

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

「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」

(H27-新興行政-一般-001)

平成 27～29 年度
総合研究報告書

研究代表者

荒川 創一

平成 30(2018)年 3 月

研究班班員名簿

研究代表者

荒川 創一 神戸大学大学院医学研究科 客員教授

研究分担者

砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター 第二室長
 中瀬 克己 岡山大学医療教育統合開発センターGIM センター部門 教授
 釜菴 敏 日本医師会 常任理事
 濱砂 良一 産業医科大学医学部泌尿器科 非常勤医師
 余田 敬子 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科 准教授
 三嶋 廣繁 愛知医科大学感染症科 教授
 川名 敬 日本大学医学部産婦人科学分野 教授
 白井 千香 枚方市保健所 保健所長／大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
 伊藤 晴夫 千葉大学 名誉教授
 石地 尚興 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座 教授
 高橋 聡 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座 教授
 小森 貴 日本医師会 常任理事（平成 27 年度現在）
 田中 一志 神戸大学大学院医学研究科外科系講座 腎泌尿器科学分野 特命教授（平成 27 年度現在）

研究協力者

有馬 雄三 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官
 山岸 拓也 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官
 高橋 琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター 研究員
 金井 瑞恵 国立感染症研究所細菌第一部 協力研究員
 錦 信吾 国立感染症研究所感染症疫学センター 実地疫学専門家養成コース
 加納 和彦 国立感染症研究所感染症疫学センター 研究員
 大西 真 国立感染症研究所細菌第一部 部長
 谷畑 健生 神戸市保健福祉局健康部予防衛生課 医務担当課長
 五十嵐辰男 聖隷佐倉市民病院 泌尿器科部長
 出口 隆 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 教授
 安田 満 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科 講師
 金山 博臣 徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野 教授
 高野つる代 横浜市旭区福祉保健センター センター長
 細井 舞子 大阪市健康局 係員
 川畑 拓也 大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課 主幹研究員
 中谷 友樹 立命館大学文学部地理学教室 教授
 尾本由美子 豊島区池袋保健所健康推進課 課長
 檜原 摩紀 株式会社エスアールエル八王子ラボ感染免疫部感染症特殊検査課
 金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長
 山岸 由佳 愛知医科大学感染症科 教授（特任）
 萩原 真生 愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座 准教授
 和泉 孝治 いずみレディスクリニック 院長

岩室 紳也 ヘルスプロモーション推進センター〔オフィスいわむろ〕 代表
種部 恭子 女性クリニック We! TOYAMA 院長／産婦人科
野々山未希子 自治医科大学看護学部 教授
渡會 睦子 東京医療保健大学医療保健学部看護学科 准教授
秋元 義弘 岩手県立二戸病院 産婦人科長
武島 仁 龍ヶ崎済生会病院 副院長／泌尿器科科長
渡部 享宏 NPO 法人子宮頸がんを考える市民の会 事務局長
重村 克巳 神戸大学医学部附属病院泌尿器科・神戸大学大学院保健学研究科 准教授

目 次

I. 総合研究報告書

- 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1
荒川 創一

II. 分担研究報告書

1. 感染症発生動向調査からみた国内の性感染症の動向・先天梅毒の調査20
砂川 富正・他
2. 性感染症に関するサーベイランスの改善・強化・確立に関する研究30
中瀬 克己・他
3. 性感染症予防啓発ツールの開発・検査体制と医療ネットワーク構築に関する研究35
白井 千香・他.
4. 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37
ーセンチネルサーベイランスの施行について 平成 27 年から平成 29 年の 3 年間の調査研究ー
谷畑 健生・他
5. 子宮がん撲滅作戦・梅毒病態の研究に関する研究48
三嶋 廣繁・他
6. 性感染症、特に HPV と子宮頸がんについての啓発に関する研究54
川名 敬
7. 淋菌・クラミジアの咽頭感染および口腔・咽頭梅毒に関する研究60
余田 敬子
8. マイコプラズマ・ジェニタリウムの薬剤耐性遺伝子解析76
濱砂 良一
9. 梅毒の診断治療に関する全般的研究 梅毒の治療に関するアンケート調査79
石地 尚興
10. 性感染症全般の診断・治療の適正化に関する研究81
高橋 聡

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表83

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

性感染症発生動向調査における今後は、更なる梅毒の流行を防止し、中長期的な視点に立った将来に起こりえる梅毒・性感染症の流行も考慮し、より積極的な調査・啓発・行政的な介入の検討が重要になってくると考える。また、より積極的な調査・啓発・行政的な介入の検討が重要になってくると考える。大都市部から梅毒が増加しつつあるが、集団発生やリスクの高い集団等への対策が効果的に実施できないことによって地理的拡散と共に、集団間の健康格差が広がり先天梅毒等重大な健康障害を招くことが懸念され、人材の強化、自治体間の情報共有やその仕組みの充実が望まれる。センチネルサーベイランスにより、性感染症の罹患が多いことが明らかになった若者向けに性感染症予防啓発ツールとしてスライド集を作り、若者を支える大人向けにQ&A集を作成した。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。本研究により国立感染症研究所とデータを相互に補完しつつ、より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにすることが可能であり、そのことは必要である。

HPV スクリーニングの意義は高いものと推察された。HPV ワクチンの有効性を判断するためには子宮頸部病変のみならず尖圭コンジローマ病変についても評価していかなければならないことが明らかになった。分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。梅毒が増加傾向にあるためスクリーニング検査を実施している施設等ではその結果を確実に評価する診療体制の構築が重要であると考えられる。尖圭コンジローマの実態把握において、不顕性感染者の存在は無視できないと考えられた。不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症するケースが多いと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4 価 HPV ワクチンの普及が急がれる。妊娠梅毒の根本解決には社会として梅毒流行を終息させることが急務である。HPV ワクチンの普及には、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啓発の発信が必要である。

口腔・咽頭に関連する性感染症のうち、性器も咽頭も特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症に関しては、受診の機会に性器の感染も咽頭の感染も逃さず診断するために性器と咽頭の同日検査が保険で認められること、淋菌・クラミジアについて現行の感染症発生動向調査（STD 定点）の調査票の項目の「淋菌感染症」を「性器淋菌感染症」に改め（既にクラミジアは「性器クラミジア感染症」となっている）、「咽頭淋菌感染症」と「咽頭クラミジア感染症」を別項目として加えることが求められる。後天梅毒の第 2 期には、皮膚や性器の症状や病変に欠き、咽頭痛や発熱といった咽頭炎症状で発症する咽頭梅毒がある。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一方、安易に抗菌薬を投与するとたとえペニシリン系抗菌薬でなくとも症状や病変が消退して無症候梅毒となり、梅毒の診断を逸する可能性がある。咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるべく、そのような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、咽頭梅毒は感染力の高い第 2 期病変であることを考慮すれば、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなりうる。

A. 研究目的

- ① 性感染症の現状把握とその対策の評価や立案に役立つ情報提供の為に、感染症発生動向調査における性感染症定点把握 4 疾患と梅毒の届出状況を解析し記述した。また、若い女性の梅毒報告数が増加していることに鑑み、先天梅毒の発生例に関して、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を 2018 年 3 月まで実施した。
- ② 1. 性感染症への自治体の対応状況調査、
2. 耳鼻咽喉科における性感染症診断状況に関する徳島県での調査
- ③ 性感染症予防について、学校教育での性教育での取り扱いの再構築。
- 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した。
- ⑤ 1. 健常女性における HPV 検出状況および HPV 検出にあたって子宮頸管スワブ検体と比較して侵襲性が低い尿検体は使用可能かについて検討した。
2. HPV ワクチンの有効性についてプライベートクリニックを受診された症例において評価した。
3. 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入頻度を分子生物学的的手法により明らかにした。
4. 梅毒血清学的検査結果を後方視的に実態調査した。
- ⑥ HPV ワクチンの普及・啓発をめざして本邦で行うべき活動を浮き彫りにすることを目的とした。梅毒感染妊婦の実態を産科婦人科学会機関施設で検討した。高校 3 年女子の健康教育を通じた HPV ワクチンへの感想をアンケート調査した。
- ⑦ 淋菌・クラミジアの咽頭感染と口腔・咽頭梅毒の臨床像について、これまでに行ってきた臨床研究の結果を詳細に検討し、診断のポイント、診療におけるピットフォール、今後求められる対策について検討する。
- ⑧ *Mycoplasma genitalium* を検出するための検査法の検討と *M. genitalium* の薬剤耐性遺

伝子の解析と我が国における耐性状況の検討

- ⑨ 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における迅速核酸増幅法の有用性検討。淋菌感染症に対する新規治療法の開発の可能性を探る。

B. 研究方法

- ① 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。年齢群は 5 歳間隔とし、10 歳未満や高齢者など、症例数が少ない年齢群は統合した。同意が得られた先天梅毒児の母親には対面式インタビューも行い、結果を記述した。インタビューでは、先天梅毒の予防、検査、治療の継続等についての詳細な所見について聴取した。
- ② 1. 電子メールあるいは郵送により質問紙を送付回収し、分析した。
2. 対象疾患：口腔咽頭梅毒、口腔咽頭淋菌感染症、口腔咽頭クラミジア感染症。
- ③ 性感染症予防学習スライドを作成し、作成した学習スライドの普及や活用を試みる。教職員（保健体育・養護教諭など）用指導ツールを作り、性感染症予防啓発の効果的なアプローチ方法を探る。
- 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（2019 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に診療・診断した医師に記入をお願いした。調査期間は 10 月 1 日から 31 日とし，協力大学産婦人科又は泌尿器科が督促を 2 回行った。本研究は各県医師会の協力があつた。
- ⑤ 1. HPV 高リスク型 19 種類、HPV 低リスク型 9 種類の計 28 種類の型を検出できるキットを用い、既承認タイピングキットでは検出

できない型も含めて日本人女性子宮頸部における HPV 検出状況を検討した。スワブ検体の他に尿検体を用いた検査を行い、2 種類の検体を用いた場合の結果の相同性を調査した。

2. 13~14 歳の女性を対象に、3 回 HPV ワクチン接種完了後、前方視的に調査し、尖圭コンジローマ視診、子宮頸部細胞診検査を実施した。同時期のワクチン未接種例の 13~14 歳の女性を対照群とした。

3. 梅毒 1 期および 2 期患者における *T. pallidum* の髄液中侵入の状況について PC 法を用いて検討した。

4. 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 HPV タイピングを実施した子宮頸部擦過細胞 464 検体について、尖圭コンジローマの有無を分けて、HPV タイプの分布を検討した。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。都内 A 高校の高校 3 年生の授業において女性の健康教育の授業を行い、無記名アンケートを回収し、解析した。
- ⑦ 咽頭スワブとうがい液を検体とし、淋菌は淋菌培養、SDA 法、TMA 法の 3 検査を、咽頭のクラミジア検査は核酸増幅法の PCR 法、SDA 法、TMA 法の 3 検査を実施し、いずれかの検査が 2 つ以上陽性だった人を陽性者と判定した。口腔・咽頭頸症梅毒の臨床的特徴や診療に当たる際の注意点について検討した。
- ⑧ 「リボテスト マイコプラズマ」（旭化成ファーマ）を用いて、*M. genitalium* 株の懸濁液との反応を検討し、その感度を検討した。*M. genitalium* 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。保存している臨床検体から検出した *M. genitalium* 遺伝子を用いて、マクロライド耐性関連遺伝子変異とニューキノロン耐性関連遺伝子変異を検討し、その変異の割合を検討した。
- ⑨ 日本性感染症学会員に対しアンケート調査

を行い、現在行われている梅毒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。抗菌薬の淋菌感受性測定は寒天平板希釈法によった。

（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 5 類定点把握疾患の 2015 年~2017 年の動向については、2010 年からの動向と概ね同様であった。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、男女ともに報告数は横ばいであった。また、過去と同様に、性器クラミジア感染症は、春~秋にかけて報告数が多い傾向が見られた。性器ヘルペスは男女とも値の揺れがあるものの近年微増傾向であった。尖圭コンジローマは、男性では概ね横ばいだが、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。梅毒の総報告数は、2000 年以降減少していたが、2004 年に増加に転じ、2009~2010 年の減少を挟んで再び増加した。2015 年は 2690 例、2016 年は 4575 例、そして 2017 年は 5820 例であった。
- ② 1. 殆どの地方感染症情報センターが定期情報の発信は行っているが臨時情報の発信には差があり、若年女性層等ターゲットに合わせた情報発信や関係機関との連携に課題があると思われた。
2. 耳鼻咽喉科では診断が普及していない可能性が示唆された。
- ③ 中高生向け啓発スライドの作成（H27 年度）及び普及（H28、H29 年度）「性感染症ってなあに」解説テキスト付スライド 47 枚を PDF 化して、一般公開（日本性感染症学会ホームページに掲載、また健やか親子 21 や全国公衆衛生学関連学協会連絡協議会のホームページに当スライドのリンク）し、普及に努め、反響を得た。教職員（大人）向けの性感染症予防啓発資料を作成（H29 年度）し、参考になる Q & A 集を作った。この資料も紙ベースでの配布より、PC やスマートフォンでの閲覧ができれば、手軽で便利であり、再現性もあることから日本性感染症学会ホームページなどに掲載予定である。

- ④ わが国の青年層男の性行動が縮小傾向にある。このため性感染症に罹患する機会が減少している。女の性行動は縮小傾向にはないため性感染症に罹患する機会には十分にある。
- ⑤ 1. 健常女性 118 名 (49%) に何らかの HPV を検出した。HPV 未検出例は 120 名 (50%)、測定エラーが 2 名 (1%) であった。スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ジェノタイプの相同性を確認したところ、全体の感度は 68.42%、特異度は 99.87% であった。
2. 細胞診が実施された症例の異型の検出状況は、対照群 25.0% (2/8) で CIN1:1 例、CIN3:1 例であったが、ワクチン群はいずれも細胞診に異常は認めなかった。
3. PCR を用いた検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認めた。
4. 経年的に RPR、TPLA 共に陽性率は漸増していた。
- ⑥ HPV 陽性者は、尖圭コンジローマ CA-群では 72.3% に対して、CA+群は 96.2% であり、CA+群では HPV 感染者が多かった。複数の HPV タイプが検出される HPV の重複感染率は、CA+群では約 50%、CA-群では 26.5% であり、CA+群では倍の重複感染率であった。少なくとも約 15% の女性が、コンジローマを発症していないにも関わらず HPV6/11 の不顕性感染となっていることが判明した。
- 梅毒合併妊婦は、2011~2015 年の 5 年間で 166 名抽出された。166 名のうち、妊婦健診を未受診もしくは不定期受診であった妊婦が 25% を占めていた。166 名のうち、20 名の先天梅毒が発生していた。梅毒合併妊婦も、その後発生した先天梅毒も、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を浮き彫りとなった。先天梅毒 20 例のうち、6 例は死亡か後遺症が残っている。未受診、不定期受診妊婦といういわゆる社会的ハイリスク妊婦と梅毒合併妊婦がオーバーラップしていることがわかり、妊婦スクリーニング検査を摺り抜けた結果の先天梅毒発症であることが判明した。HPV ワクチンについて、平易な表現で高校生に授業を行った結果、高校 3 年生の 90% が HPV ワクチンを接種するべきと考えていた。10% はそれでも安全性に不安があるから接種したくない、と考えている。
- ⑦ 性感染症クリニックでも耳鼻咽喉科施設でも、陽性者の割合は淋菌の方がクラミジアを

上回っており、そのうち性感染症クリニックでの男性では淋菌の咽頭陽性者がクラミジアの咽頭陽性より統計的に有意に多かった。男性の淋菌、女性の淋菌およびクラミジア検査では咽頭の陽性者の割合は性器の陽性者の割合に比べて少ないものの有意差はなく、さらに女性の淋菌においてはやはり有意差はないものの咽頭の陽性者の割合が性器の陽性者の割合を上回っていた。

また、淋菌もクラミジアも男女ともに性器が陰性で咽頭のみ陽性者が存在した。梅毒初診時の口腔咽頭所見としては、第 2 期病変である粘膜斑が口狭部粘膜、特に軟口蓋の後縁に沿って孤状に拡大して融合して蝶が羽を広げたような形を呈した butterfly appearance が最も多く 14 例 (50%)、次いで咽頭・舌の粘膜斑 10 例 (35%)、第 1 期病変の初期硬結・硬性下疳 2 例 (7%)、口角のびらん・白斑 1 例 (4%)、咽頭の発赤 1 例 (4%) の順に多かった。

- ⑧ *M. genitalium* の懸濁液を「リボテスト」で反応させると、17 株中 16 株で陽性となったが、感度は $2.0 \times 10^5 \pm 1.1 \times 10^5$ コピーと判断した。分離培養した *M. genitalium* 23 株のうち 4 株に 23S rRNA の遺伝子変異があり、一部は多剤耐性であった。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。88.7% がペニシリン筋注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 $0.12 \mu\text{g/mL}$ と淋菌に非適応薬の中で最も良好であった。

D. 考察

- ① 近年性感染症の郵送検査が普及してきており、その様な社会背景によって、検査・受診行動も影響を受けることが考えられる。よって、感染症発生動向調査の年次推移等の解釈については、注意が必要であり、検査数・陽性率の推移、妊婦健診の結果等、

その他の調査や情報とあわせて解釈するのが重要であると考えられる。先天梅毒の発生を予防するためには、1) 個人（母親とパートナー）、2) 医療従事者、および3) システムの各レベルにおける課題に対する多方面からの公衆衛生的アプローチが必要であると考えられた。

- ② 自治体の施策担当者の担当年限は短く経験や知見の蓄積が十分でないとおもわれる。梅毒の増加を踏まえると、多発していない自治体向けの基本的な調査介入手順等の提供が必要である。また、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 3年間の研究期間の成果物として、予防啓発ツールを作成したことにとどまらず、継続して、活用方法や普及効果などを実効的に検討するために、この研究班のそれぞれの分担研究間においても関連事業における情報共有を深めることができた。
- ④ わが国の青年層男の性行動は縮小しているが、青年層女の性行動は縮小していない。感染症に罹患する機会は減少していると考えられる。淋菌感染症は本研究では青年層男の罹患者が明らかに減少していることから、このことは説明できる。また女性の性行動は縮小しておらず、性感染症も減少傾向とは言えないことから、性感染症は限られた男集団と一般女性集団で広がっているのではないだろうか。
- ⑤ 1. 日本人健常女性においても高リスク型のHPV感染（保ウイルス）率は高く、子宮がん検診では細胞診にHPVスクリーニング検査を併用することは臨床的意義が高いと考えられる。尿検体は侵襲性が低い検査であるが、尿検体を用いた場合、遺伝子検査であっても感度が十分とは言えず、スクリーニング法として使用するには注意する必要がある。
2. 日本人女性を対象としたHPVワクチンは2価、4価とも4年後の時点で子宮頸部の細胞診異常は認めなかった。また、4価HPVワクチンでは尖圭コンジローマの予防効果が確認されたが、さらなる長期的観察および国家的な評価が必要である。
3. 梅毒感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要性が示唆された。

4. 梅毒抗体検査である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 本研究のCA-群の73%というHPV陽性率は特殊な集団と考えるべきである。そのCA-群において、HPV6/11の不顕性感染が51例（約15%）にみられたことは特記すべきことである。約14.5万人の妊婦のうち約300例のコンジローマが発生していることがわかった。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。日本だけが世界で唯一、HPVワクチン接種を事実上中止している状態である。HPVワクチン普及のためには情報を一般市民がわかりやすく目の留まる然るべき場所に掲示することが望まれる。高校生でも、HPVワクチンの必要性や重要性を理解し、接種するべきと考えている。一般市民への情報提供の手段が重要である。
- ⑦ 性器も咽頭の特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症に対して、受診の機会を逃さず適切に診断するために、性器と咽頭の同日検査が保険で認められることが求められる。性的活動期を過ぎて扁桃炎を反復するようになった症例においては、淋菌・クラミジアの咽頭感染も除外診断に含めて対応すべきことを、耳鼻咽喉科の臨床現場に広く認知させることが必要と考えられた。淋菌・クラミジアについて現行の感染症発生动向調査（STD 定点）の調査票の項目の「淋菌感染症」を「性器淋菌感染症」に改め（既にクラミジアは「性器クラミジア感染症」となっている）、「咽頭淋菌感染症」と「咽頭クラミジア感染症」を別項目として加えるべきである。この改訂は、淋菌・クラミジアの咽頭感染に関する臨床医への啓発と、その実態を把握することにきわめて有用と考える。ここ数年の梅毒患者の増加に対して、性器や皮膚に病変がなく口腔・咽頭梅毒で発症する患者が増加することが予想される。「梅毒＝生殖器病変」という概念を取り払い、口腔咽頭病変のみの梅毒症例が存在することを臨床医に広く啓発することが早急に必要と考える。さらに、現行の梅毒発症届けの「4. 症状の欄」の「初期硬結 ・ 硬性下疳」を「初期硬結 ・ 硬性下疳（部位：性器・口

腔・咽頭・その他（ ）」と部位の記入欄を設け、さらに「4. 症状の欄」の項目に「口腔・咽頭粘膜斑」を加え、これまで行われてこなかった口腔・咽頭梅毒症例の実態数の把握も必要と考える。

- ⑧ 「リボテスト マイコプラズマ」は *M. genitalium* に対しては、低菌量ではほとんどの検体で陰性を示す可能性が高く、臨床使用はできないと考えられた。*M. genitalium* のマクロライド耐性、MFLX 耐性株の割合は、2010 年以降、著明に増加しており、多剤耐性化が認められた。
- 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、患者のアドヒアランスが悪い場合に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 今後は、更なる梅毒の流行を防止し、中長期的な視点に立った将来に起こりえる梅毒・性感染症の流行も考慮し、より積極的な調査・啓発・行政的な介入の検討が重要になってくると考える。また、より積極的な調査・啓発・行政的な介入の検討が重要になってくると考える。
- ② 大都市部から梅毒が増加しつつあるが、集団発生やリスクの高い集団等への対策が効果的に実施できないことによって地理的拡散と併に、集団間の健康格差が広がり先天梅毒等重大な健康障害を招くことが懸念され、人材の強化、自治体間の情報共有やその仕組みの充実が望まれる。
- ③ 若者向けに性感染症予防啓発ツールとしてスライド集を作り、若者を支える大人向けに Q&A 集を作成した。
- ④ 本研究により、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。本研究は国（国立感染症研究所）とデータを相互に補完しつつ、より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにすることが可能であり、必要である。
- ⑤ HPV スクリーニングの意義は高いものと推察された。HPV ワクチンの有効性を判断するためには子宮頸部病変のみならず尖圭コンジローマ病変についても評価していかなければならないことが明らかになった。分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。梅毒が増加傾向にあるためスクリーニング検査を実施している施設等ではその結果を確実に評価する診療体制の構築が重要であると考えられる。
- ⑥ 尖圭コンジローマの実態把握において、不顕性感染者の存在は無視できないと考えられた。不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症するケースが多いと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4 価 HPV ワクチンの普及が急がれる。妊娠梅毒の根本解決には社会として梅毒流行を終息させることが急務である。HPV ワクチンの普及には、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啓発の発信が必要である。
- ⑦ 口腔・咽頭に関連する性感染症のうち、性器も咽頭も特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症に関しては、受診の機会に性器の感染も咽頭の感染も逃さずに診断するために性器と咽頭の同日検査が保険で認められること、淋菌・クラミジアについて現行の感染症発生动向調査（STD 定点）の調査票の項目の「淋菌感染症」を「性器淋菌感染症」に改め（既にクラミジアは「性器クラミジア感染症」となっている）、「咽頭淋菌感染症」と「咽頭クラミジア感染症」を別項目として加えることが求められる。後天梅毒の第 2 期には、皮膚や性器の症状や病変に欠き、咽頭痛や発熱といった咽頭炎症状で発症する咽頭梅毒がある。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一方、安易に抗菌薬を投与するとたとえペニシリン系抗菌薬でなくとも症状や病変が消退して無症候梅毒となり、梅毒の診断を逸する可能性がある。咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるべく、そのような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、咽頭

梅毒は感染力の高い第2期病変であることを考慮すれば、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなりうる。

- 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製剤の導入が望まれる。
- ⑩ 迅速核酸増幅法、改良された診断法として寄与すると考えられた。淋菌に対する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. 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
- (7) 荒川創一：健康 ZOOM UP 性感染症① 神戸市医師会だより 健康と笑顔 第32号 4-5 2017.
- (8) 荒川創一、藤田次郎 (編)、竹末芳生 (編)、館田一博 (編)：性器ヘルペス 感染症 最新の治療 2016-2018. 南江堂：254-255, 2016.
- (9) 荒川創一、安元慎一郎 (編)、今福信一 (編)：性感染症 (STI) の現状 (疫学) STI 性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：19-30, 2016.
- (10) 荒川創一、安元慎一郎 (編)、今福信一 (編)：クラミジア感染症の診断と治療 STI 性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：78-80, 2016.
- (11) 荒川創一、尾上泰彦、安元慎一郎 (編)、今福信一 (編)：男性クラミジア感染症 STI 性感染症アトラス改訂第2版. 秀潤社：81, 2016.
- (12) 荒川創一：我が国における性感染症の実態. 臨床と微生物 43 (2) 99-104 2016.
- (13) 荒川創一：日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン. 化学療法の領域 32 (S-1) 832-843 2016.
- (14) Shigemura K, Osawa K, Miura M, Tanaka K, Arakawa S, Shirakawa T, Fujisawa M: Azithromycin resistance and its mechanism in *Neisseria gonorrhoeae* strains in Hyogo, Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 59(5) 2695-2699 2015
- (15) Hamasuna R, Yasuda M, Ishikawa K, Arakawa S, Fujisawa M, et al: The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2012-2013. *J Infect Chemother* 21 340-345 2015
- (16) 谷畑健生、秋元義弘、武島 仁、五十嵐辰男、安田 満、種部恭子、金山博臣、荒川創一：平成25年7モデル県の性感染症診療医療機関全数調査推計有病率と国立率感染症研究所の定点報告推計有病率の比較～7県医療機関全数調査結果と定点調査報告結果の有病率はなぜ乖離したのか？. 日本性感染症学会誌 26 (1) 109-116 2015
- (17) 荒川創一、井村裕夫 (編)：第4版 わかりやすい内科学 グラム陰性球菌感染症 I

