加していた。先天梅毒を発症した児の母親の75%は、妊婦健診の未受診もしくは不定期受診妊婦であったことから、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、20例中、3例が死亡、3

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

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。

#### E. 結論

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、先天梅毒の発症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。

#### F. 健康危険情報

特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) ○Iwata S, Okada K, Kawana K, on behalf of the Expert Council on Promotion of Vaccination, Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine, *Vaccine*, 35(18):2291-2292, 2017
- 2) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLOS One*, 2017
- 3) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A,

Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017

- 4) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Targeting glutamine metabolism and focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma *in vitro*. *Int J Oncol*, 2017
- 5) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Taguchi A, Fujikawa T, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Arimoto T, Wada-Hiraike Osamu, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties, *Oncol Reports*, 2017
- 6) 川名 敬、国内で話題の感染症—診断と治療、ヒトパピローマウイルス、小児内科、49: 1671-1676, 2017
- 7) 川名 敬、感染症フォーカス、妊婦と感染症、INFECTION FRONT, 39: 8-10, 2017
- 8) 川名 敬、胎盤感染が問題となるウイルス、臨床とウイルス、45: 197-202, 2017

##### 2. 学会発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 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

- H. 知的財産権の出願・登録状況
- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他    | 無し |