2. 学会発表

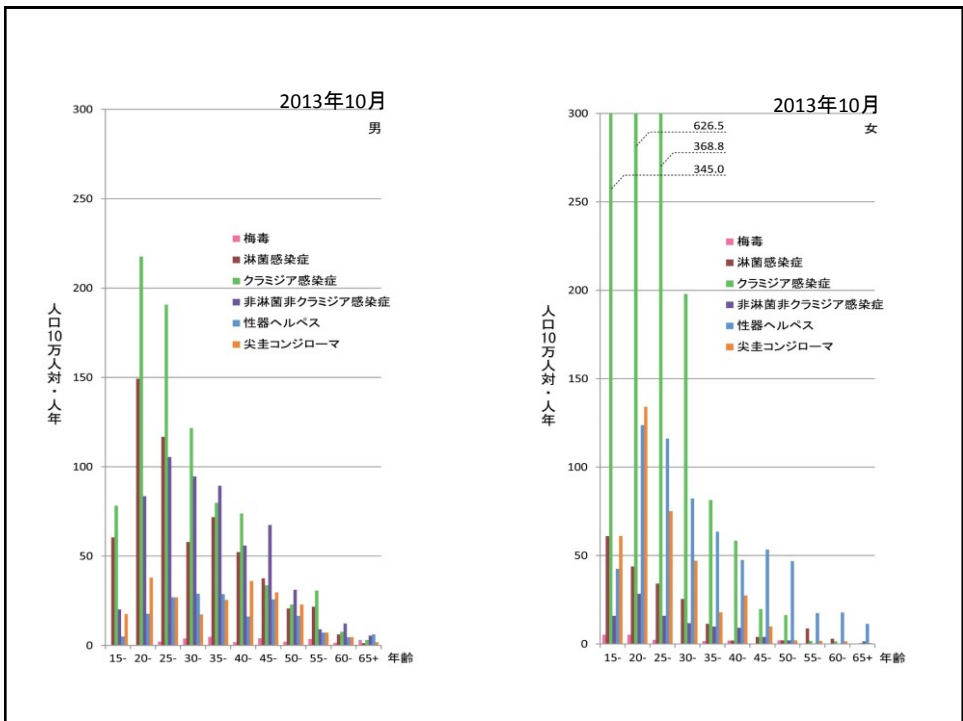
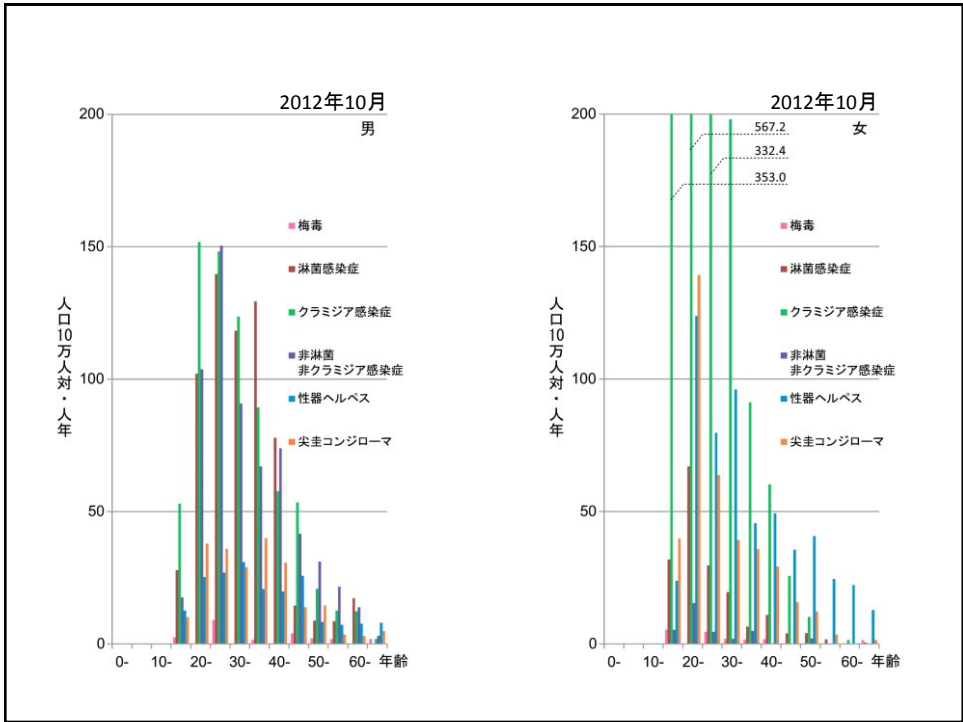
- (1) 荒川創一：梅毒を含めた性感染症の発生動向と最新の治療ガイド. 第14回川崎STI研究会 2018.2.17
- (2) 荒川創一：尿路感染症における薬剤耐性菌の問題と性感染症に関する最近の話題について. 第33回奈良県感染症研究会 2018.1.27
- (3) 荒川創一：JAID/JSC 尿路性器感染症治療ガイドライン、急増している梅毒の診断、院内感染対策について. 第310回日本泌尿器科学会岡山地方会 2017
- (4) 荒川創一：厚生労働科学研究センチネルサーベイランスで分かってきたこと. 日本性感染症学会第30回学術大会 2017
- (5) 荒川創一：増えている梅毒の診断・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
- (10) 荒川創一：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1版の問題点と改訂について～ 歴史・経緯. 第64回日本化学療法学会総会 2016.
- (11) 荒川創一：感染症を巡る異なる2つの話題－抗菌薬適正使用プログラム/性感染症を目で見る－. 第24回鹿児島ICTネットワーク学術講演会 2016.
- (12) 荒川創一：目で見る性感染症～増えている梅毒を中心に～. 三田市医師会学術講演会 2016.
- (13) 荒川創一：我が国における性感染症の現況と今後の問題点. 第25回北海道性感染症研究会 2016.
- (14) 荒川創一：梅毒を含めた、わが国の性感染症の疫学について. みちのくSTI(STD)セミナー in 仙台 2016 2016.
- (15) 荒川創一：急増中の梅毒―必見!! これこそその病変アトラスだ. 第13回検査技師と研修医のための感染症フォーラム 2016.
- (16) 荒川創一：急増している梅毒にいかに対応するか. 第13回関西感染症診療フォーラム 2016.
- (17) Arakawa S：Symposium: Asian guideline for STI education in Japan and Asia; Asian guideline for education for prevention of STIs to young people - Standardized slides in youth education for the prevention of sexually transmitted infections-. 38th Taiwan Urological Association Annual Meeting 2016.
- (18) Arakawa S：Symposium: Establishments of STI prevention network in Adolescents among ASEAN countries; Asian Guideline for Education for prevention of STIs to young people -Standardized slides in youth education for the prevention of sexually transmitted infections. 19th IUSTI Asia-Pacific Conference
- (19) 荒川創一：性感染症を巡る最近の話題－様々な角度(排尿障害、……)から－. 姫路皮膚科泌尿器科医会総会・講演会 2015
- (20) 荒川創一：再び増加している性感染症(STI)の現状とその対策. 第6回東海STI研究会 2015
- (21) Arakawa S：Prevention and Education of STIs. Asian UTI and STI Forum 2015 2015
- (22) Arakawa S：Recent trend of STI incidence in Japan. 5th Korea-Japan Workshop for Urogenital Infections-Korea-Japan Expert Meeting on Urological UTI- 2015

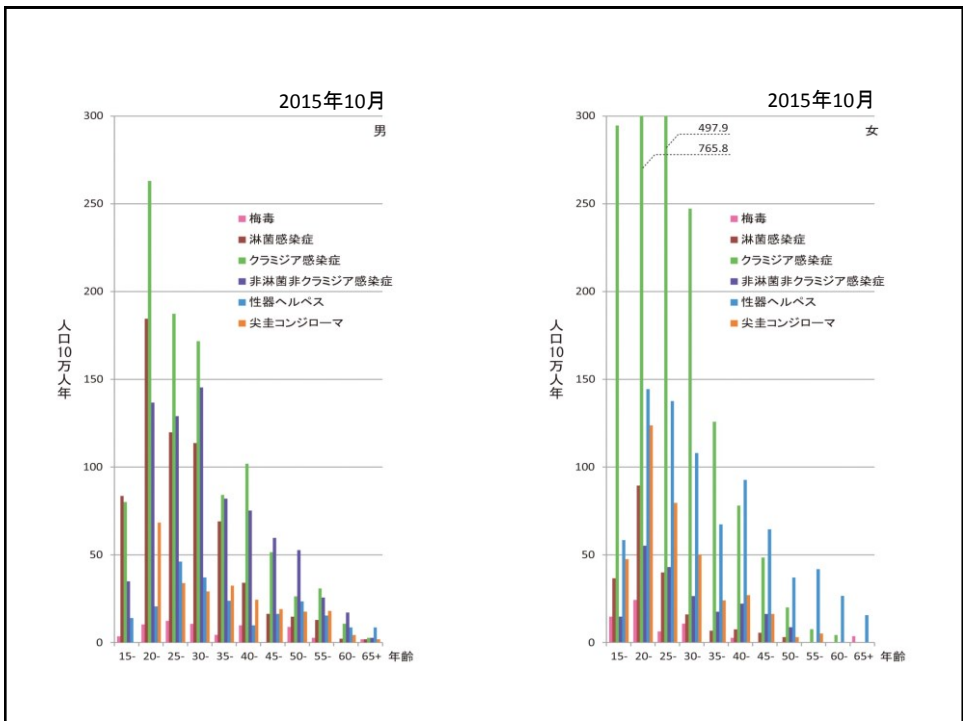
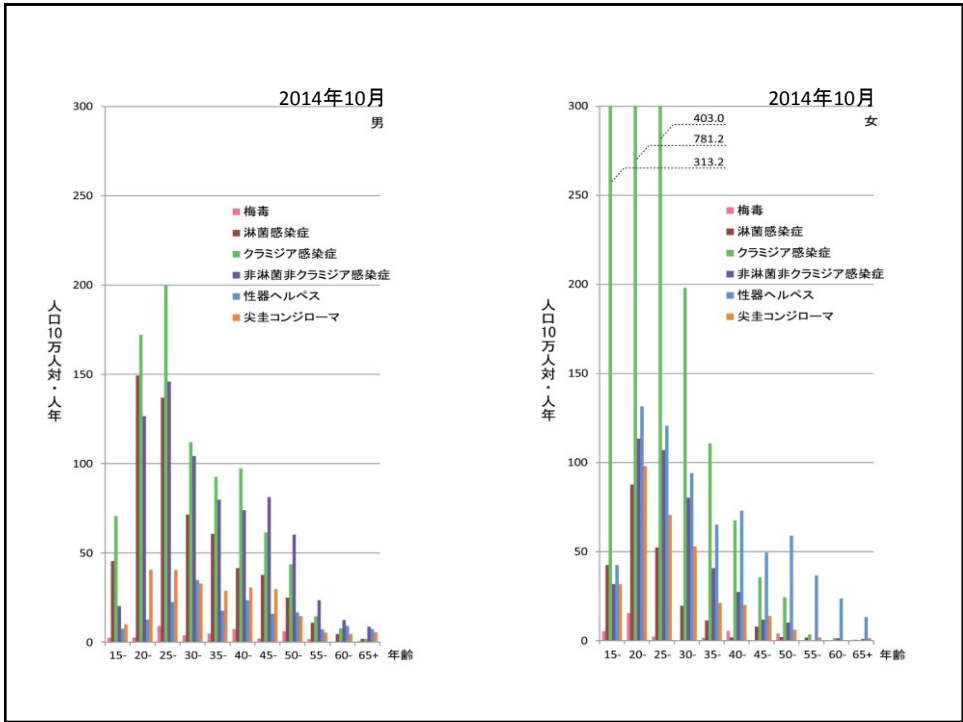
G. 知的財産権の出願・登録状況

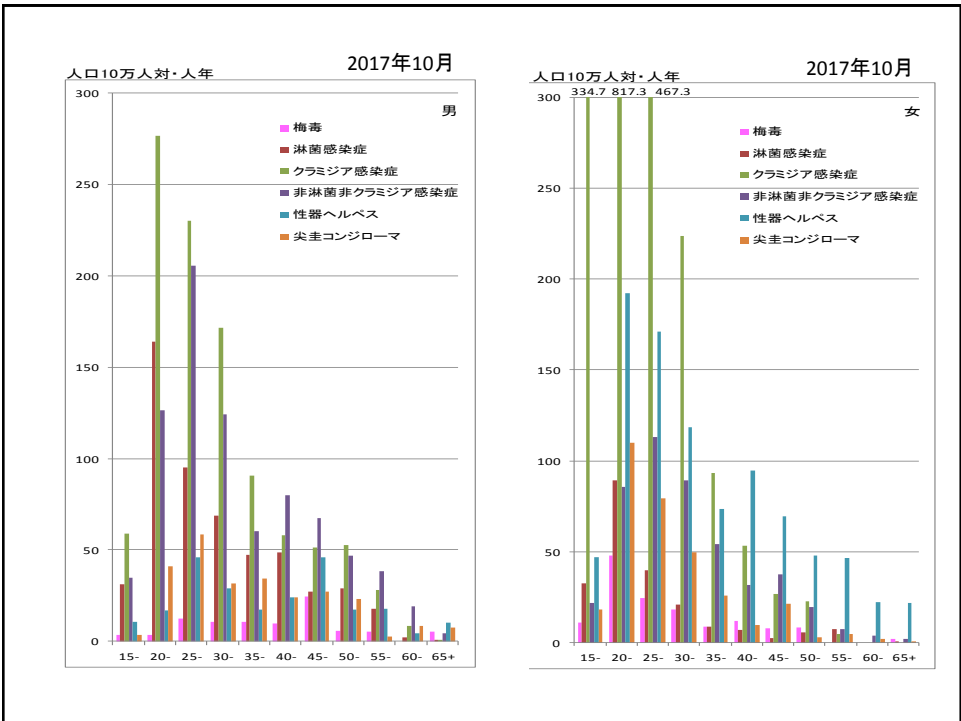
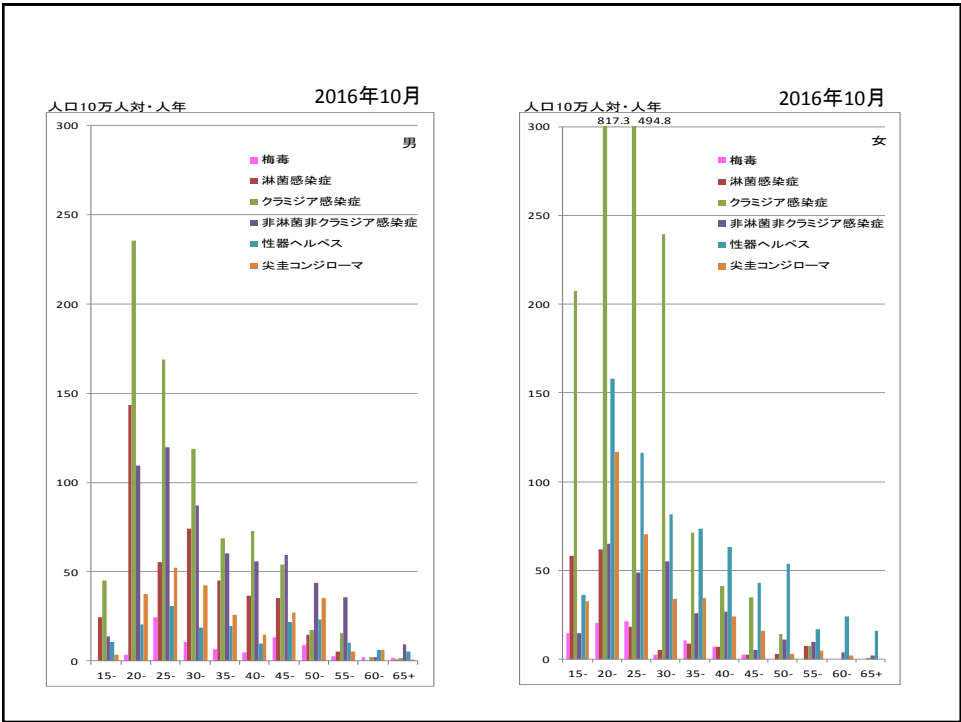
1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

センチネルサーベイランス成績と
「梅毒予防啓発リーフレット」について

神戸大学大学院医学研究科
荒川 創一

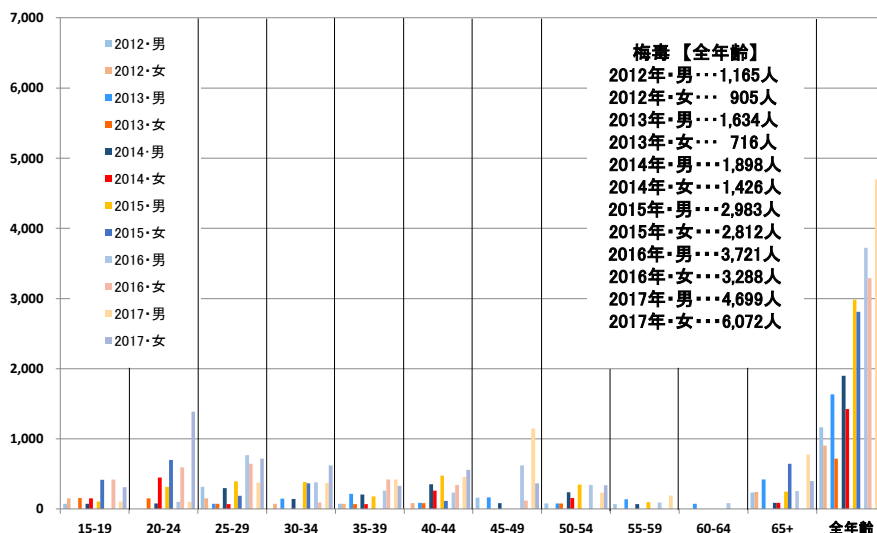






年代別年間発症推計実数

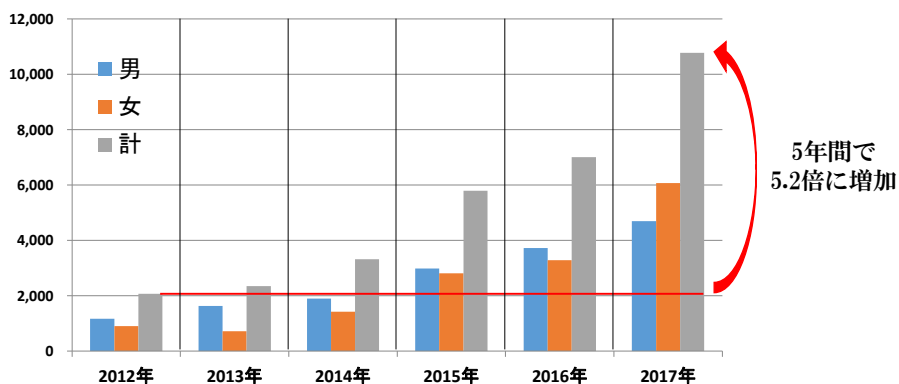
－梅毒－



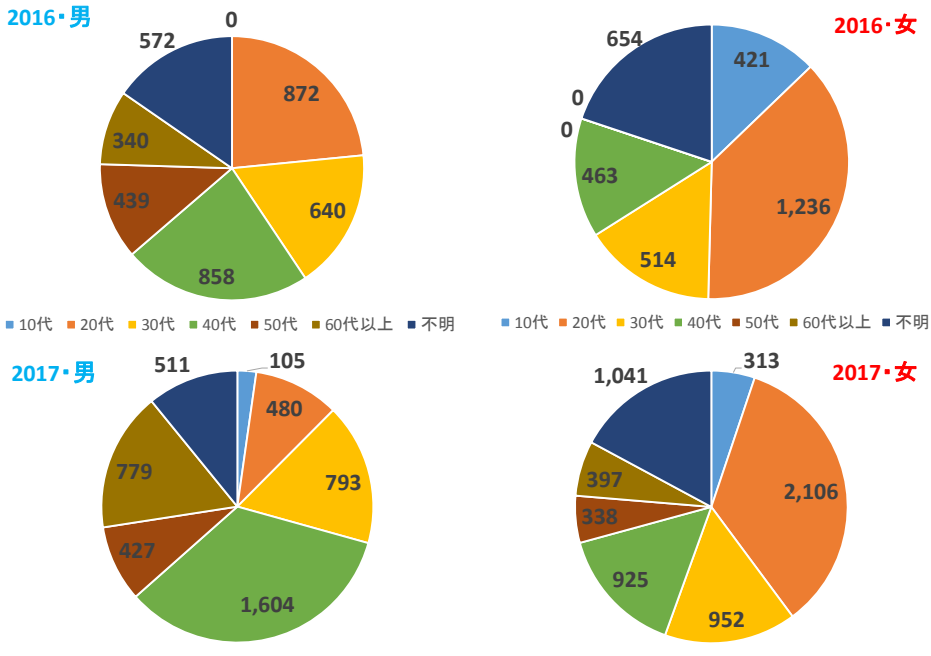
梅毒の全国年間発症推計実数

－2012～2017年－

	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
男	1,165人	1,634人	1,898人	2,983人	3,721人	4,699人
女	905人	716人	1,426人	2,812人	3,288人	6,072人
計	2,070人	2,350人	3,324人	5,796人	7,010人	10,771人

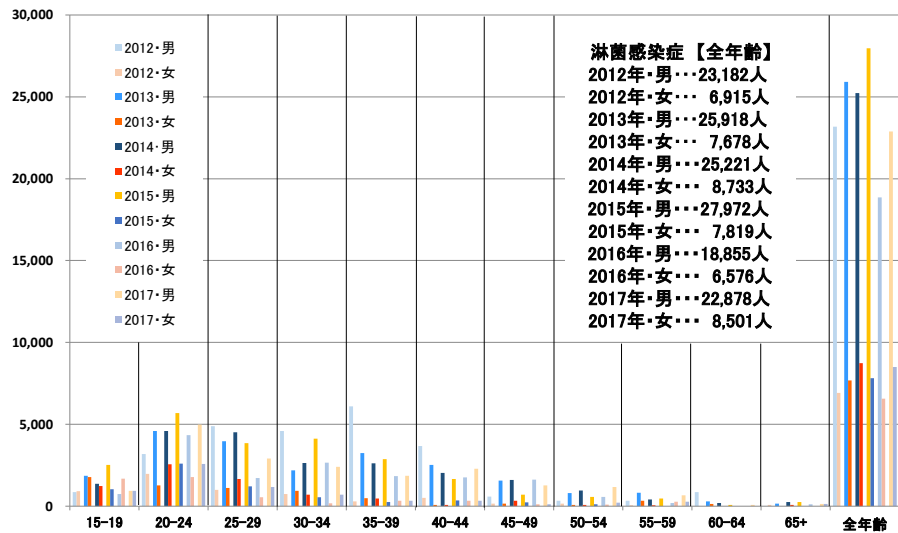


梅毒の年代別年間発症推計実数

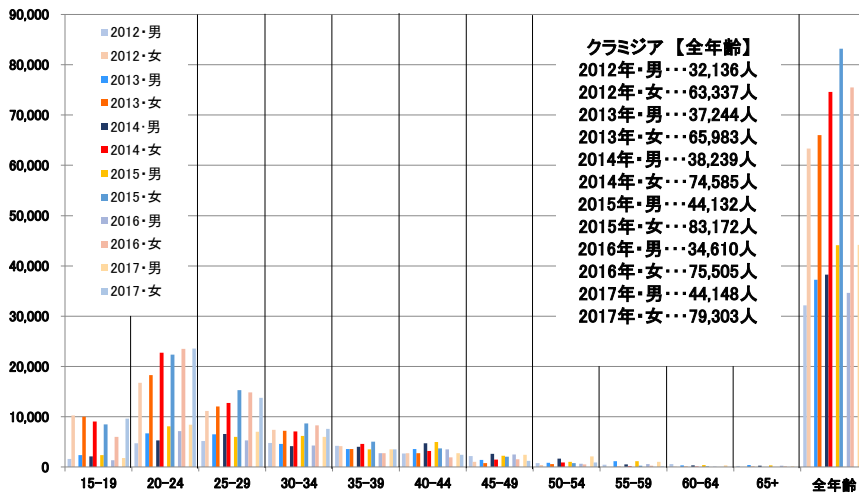


年代別年間発症推計実数

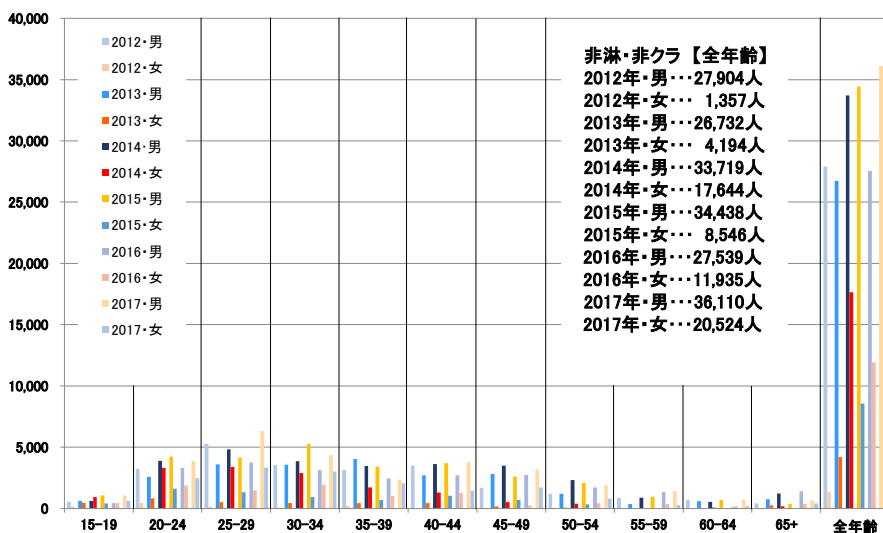
— 淋菌感染症 —



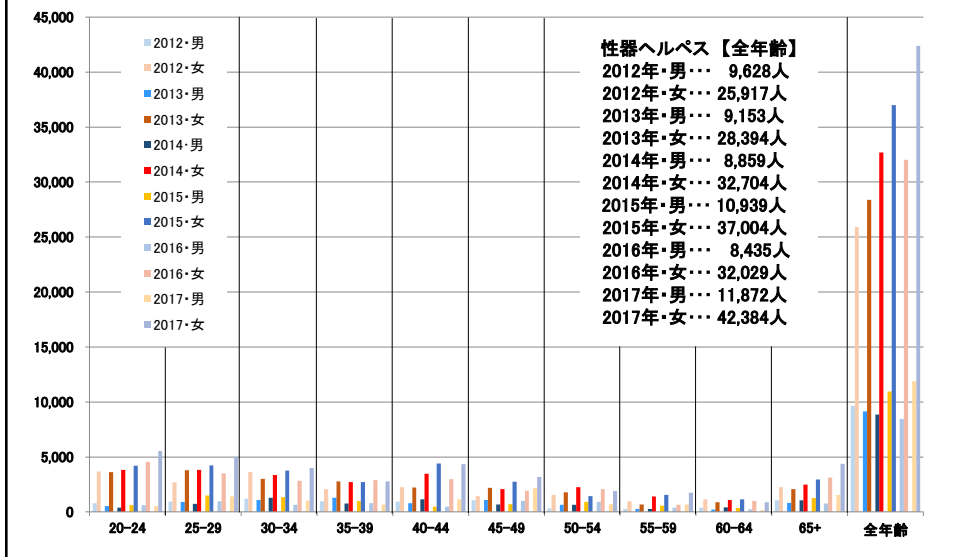
年代別年間発症推計実数 －クラミジア感染症－



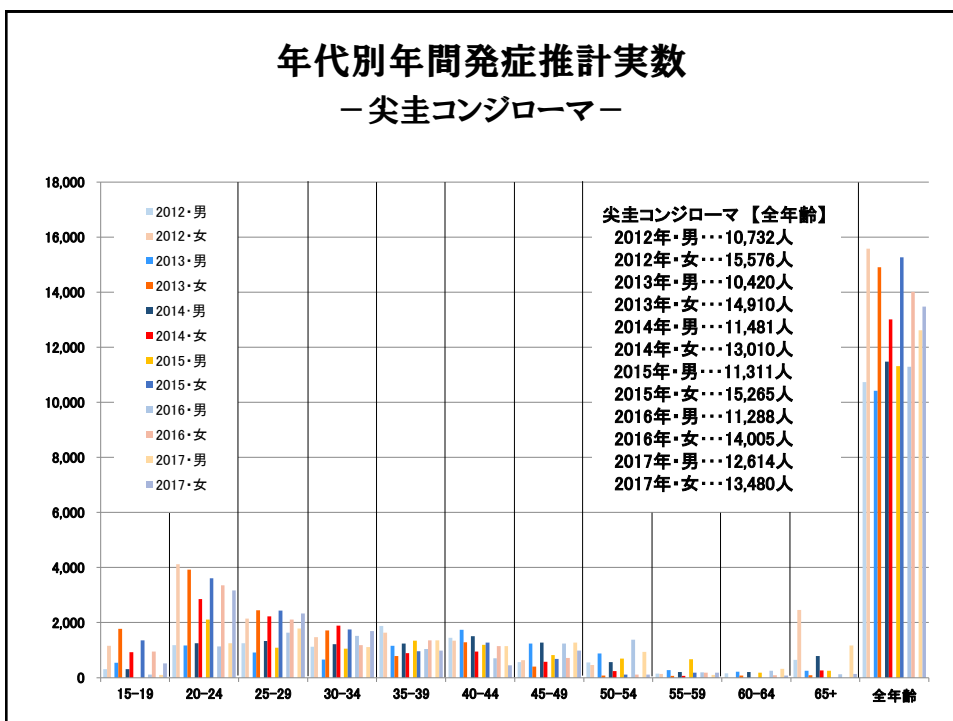
年代別年間発症推計実数 －非淋菌・非クラミジア感染症－



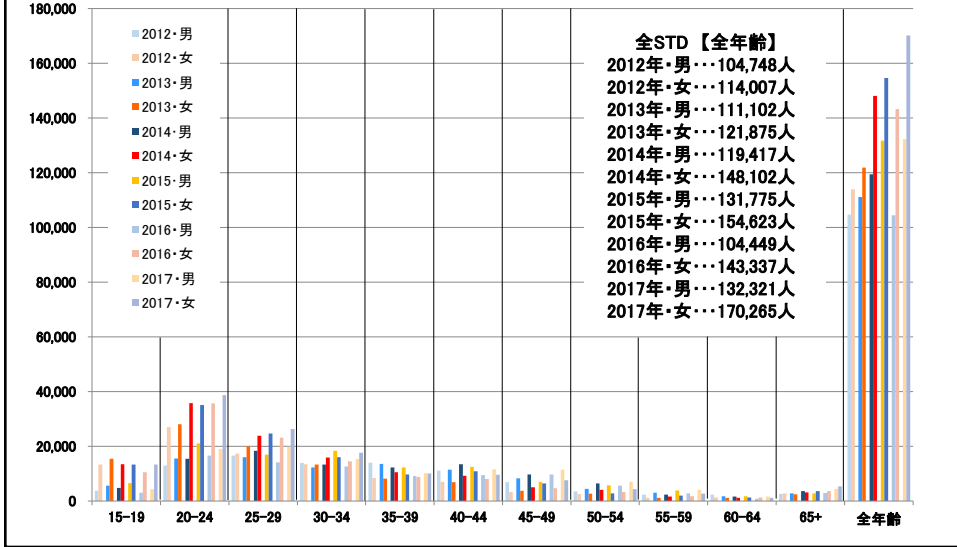
年代別年間発症推計実数 －性器ヘルペス－



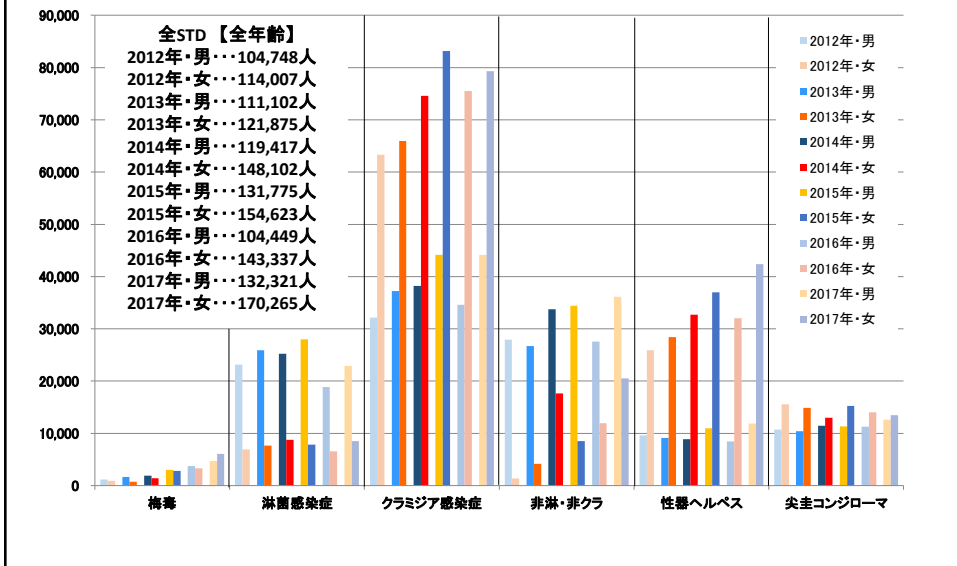
年代別年間発症推計実数 －尖圭コンジローマ－



年代別年間発症推計実数 - 全STD -



疾患別年間発症推計実数



一般向けリーフレット おもて面

増えています。

梅毒 っって病気を知ってますか？

セックスでうつる病気です。フェラチオやキスでもうつることがあります。(梅毒トレポネマという細菌が原因です)

感染3週間後、唇に「**くぼみ**」ができてきました。



感染3か月後、お尻や全身の皮膚に痛くも痒くもない「**ピンク色の発疹**」が出てきました。



感染3か月後、手のひらに痛くも痒くもない「**かさかさした斑点**」が出てきました。放っておいても消えますが、病気がすすんでいきます。



梅毒の症状は「**性腫**」に多く現れます。セックスをしてから3〜4週間くらいで「**くぼみ**」ができたなら、診察を受けましょう。

梅毒は「**魚鱗の遊人**」とも呼ばれ、軽微程度の軽い症状だけであったり、症状がないこともあります。**血液検査**を受けなければわかりません。

性感染症の予防には**コンドームの着用が不可欠**ですが、それだけでは梅毒は**防げない**ことがあります。



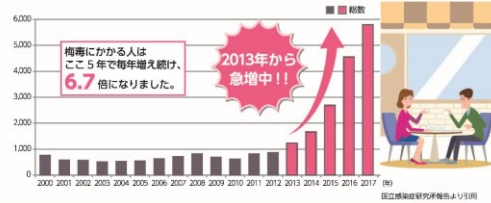
「診断には簡単な血液検査が必要です」
 「梅毒血清反応検査(梅毒抗体検査)」といいます。症状があってもなくても保健所で無料で相談・検査が受けられます。検査は少量の血液を採取するだけです。

梅毒は、診断を受けて抗生物質を正しく服用すれば治すことができます。治療は皮膚科、泌尿器科、産婦人科などで受けられます。

梅毒と同じ時期に性器ヘルペス・HIV感染症などの病気になることもあります。これらも薬で治療できます。

一般向けリーフレット うら面

感染症法届け出による梅毒報告数の推移 2000-2017年



梅毒にかかる人はここ5年で毎年増え続け、**6.7倍**になりました。

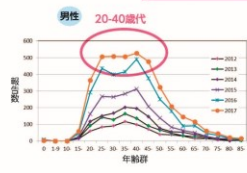
2013年から急増中!!

国立感染症研究所報告より引用


梅毒：年齢群別報告数 2012-2017年

最も多くみられるのは男性では20-40歳、女性では20-24歳ですが、男女ともに15-20歳からみられています。

男性 20-40歳代



女性 20-24歳ピーク



国立感染症研究所報告より引用

- 梅毒は、「遊んでる人」だけが、かかるわけではありません。
- 自分は初めてのセックス(エッチ)でも、相手は初めてではないかもしれない、病気になっているかどうかは見た目ではわからないことも多いのです。
- 心配だったら、感染しているかどうか血液検査をして確かめましょう。
- 裏面写真のような症状が無くても、感染していることがわかったら、治療しましょう。
- 妊娠中に梅毒にかかって治療しないであると、赤ちゃんにもうつることがあります。

発行：日本性感染症学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染症学会、日本臨床微生物学会

SW向け リーフレット おもて面

増えています。

梅毒 って病気を知ってますか？

セックスでうつる病気です。フェラチオやキスでもうつることがあります。
(梅毒トレポネマという細菌が原因です)

感染3週間後、唇に「**くばみ**」ができてきました。



感染3か月後、お腹や全身の皮膚に痛くも痒くもない「**ピンク色の発疹**」が出てきました。



感染3か月後、手のひらに痛くも痒くもない「**かさかさした斑点**」が出てきました。放っておいても消えますが、病気がすすんでいきます。



梅毒の症状は「**性熱**」に多く現れます。セックスをしてから3〜4週間くらいで「**しこり**」「**くばみ**」ができたら、診察を受けましょう。

梅毒は「**魚鱗の達人**」とも呼ばれ、発熱程度の軽い症状だけであったり、症状がないこともあります。**血液検査**を受けなければわかりません。

性感染症の予防には**コンドームの着用が不可欠**ですが、それだけでは梅毒は**防げない**ことがあります。

「診断には簡単な血液検査が必要です」
 「梅毒血清反応検査(梅毒抗体検査)」といいます。症状があってもなくても保健所で無料で相談・検査が受けられます。検査は少量の血液を採取するだけです。

梅毒は、診断を受けて抗生物質を正しく服用すれば治すことができます。治療は皮膚科、泌尿器科、産婦人科などで受けられます。

梅毒と同じ時期に性器ヘルペス・HIV感染症などの病気になることもあります。これらも薬で治療できます。

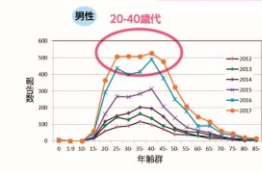
SW向け リーフレット うら面

感染症法届け出による梅毒報告数の推移 2000-2017年


梅毒：年齢群別報告数 2012-2017年

最も多くみられるのは男性では20〜40歳、女性では20〜24歳ですが、男女ともに15〜20歳からみられています。

男性 20-40歳代



女性 20-24歳ピーク



- 裏面の写真のような症状があったら、医療機関・保健所で梅毒抗体検査を受けましょう。
- セックスの相手が梅毒にかかっている場合、下記の行為でうつります。
 「**露性交**」「**肛門性交**」「**フェラチオ**」「**クニニリンズ**」「**69**」
 「**口内発射** (ゴックンあり・ゴックンなし)」「**顔射**など**体外射精** (外出し)」「**キス**」「**アナルなめ**」「**膣挿**」
- 梅毒にかかっていても症状がないこともあります。症状がなくても、感染者との性行為によりかかる危険があります。
- 性行為(セックス)後に不安があれば、性感染症の検査を受け、必要な場合は治療を受けましょう。

発行：日本性感染症学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染症学会、日本臨床微生物学会

感染症発生動向調査からみた国内の性感染症の動向・先天梅毒の調査

- 【研究分担者】 砂川富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）
【研究協力者】 有馬雄三（同上）
山岸拓也（同上）
高橋琢理（同上）
金井瑞恵（同上）
錦 信吾（同上）
加納和彦（同上）

研究要旨

近年、我が国における性感染症の報告の減少傾向が停滞、或は増加しており、その発生動向の把握と効果的な対策が重要である。対策の立案や評価に用いるための情報を提供するために、代表的な性感染症である性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症及び梅毒について、2015年～2017年の感染症発生動向調査の結果を中心にまとめた。また、近年梅毒の報告が継続して増加している為、梅毒の発生動向に注目し、2016年度より開始した先天梅毒調査の結果をまとめた。

発生動向調査から見た5類定点把握疾患の2017年の動向は概ね例年通りであった。年齢に関しては、男性では、性器クラミジア感染症と淋菌感染症は20歳代が最も多く、性器ヘルペスウイルス感染症は20歳代後半から40歳代、尖圭コンジローマは20歳代後半から30歳代が多かった。また、女性では、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマは20歳代前半が最も多く、性器ヘルペスウイルス感染症は20歳代後半が最も多かった。性器クラミジア感染症は男女とも20歳代前半の微増が認められた一方、尖圭コンジローマは、2014年以降10歳代後半から20歳代の女性において減少傾向であった。2017年に見られた20歳代前半の男女における性器クラミジア感染症の微増は動向注視が必要であり、若年層を含む梅毒症例の増加も近年有る事から、若年者での性感染症対策強化を検討すべきである。

梅毒は近年報告数が増加傾向であり、2013年までは男性での増加、2014年からは女性の増加が著しく、その傾向は継続している。男女とも異性間性的接触の報告が引き続き増加しており、梅毒による負荷の大半が異性間性的接触による伝播に変化した。男性では20歳代から40歳代が多く、女性では20歳代が多かった。また、男女ともに最近の感染を反映する早期顕性I期が近年特に増加していた。一方、2016年と2017年の報告数増加率に着目すると、2017年には増加率減少が見られ、この傾向が継続するか今後の動向を注視する事が重要である。また、2016年と比較し、2017年には、同性間性的接触の報告は減少したが、引き続き同性間性的接触における傾向も注視が欠かせない。医療従事者や行政担当者間で危機感を共有するために、それら関係者に対して梅毒増加について周知を図ること、20～40歳代の男性や20歳代女性というハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行い、患者のパートナーに検査を進めるなどの対策を、各関係者が行っていくことが今後も重要である。

先天梅毒の調査（n=13）においては、先天梅毒児の母親は、若年妊娠、未婚、他の性感染症の既往・合併、性産業従事歴有り、妊婦健診の受診が未受診もしくは不定期である、等の背景を持ち、これらは本邦においても先天梅毒発生のリスクと考えられた。一方、妊婦健診を定期受診していた妊婦からの先天梅毒の発生も認めた。梅毒感染の既往を認める妊婦において初期のスクリーニング検査結果の解釈が困難であった症例や、妊娠中に感染し適切な診断・治療に至らなかった症例等を認め、先天梅毒の発生予防における重要な課題であると考えられた。これらの結果から、先天梅毒の発生予防のためには、引き続き妊娠中の性感染症予防知識の啓発

を行っていくことが重要である。また、医療従事者に向けたガイドンス/ガイドライン等を作成すること等によって、先天梅毒発生のリスクと考えられる背景を有する妊婦の診療や、先天梅毒の診療に関する包括的な情報を提供していくことが重要であると考えられた。先天梅毒の発生を予防するためには、1) 個人（母親とパートナー）、2) 医療従事者、および3) システムの各レベルにおける課題に対する多方面からの公衆衛生学的アプローチが必要であると考えられた。

近年、人口減少に伴い若年層が減少しているなか、性感染症の報告の減少傾向が停滞、或は増加しており、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、先天梅毒の発生も起きており、直近の発生動向の把握、適時の情報還元、そして効果的な対策に繋げる事が引き続き重要である。感染症法に基づき届出されている性感染症の報告数の推移・分布を平時から監視することが必要であり、状況に応じて対策・対応を行う事が今後も重要である。

A. 研究目的

近年国内では、性感染症の報告が疾患や年齢によっては増加に転じているものもあり、梅毒等、顕著に増加しているものもある。これらの性感染症対策を行っていくうえで、その発生状況の定期的な把握と情報還元が重要である。「時・人・場所」の記述疫学の観点から解析・解釈し、高リスクと思われる集団・地域等を把握し、これらの情報を適時に還元し、エビデンスに基づく対策の立案（啓発活動、サーベイランスの体制強化、更なる研究、ガイドラインの改正等）の意思決定に繋げる事が公衆衛生上重要な目的である。

平成 11 年（1999 年）4 月に施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）のもとで、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症（以下性器ヘルペス）、尖圭コンジローマ、淋菌感染症は 5 類定点把握疾患として、梅毒は 5 類全数把握疾患として、保健所を介して国に報告されることになった。定点把握 4 疾患は都道府県知事が定めた性感染症定点医療機関から毎月 1 回報告されている。性感染症定点医療機関は、産婦人科、産科若しくは婦人科（産婦人科系）、性感染症を組み合わせた名称を診療科名とする診療科、泌尿器科又は皮膚科を標榜する医療機関（主として各々の標榜科の医療を提供しているもの）が指定されており、その数は、保健所地域ごとに管内人口～7.5 万人までは 0（ゼロ）、管内人口 7.5 万人～では 1+(人口-7.5 万人)/13 万人とされている。また、梅毒は診断した医師が診断から 7 日以内に報告することとされている。

性感染症の現状把握とその対策の評価や立案に役立つ情報提供の為に、感染症発生動向調査における性感染症定点把握 4 疾患と梅毒の届出状況

を解析し記述した。また、とりわけ梅毒においては、若い女性の梅毒報告数が増加しており、先天梅毒の発生が懸念されている。先天梅毒は *Treponema pallidum* が母子伝播することにより発生し、母体が無治療の場合には児が死に至る可能性のある疾患である。梅毒感染妊婦に対しては、病期に応じた適切な抗菌薬治療を分娩 4 週間前までに完遂することで、先天梅毒の発生を予防することが可能である。先天梅毒発生の危険因子として、既報では妊婦健診の未受診もしくは不定期受診、若年妊娠、経済的困窮、低学歴、他の性感染症の既往・合併、薬物・アルコール摂取歴、性産業従事歴等の母親の背景要因が報告されているが、本邦におけるそのような情報はなく、また、先天梅毒の届出項目にも含まれていない。そこで、これらの情報や児の臨床経過を収集し、先天梅毒の発生を予防するための対策立案に繋げることを目的に、2016 年度に開始した（2016 年 3 月に承認）、「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」を 2018 年 3 月まで実施した。

B. 研究方法

感染症発生動向調査の 1987～2017 年の定点把握 4 疾患と梅毒のデータ（2016 年までのデータは感染症発生動向調査年報、2017 年のデータは 2018 年 2 月 19 日時点の暫定報）と人口動態統計（毎年 10 月 1 日基準）を用いた。データ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。年齢群は 5 歳間隔とし、10 歳未満や高齢者など、症例数が少ない年齢群は統合した。なお、NESID データは今後各自治体の届

出修正により変更される可能性がある。

1. 性感染症定点把握 4 疾患の動向

性感染症定点把握 4 疾患の感染症発生動向調査の記述結果をまとめた。定点当たり報告数の推移及び季節性、性別・年齢群別定点当たり報告数の推移、定点数の推移、都道府県別定点数を調べた。また、1999 年以降の性感染症定点医療機関数（年平均）の推移と、2017 年 12 月の診療科別分布を都道府県毎にまとめた。

2. 梅毒の動向

感染症発生動向調査のデータを用いて、梅毒の報告数の推移、人口 10 万当たり報告数推移、年齢群別報告数推移、感染経路別報告数推移、年齢群別感染経路分布、都道府県別報告状況をまとめた。なお、感染経路では性的接触を含む複数の経路によるものは、各感染経路それぞれを 1 例として重複集計した。

3. 先天梅毒の研究

先天梅毒の調査においては、対象は、2016 年 3 月～2017 年 10 月に感染症発生動向調査に報告された先天梅毒 17 例のうち、2017 年 12 月までに主治医及び母親に同意が得られた 13 症例とした。尚、うち 5 例は主治医のみ同意が得られたため、感染症発生動向調査に基づく情報とそれに関する主治医への聞き取り調査に限定されている（選択除外基準：先天梅毒児の母親の追跡が不可能なもの、及び研究参加について、調査対象者と主治医の同意が得られなかったもの）。方法は、自治体了承の元、自記式質問紙の記入を主治医および母親に依頼し、児の臨床情報、親の背景情報等を収集した。質問様式は国内外での報告等や、新生児科若しくは小児科等の臨床医の意見を参考に作成した。質問様式により以下の情報を収集した：1) 母親の妊娠出産歴、妊婦健診の受診歴、梅毒の診断・治療状況と病期等、母親の届出状況、母親の背景情報[国籍、居住地（都道府県）、性産業従事歴、婚姻状況、経済的問題の有無、薬物・アルコール歴、精神疾患の既往、学歴、梅毒以外の性感染症の既往・合併、梅毒・先天梅毒・妊婦健診に関する知識]、2) 児の父親の診断・治療歴、年齢、国籍、職業、3) 児の周産期歴、診断・治療経過、予後、後遺症の有無、療育状況、3) 母親と児の検査結果の推移。

同意が得られた母親には対面式インタビューも行い、結果を記述した。インタビューでは、先天梅毒の予防、検査、治療の継続等についての詳細な所見について聴取した。インタビューの実施に当たっては、研究開始前にインタビューガイドを作成し、模擬患者を対象にインタビューガイド

を用いた予備的な調査を行い、修正を加えた上で定型化した。また、各調査員が行うインタビューの内容や方法は均一となるようにした。質的アプローチを用いてその過程について記述をし、共通する背景の有無などを考察した。

（倫理面への配慮）本研究で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、データ解析は国立感染症研究所内で行われ、倫理上の問題が発生する恐れはない。

先天梅毒の研究においては、国立感染症研究所の倫理委員会で承認された。詳細なプライベートな情報を扱う為、倫理面へは十分配慮した。まず、感染症発生動向調査から先天梅毒児の情報を収集し、自治体に連絡の上で、先天梅毒児の報告医へ本調査への参加および母親もしくは代諾者等（以下、調査対象者）への研究内容の説明を依頼した。参加に同意した報告医または主治医（以下、主治医）により、調査対象者に説明が行われた。調査対象者から同意が得られた場合には、日程を調整の上、調査員は直接病院へ出向き、主治医を通して調査対象者にお母様用質問様式への記入を依頼した。調査対象者による記入にあたっては、プライバシーの保たれた場所で行った。記入後の質問様式は調査対象者自身が封筒等に入れ密封し、主治医が内容を確認できないようにした。主治医はカルテから臨床情報を収集し、主治医用質問様式に記入した。調査対象者および主治医により記入されたそれぞれの質問様式を調査員が主治医から回収した。調査員は、回収した質問様式を封書等に入れ密封し、プライバシーの保たれた状態でデータ解析機関である国立感染症研究所感染症疫学センターへ運び、保管を維持している。

先天梅毒児は治療目的に少なくとも数週間程度の入院期間を要すると考えられる為、調査員はできる限り入院中や外来受診日などに病院へ出向く予定とし、調査対象者への負担が最小限となるようにした。調査対象者のうちインタビューの同意も得られる場合には、同日に調査員からインタビューも実施した。

本研究においては児の母親の情報を得ることが重要であるため、代諾者からインフォームド・コンセントを得る必要がある場合であっても研究対象とした。代諾者の選定方針は、母親の代弁の権利を有する者（血縁者等）から選定することとした。母親が 16 歳未満の未成年者である場合、中学校に相当する課程を修了していない場合、研究を実施することに関する判断能力を十分に有しないと判断する場合のいずれかに該当する場

合には、代諾者等からインフォームド・コンセントを得ることとした（ただし、代諾者等からインフォームド・コンセントを受けた場合、母親自身も研究を実施することについて自らの意向を表すことができると判断される場合には、母親からもインフォームド・アセントを得るよう努めることとした。）

また、16歳以上の未成年でありかつ研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される母親の場合には、母親本人からインフォームド・コンセントを得るが、その場合には研究の目的や情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を公開し、本研究の実施について母親の親権者もしくは未成年後見人が拒否できる機会も保障することとした。

本研究で使用する質問には個人的な情報を含むため、主治医および調査対象者には十分研究の意義と重要な情報の取り扱いを説明し、研究に参加しなかった場合にも不利益がない旨伝えた。国立感染症研究所の倫理委員会を通して承認されたが、当該病院での倫理審査も必要に応じて行うこととした。

情報提供者の個人情報、情報提供医療機関において削除され、対応表も作成しないため使用する情報は個人を特定できないものであった。主治医は同意書を先天梅毒児のカルテとともに保管した。データを取扱うのは本研究に参加する研究者のみとし、本研究以外の目的には使用していない。研究用データベースは、施錠できる室内に置かれたコンピューターのハードディスクに保管され、コンピューター及びハードディスクはパスワードにて保護されている。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。印刷資料、電子媒体データなどいずれの資料も物理的に内容の読取りが不可能な状態にした後で廃棄する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないよう配慮した。

本研究は、調査対象者の同意を得た上で、質問様式を用いて臨床情報・検査結果等の情報を主治医及び調査対象者から収集をする研究であり、また参加の任意性および撤回についてもあらかじめ調査対象者に説明した上で研究を行うことから、侵襲や健康に対する不利益を伴うことはない。また、先天梅毒児が入院中もしくは外来受診時に合わせて調査員が病院へ出向いて行う研究であり、調査対象者においては研究参加のために来院する負担や経済的出費は伴わない。質問様式やインタビューの回答に要すると考えられる時間はそれぞれ10分～30分を想定しており、研究参加

前に予め調査対象者に説明し、同意を得た。本研究に参加することによる調査対象者およびその先天梅毒児への即座の診療上の利益はないが、本研究により得られた知見は今後の先天梅毒の診断治療の向上、予防のために役立つと期待される。研究参加者（主治医および、母親もしくは代諾者等）にはクオカード1000円分を謝品として渡した。

C. 研究結果

1. 性感染症定点把握4疾患の動向

1) 定点当たり報告数推移

発生动向調査から見た5類定点把握疾患の2015年～2017年の動向については、2010年からの動向と概ね同様であった。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、男女ともに報告数は横ばいであった。また、過去と同様に、性器クラミジア感染症は、春～秋にかけて報告数が多い傾向が見られた。性器ヘルペスは男女とも値の揺れがあるものの近年微増傾向であった。尖圭コンジローマは、男性では概ね横ばいだが、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。

2) 性別・年齢群別定点当たり報告数推移

性器クラミジア感染症

2015年～2017年には、男性で20～24歳の報告数が微増しており、2017年には、近年最も多かった25～29歳の報告数を若干上回った。女性では、20～24歳の報告が最も多く、かつ2015年以降20～24歳の報告が微増していた。2017年に見られていた20代前半での増加は男女とも北海道、神奈川県、大阪府で多かった。10歳代後半の女性では、2013年以降減少傾向であった。

性器ヘルペス

2015年～2017年には、例年同様、男性と比べ女性の年齢分布の方が若く、男性は25～49歳の報告が多いのに対して、女性は20歳代が多く、特に20歳代後半の報告数が継続して最も多かった。過去約10年を見ると男女とも40歳代で増加傾向であった。再燃との区別が特に難しい60歳以上の報告は男女とも解釈が困難である。

尖圭コンジローマ

2015年～2017年には、例年同様、男性と比べ女性の年齢分布の方が若く、男性は25～34歳の報告が多いのに対して、女性は20歳代が多く、特に20歳代前半の報告が継続して最も多かった。また、女性では20歳代前半の報告数が継続して減少傾向であった。

淋菌感染症

2015年~2017年には、男女ともに20歳代の報告が最も多かった。男性では25~29歳と20~24歳の報告数がほぼ同程度で、女性では20~24歳の報告数が継続して最も多かった。傾向としては、近年男女ともに多くの年齢層で報告数は減少傾向であった。

3)性感染症定点医療機関数

過去と同様、2015年~2017年の期間も、性感染症定点医療機関数の増加傾向が続いており、1年間の平均が2015年の980から2017年の988となっていた(2018年2月19日現在

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/04/tp0411-1.html>)。

2017年12月(総数987)に報告した定点医療機関の内訳は産婦人科(産科、婦人科、産婦人科の合計)476(48%)、泌尿器科415(42%)、皮膚科85(9%)、性病科11(1%)であった。2015年~2017年の期間も、近年同様、産婦人科と泌尿器科が大半を占めた。また、近年と同様に、定点当たり報告数の診療科別内訳は、都道府県によって大きく異なっていた。2015年~2017年の期間には、継続して、産婦人科系と泌尿器科との比は岐阜県が3/9から岡山県の14/3までと幅広かった。

2. 梅毒の動向

1)報告数推移

梅毒の総報告数は、2000年以降減少していたが、2004年に増加に転じ、2009~2010年の減少を挟んで再び増加した。2015年は2690例、2016年は4575例、そして2017年は5819例であった(2018年3月8日現在)。2011年以降の増加は男女ともに認められており、2017年は男性では3925例、女性では1894例で、どちらも2000年以降最も多かった。2017年の報告数で男女比(報告数の男性/女性)をみると、2.1であり、2013年から引き続き、男女比が減少していた[2013年(4.2)、2014年(3.4)、2015年(2.5)、2016年(2.3)]。

2017年の病期別報告数は、無症候1578例(27%)、早期顕症Ⅰ期2106例(36%)、早期顕症Ⅱ期2001例(34%)、晩期顕症125例(2%)、先天梅毒9例であった。2015年の報告数と比較して、早期顕症Ⅰ期と早期顕症Ⅱ期の増加率がそれぞれ2.7倍、2.0倍と最も高かった。また、2017年の病期別報告割合は概ね2016年と同様の傾向であったが、早期顕症Ⅰ期の割合の増加がみられた。2015年以降、男女共に、早期顕症Ⅰ期の報告が増加していた(女性では無症候と早期顕症Ⅱ期の報告数が多かったが、増加率は早期顕症Ⅰ期が上回った)。

先天梅毒の報告数は、2015年に13例、2016年に15例と増加傾向にあったが、2017年は減少がみられた。

2)人口10万当たり報告数の推移

2017年の人口10万当たり報告数は全体で4.58、男性が6.36、女性が2.91であり、2015年以降、男女とも増加が著しかった。

3)年齢群別報告数の推移

2015年~2017年には、男性は引き続き15~65歳の幅広い年齢で報告数が増加しており、特に20~40歳代の報告数が多かった。女性は男性と比較してより若い年齢分布が継続してみられ、20~24歳の報告が最も多く、増加率も若い年齢層が高かった。

4)感染経路

2015年~2017年には、継続して異性間性的接触の報告の増加がみられた。男性では2017年の感染経路が報告されていた3629例(92%:複数感染経路の報告はそれぞれを1例とみなす。以下同様)でみると、3608例(99%)が性的接触であり、同性間679例(性的接触による3608例の中で19%)に対して、異性間2344例(同65%)であった。2012年~2014年までは同性間性的接触による報告が異性間を上回っていたが、2015年以降は異性間性的接触による感染が同性間性的接触を上回った。

女性では2017年の感染経路が報告されていた1737例(全体の91%)の中で1719例(99%)が性的接触であり、同性間10例(性的接触による1719例の中で1%)に対して、異性間1541例(同90%)であった。2011年以降、女性の異性間性的接触の報告が急増していた。

5)都道府県別報告数

2015年~2017年には、全国的に殆どの地域で報告数が増加した。2017年の報告は、東京都1777例、大阪府840例、愛知県339例、神奈川県322例などであった。2016年は東京都1671例、大阪府591例、愛知県259例、神奈川県290例であった。2015年と比べ、東京都は1.1倍、大阪府では1.4倍、愛知県で1.3倍、神奈川県では1.1倍であった。また、2017年においては、東京都が、絶対数、人口当たりの報告率共に依然として最多であったが、東京都以外の地域での報告数が占める割合が増加した。

3. 先天梅毒の研究

2016年3月の調査開始以降、先天梅毒13例の症例に関する情報をまとめた(平成28年度には、7例の症例、平成29年度には、6例の追加症例)。臨床情報については、11例が新生児期に診断され、他2例はそれぞれ生後1か月と2か月に診断された。出生週数(不明3例)は中央値35週(範囲28-40週)、出生体重(不明1例)は中央値2,208g(範囲677-2,956g)であった。4例は無症状で、9例は、肝脾腫、腹水、肝腎機能障害、貧血、血小板減少、播種性血管内凝固症候群、炎症反応高値、低血糖、遷延性肺高血圧症、脳室拡大等の非特異的な複数の症状・所見を認めた。検査診断は主に*T. pallidum*を抗原とするIgM抗体(FTA-ABS IgM抗体)検査でなされたが、胎盤のPCR検査で診断に至った症例、および児と母親の臨床所見から総合的に診断された症例を各1例認めた。血清カルジオリピン抗体価が母親の抗体価よりも4倍以上高値を示した症例は2例のみであった(不明1例)。治療は、13例中11例がベンジルペニシリン(PCG)静注でなされた。13例中2例は、アンピシリン(ABPC)14日間静注で治療がなされたが、うち1例は再燃したため、PCG10日間静注で追加治療が実施された。調査時点の転帰は全例が生存であった。

患児の母親13例の年齢中央値は25歳(範囲18-40歳)で、10代が2例であった。国籍は12例が日本であった(不明1例)。背景情報として、8例が妊娠時に未婚であり、4例に性産業従事歴を認めた(不明2例)。また2例に生活保護受給歴を認めた(不明2例)。最終学歴は大学・大学院卒が1例、高卒が7例であった(不明5例)。他の性感染症の合併を5例で認め、うちクラミジア感染症が4例、クラミジアと淋菌感染症の合併が1例であった(不明4例)。

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。定期受診例のうち他の3例は、いずれも梅毒感染の既往があり、初期のスクリーニング検査で活動性の判断が困難であり診断・治療に至らなかった症例や、初期のスクリーニング検査では非活動性の結果であったが、病院の方針による妊娠35週でのルーチンの梅毒検査で活動性の梅毒感染が判明した症例、また、初期のスクリーニング検査で梅毒の診断に至り、速やかにサワシリンによる内服加療が開始されたが、妊娠悪阻により内服困難である状況が持続し、治療経過が不良であった症例が含まれた。

母親へのインタビューの結果、学校教育やメディア・雑誌、妊婦健診等のいずれの情報源からも、妊娠中に気を付けるべき性感染症の情報を得ていた症例はなかった。また、梅毒の胎児への影響や、反復感染のリスク、パートナーの治療の必要性等の情報が欲しかったとの意見があった。情報提供方法は、母子健康手帳交付時に配布されるパンフレットや育児アプリ等によると良いとの意見があった。主治医からは、梅毒および先天梅毒の診療に関する知識と経験の不足、感染症発生动向調査における先天梅毒の届け出基準の複雑さ、妊娠中期・後期のスクリーニング検査の実施を含む、国内における先天梅毒の診療に関するガイドンス/ガイドラインの必要性に関して意見が聞かれた。

D. 考察

1. 性感染症定点把握4疾患の動向

性感染症定点からの報告による2015年~2017年の傾向は、概ね例年と同様で、女性の年齢分布の方が若かった。性器クラミジア感染症と淋菌感染症では男女ともに20歳代の報告が多く(男性は20歳代前半と後半が同程度か20歳代後半がより多いが、女性は20歳代前半がより多い)、性器ヘルペスと尖圭コンジローマにおいては、女性症例の年齢分布の方が若かった。

2015年~2017年に於いては、性器クラミジア感染症は男女共に、最も多く報告される性感染症であり例年同様であったが、2017年には男女とも20歳代前半の報告数が微増しており、今後の動向注視と若年者での啓発強化が重要である。また、夏季にかけて報告数が多い傾向が例年通り見られる為

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2097-monthlygraph/1663-01chlamydt.html>)、季節的な啓発も検討す

る事が考えられる。淋菌感染症では男性で20歳代の報告数が最多であったが、引き続き男女とも減少傾向であった。性器ヘルペスは、男女とも40歳代以降の年齢層によっては微増傾向が見られた。尖圭コンジローマは、10歳代後半から20歳代の若年女性で2014年以降減少してきているが、2013年4月からヒトパピローマウイルスワクチンの定期接種化による4価ワクチン接種の影響かどうかは不明であり、引き続き若年者での動向、特に人口当たりの報告数を注意深く見ていく必要がある。

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等が求められた。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。

感染症発生動向調査の結果を解釈する際には、いくつかの点に注意が必要である。まず、性器クラミジア感染症、淋菌感染症は無症候の症例が多く、見逃されている可能性がある。両疾患とも咽頭感染が感染拡大の一つの原因とされているが、本調査では把握が出来ない。また、年齢群でみた定点当たり報告数の増減は、年次推移や性別年齢群毎の把握等には有用だが、各年齢群の人口構成を加味していないため、罹患率の評価は行えない。若年者人口の減少を考慮する為、若年者だけの解析も還元しており（IDWR月報においては、若年層における性感染症の年別・月別推移を表記している）、年齢調整等を考慮する必要がある。また、定点当たり報告数は定点設定に大きく依存しているが、性感染症は居住地外のクリニックを受診することも多く、人口当たりで定められている定点は必ずしもその地域の住民の性感染症発生状況を反映していない。更に、定点当たり報告数の診療科別内訳は、都道府県によって大きく異なる為、都道府県別の比較等の解釈には制約が有る。

また、近年性感染症の郵送検査が普及してきており、その様な社会背景によって、検査・受診行動も影響を受けることが考えられる。よって、感

染症発生動向調査の年次推移等の解釈については、注意が必要であり、検査数・陽性率の推移、妊婦健診の結果等、その他の調査や情報とあわせて解釈するのが重要であると考えられる。

2. 梅毒の動向

梅毒は近年報告数が増加傾向であり、2013年までは男性での増加、2014年からは女性の増加が著しく、その傾向は継続している。男女とも異性間性的接触の報告が引き続き増加しており、梅毒による負荷の大半が異性間性的接触による伝播に変化したと考えられる。一方、2016年と2017年の報告数増加率に着目すると、2017年には増加率減少が見られ、継続するか今後の動向を注視する事が重要である。また、2016年と比較し、同性間性的接触の報告は減少したが、引き続き同性間性的接触における伝播への注意も欠かせない。

病期では、男女とも早期顕性I期が特に近年増加していた。早期顕性症例の増加は真の梅毒罹患率の増加を反映している可能性がある。無症候症例の増加（また、女性においては、気づきにくい早期顕性I期の増加）は、受診行動・検査行動の動きを反映している可能性があるが、検査数、陽性率等の推移を把握しておらず、発生動向調査では発見の契機も不明であり、解釈が困難である。

年齢に関しては、男性では20歳代から40歳代が多く、女性では20歳代の割合が高かった。若い女性に於いての梅毒感染は、先天梅毒の懸念がある。小児の先天梅毒は2017年には9例が報告され、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・把握を行い、適切な対策を行っていく必要がある（以下、「3. 先天梅毒の研究」参照）。また、児の母親の妊娠前から妊娠中の梅毒感染・治療に関連する社会的背景についての情報も、先天梅毒の発生予防の為の対策立案に繋がる可能性もあり、検討すべきである（以下、「3. 先天梅毒の研究」参照）。米国では、梅毒の流行の中心は男性同性間であるが、近年米国でも、若い女性と先天梅毒の報告の増加を認めており、公衆衛生の緊急事態と捉えられる。

また、梅毒の発生動向調査結果の解釈では過小評価の可能性を考える必要がある。梅毒は診断した全症例の届出が法律で義務付けられているが、このことは全ての医師に周知されていない可能性がある。近年の梅毒急増は緊急事態であり、医療従事者や行政担当者間で危機感を共有し、そ

れら関係者に対して梅毒増加について周知を図ること（近年の IDWR, IASR 等の情報提供は、「参考文献」参照）、20～40 歳代の男性、男性と性交をする男性、20 歳代女性というハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行うこと、そして患者のパートナーに検査を進め、感染の可能性のあるパートナーへの医療の提供を図っていくことなどの対策を、各関係者が行っていくことが引き続き重要である。

感染症発生動向調査から得られる性感染症の発生動向の解析結果は、地方や中央行政における様々な対策の指標として使用されている。特に近年の梅毒の増加に関するまとめは（例：感染症発生動向調査週報「注目すべき感染症」等）、意思決定の参考資料として、政策・対策に結び付いており、厚生労働省の啓発活動（例：性感染症の予防、早期発見・治療の必要性を啓発するためのポスター・リーフレット、等）と新たな介入手法の検討（例：公募研究課題：「梅毒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」、厚生科学審議会：エイズ・性感染症に関する小委員会）に寄与している。

また、間接的に、本結果の情報は、医療従事者に対して梅毒増加について周知を図ること（例：2016 年に、一般社団法人日本性感染症学会、産婦人科学会を通して幅広い注意喚起）、ハイリスク集団に対して梅毒増加と予防法について情報提供を行う（例：NPO の啓発資料やマスコミ等の記事）、或いは患者のパートナーに検査を進める等の対策のエビデンスベースとなっている（例：各自治体に於いての啓発活動）。

3. 先天梅毒の研究

2016 年度に、今後の先天梅毒発生を予防することを目的に開始した調査から、様々な有用な情報が得られた。先天梅毒児の母親は、諸外国等からの既報と同様に、若年妊娠、未婚、他の性感染症の既往・合併、性産業従事歴、妊婦健診が未受診もしくは不定期受診である等の背景を持っており、これらは本邦においても近年の先天梅毒発生のリスクに関連した要因であると考えられた。一方、妊婦健診を定期受診していた母親においても先天梅毒が発生していることが確認され、梅毒感染の既往を認める妊婦における初期のスクリーニング検査結果の解釈の困難さや、妊娠中に感染に至り適切な診断・治療に至らなかった症例を認めたことは重要な課題であると考えられた。

また本結果から、先天梅毒の発生を予防するためには、1) 個人（母親とパートナー）、2) 医

療従事者、および3) システムの各レベルにおける課題に対する多方面からの公衆衛生学的アプローチが必要であると考えられた。1) 個人レベルにおいては、未受診妊婦（特にハイリスクの妊婦）および梅毒を含む性感染症に対する認識の不足が課題であると考えられた。2) 医療従事者レベルにおいては、梅毒および先天梅毒の診療に関する知識の不足や、パートナー健診の徹底や再感染の注意に関する患者とのコミュニケーションの不足が課題であると考えられた。これらの課題に対し、引き続き、一般市民への性感染症予防知識の普及と、医療従事者への啓発が必要であると考えられた（例：「先天梅毒児の臨床像及び母親の背景情報（暫定報告）」（IASR）. Vol. 38. No. 3 (No.445). 2017.3.等）。一般市民への情報提供においては、母子手帳交付時に広く配布されるパンフレットや、アプリなどを利用することも有用であると考えられた。3) システムレベルにおいては、先天梅毒の届け出基準の複雑さや、妊娠中期・後期の梅毒スクリーニング検査の実施を含めた診療に関する指針の不足が課題であると考えられた。この課題に対し、医療従事者等へ向けた診療に関するガイドンス/ガイドライン等の作成を通じて情報提供を行っていくことが重要であると考えられた。これらには、先天梅毒発生のリスクに関連した背景要因を有する妊婦における、スクリーニング検査結果の慎重な解釈の必要性、妊娠中期・後期のスクリーニング検査の考慮、および、妊婦のみでなく児においても、梅毒の流行状況や母親の背景要因を考慮に入れ先天梅毒を鑑別に挙げることの必要性を含めることが重要である。本結果から得られた知見を、先天梅毒の発生予防のための対策立案に役立てていくことが望まれる。本研究にご協力いただいた患者、医療機関の主治医を初め、発生動向調査に関わる全ての医療機関及び自治体関係者の皆様に深謝する。

E. 結論

近年、我が国における性感染症の報告の減少傾向が停滞、或は増加している。人口減少に伴い、若年層が減少しているなか、この様な現状は、公衆衛生上懸念であり、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、先天梅毒の発生も起きており、直近の発生動向の把握、適時の情報還元、そして効果的な対策に繋げる事が引き続き重要である。感染症法に基づき届出されている性感染症の報告数の推

移・分布を平時から監視し、状況に応じて対策・対応を行う事が今後も重要である。

今後は、更なる梅毒の流行を防止し、中長期的な視点に立った将来に起こりえる梅毒・性感染症の流行も考慮し、より積極的な調査・啓発・行政的な介入の検討が重要になってくると考える。また、より長期的な課題として、性感染症の実態把握のためには、発生動向調査の届出患者情報のみならず、検査データ、複数の情報（妊婦健診の検査結果等）を利用する仕組みづくりが重要だと考える。より包括的な情報を活用することで、より良いリスク評価と意思決定・対策に関与できると考える。

参考文献

1. 国立感染症研究所：注目すべき感染症：梅毒 2015 年 4 月までの報告数増加と疫学的特徴。IDWR 2015 年第 18・19 合併号。
2. 国立感染症研究所：注目すべき感染症：梅毒 2015 年 10 月までの報告数増加と疫学的特徴。IDWR 2015 年第 44 号。
3. 国立感染症研究所：注目すべき感染症：梅毒 2015 年第 1～53 週と 2016 年第 12 週までの疫学的特徴。IDWR 2016 年第 12 号。
4. 国立感染症研究所：注目すべき感染症：梅毒 2016 年第 1～47 週までの疫学的特徴。IDWR 2016 年第 4 8 号。
5. 国立感染症研究所：Increase in syphilis notifications and characteristics of reported cases, as of October 2015. (注目すべき感染症、海外向け英文版(2016 年 1 月))
6. Tomimasa Sunagawa. PROMED. Syphilis - Japan: increased incidence, comment. 2016-02-01. 07:09:33. <http://www.promedmail.org/post/3982647>
7. 国立感染症研究所：IASR「本邦における先天梅毒発生予防に向けて一感染症発生動向調査報告症例におけるリスク因子の検討一」。(IASR Vol. 34 p. 113-114: 2013 年 4 月号)
8. 国立感染症研究所：IASR「先天梅毒の動向 (2011-2014 年)」(IASR Vol. 36 p. 230: 2015 年 11 月号)
9. 国立感染症研究所：IASR「先天梅毒児の臨床像及び母親の背景情報 (暫定報告)」(IASR Vol. 38 p.61-62: 2017 年 3 月号)
10. 大阪市保健所感染症対策課：大阪市における梅毒の発生状況 (2006～2015 年) (IASR Vol. 37 p. 144-145: 2016 年 7 月号)
11. 大阪府立公衆衛生研究所：大阪府域における梅毒の発生状況 (2006～2015 年) (IASR Vol. 37 p. 142-144: 2016 年 7 月号)
12. 福島県における梅毒の発生状況 (2008～2016 年) (IASR Vol. 38 p.131-132: 2017 年 6 月号)
13. 高橋琢理. 2015 年 8 月 8 日 中学/高校保健ニュース 8 月 8 日号「若い世代で増加中 梅毒前編」
14. 高橋琢理. 2015 年 9 月 8 日 中学/高校保健ニュース 9 月 8 日号「若い世代で増加中 梅毒後編」
15. 高橋琢理. 2015 年 12 月 メディカル朝日 2016 年 1 月号 特集感染症動向 2016「梅毒」
16. 山岸拓也、有馬雄三、高橋琢理、加納和彦、砂川富正、大石和徳、岡部信彦. 発生動向調査から見た性感染症の最近の動向 (梅毒の発生動向含む) . 日本性感染症会誌/ガイドライン 2016 .Vol. 27, No. 1 Supplement, 2016.
17. 荒川創一、有馬雄三、高橋琢理、谷畑健生、砂川富正：性感染症の最近の動向について。2016 年 9 月 臨床研究。
18. 有馬雄三 錦真吾 山岸拓也：わが国における性感染症の発生動向. 日本医師会雑誌 146 : 2469-2473, 2018.
19. 有馬雄三、山岸拓也、高橋琢理、砂川富正。感染症発生動向調査に見るヘルペスウイルス感染症。2016. Modern Physician. Vol. 36. No. 12. 2016. P. 1249-1253.
20. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Nov 13;64(44):1241-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6444a3.
21. Congenital Syphilis-CDC Fact Sheet (<https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-congenital-syphilis.htm>)
22. Alexander JM, et al.: Efficacy of treatment of syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol. 93 : 5-8, 1999
23. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 64: 1-137, 2015
24. Celeste Souza Rodrigues, et al.: Missed Opportunities for congenital syphilis and HIV perinatal transmission prevention. Rev Saude Publica. 42 : 851-8, 2008
25. Qin J.B. et al.: Synthesized prevention and control of one decade for mother-to-child

transmission of syphilis and determinants associated with congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in Shenzhen, South China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. ; 33(12) : 2183-98, 2014

26. 水主川 純 他：梅毒感染妊婦 7 例の周産期予後に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 46 : 1263-1266, 2010

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- (1) 高橋琢理、有馬雄三、金井瑞恵、石金正裕、山岸拓也、砂川富正、大西真、大石和徳：感染症発生動向調査における異性間性的接触による梅毒報告の増加、2016年3月。第90回日本感染症学会学術講演会。仙台。2016年4月。
- (2) 高橋琢理、砂川富正、大石和徳：感染症発生動向調査における梅毒報告の増加、2016年第21週。第75回日本公衆衛生学会総会。2016年10月。
- (3) 金井瑞恵、島田智恵、有馬雄三、砂川富正、多田有希、堀成美、高橋琢理、大西真、松井珠乃、大石和徳。第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会「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」。2016年10月。(日本感染症学会東日本地方会奨励賞(臨床))
- (4) 有馬雄三：国内外の梅毒の疫学的状況。日本性感染症学会第28回学術大会。日本エイズ学会動向シンポジウム「梅毒を見直す」。東京。2015年12月。
- (5) 金井瑞恵、有馬雄三、島田智恵、松井珠乃、大石和徳：先天梅毒報告例の記述疫学—感染症発生動向調査(2011-2014年)より。日本性感染症学会第28回学術大会。東京。2015年12月。

G. 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

性感染症に関するサーベイランスの改善・強化・確立に関する研究

- 【研究分担者】 中瀬克己（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
【研究協力者】 高野つる代（横浜市旭区福祉保健センター）
細井舞子（大阪市健康局）
川畑拓也（大阪健康安全基盤研究所）
白井千香（枚方市保健所）
砂川富正（国立感染症研究所）
有馬雄三（国立感染症研究所）
中谷友樹（立命館大学）
尾本由美子（豊島区池袋保健所）
谷畑健生（神戸市保健福祉局）
檜原摩紀（株式会社エスアールエル）
金谷泰宏（国立保健医療科学院）

研究要旨

「性感染症に関する特定感染症予防指針」に基づく対策の現状把握とその推進および性感染症対策に役立つ感染症発生動向調査およびサーベイランスの改善を目的に研究を行い以下の結果をえた。

- 全国の自治体が行う性感染症発生動向調査の運用や「性感染症に関する特定感染症予防指針」に基づく対策の現状把握とその変化・改善を急増している梅毒を含め把握した。
 - 2017年までの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。
 - 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十分機能していない。
 - 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。
 - 都道府県を越えた保健所の発生動向の詳細は見る事ができず、活用が進まない理由の一つではないか。①NESIDにおいて他自治体への公開範囲の設定で情報提供が可能な事をまず周知すると共に、②事例の紹介や共有が進むような働きかけが対応の充実に有用と思われる。
 - 梅毒報告事項に現在含まれていない患者居住地情報を加えることで、施策担当自治体が明確となり自治体を越えた対策等の推進の基礎となる。
 - 自治体の施策担当者の担当年限は短く経験や知見の蓄積が十分でないとおもわれる。梅毒の増加を踏まえると、多発していない自治体向けの基本的な調査介入手順等の提供が必要であり他の研究で作成した「性感染症発生動向調査活用のためのガイドライン」の活用やその改定等がのぞまれる。また、有効な対応の普及には自治体人材の強化が必要である。
- 「性感染症に関する特定感染症予防指針」で新たに指摘された口腔を介した感染動向を把握するための耳鼻咽喉科の定点医療機関への追加や病原体定点の追加に関する自治体の意向を把握したが、積極的な自治体はわずかであった。
- モデル県の全耳鼻咽喉科における性感染症の検査・診断状況を把握し、診断は0件で検査実施施設も10%で耳鼻咽喉科では診断が普及していない可能性が示唆された。
- 全国規模の検査委託会社による都道府県ごとの重複を考慮したHIVに関するWB法陽性数に保健所陽性分を加え、届出数とを比較した結果、14府県では両者の和が届け出数を上回った。

HIV 感染症診断例の報告の未届けは、かなりの数に上りそうであることが示唆された。

- 研究成果を毎年サーベイランス及び対策担当者の集まる研究会、学会等によって直接自治体職員や性感染症治療に関わる医療者に還元するとともに HP において広く国民全般に情報提供した。
- 性感染症発生動向を自治体間で共有する事の広域的対策への有用性を自治体とともに検討し、働きかけたが、地域差があった。

A. 研究目的

性感染症対策に役立つ感染症発生動向調査およびサーベイランスの改善を目的に以下の課題に関して研究を行なった。

1. 「性感染症に関する特定感染症予防指針」に基づく対策の現状把握とその推進のために「性感染症に関する特定感染症予防指針」への自治体の対応状況、発生動向情報とその活用および近年増加している梅毒への自治体の対応状況の調査
2. 全国自治体の性感染症サーベイランスとその活用の進展に関する検討（アンケートの解析）
3. 国の行う感染症発生動向調査を補完する動向把握策等の検討として検査結果サーベイランスの試行と検討
4. 特定感染症予防指針に加わった口腔を介した感染の把握のため、耳鼻咽喉科における性感染症診断状況に関する徳島県での調査
5. 自治体間 STI サーベイランス情報活用、共有に関する検討
6. 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

B. 研究方法

1. 2. 自治体（全国の都道府県、政令指定都市、保健所設置市、特別区）の性感染症対策担当者および地方感染症情報センター担当者を対象に 2015 年 12 月に当年分の、性感染症対策担当者を対象に 2017 年 1 月に 2016 年の状況に関し電子メールあるいは郵送により質問紙を送付回収し、分析した。2010, 11, 13 年 12 月にも同様の調査を行っており一部結果を比較した。
3. 大規模検査受託会社と試薬メーカーで構成するウイルス検査に関する連絡会（ウイルス検査技術連絡会）に 2011 年 1 月から 2013 年 12 月（検体提出時）に自施設で実施した WB 法による HIV 抗体検査の集計値の提供を依頼した。また、研究目的等で同一人の重複検査が行われる事があるので、重複の除外を依頼した。全国および大阪府

における感染症発生動向調査結果の詳細と比較し、未届け事例の可能性について検討した。

4. 耳鼻咽喉科調査

対象施設：徳島県内の耳鼻咽喉科を標榜するすべての病院・診療所

調査期間：2016 年 10 月 1 日より 10 月 31 日

対象患者：上記期間に徳島県内耳鼻咽喉科を受診した患者で、下記の 3 種類の性感染症と診断された全ての症例。

対象疾患：口腔咽頭梅毒、口腔咽頭淋菌感染症、口腔咽頭クラミジア感染症。

5. 岡山地域の性感染症情報の積極的把握・解析状況を岡山市保健所を通じて把握し、関西地域の自治体に情報共有の会議を開催した。また、研究協力者間で検討を行った。

6. 学術雑誌や自治体担当職員が参加する研究会（公衆衛生情報研究協議会）およびホームページにおいて研究成果を公表する。

倫理面への配慮

3. 内容に個人情報含まれず、各社内で提供に当たっての倫理等検討が行われた結果、3 社から提供を受けた。

保健所 WB 陽性数は公表データを用い、2013 年の近畿圏に関しては研究協力者が自治体に問い合わせで数値を得た。

HPV、HSV については大規模委託会社 1 社の委託に関する現状を把握した。

4. 耳鼻咽喉科調査に関して 通常診断治療過程から抽出した情報であり、患者の不利益はない。研究者へは、各医療機関から集計情報のみが送付され、患者を特定する情報は伝わらない。その他本研究には、個人情報および人や動物への介入を行う内容は含まれていない。

C. 研究結果、D. 考察

- 特定感染症予防指針に追加された口腔を介した感染動向、を把握するための耳鼻咽喉科の定点医療機関への追加や病原体定点の追加に関する自治体対策担当部局の意向を把握したが、積極

的な自治体はわずかであった。一方で、全数調査など独自取り組みを行う自治体もあった。

- 殆どの地方感染症情報センターが定期情報の発信は行っているが臨時情報の発信には差があり、若年女性層等ターゲットに合わせた情報発信や関係機関との連携に課題があると思われた。
- 自治体別（都道府県、保健所別）の情報が活用できると、自治体や医療機関での対策の推進に有用と思われる。
 - 都道府県を越えた保健所の発生動向の詳細は見る事ができず、活用が進まない理由の一つではないか。
 - 中央感染症情報センターに集約されている報告データの利用要望があり、利用可能な範囲や許可等の手順の明確化が望まれる。
- 2017年までの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十分機能していない。
- 梅毒は近年急増し伝播経路における異性間性的接触が増加している。MSMなどの個別施策層に加え、対象者の特性の把握に基づく対策が必要でありパートナー健診の有用性が高まると考えられる。一方、受診勧奨の結果を把握している自治体の割合は1割と介入効果の評価が十分に行われていない。
- 梅毒報告事項に現在含まれていない患者居住地情報を加えることで、施策担当自治体が明確となり自治体を越えた対策等の推進の基礎となる。
- 全国規模の検査委託会社による都道府県ごとの重複を考慮したHIVWB法陽性数に保健所陽性分を加え、届出数とを比較した結果、14府県では両者の和が届け出数を上回った。病院検査科における陽性数は把握できず加えていないため、HIV感染症診断例の報告の未届けは、かなりの数に上りそうであることが示唆された。大阪府内で詳細検討を行ったが同様の結果であり、今後は、病院内でのWB法陽性診断数を把握し正確な未届け事例の評価をする必要性が高い。現在のところ、委託検査結果からHPV、HSVについて動向を把握するのは難しいと思われた。
- モデル県（徳島）の全耳鼻咽喉科における性感染症の検査・診断状況を把握し、診断は0件、検査実施施設も10%であったことから、耳鼻咽

喉科では診断が普及していない可能性が示唆された。

- 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。
- 豊島区が用いているFaxによる情報確認の様式、岡山地域での複数の市と県間での追加調査や分析の実施、大阪市と神戸市とでの情報共有など多様な試みがなされているものの、全国には十分普及されていない現状を踏まえ、①NESIDにおいて他自治体への公開範囲の設定で情報提供が可能な事をまず周知すると共に、②事例の紹介や共有が進むような働きかけが対応の充実に有用と思われる。
- 自治体の施策担当者の担当年限は短く経験や知見の蓄積が十分でないとおもわれる。梅毒の増加を踏まえると、多発していない自治体向けの基本的な調査介入手順等の提供が必要である。また、有効な対応の普及には自治体人材の強化が必要である。

E. 結論

今後考えられる新たな課題

- 大都市部から梅毒が増加しつつあるが、集団発生やリスクの高い集団等への対策が効果的に実施できないことによって地理的拡散と共に、集団間の健康格差が広がり先天梅毒等重大な健康障害を招くことが懸念される。
- 口腔咽頭感染に関する耳鼻咽喉科での診断がなされないことによって、治療が遅れ感染が拡大する可能性があるが、対応の具体的な検討が必要と考えられる。
- 自治体担当者の経験年数が短いことを踏まえ、人材の強化、自治体間の情報共有やその仕組みの充実が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 白井千香、古林敬一、川畑拓也、吉田弘之、荒川創一. 性感染クリニック及び産科における口腔内性感染症に関するアンケートと検体検査の試み. 日本性感染症学会誌、Vol. 26, No. 1 91-96 2015.
- (2) 中瀬克己、特定感染症予防指針の変更を踏まえた自治体における性感染症発生動向調査の活用、ニューズレター「性の健康」、Vol. 15 No1、1-3、2015
- (3) 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、白井千

- 香. 全国自治体における性感染症発生動向調査の運営と活用. 日本性感染症学会誌、28(1), 125-130 2017
- (4) 高野つる代、中瀬克己、細井舞子、尾本由美子、白井千香. 地方感染症情報センターにおける性感染症発生動向調査の現状と課題. 日本性感染症学会誌、28(1), 125-130 2017
- (5) 細井舞子、奥町彰礼、中瀬克己. 大阪市における梅毒の発生状況 (2007~2016年). 日本性感染症学会誌、28(1), 125-130 2017
- ## 2. 学会発表
- (1) 中瀬克己、中谷友樹、川畑拓也、中島一敏、神谷信行、杉下由行、高野つる代、尾本由美子、山内昭則、高橋裕明、樫原摩紀、山岸拓也、白井千香、England と比較した我が国の性感染症サーベイランスの特徴、日本性感染症学会、2015年12月6日、東京
- (2) 中谷友樹、安本晋也：地理情報システム (GIS) を用いた感染症流行の地理的視覚化・空間的モデリング. 科学技術イノベーション政策のための科学研究開発プログラム (RISTEX) プログラムサロン (第7回) エビデンスに基づいた政策形成へ：医療における試み、政策研究大学院大学 (GRIPS) . (2016年2月22日)
- (3) 川畑拓也. 大阪府における梅毒と HIV の発生動向について. 大阪 STI 研究会 第38回学術集会、大阪、2015年.
- (4) 川畑拓也. HIV 検査・サーベイランスの現状と課題. 第8回近畿 HIV FRONTIER 研究会、大阪、2015年
- (5) 川畑拓也、中山周一、古林敬一、亀岡 博、安本亮二、志牟田健、石原朋子、大西 真. 大阪府内で分離された淋菌株におけるアジスロマイシン感受性率の低下. 第28回日本性感染症学会学術大会、東京、2015年
- (6) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、柴田敏之、中山周一、大西 真. 大阪地域における梅毒感染拡大阻止の取組み (2013-2015 前半). 第28回日本性感染症学会学術大会、東京、2015年
- (7) 細井舞子、松本健二、高野つる代、金谷泰宏、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、中瀬克己. 大阪市における梅毒の発生動向と取り組み. 第29回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
- (8) 高野つる代、中谷友樹、細井舞子、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、中瀬克己. 地方感染症情報センターにおける STI サーベイランスの運用の現状. 第29回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
- (9) 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、金谷泰宏. 特定感染症予防指針の期待する性感染症発生動向の活用. 第29回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
- (10) 高野つる代、中瀬克己、細井舞子、尾本由美子、白井千香. 全国衛生研究所における性感染症発生動向調査の運営について、日本性感染症学会学術大会、2016年12月3日、岡山
- (11) 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、尾本由美子、白井千香. 全国自治体における性感染症発生動向調査の運営と活用、日本性感染症学会学術大会、2016年12月3日、岡山
- (12) 細井舞子、安井典子、青木理恵、森宏美、伯井紀隆、坂本徳裕、奥町彰礼、廣川秀徹、半羽宏之、松本健二. 大阪市における梅毒の発生状況 (2006~2015年) 日本性感染症学会学術大会、2016年12月4日、岡山
- (13) 中瀬克己、細井舞子、安井典子、高野つる代. 性感染症動向の把握と活用 梅毒、口腔を介した感染. 第30回公衆衛生情報研究協議会研究会、2017年1月26日、福島
- (14) 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、梅毒等に関し自治体が行う調査や関係機関と連携した対策の現状、日本性感染症学会第30回学術大会 2017. 12. 2. 札幌京王プラザホテル
- (15) 中瀬克己、金山博臣、荒川創一、耳鼻咽喉科における性感染症の診断 2016 徳島県全数調査、日本性感染症学会第30回学術大会 2017. 12. 2. 札幌京王プラザホテル
- (16) 細井 舞子、中瀬 克己、自治体を実施する性感染症/HIV 感染症検査において感染が判明した者のパートナーに対する介入の変化と課題、日本性感染症学会第30回学術大会 2017. 12. 2. 札幌京王プラザホテル
- (17) 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、自治体による性感染症アウトブレイク対応の進展、第31回公衆衛生情報研究協議会総

会・研究会 H30. 1. 25-26 和光市 国立保健医療科学院

- (18) 中瀬克己、全国および中国四国地区における梅毒等性感染症の動向と対策、日本性感染症学会中国四国支部総会、2018. 1. 13.
岡山市 岡山コンベンションセンター

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

性感染症予防啓発ツールの開発・検査体制と医療ネットワーク構築に関する研究

- 【研究分担者】 白井千香（枚方市保健所）
【研究協力者】 岩室紳也（ヘルスプロモーション推進センター〔オフィスいわむろ〕）
種部恭子（女性クリニック We! TOYAMA）
野々山未希子（自治医科大学看護学部）
渡會睦子（東京医療保健大学医療保健学部）

研究要旨

若者向けの性感染症予防啓発ツールを開発し、試行することで、性感染症予防に効果的な方法論を探る。性行動が活発な年齢層として当事者である若者が利用しやすい情報元は、イラストを活用したスライド（PDF）で、スマートフォンに対応したサイトを立ち上げることにした。また、小学生から高校生までのこどもが、性に関して疑問を持った時に、随時大人が答えられるような Q&A 集を作成し、Web 上での閲覧を意図した。

3 年間で作成した予防啓発ツールの周知は、日本性感染症学会のホームページに掲載し、健やか親子 21、公衆衛生関連団体等にリングを貼ったところ、学校や報道機関からの問い合わせがあった。ただし、性感染症の発症予防につながる行動変更ができたかどうかの評価は十分ではない。今後、予防啓発ツールの普及を広め、どのように活用され、性感染症の発症や二次感染を減らしているかどうか、効果的な内容と普及方法について、実効的な検討のために感染症発生動向や受診行動等と関連して継続した観察が必要である。

A. 研究目的

研究の背景と意義を以下に示す。

- (1) 性感染症予防について、学校教育での性教育での取り扱いは優先されておらず、家庭においても親から子への性感染症予防は思春期には困難である。特に若者（当事者として）が自分で意識し、予防行動に役立てるための啓発ツールの開発を試みる。
- (2) 作成した予防啓発ツールの普及や活用について、スマートフォンの利用や登校の有無に関わらず、若者（当事者）に効果的に届く方法を工夫する。
- (3) 先行調査などから、若者は性感染症検査や受診に積極的ではなく、医療機関へのハードルが高いことが示されている。より近接性があり利便性に考慮した検査体制と医療ネットワークの構築が望まれる。

B. 研究方法

- (1) 若者向け（中高生）が自学自習できるための性感染症予防学習スライドを作成し、作成した学習スライドの普及や活用について、考察する。
- (2) 教職員（保健体育・養護教諭など）が、学校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教導ツールを作り、性感染症予防啓発の効果的なアプローチ方法を探る。

（倫理面への配慮）個人を特定する情報収集や情報発信は研究の範囲になく、予防啓発ツールの活用が、個人に不利益となるものではないため、特段の配慮は不要とした。

C. 研究結果

- (1) 中高生向け啓発スライドの作成（H27 年度）及び普及（H28、H29 年度）
「性感染症ってなァに」 解説テキスト付スライド 47 枚を PDF 化して、一般公開した。中高生向け啓発教育の必要性は、「性感染症に関する特定感染症予防指針」に沿って、厚生労働科研究班代表（日本性感染症学会）と所管課（結核感染症課）との共通認識のもとに、当事者である若者が理解しやすいイラストを選び、スライド形式でコメントをつける形にした。学校での指導に当たるときに活用したり、自分で検索したり、自学のために、スライドが閲覧できる方法を考えた。初年度の課題は、フリーの公開であるが、一般市民が日本性感染症学会 IP にアクセスするチャンスは、

まずないが、キーワードから検索エンジンでサイトにつながる事を確かめ、さらに PC 版からスマートフォン版へのバージョンアップを行うこととした。

(2) スライドの公表：啓発資料を活用するための、環境整備 (H28 年度)

当初は厚生労働省HPへの掲載を意図していたが、対象者が限定不可であり、文部科学省との調整が必要なため学習指導要領などの改定時期を踏まえても時期早尚という方針を受け検討した結果、行政による公的なサイトでは対象が不特定のため、意図が適切に伝わるかどうか担保できないことから、学会等任意団体のサイトでの掲載とした。日本性感染症学会ホームページに掲載、また健やか親子 21 や全国公衆衛生学関連学協会連絡協議会のホームページに当スライドのリンクを張って情報共有し、多方面からの意見や助言を得ながら環境整備を心がけた。また、当該サイトを閲覧した学校関係者や報道などからの問い合わせや質問及びスライドの情報提供、転載などの要望には、作成元の明記をして周知する事を情報共有した。

(3) 教職員(大人)向けの性感染症予防啓発資料の作成 (H29 年度)

初年度から、子どもたちに影響を与えるおとなたちの性感染症予防ツールが必要ではないかと検討してきた。

学校での性教育において、性感染症予防の比重は多くなく、子どもたちによる性感染症の罹患やその不安に答えられる立場の大人は、養護教諭でも一部などごく少ない。また、講演会や授業で性感染症を取り上げて外部講師を活用したり、ピア活動を導入したり、対応方法は個人に委ねられており、内容が平準化しているとは限らない。今年度は、子どもに聞かれたらどんなふうに答えるか、参考になるQ&A集を作った。この資料も紙ベースでの配布より、PC やスマートフォンでの閲覧ができれば、手軽で便利であり、再現性もあることから日本性感染症学会ホームページなどに掲載予定である。

D. 考察

性感染症の予防啓発は、啓発対象を限定して行うことが重点的で効果的と考えられるが、予防の段階では医療機関が個別に指導的にアプローチするチャンスがない。また、若年者については学校保健の範囲であるが、教育的に学習する機会があっても学習指導要領の範囲では医学的かつ具体的な指導には至らない。保健所や保健センターなどの自治体が提供する従来の予防啓発アプローチは、自らの感染リスクについて自覚した対象者には、有効であろう。そのような背景から、スマートフォン版の予防啓発ツールは、ネット社会に慣れた若年者には身近な情報収集の機会となることが期待される。

3年間の研究期間の成果物として、予防啓発ツールを作成したことにとどまらず、継続して、活用方法や普及効果などを実効的に検討するために、この研究班のそれぞれの分担研究間においても関連事業における情報共有を深めることも重要である。果たして、若者や感染リスクの高い対象者が行動変容や医療機関受診行動へつながったか、性感染症の発症予防や二次感染の予防につながったか等、感染症発生動調査にも注目し、評価する必要がある。

E. 結論

若者向けに性感染症予防啓発ツールとしてスライド集を作り、若者を支える大人向けにQ&A集を作った。今後は、その普及方法や効果の評価をしていく課題がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 白井千香. 性感染症予防啓発の現状と課題. 日医雑誌 2018 : 146 (12) ; 2615-2518.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
—センチネルサーベイランスの施行について 平成 27 年から平成 29 年の 3 年間の調査研究—

【研究協力者】 谷畑 健生 (神戸市保健福祉局)
【研究協力者】 伊藤 晴夫 (千葉大学)
五十嵐辰男 (聖隷佐倉市民病院)
三嶋 廣繁 (愛知医科大学感染症科)
安田 満 (岐阜大学医学部附属病院泌尿器科)
金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科)

研究要旨

平成 29 年度の 4 県産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科を標榜する医療機関を受診した以下の感染症全数調査を行った。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対象とした。疫学解析は実測値を人年法により安定化させ、男女比較などあらゆる比較を可能とした。

本研究は前期平成 24 年 (2014-2017 年) より継続しており、6 年間の梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア、性器ヘルペス、尖圭コンジローマについて検討した。また梅毒、淋菌感染症、性器クラミジアについては各医療機関での検査の陽性率は平成 28 年からの 2 年間で検討した。

検討した結果梅毒は著しく増加した。淋菌感染症及び性器クラミジア感染症の動向は変動範囲内であった。一方で男の年齢階級 15-19 歳及び 20-24 歳の淋菌感染症の動向は減少傾向にあることがわかった。またこの二つの年齢層では女性の淋菌感染症及び性器クラミジア感染症は増加傾向にあることと、この二つの感染症に感染した女性はほとんど無症状であることから、本研究で示した結果よりもさらに多くの女性が感染していることが推定される。またわが国の青年層男の性行動は縮小しており (国立社会保障・人口問題研究所研究)、事実青年層の淋菌感染症は減少トレンドにあった。一方で青年層女の性行動はこれまでと変わらないこともあり、性感染症の減少トレンドは見られなかった。男女の性行動の異なることが原因で、性感染症の罹患率、減少・増加トレンドの違いに現れることが推察された。

本研究は国の定点動向調査報告をトレンドだけではなく、男女・年齢階級・県別比較等が可能な自由度の高い調査研究が出来る基礎的な疫学研究である。本研究の自由度の高さは国の性感染症定点調査 (わが国を一つとする傾向の調査として設計されており、男女比較が出来ない・県別比較が出来ないなどの制約がある) と互いに補完するものであり、わが国の性感染症蔓延の実態を示すことを可能な研究である。

A. 研究目的

本研究は千葉県・岐阜県・兵庫県・徳島県の 4 県における 4 県産婦人科・泌尿器科・皮膚科・性病科を標榜する医療機関を症状があつて受診した患者のうち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)、本研究は平成 27 年より平成 29 年間の 3 年間、性年齢階級・県別の性感染症の動向をわが国における蔓延状況を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

調査票は感染者の性別・年齢・感染疾患 (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)、受診日、住所地を調査項目とした。

さらに検査陽性率を求めるため、梅毒・性器クラミジア感染症は妊婦健診と性行為による全検査数、陽性数を調査項目とした。淋菌感染症は全検査数・陽性数を調査項目とした。

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

関に症状があっ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 27 年，28 年，29 年各年の 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）が督促を 2 回行った。本研究は各県医師会の協力があった。

4 県の調査票の回収，電子化は個人情報が含まれていることから，平成 25・26・29 年，平成 28・29・30 年度全省庁統一資格において「役務の提供等 B 又は C の等級に格付けされ，かつ財団法人日本情報処理開発協会の認定するプライバシーマーク（JISQ15001）を取得した調査会社とし，一般財団法人中央調査社を本研究の調査票の送付・回収・電子化の役務を担った。これは個人情報の保護のためである。

調査票は一般社団法人中央調査社に送られ，電子化した。谷畑は電子化したデータを結果にあるとおり，判りやすいように男女・年齢階級（5 歳）の性感染症罹患率（Incidence rate）を人年法で示した。すべてのグラフの縦軸の単位は人年である。

本報告書では重要な感染症である梅毒・淋菌感染症（男性尿道炎・女性頸管炎）・性器クラミジア感染症（男性尿道炎・女性頸管炎）を取り上げた。

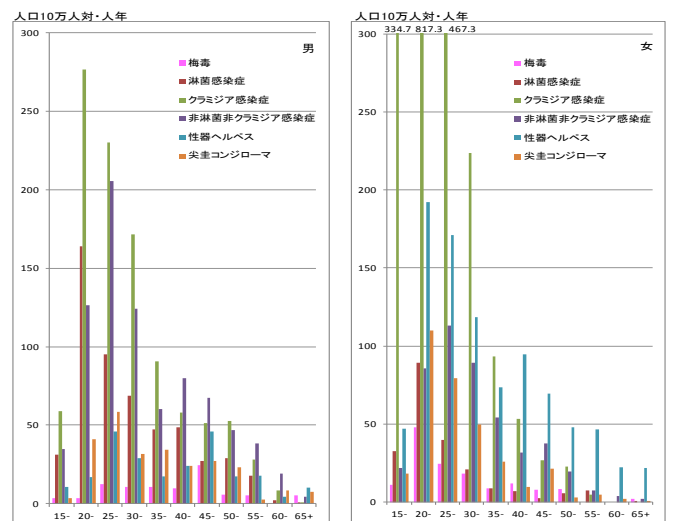
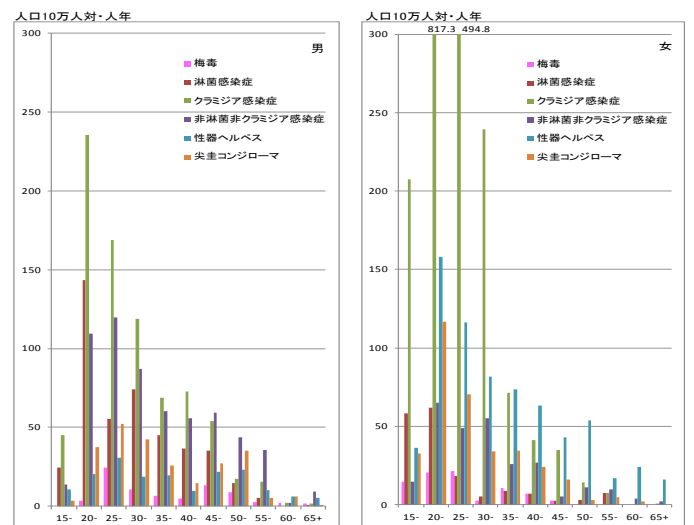
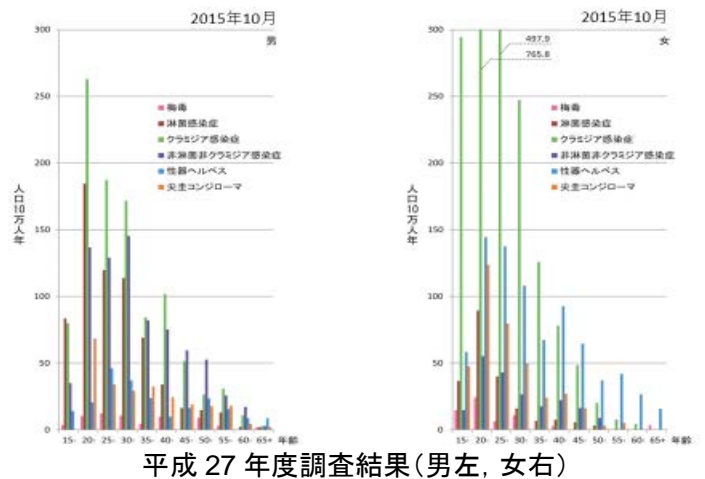
比較方法は 4 県罹患率合計，前回の研究班で性感染症罹患率の高かった千葉県及び兵庫県と岐阜県及び徳島県を比較し，さらに各県の比較も行った。

比較は平成 24 年から今回の平成 29 年までの 6 年間とした。

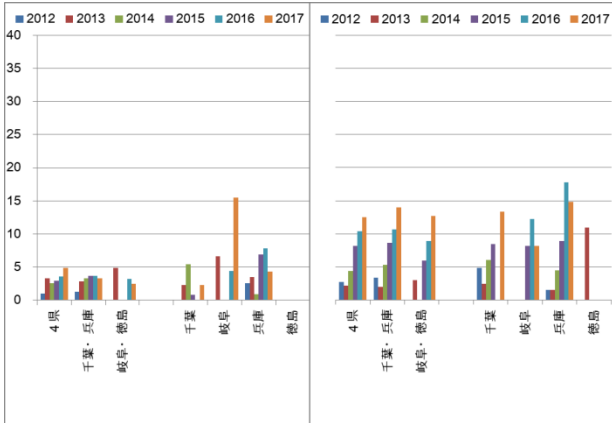
またすべてのグラフ縦軸の単位は人年法を用い，10 万人年とした。

C. 研究結果

(1) 調査対称性感染症罹患率 3 年比較 （（単位人年））

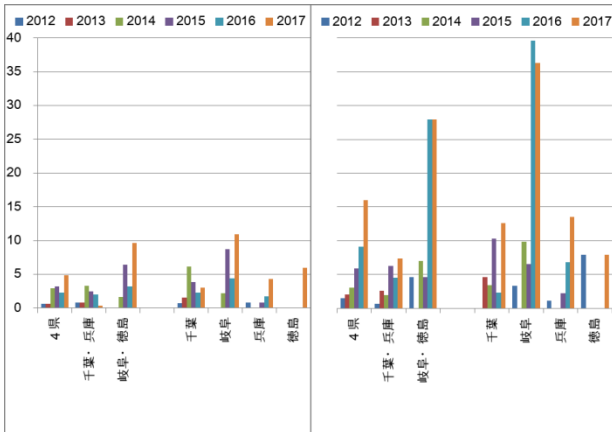


性感染症の 3 年間の動向を示した。対象とした性感染症のうち全てに渡って最も罹患率が高いのは 20-24 歳であり，感染症としては性器クラミジアが多いことがわかった。また梅毒は 3 年間増加傾向であった。



梅毒男 左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

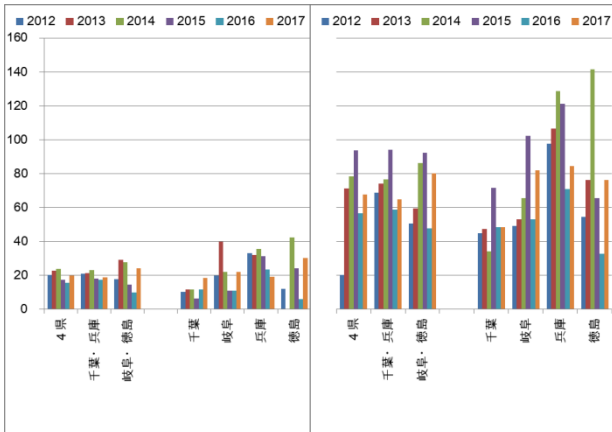
4県で6年間で増加傾向が明らかで、男は地域変動は、配偶者なしに少なかった。また徳島県では梅毒の発生少なかった。



梅毒女 左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

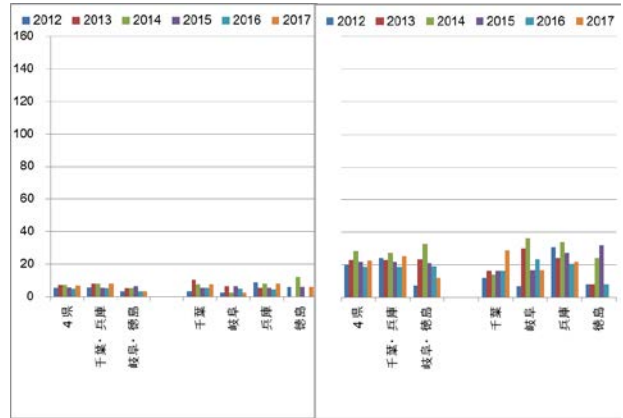
女梅毒は罹患率が高くなり、観察6年間で著増した。また配偶者無しに多かった。県別には岐阜・兵庫の順に多かった。

配偶者無しの女の梅毒は男より明らかに多かった。



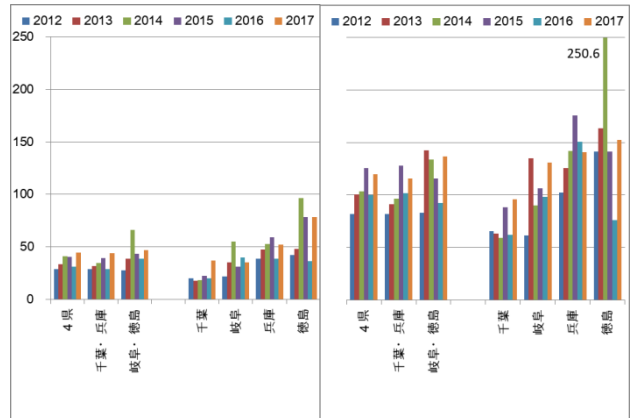
淋菌感染症男 左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

男淋菌感染症（全年齢）は兵庫・岐阜の順に多く、「配偶者なし」は「配偶者有り」に比べて3倍以上感染者が多かった。



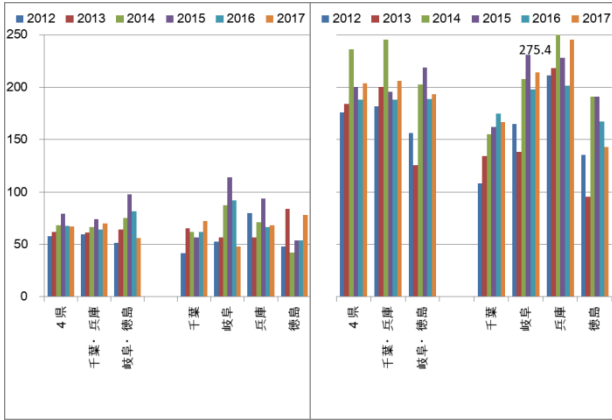
淋菌感染症女 左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

女淋菌感染症罹患率は男の半分以下である。また兵庫・岐阜の順に多く、「配偶者なし」は「配偶者有り」に比べて3倍以上感染者が多かった。淋菌感染症は男に多い感染症といえた。



性器クラミジア感染症男 左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

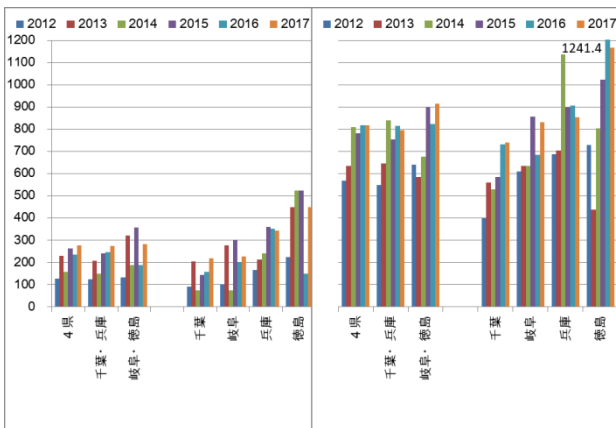
男性器クラミジア感染症罹患率は徳島・兵庫の順に多く、「配偶者なし」は「配偶者有り」に比べて2倍以上感染者が多かった。



性器クラミジア感染症 女
左配偶者あり・右配偶者なし 全年齢

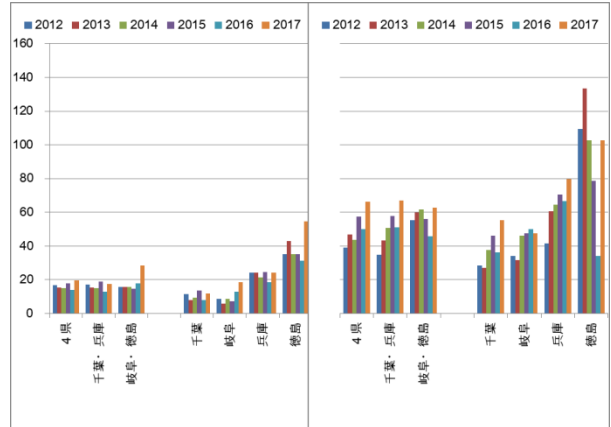
女の性器クラミジア感染症罹患率は兵庫・岐阜の順に多く、「配偶者なし」は「配偶者有り」に比べて約4倍程度感染者が多かった。

男と比べて「配偶者なし」は若干高いが、「配偶者あり」は2倍程度多かった。性器クラミジアは女性に多い感染症であるといえる。



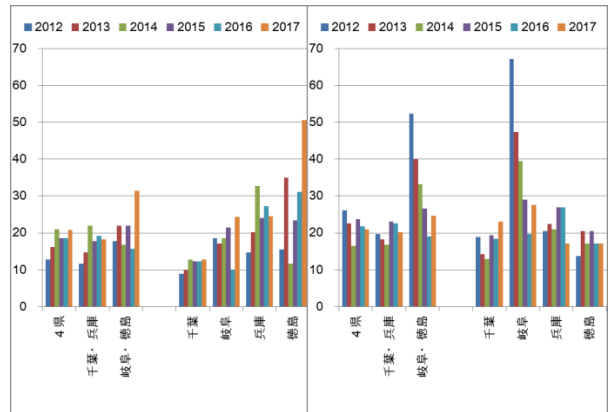
性器クラミジア感染症 20-24歳 女
左配偶者あり・右配偶者なし

20-24歳の女を観察した。配偶者無し女の罹患率は極めて高い。この年代では岐阜・徳島に多いことが明らかになった。



性器ヘルペス感染症 全年齢 左男 右女

性器ヘルペスは男に比べて女に多く、全年齢では増加した。また兵庫・徳島に多かった。性器ヘルペスは女に多い感染症であった。

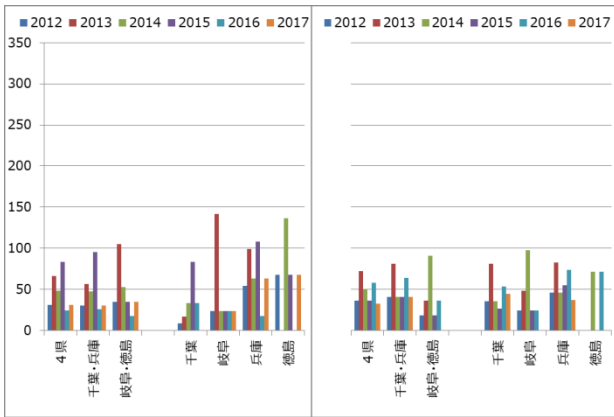


尖圭コンジローマ 全年齢 左男 右女

尖圭コンジローマは、男は増加傾向にあるが、全体として女が男よりも多かった。他の性感染症とは異なる動向であった。尖圭コンジローマは女がわずかに男よりも多かった。他の性感染症とは異なる動向であった。県差はあるが、男は増加傾向女は減少傾向にある。

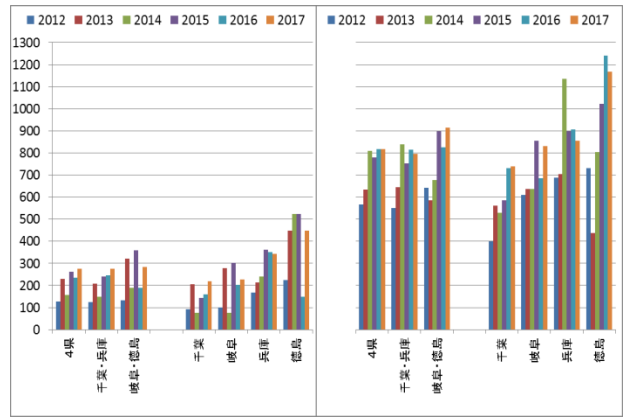
(2) 早期青年層（15-19歳、20-24歳）

早期青年層（15-19歳、20-24歳）を比較した。



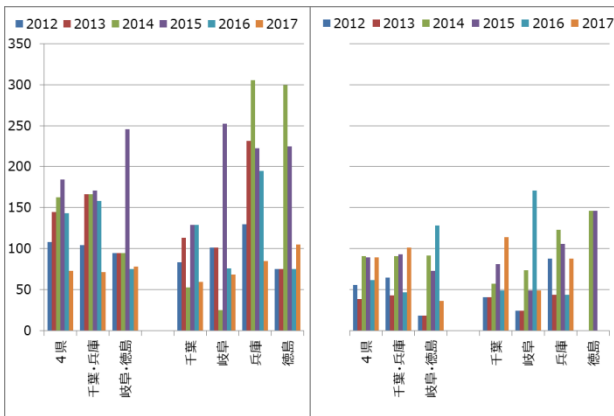
淋菌感染症 15-19歳 左男 右女

15-19歳の淋菌感染症は男の千葉・兵庫が岐阜徳島に比べて多いが、4県で観察すると、男に淋菌感染症が多かった。



性器クラミジア感染症 20-24歳 左男 右女

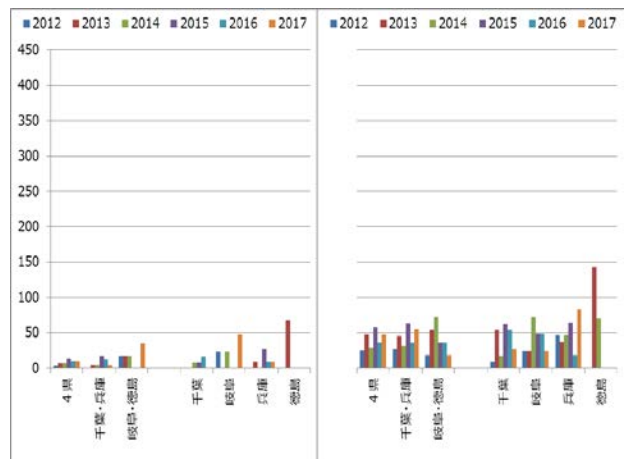
15-19歳の若年青年層であっても女の性器クラミジア感染症は男よりも多かった。次の五歳階級である20-24歳で15-19歳よりも男女ともに2倍以上増加した。この5年間で性の行為交渉の変化がうかがわれた。



淋菌感染症 20-24歳 左男 右女

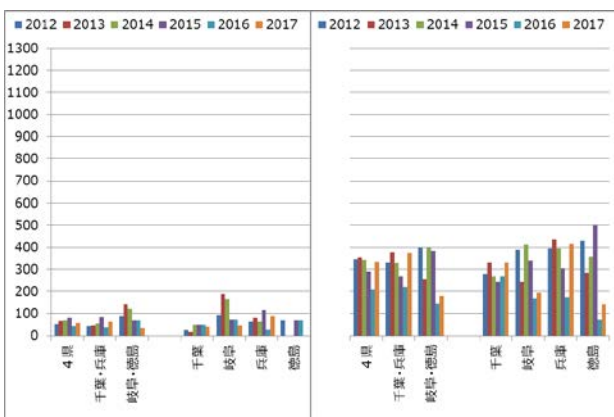
20-24歳では男の淋菌感染症は女に比べて非常に高くなった。15-19歳と20-24歳はわずか5年の開きではあるが、男の感染者が著増した。

次に性器クラミジアを比較観察した。

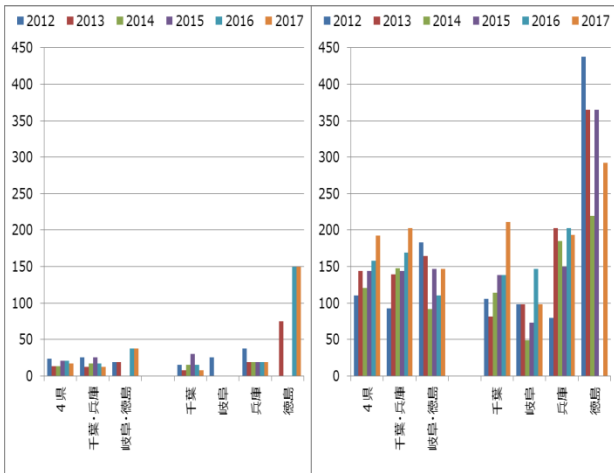


性器ヘルペス 15-19歳 左男 右女

性器ヘルペスは、男は散見する程度ではあるが、女性はこの年齢層でも多く、増加傾向である。

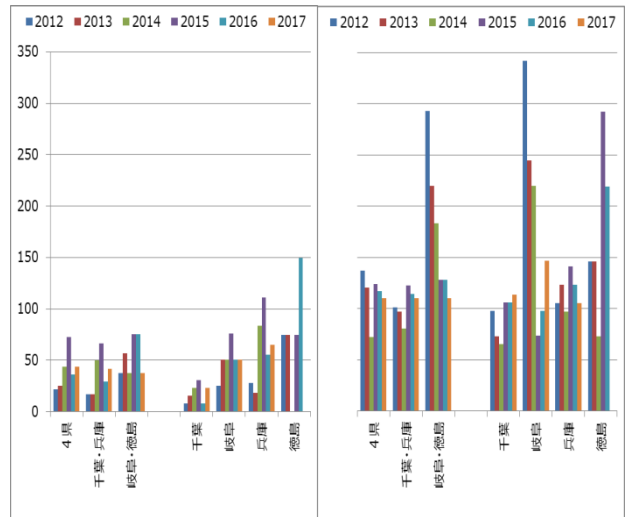


性器クラミジア感染症 15-19歳 左男 右女



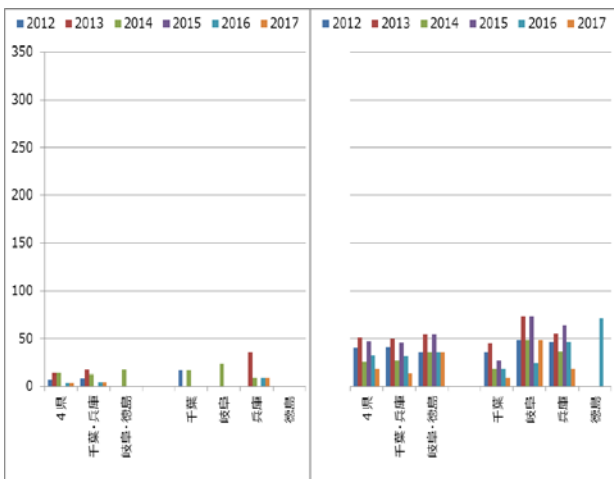
性器ヘルペス 20-24歳 左男 右女

性器ヘルペスの15-19歳と20-24歳のグラフでは縦軸は前者に比べて後者は3倍であることに注意を要するが、20-24歳においても男は散見する程度であるが、女は感染者が多く、増加傾向にあった。



尖圭コンジローマ 20-24歳 左男 右女

尖圭コンジローマも性器ヘルペスの15-19歳と20-24歳のグラフでは縦軸は前者に比べて後者は2.5倍であることに注意を要する。15-19歳と20-24歳で比較すると男の感染者罹患率の増加に比べて女の増加がはるかに大きい。

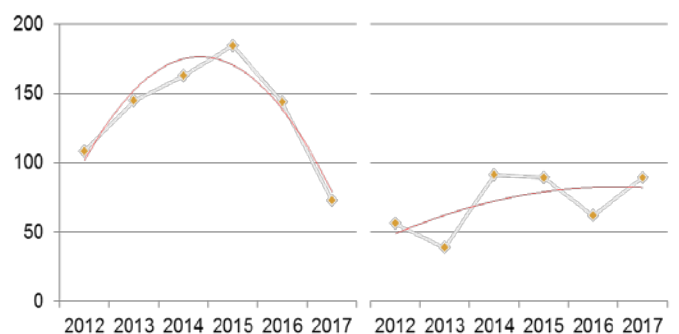


尖圭コンジローマ 15-19歳 左男 右女

(3) 青年層の淋菌感染症、性器クラミジア感染の6年間の動向

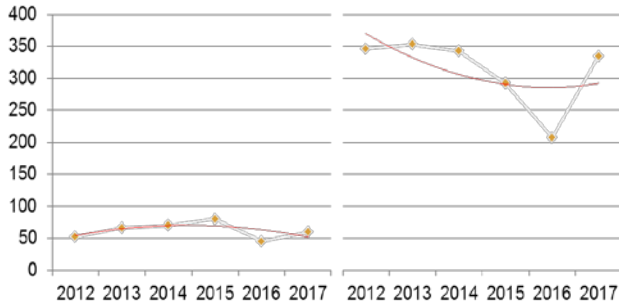


淋菌感染症 6年間動向 15-19歳 左男右女
赤線は二次近似曲線

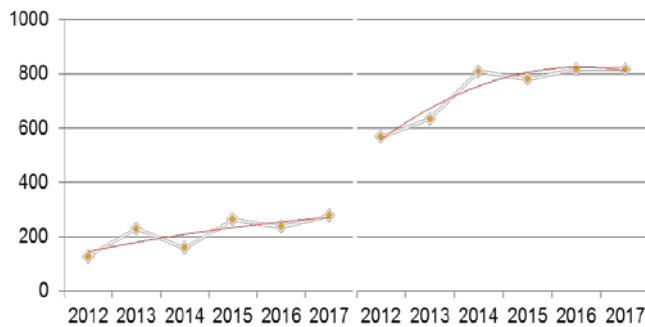


淋菌感染症 6年間動向 20-24歳 左男右女
赤線は二次近似曲線

15-19歳男の20-24歳男の罹患率は半分ではあるが、明らかに減少傾向にある。一方で女性は15-19歳では減少傾向であるが、20-24歳では増加している。



性器クラミジア感染症 6年間動向 15-19歳
左男右女 赤線は二次近似曲線



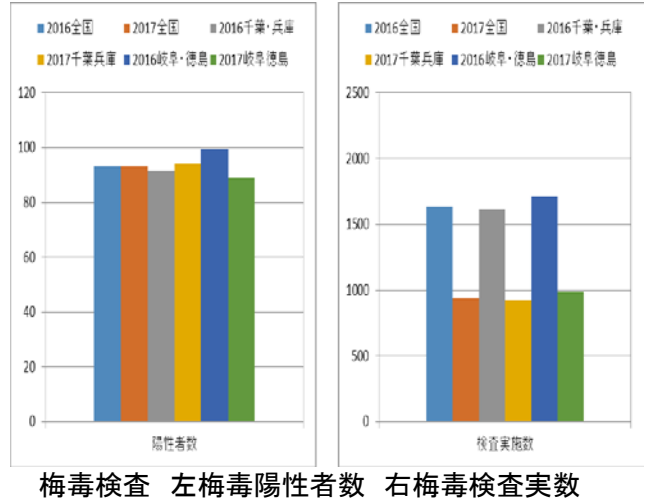
性器クラミジア感染症 6年間動向 20-24歳
左男右女 赤線は二次近似曲線

性器クラミジアは15-19歳以外が増加傾向にあると考えられる。

性感染症の病原体によって罹患者の動向が異なる強い証拠であると考えられる。

(4) 梅毒、淋菌感染症、性器クラミジア感染症の検査 2016年と2017年の比較

梅毒の検査はカルジオリピンを抗原とした梅毒血清反応（RPR等）で16倍以上（自動測定法では16単位/ml以上）とした。

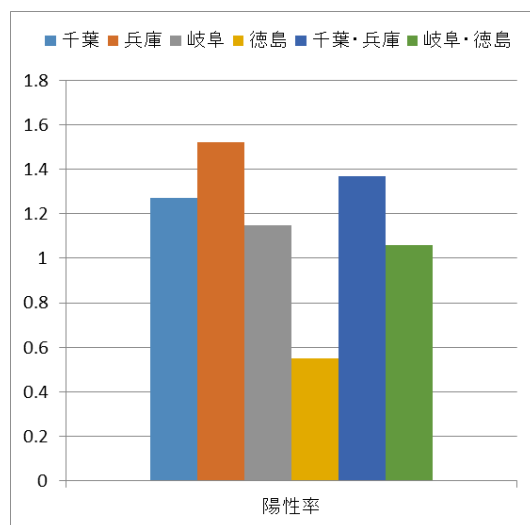


梅毒検査 左梅毒陽性者数 右梅毒検査実数



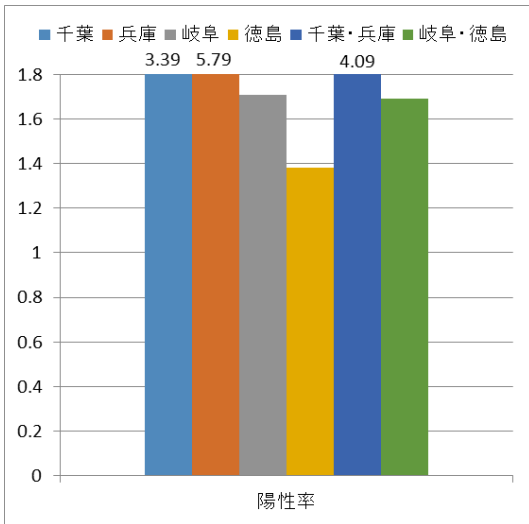
梅毒検査 陽性率 2016年 2017年比較

梅毒検査実数は2016年に比べて2017年は少ないが、陽性者率は2016年に比べて2017年は高い。梅毒の検査で陽性率は低いですが、検査で約10%は陽性と診断される。



妊婦検診での梅毒陽性率 2017年

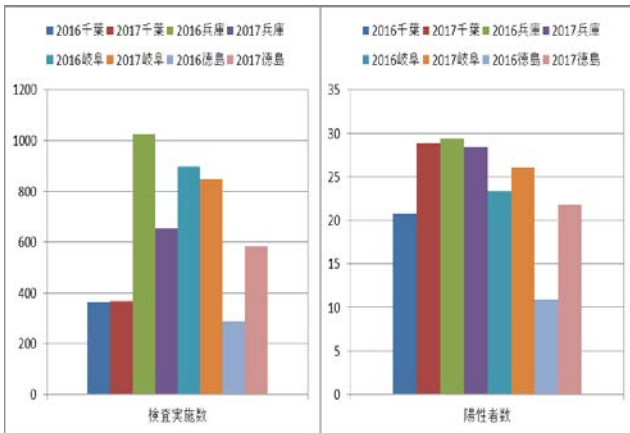
また妊婦健診で梅毒と診断されることは少ないが皆無とはいえなかった。



梅毒陽性率 性行為による

妊婦検診に比べて性行為による陽性率は高かった。

淋菌感染症の検査は、性器に感染を認め、淋菌の菌体を顕鏡・培養・PCR法又はSDA法・TMA法等で確認した。

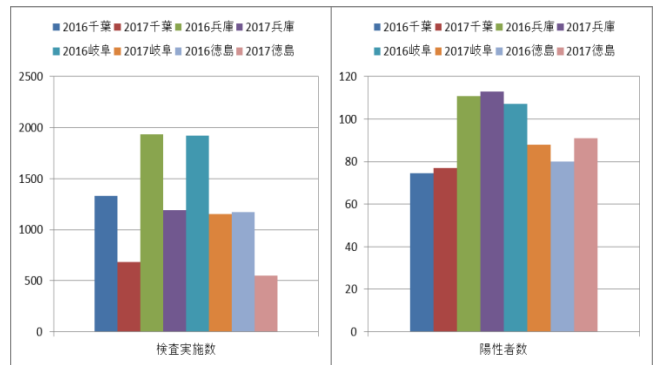


検査淋菌感染症 2年間の比較

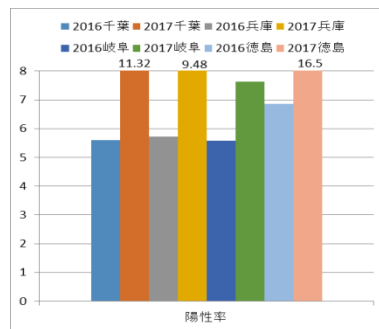


検査を行った地域差は大きかった。また淋菌感染症検査陽性はきわめて低く、2年間に大きな違いは無かった。

クラミジアの検査は、性器に感染を認め、クラミジアの抗原 (EIA法・PCR法又はSDA法・TMA法)によりクラミジアを確認した症例

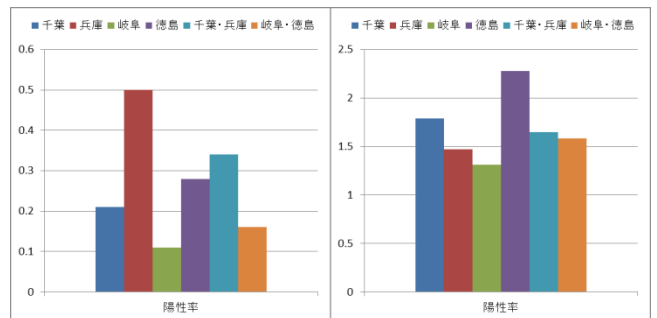


検査性器クラミジア実施者数と陽性者数 2年比較



検査性器クラミジア陽性者率

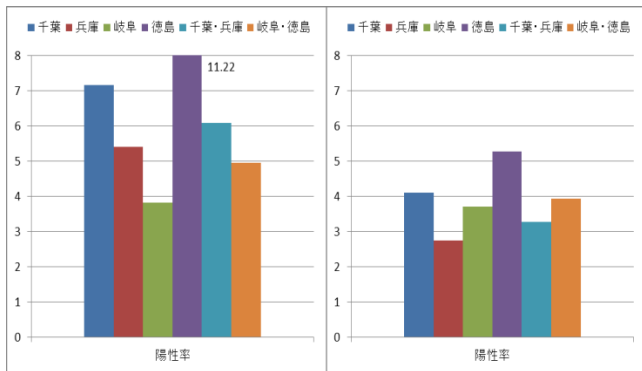
性器クラミジア検査数は2016年と2017年で変わりはないが、2017年陽性率が高かった。



2017年妊婦性器クラミジア健診感染症陽性率 左症候性 右無症候性

妊婦健診時に医師がクラミジアとして診断したもののうち、症候性のある陽性率は無症候性に比べて低かった。しかし無症候性ではあるが、検査をすることによって約1.5%の妊婦が性器クラミジアに感染していることが判った。また

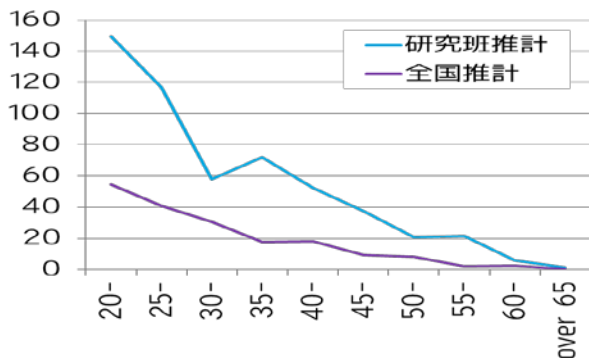
症候性陽性者を加えると約2%の妊婦が性器クラミジアに感染していることが判った。



性器クラミジア陽性率 性交後陽性率
左症候性 右無症候性

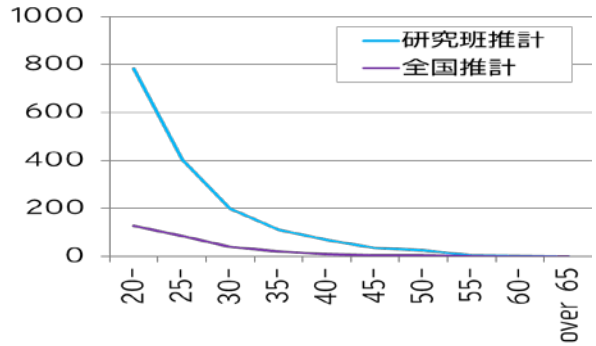
性行為を行った後検査を行ったところ症候性のある者の陽性率は無症候性に比べて明らかに高い。性行為後性感染症に不安でアルなら積極的に検査を行うべきと考えられる。

(5) 本研究と国の定点調査の違い



2014年淋菌感染症推計値(10万人年) 男

全国推計は国立感染症研究所 IDWR の全国定点データから推計した。研究班推計は前研究班で7県調査を元に47都道府県に割戻して人口当たりで推計した。

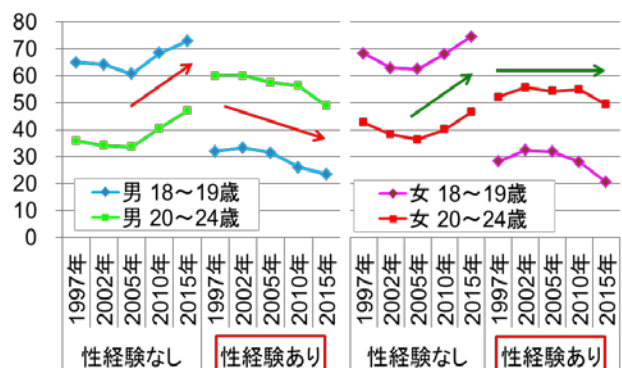


2014年性器クラミジア感染症推計値(10万人年)女

全国推計は国立感染症研究所 IDWR の全国定点データから推計した。研究班推計は前研究班で7県調査を元に47都道府県に割戻して人口当たりで推計した。

淋菌感染症(男)及び性器クラミジア感染症(女)の推計値は研究班推計がIDWRデータよりも若年層で淋菌感染症・性器クラミジア感染症が多いことを推計した。

(6) 近年の日本人青年層の性行動について



国立社会保障・人口問題研究所 現代日本の結婚と出産—第15回出生動向基本調査(独身者調査ならびに夫婦調査)報告書—2017年3月31日

わが国の青年層男の性行動が縮小傾向にある。このため性感染症に罹患する機会が減少している。女の性行動は縮小傾向にはないため性感染症に罹患する機会には十分にある。

D. 考察

(1) 本研究は2期6年間の調査結果であり、男女・配偶のありなし・年齢階級全てで比較可能であるよう設計した研究である

全国を一つとした国の定点調査とは異なる大きな利点である。国の定点調査は国全体の傾向を明らかにするために設計されて

おり、また法によって定め得られた調査であることから、長期にわたる動向が分かる利点が高いところである。しかし本研究は分析の自由度が高いように設計している。性感染症以外の季節性感染症・全数報告が必要な感染症では国の調査で十分であるが、性感染症は人の性行動によって左右される感染症であることから、分析に自由度が求められる。本研究はこれを満たしながら、国の定点調査を補完しながら、性感染症の動向を明らかにすることが出来る。

(2) 性感染症は女性に多い

本調査研究の6年の結果より性感染症は女性に多い感染症であることが明らかになった。

(3) 性感染症は若年層に多い

これまでの疫学調査と同様、性感染症は若年層に多い。男性に比べ、女性性器クラミジア感染症罹患率が30-34歳以降著明に下落することから、女性の性行動は同年代以降下がると考えられる。罹患率を観察すると男性の性行動は45-49歳まで活発と考えられる。

(4) 配偶者なしに多い

婚姻は性感染症罹患の強い足かせとなっていると考えられる。特に女性の罹患率は低くなる。しかし男性の性行動45-49歳まで活発で、婚姻家庭外での性感染が多いと考えられる。

(5) 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

観察したところ、平成22年人口動態統計特殊報告より女性の婚姻年齢は20-29歳まで性感染症罹患者が多く、性行動が活発であることがわかった。

淋菌感染症・性器クラミジア感染症は女性に無症状であることが多く、このため感染していても医療機関に受診することは無いと考えられる。

一方で20-29歳までの性行動が活発な年代では、特に男女ともに感染罹患率は極めて高いことが明らかになった。

女性の淋菌感染症・性器クラミジア感染症は無症状であることからⁱ、性行動が活発

な年代では本疫学調査よりも罹患率は高いと言える。

その他の性感染症においても男に比べて、20-24歳の罹患率はきわめて高いことが明らかになった。

このような比較ができるのは本研究の全数調査が定点調査と異なることから明らかになったことである。

(6) 中高年男の性行動は女より活発である

男性は45-49歳まで活発であり、先に述べたとおり、婚姻家庭外での性感染が多いと考えられる。

現在わが国では性行為のあるソープランド、フェラチオのみのファッションヘルス、ピンサロは都道府県警察の強い規制を受けており、この形態による性感染は減少していると考えられる。しかし警察による規制に難しい、デリバリーヘルス、出会い系サイト等での個人売春は増加しているⁱⁱことから、男性の性感染症が減少し難いと考えられる。

(7) 梅毒・淋菌感染症・性器クラミジア感染症の陽性率が低い

規定された検査方法で検査陽性となることは10%にも満たない。多くは臨床医の臨床診断による治療が主流と考えられる。

一方で多くの淋菌感染症は薬剤耐性となっておりⁱⁱⁱ一般的な淋菌検出だけでなく、薬剤耐性にかかる検査も必要であると考えられる。

(8) 妊婦健診で性器クラミジア感染症が発見される

約2%とはいえ、通常に行われる性器クラミジア感染症が発見された。性器クラミジア感染症の多くは新生児に障害を残すことは無いにしても、安全とはいえない。

また梅毒も妊婦健診で発見されている。梅毒が増加していることから、健診でも注意を要する。

妊婦健診で積極的に性感染症の発見と治療、さらに妊婦のパートナーにも性感染症の診察及び検査は必要であると考えられる。

(9) 全数届出と感染者推計

今回の調査から、全数報告である梅毒感染者数を推計したが、実際の国（国立感染症研究所）のデータと比べてきわめて低い

ことがわかった。梅毒は東京都・大阪府の届出が多いことから、このずれが生じたと考えられる。

一方で定点報告である淋菌感染症、性器クラミジア症は本研究による推定値が、国のデータよりも極めて高い値を示している。

本研究は全数届出の性感染症について、正しい推定は出来ないが、国（国立感染症研究所）の定点調査より正しい推定が可能であると考えられる。

一方で本研究は東京都・大阪府・愛知県を含んでいないことから、推定罹患率は、わが国の実態よりも低い値であるといえる。

性器クラミジア感染症は女性に多い性感染症であるにもかかわらず、東京都の定点報告は女性よりも男性に多いと報告されている。これは定点の選択に問題があると考えられる。

わが国の性感染症の実態を把握するためには、国と補完しながら、より正しい実態把握が必要であり、可能である。本研究はごく少数の「県」の調査であるが、国とデータを相互に共有しながら、より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにしていく必要に迫られていると考えられる。

(10) わが国の青年層の性行動の縮小

わが国の青年層男の性行動は縮小しているが、青年層女の性行動は縮小していない。感染症に罹患する機会は減少していると考えられる。淋菌感染症は本研究では青年層男の罹患者が明らかに減少していることから、このことは説明できる。

また女性の性行動は縮小しておらず、性感染症も減少傾向とは言えないことから、性感染症は限られた男集団と一般女性集団で広がっているのではないだろうか。

E. 結論

本研究により、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。

本研究は国（国立感染症研究所）とデータを相互に補完しつつ、より正しいわが国の性感染症の実態を明らかにすることが可能であり、必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

ⁱ Bennett JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set, 8e. 2014. Elsevier.

ⁱⁱ坂爪真吾. 性風俗のいびつな現場 (ちくま新書) 新書. 2016.

ⁱⁱⁱ Trembizki E, et al. The Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance of Neisseria gonorrhoeae in Australia: A Nationwide Cross-Sectional Study, 2012. Clin Infect Dis. 2016 ;63(12):1591-1598.

子宮がん撲滅作戦・梅毒病態の研究に関する研究

- 【研究分担者】 三嶋 廣繁（愛知医科大学感染症科）
【研究協力者】 山岸 由佳（愛知医科大学感染症科）
萩原 真生（愛知医科大学分子疫学・疾病制御学寄附講座）
和泉 孝治（いずみレディスクリニック）

研究要旨

（１）HPV 関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

日本人健常女性においても高リスク型の HPV 感染（保ウイルス）率は高く、子宮がん検診では細胞診に HPV スクリーニング検査を併用することは臨床的意義が高いことが明らかになった。特に、CSW 群では、HPV 感染率は高く、高リスク群に対する HPV スクリーニングの意義はさらに高いものと推察された。

HPV スクリーニング遺伝子検査において尿検体は侵襲性が低い検査であるが、この方法による検査では感度が十分とは言えず、スクリーニング法として使用するには注意する必要がある。

（２）プライベート・クリニックにおける HPV ワクチンの予防効果に関する検討

4 価 HPV ワクチンは尖圭コンジローマの原因となるウイルス血清型もカバーできることから、HPV ワクチンの有効性を判断するためには子宮頸部病変のみならず尖圭コンジローマ病変についても評価していかなければならないことが明らかになった。

（３）梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入状況

分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。

（４）梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況

梅毒が増加傾向にあるためスクリーニング検査を実施している施設等ではその結果を確実に評価する診療体制の構築が重要であると考えられる。

A. 研究目的

（１）ヒトパピローマウイルス（HPV）関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

HPV の遺伝子型は 100 種類以上存在するが、癌化リスクが高い高リスク型群と低リスク型群に大別される。

HPV ジェノタイプ判定検査は 2011 年に新規保険適用項目となっており、現在、クリニッチ HPV（2011 年より）、MEBGEN HPV キット（2013 年より）が使用可能である。いずれも 13 タイプ（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型）の検出が可能である。

一方、IARC（International Agency for Research on Cancer, 国際がん研究機関）では、66 型を含む 14 種をハイリスク型として提唱して

いることから、大手検査会社（SRL 等）では上記 13 タイプに加えハイリスク型である 66 型を加えた 14 タイプの検出が可能としているが、16、18 型以外は型別判定は実施されない。

そこで、健常女性における HPV 検出状況および HPV 検出にあたって子宮頸管スワブ検体と比較して侵襲性が低い尿検体は使用可能かについて検討した。

（２）プライベート・クリニックにおけるヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの予防効果に関する検討

HPV ワクチン接種は、2013 年 4 月から予防接種法改により女性を対象とした定期接種となった。今回、HPV ワクチンの有効性についてプライベ

トクリニックを受診された症例において評価した。

(3) 梅毒 I 期および II 期患者における

Treponema pallidum の髄液中への侵入状況

梅毒のうち、特に神経梅毒は、梅毒 I 期～II 期に中枢神経浸潤するとされているが、髄液中に病原体とされる *T. pallidum* を確認したデータはない。そのため、梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入頻度を分子生物学的手法により明らかにした。

(4) 梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況

近年、国内において梅毒は急増しているが、無症状者における抗体保有状況に関する十分なデータはない。当院では術前検査の項目に梅毒血清学的検査を含めており年間相当数の梅毒血清学的検査を施行している。今回、梅毒血清学的検査結果を後方視的に実態調査した。

B. 研究方法

(1) HPV 関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

研究 1：健常女性における HPV 検出状況

HPV 高リスク型 19 種類、HPV 低リスク型 9 種類の計 28 種類の型を検出できる Seegene 社「Anyplex™ II HPV28 detection kit」を用い、既承認タイプングキットでは検出できない型も含めて日本人女性子宮頸部における HPV 検出状況を検討した。

研究 2：HPV 検出に尿検体は使用可能か？

HPV のスクリーニング検査の低侵襲化を目的として、スワブ検体の他に尿検体を用いた検査を行い、2 種類の検体を用いた場合の結果の相同性を調査した。本研究は、愛知医科大学病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 15-H044）。

(2) プライベート・クリニックにおける HPV ワクチンの予防効果に関する検討

2013 年 4 月～5 月の間に、岐阜市内にあるプライベートクリニック（いずみレディースクリニック）（岐阜市）にて、HPV ワクチンを接種を開始した 13～14 歳の女性を対象（性交渉の有無は不明）に、3 回 HPV ワクチン接種完了後、前方視的に調査し、2017 年 5 月の時点で月経異常などを主訴に受診した症例を対象として、尖圭コンジローマ視診、子宮頸部細胞診検査を実施した。また、同時期のワクチン未接種例の 13～14 歳の女性を対照群（性交渉の有無は不明）とした。なお、子宮頸部細胞診は、細胞検査士 1 名と認定病理専門医 1 名により判定された。

(3) 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入状況

愛知医科大学病院およびいずみレディースクリニック（岐阜市）において診察した梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中侵入の状況について、Polymerase chain reaction (PCR) 法 (Orle KA, *et al.* J Clin Microbiol. 1996; 34: 49-54. 参照) を用いて検討した。本研究のプロトコールは当院の倫理審査委員会にて承認を受け、髄液の採取には、患者の同意を得られた場合に行った。

(4) 梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況

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。定性検査が実施された症例のうち定量検査も実施された症例についてはその値も調査した。本研究は、愛知医科大学医学部倫理委員会の審査を経て実施した。

C. 研究結果

(1) HPV 関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

研究 1：健常女性における HPV 検出状況

健常女性 240 名 (CSW 54 名 (23%)、非 CSW 186 名 (77%)) を対象とした。CSW 群には妊婦は存在せず、非 CSW 群では妊婦は 62 名 (33%) であった。

健常女性 118 名 (49%) に何らかの HPV を検出した。HPV 未検出例は 120 名 (50%)、測定エラーが 2 名 (1%) であった。

HPV が検出された 118 名における HPV の同時検出型について図 1 に示した。

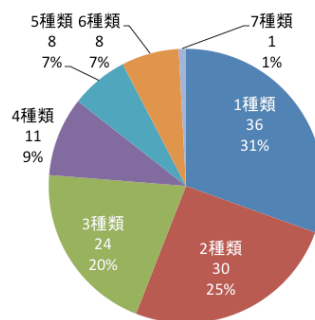


図 1 HPV が検出された 118 名における HPV の同時検出型

HPV 陽性 118 名の詳細な HPV 血清型を図 2 に示した。

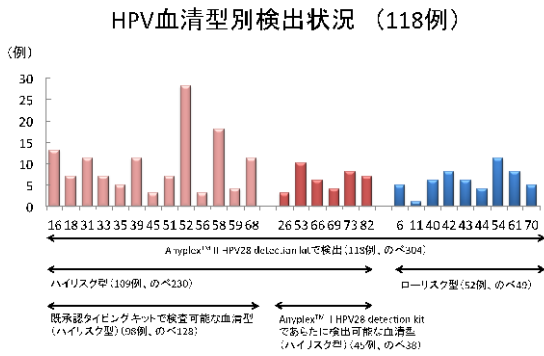


図2 HPV 陽性 118 名の詳細な HPV 血清型

ハイリスク型 HPV が検出された 109 例の複数菌検出例数を図 3 に示した。

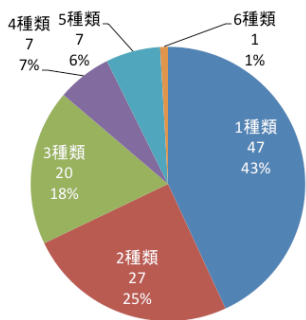


図3 ハイリスク型 HPV が検出された 109 例の複数菌検出例数

HPV の検出状況を CSW 群と非 CSW 群に分けて示した (図 4)。

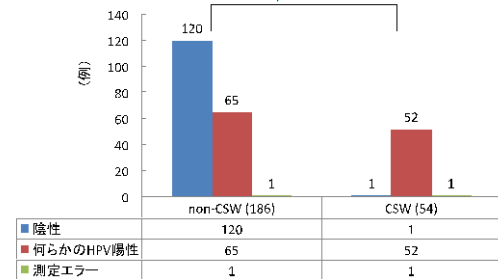


図4 HPV の検出状況 CSW 群と非 CSW 群の比較

ハイリスク型 HPV 同時検出型数を CSW 群と非 CSW 群にわけて表 1 に示した。

表 1 ハイリスク型 HPV 同時検出型数 CSW 群と非 CSW 群の比較

	全体 n=109	non-CSW n=62	CSW n=47
ハイリスク種類	47 (43.1)	35 (56.5)	12 (25.5)
ハイリスク複数 全体	62 (56.9)	27 (43.5)	35 (74.4) *
2種類	27 (22.9)	13 (21.0)	14 (29.8)
3種類	20 (16.5)	10 (16.1)	10 (21.3)
4種類	7 (6.4)	3 (4.8)	4 (8.5)
5種類	7 (6.4)	1 (1.6)	6 (12.8)
6種類	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
新規6種類のハイリスク型が1つでも陽性であった例数	44 (40.4)	15 (24.2)	23 (48.9)*
既法タイプ陰性かつ新規6種のいずれかが陽性であった例数	12 (11.0)	8 (12.9)	4 (8.5)**

(%), X²検定もしくは Fisher の正確確率検定 *: $p<0.01$, **: $p=0.03$

HPV 検出 118 例の血清型別検出状況を図 5 に示した。

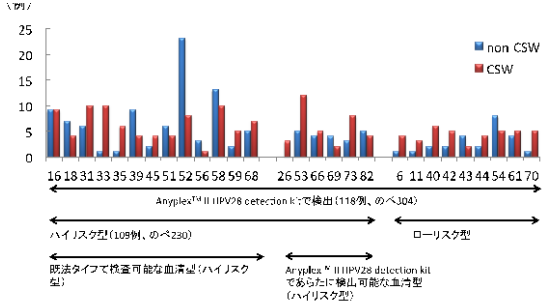


図5 HPV 検出 118 例の血清型別検出状況

ローリスク型 HPV の検出状況について表 2 に示した。

表 2 ローリスク型 HPV の検出状況

	全体 (n=240)	non-CSW (n=186)	CSW (n=54)	Case	Low risk
何らかの HPV 陽性	117 (48.8)	65 (34.9)	52 (96.3)	1 non-CSW	11
ローリスク型陽性例	59 (24.6)	29 (15.6)	30 (55.6)	2 non-CSW	42
ハイリスク型とローリスク型同時検出	50 (20.8)	22 (11.8)	28 (51.9)	3 non-CSW	42
ローリスク型のみ検出	9 (3.8)	7 (3.8)	2* (3.7)	4 non-CSW	54
1種類	8 (3.3)	7 (3.8)	1 (1.9)	5 non-CSW	61
複数	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 non-CSW	70
				7 non-CSW	54
				8 CSW	54
				9 CSW	6, 43, 61

(%), *: $p=0.08$

研究 2: HPV 検出に尿検体は使用可能か?

スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ハイリスク型ジェノタイプの相同性を表 3 に示した。

表 3 スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ハイリスク型ジェノタイプの相同性

Genotype	Risk	No. of samples for each result				% agreement	Total no. positive	% positive agreement	Kappa data			Two-tailed MacNemar's P value
		-/-	+/-	-/+	+/+				κ	SD	Int.	
16	High	220	1	0	17	99.6	18	94.4	0.969	0.030	NP	0.317
18	High	226	1	1	10	99.2	12	83.3	0.905	0.067	NP	1.000
26	High	234	4	0	0	98.3	4	0.0	0.000	0.000	NA	0.046
31	High	221	1	0	16	99.6	17	94.1	0.967	0.032	NP	0.317
33	High	227	2	0	9	99.2	11	81.8	0.896	0.073	NP	0.157
35	High	231	3	0	4	98.7	7	57.1	0.721	0.154	ST	0.083
39	High	224	4	0	10	98.3	14	71.4	0.825	0.086	NP	0.046
45	High	232	0	0	6	100.0	6	100.0	1.000	0.000	PE	NA
51	High	228	2	0	8	99.2	10	80.0	0.885	0.081	NP	0.157
52	High	206	5	1	26	97.5	32	81.3	0.882	0.047	NP	0.103
53	High	221	3	0	14	98.7	17	82.4	0.897	0.059	NP	0.083
56	High	234	3	0	1	98.7	4	25.0	0.396	0.276	PO	0.083
58	High	216	2	0	20	99.2	22	90.9	0.948	0.037	NP	0.157
59	High	231	2	0	5	99.2	7	71.4	0.829	0.119	NP	0.157
66	High	229	2	0	7	99.2	9	77.8	0.871	0.090	NP	0.157
68	High	225	5	0	8	97.9	13	61.5	0.752	0.106	ST	0.025
69	High	231	3	0	4	98.7	7	57.1	0.721	0.154	ST	0.083
73	High	227	7	0	4	97.1	11	36.4	0.522	0.156	PO	0.008
82	High	228	8	0	2	96.6	10	20.0	0.324	0.173	PO	0.005

スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ローリスク型ジェノタイプの相同性を表 4 に示した。

表 4 スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ローリスク型ジェノタイプの相同性

Genotype	Risk	No. of samples for each result				% agreement	Total no. positive	% positive agreement	Kappa data			Two-tailed MacNemar's P value
		-/-	+/-	-/+	+/+				κ	SD	Int.	
6	low	299	3	3	3	97.5	9	33.3	0.467	0.180	PO	1.000
11	low	291	0	2	3	99.2	7	41.7	0.829	0.129	HF	0.157
40	low	230	5	0	3	97.9	8	37.5	0.537	0.162	PO	0.005
51	low	226	7	0	6	98.3	13	60.0	0.742	0.121	ST	0.049
43	low	231	4	0	3	98.3	7	42.9	0.563	0.164	PO	0.045
59	low	232	3	0	3	98.7	6	50.0	0.563	0.183	ST	0.083
54	low	237	10	7	3	95.4	15	41.3	0.457	0.132	PO	0.007
51	low	227	3	0	8	98.7	11	72.7	0.823	0.092	HF	0.083
70	low	241	6	0	1	97.5	7	14.3	0.244	0.404	PO	0.004

Smear / Urinc. 240検体中2検体はInvalid, 検出できなかったため238件体を全体として計算. NP: near perfect (0.8<κ<1), ST: strong (0.6<κ<0.8), PO: poor κ<0.6, NA: not applicable.

尿検体を用いた場合の感度と特異度 (スワブ検体との比較) を表 5 に示した。

表 5 尿検体を用いた場合の感度と特異度 (スワブ検体との比較)

Genotype	Risk	No. of samples for each result				% agreement	Total no. positive	% positive agreement	Kappa data			Two-tailed MacNemar's P value
		-/-	+/-	-/+	+/+				κ	SD	Int.	
全体		6357	96	8	708	98.4	317	66.7	0.797	0.070	ST	0.000
ハイリスク		4291	58	2	371	98.7	231	74.0	0.844	0.020	HF	0.000
ローリスク		7061	38	6	37	97.9	87	45.7	0.617	0.053	ST	0.000

	感度 (%)	特異度 (%)
全体	68.42	99.87
ハイリスク	74.67	99.95
ローリスク	49.33	99.71

尿検体を用いて単一もしくは複数の遺伝子型の HPV が検出された場合の影響を表 6 に示した。

表 6 尿検体を用いて単一もしくは複数の遺伝子型の HPV が検出された場合の影響

Genotype	Risk	No. of cases				p value*
		Single infection		Multiple infections		
		Discordant	Concordant	Discordant	Concordant	
26	High	0	0	3	0	1.000
39	High	0	2	3	9	1.000
68	High	1	0	4	8	0.385
73	High	5	0	3	3	0.182
82	High	1	2	7	0	0.067
42	Low	2	1	2	5	0.500
43	Low	0	0	4	3	1.000
54	Low	1	1	9	5	1.000
70	Low	1	0	5	1	1.000

*: Fisherの正確確率検定

(2) プライベート・クリニックにおける HPV ワクチンの予防効果に関する検討

4 価ワクチン接種群 25 例、2 価ワクチン接種群 16 例、対照群 22 例であった。各群における尖圭コンジローマは 0% (0/11)、20.0% (1/5)、13.6%

(3/22) であった。細胞診が実施された症例の異型の検出状況は、対照群 25.0% (2/8) で CIN1 : 1 例、CIN3 : 1 例であったが、ワクチン群はいずれも細胞診に異常は認めなかった。

(3) 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入状況

髄液の採取に同意が得られた梅毒と診断された患者 (9 名 : I 期 4 名、II 期 3 名、III 期 1 名、IV 期 1 名) を対象にして、PCR を用いた検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認めた (I 期 : 25%、II 期 : 33.3%、III 期 : 100%、IV 期 : 100%)。

(4) 梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況
期間中のべ 49,352 例の測定が実施され、2014 年 15,512 例、2015 年 16,768 例、2016 年 17,072 例であった。診療科内訳は外来 43280 件 (87.7%)、一般病棟 5695 件 (11.5%)、重症系 377 (0.8%) 件で、診療科は多岐にわたっていた。RPR 陽性率は 2014 年 0.7%、2015 年 1.1%、2016 年 1.5%と年々増加傾向であり、TPLA 陽性率は 2014 年 0.9%、2015 年 1.1%、2016 年 1.6%であった。RPR 陽性者に占める TPLA 陽性者の割合は 2014 年 44.6%、2015 年 43.9%、2016 年 49.6%であった。一方、RPR 陰性者に占める TPLA 陽性者の割合は 2014 年、2015 年とも 0.6%であったが、2016 年は 0.9%と増加傾向であった。RPR16.0 以上は 79 例 (0.2%) でそのうち 65 例 (82.2%) が TPLA 陽性であった。

D. 考察

(1) HPV 関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

日本人健常女性 240 名における HPV (human papilloma virus) は、CSW (comercial sex worker) では、非 CSW と比較して高率に HPV 陽性であった ($p<0.00001$)。検討した症例全体では HPV 52 型が最多で、次いで 58 型の順に多かった。non-CSW では 52 型が多かったが、CSW では 53 型が多いもののハイリスク型全体が万遍なく検出された。特に、CSW では、複数のハイリスク型が同時に検出される率が高かった ($p<0.01$)。ローリスク型 HPV のみが検出された症例は陽性者全体の 7.6%であった。日本人健常女性においても高リスク型の HPV 感染 (保ウイルス) 率は高く、子宮がん検診では細胞診に HPV スクリーニング検査を併用することは臨床的意義が高いと考えられる。

Anyplex™ II HPV28 detection kit を用いて、スワブ検体と尿検体を用いて検出された HPV ジェノタイプの相同性を確認したところ、全体の感度は 68.42%、特異度は 99.87%であった。細胞診と尿検体の検査で低い相同性を示した遺伝子型 HPV は単一もしくは複数の遺伝子型の HPV が同時に検出される場合でも検出率に影響はなかった。尿検体は侵襲性が低い検査であるが、尿検体を用い多場合、遺伝子検査であっても感度が十分とは言えず、スクリーニング法として使用するには注意する必要がある。

(2) プライベート・クリニックにおける HPV ワクチンの予防効果に関する検討

本研究で性交渉の有無が不明であることは研究のリミテーションである。

日本人女性を対象とした HPV ワクチンは 2 価、4 価とも 4 年後の時点で子宮頸部の細胞診異常は認めなかった。また、4 価 HPV ワクチンでは尖圭コンジローマの予防効果が確認されたが、さらなる長期的観察および国家的な評価が必要である。

(3) 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入状況

梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。本研究結果は、性感染症の診断・治療の標準化ならびに性感染症啓発活動の有用なツールとなりうる。今後は、感染早期から病原体の髄液中への侵入についての遺伝子学的検査が必要かどうかを検討する必要性が示唆され

た。

(4) 梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況
全体の梅毒検査実施件数が過去 3 年間で増加傾向にあり、RPR・TPLA とともに陽性の割合が増加傾向にあることが判明した。

E. 結論

(1) HPV 関連子宮頸癌早期スクリーニングの啓発に関する研究

日本人健常女性においても高リスク型の HPV 感染 (保ウイルス) 率は高く、子宮がん検診では細胞診に HPV スクリーニング検査を併用することは臨床的意義が高いことが明らかになった。特に、CSW 群では、HPV 感染率は高く、高リスク群に対する HPV スクリーニングの意義はさらに高いものと推察された。

HPV スクリーニング遺伝子検査において尿検体は侵襲性が低い検査であるが、この方法による検査では感度が十分とは言えず、スクリーニング法として使用するには注意する必要がある。

(2) プライベート・クリニックにおける HPV ワクチンの予防効果に関する検討

4 価 HPV ワクチンは尖圭コンジローマの原因となるウイルス血清型もカバーできることから、HPV ワクチンの有効性を判断するためには子宮頸部病変のみならず尖圭コンジローマ病変についても評価していかなければならないことが明らかになった。

(3) 梅毒 I 期および II 期患者における *T. pallidum* の髄液中への侵入状況

分子生物学的検討により梅毒 I 期および II 期患者においても *T. pallidum* の髄液中への侵入を認める症例が存在することが明らかになった。

(4) 梅毒血清学的検査からみた梅毒流行状況

梅毒が増加傾向にあるためスクリーニング検査を実施している施設等ではその結果を確実に評価する診療体制の構築が重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 三嶋廣繁: 淋菌感染症、今日の小児治療指針 第 16 版、pp. 382-383、医学書院、東

- 京、2015.9.1.
- (2) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Nagashima M. Efficacy and safety of metronidazole injection for the treatment of infectious peritonitis, abdominal abscess and pelvic inflammatory diseases in Japan. *J Infect Chemother*. 21: 96-104, 2015.
- (3) Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Okayama A, Nagashima M. Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan. *J Infect Chemother*. 21(7): 520-526, 2015.
- (4) 山岸由佳、三嶋廣繁: 梅毒、日本母性衛生学会雑誌 56 (2): 学6-学12, 2015.
- (5) 日本性感染症学会 (三嶋廣繁、他): 日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン 2016、日本性感染症学会誌 27: SUPPL. 4-170. 2016.
- (6) Hagihara M, Yamagishi Y, Izumi K, Miyazaki N, Suzuki T, Kato H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Mikamo H. Comparison of initial stream urine samples and cervical samples for detection of human papillomavirus. *J Infect Chemother* 22(8): 559-562, 2016.
- (7) 三嶋廣繁、山岸由佳: 尿路・生殖器感染症と SGLT2 阻害薬 5(1). *DIABETES UPDATE*: 38-41, 2016.
- (8) 山岸由佳、三嶋廣繁: 最近増加している感染症「梅毒」. *アニムス* 21: 39-42, 2015.
- (9) 山岸由佳: 梅毒、今日の治療指針 私はこう治療している、福井次矢、高木誠、小室一成編集、pp. 191-192、医学書院、東京、2017.1.1.
- (10) Koizumi Y, Watabe T, Ota Y, Nakayama SI, Asai N, Hagihara M, Yamagishi Y, Suematsu H, Tsuzuki T, Takayasu M, Ohnishi M, Mikamo H. Cerebral syphilitic gumma can arise within months of re-infection: A case of histologically proved *Treponema pallidum* strain type 14b/f infection with HIV positivity. *Sex Transm Dis* 45(2): e1-e4, 2018.
- (11) 山岸由佳、三嶋廣繁. 母子感染で問題となる細菌感染症 梅毒. *臨床検査* 61: 1411-1417, 2017.
- (12) Hagihara M, Yamagishi Y, Kato H, Shibata Y, Shiota A, Sakanashi D, Suematsu H, Watanabe H, Asai N, Koizumi Y, Furui T, Takahashi S, Izumi K, Mikamo H. Frequency of *Treponema pallidum* invasion into cerebrospinal fluid in primary or secondary early-stage syphilis. *J Infect Chemother*. 2017 Dec 8 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- (1) 山岸由佳、和泉孝治、宮崎成美、鈴木隆佳、末松寛之、西山直哉、小泉祐介、三嶋廣繁. 「Anyplex II HPV28 Detection」キットの臨床現場での使用経験. 日本性感染症学会第28回学術大会 0-17, 2015.12.6、東京
- (2) 山岸由佳、三嶋廣繁. 当院における梅毒血清学的検査の現状. 日本性感染症学会第30回学術集会 一般演題 0-02、札幌、2017.12.2

G. 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

性感染症、特に HPV と子宮頸がんについての啓発に関する研究

【研究分担者】 川名 敬（日本大学医学部）

研究要旨

HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されれば 5 年が経過した。このような状態になっている国は世界的にも日本だけである。一方、HPV ワクチンで予防できるヒトパピローマウイルス (HPV) 6/11 型感染は不顕性感染からの発症が問題となる。女性において尖圭コンジローマの罹患年齢が出産年齢よりも低いことから HPV 感染後の妊娠時に尖圭コンジローマを発症し、それが児へ母子感染することがある。また、近年社会問題となっている梅毒の流行から、妊婦における梅毒感染者の実態調査も合わせて実施・解析した。HPV6/11 感染者が同時に、ハイリスク HPV (HR-HPV) にも重複感染することが知られており、子宮頸癌予防の観点からも HPV6/11 不顕性感染者の実態を把握した。さらに、産婦人科医に対する全国調査によって、不顕性感染者が妊娠時に尖圭コンジローマを発症し発生数が非妊婦に比べ相対的に多くなっていること、帝王切開分娩を必須としている施設が約 10%に存在していることがわかった。国民の HPV ワクチンと子宮頸がんの理解は不十分であり、正しい情報をわかりやすく提供する仕組みを構築する必要があると考えられる。梅毒については、妊婦、胎児（新生児）へその蔓延が波及していることが分かった。次世代への影響も明らかになっていることから、社会として梅毒流行を終息させることが急務である。

A. 研究目的

本研究では、HPV ワクチンの普及・啓発をめざして本邦で行うべき活動を浮き彫りにすることを目的とした。子宮頸癌予防だけではなく、HPV 感染症として発症する尖圭コンジローマを予防できるワクチンであることから、性感染症の研究班としては尖圭コンジローマを中心的に検討することとした。

これまでの研究から尖圭コンジローマの原因である HPV6/11 感染が不顕性感染しうること、不顕性感染も含め妊娠した場合に母子感染症を発症しうること、HPV6/11 に感染している女性は HR-HPV 感染のリスクが高いことを示してきた。これによって HPV 感染とその感染症の実態把握を行ってきた。しかし、これは都内近郊の医療機関でのサンプリングによる結果であった。そこで、本年度は産婦人科医を対象として、全国規模のアンケート調査を用いて、尖圭コンジローマ（以下、コンジローマ）とコンジローマ合併妊娠の頻度、管理について全国実態調査を行うこととした。これによって、コンジローマが生殖可能年齢に与える影響について産科、婦人科の立場として現状を把握し、これを今後の啓発ツールにすることを目的とした。

産婦人科医を対象とした調査研究であることから、厚労省・国立感染症研究所の全数把握や定点調査とは異なる切り口の実態が把握できると期待される。昨今の国内の梅毒流行を考えると本研究は急務であり、性感染症の実態把握を目的とする本研究班と、日本産科婦人科学会の性感染症の実態調査小委員会の共通する目的と考えた。

一方、HPV ワクチン接種は定期接種ワクチンでありながら、接種の積極的勧奨が 2013 年 6 月に中止されて既に 5 年が経過した。ワクチン接種後の健康被害が報道され、因果関係は不明であるにも関わらず、イメージ先行の安全性に対する不安感から、子宮頸癌の予防という大きな有効性を凌駕する形で、一般市民からは危険なワクチンとして偏見が持たれている。しかし、HPV ワクチンの危険性を問題にした国は世界になく定期接種となっている国が 71 カ国であり、3 億回接種されている。フィンランドからは、子宮頸癌、外陰癌、咽頭癌が減少しているとの報告もある。健康被害の因果関係は不明で、かつ開腹しない健康被害は 10 万人対 5 名である。これらの情報が一般市民に周知されていないために子宮頸がんを予防したいと考え HPV ワクチン接種を希望する親子が、実質的に接種の判断ができない状態である。本研究では、これらの現状を踏まえ、集積された

情報を一般市民（高校生）に提供した場合の高校生3年生の判断とその意識を調べることにした。

B. 研究方法

（1）HPV6/11 不顕性感染と尖圭コンジローマに関する検討

2010年～2015年に当科でHPVタイピングを実施した子宮頸部擦過細胞464検体について、尖圭コンジローマの有無を分けて、HPVタイプの分布を検討した。本研究に関しては東京大学医学部研究倫理委員会の承認を得ている。HPV検査は一般診療の中で実施されている。

外来受診の女性患者464例で、尖圭コンジローマの有無を視診によって確認した。STDクリニックを受診した患者も一部に含まれる。子宮頸部擦過細胞を採取し、その一部でHPV検査を行った。

HPVタイピングを行うために、児の咽頭スワブからthe DNeasy Blood Mini Kit (Qiagen, Crawley, UK)を用いてDNAを抽出した。HPVタイピングはPGMY-CHUV法により行った。本法はHPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 69, 70が検出できる方法である。全例でHLA遺伝子が陽性であることを確認しており、スワブ中の擦過細胞が採取されていることを確認している。

（2）性感染症から発展する母子感染症に関する実態調査

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。

（3）高校生へのHPVワクチンに関する意識調査として、都内A高校の高校3年生の授業において女性の健康教育の授業を行っている。その授業内での無記名アンケートを回収し、解析した。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては、厚生労働省の「ヒトゲノム解析に関する共通指針」に則り、東京大学医学部の医学部研究倫理審査委員会の承認を得て研究を実施した。また、提供試料、個人情報コード化したうえで厳格に管理・保存した。HPV検査は一般的な検査として一般診療で実施されている検査であるが、本研究では研究費によってin houseで検査を行っている。

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。また、高校生へのアンケートは、授業終了時の感想文として、無記名で回収した。

C. 研究結果

（1）HPV感染率について

視診によって、411例は尖圭コンジローマ無し（CA-群）、53例は尖圭コンジローマ（CA+群）に分けた。HPV陽性者は、CA-群では72.3%に対して、CA+群は96.2%であり、CA+群ではHPV感染者が多かった。本検体は医療機関を受診している集団であり、一般的なHPV陽性率よりも明らかに高かった。本調査の対象患者は、このような特殊性があることを加味しておく必要がある。CA+群でHPV陰性が2例いたが、これは外陰コンジローマ患者で、子宮頸部にはHPVが検出されなかった症例である。

（2）重複感染率について

複数のHPVタイプが検出されるHPVの重複感染率は、CA+群では約50%、CA-群では26.5%であり、CA+群では倍の重複感染者がいることが判明した。

特に4タイプ以上の HPV 多重感染者は、CA+群で12.7%に対して、CA-群では3.8%であり、。尖圭コンジローマ患者では、HPV 感染・増殖が盛んに起こっていることが窺われる。

(3) ハイリスク HPV 感染について

子宮頸癌の関連するハイリスク HPV とは、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 のことを指す。CA-群における HPV タイプののべ検出数は、477 タイプ (重複感染含) であり、そのうち 264 タイプ (55.3%) がハイリスクタイプであった。一方、CA+群では、103 タイプのうち 32 タイプ (31.0%) がハイリスクタイプであった。CA+群では、コンジローマタイプが多くなるために、相対的にハイリスクタイプの割合は少なかった。

(4) コンジローマタイプの不顕性感染率

このような集団におけるコンジローマタイプ (HPV6/11/42/44) の感染率を検討した。CA-群 411 例のうち、HPV6 が 48 例 (11.6%)、HPV11 が 13 例 (3.2%)、HPV42/44 が 7 例 (1.6%) であった。少なくとも約 15%の女性が、コンジローマを発症していないにも関わらず HPV6/11 の不顕性感染となっていることが判明した。

一方、CA+群 53 例のうち、3 例のみコンジローマタイプが検出されなかったが、これは外陰コンジローマのみで子宮頸部への感染はなかったためと考えられた。

(5) 性感染症を合併した妊婦の実態と管理法に関する全国調査

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。

・発生数について

2015 年の STI 発生数を見ると、本邦から報告されている発生数と同じ順番 (クラミジア>性器ヘルペス>尖圭コンジローマ>淋菌感染症) であり、その発生数の比もほぼ同等であることから、本調査が国内の実態をある程度反映していると考えた。

約 144,000 分娩に対して、妊娠中の STI 発生数は、クラミジア>尖圭コンジローマ>淋菌感染症>性器ヘルペス となっており、非妊時と順位が逆転している。尖圭コンジローマ合併妊婦が多くなっていることが窺える。

・治療法について

クラミジア、淋菌、ヘルペスは、非妊時と妊婦で治療法に違いはないが、尖圭コンジローマは妊婦に対しては外科的治療のみとする頻度が高く、イミキモドクリームの使用を控えていることがわかる。妊婦に対するイミキモドクリームが適正に使用されている。

淋菌感染症に対して、セフトリアキソンが主体であるが、15%程度はアジスロマイシンを、10%弱はペニシリン系を使用している。

・分娩様式について

性器ヘルペス、尖圭コンジローマについては分娩時 (産道) 感染を予防するための選択的帝王切開が考慮されている。

尖圭コンジローマで、経膈分娩が良いと考える施設は 15%に留まっている。

クラミジア、淋菌感染症では治療されていることもあり、ほぼ経膈分娩である。

(6) 梅毒合併妊婦に関する全国調査

上述の全国調査と同じアンケート調査の中で梅毒流行に関する質問を実施した。

梅毒合併妊婦は、2011~2015 の 5 年間で 166 名抽出された。166 名のうち、妊婦健診を未受診もしくは不定期受診であった妊婦が 25%を占めていた。これらの妊婦では、梅毒スクリーニング検査が妊娠初期に実施されず、診断時期が妊娠中期以降もしくは産褥となっていた。そのため、治療介入も妊娠後期や産褥となり、遅かった。その結果、166 名のうち、20 名の先天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を浮き彫りとなった。先天梅毒 20 例のうち、6 例は死亡か後遺症が残っている。次世代にまで影響し始めていることが判明した。同時に、未受診、不定期受診妊婦といういわゆる社会的ハイリスク妊婦と梅毒合併妊婦がオーバーラップしていることがわかり、妊婦スクリーニング検査を摺り抜けた結果の先天梅毒発症であることが判明した。

(7) 高校生における HPV ワクチンの意識調査

HPV ワクチンについて、平易な表現で高校生に授業を行った。子宮頸がんが 30 歳前後で発症すること、誰でも発症しうること、ウイルスが原因のがんであること、ウイルス感染は女性の約 80%に起こっていること、ウイルス感染を予防する方法としてワクチンがあること、ワクチン接種によって海外では子宮頸がんがなくなってきたこと、ワクチン接種後の健康被害は 100 学年で 1 名程度

の極めて稀な現象であること、1 学年で3 名が子宮頸がんになり、そのうちの1 名はがんで亡くなってしまふこと、を説明した。その結果、高校3 年生の90%がHPV ワクチンを接種するべきと考えていた。10%はそれでも安全性に不安があるから接種したくない、と考えている。

D. 考察

本検討では、検討対象患者に医療機関受診と言うバイアスがかかっているため、HPV 感染率等のデータは先行研究と一致しない。国内の既報では、子宮頸部細胞診正常女性（健常成人女性）の HPV 陽性率は約 10%である。本研究の CA-群の 73%という HPV 陽性率は特殊な集団と考えるべきである。本検討では子宮頸部細胞診は全例には試行されていないために、細胞診異常の女性も含まれている。細胞診の軽度異常（LSIL）の場合は、国内では 79.4%の HPV 陽性率であることから、これに近い集団であったと考えられる。細胞診異常者が多く含まれることが示唆された。

重複感染率の検討では、CA+群では、ハイリスク HPV を含む複数の HPV タイプに感染していることから、CA-群に比して、子宮頸癌のリスクは高まると予想される。

CA-群において、約半数がハイリスクタイプであったことは、この集団においてハイリスク HPV が蔓延していることを示している。国内からの既報では、子宮頸部細胞診正常女性のうち、約 10%にハイリスク HPV が検出されると言われる。また HPV ワクチンの国内臨床試験の基礎データでは、約 30%の健常女性で HPV16/18 抗体が陽性になっている。これと比べ、本検討では、CA-群のうち 71 検体（約 15%）が HPV16/18 であった。細胞診の正常・異常を考慮しない健常女性という集団においては、本検討対象の CA-群は、一般集団に近い可能性がある。

その CA-群において、HPV6/11 の不顕性感染が 51 例（約 15%）にみられたことは特記すべきことである。以前の我々の研究（厚労省小野寺班）では、子宮頸部細胞診異常を認める女性のうち、不顕性感染率は約 4-6%であったことを考えると、今回の検討では明らかに高い不顕性感染率であった。その原因として、コンジローマの既往患者（治療後の患者等）も含まれている可能性が考えられた。サンプリング施設が限定されているため、本研究の結果がすぐに国内の実態を反映しているとは言えなかったが、少なくとも本研究の結果に示されたような地域があることは言えるだろう。

今回の結果のうち、最も注目すべきは、コンジローマ合併妊娠の頻度とその管理である

。約 14.5 万人の妊婦のうち約 300 例のコンジローマが発生していることがわかった。本邦におけるコンジローマ合併妊婦の実態調査は初めてであり、この結果では、産科では、性器クラミジアに次いでコンジローマが多かった。婦人科（一般女性）の発生数と順位が逆転していた。周産期においては、性器ヘルペスとその後の新生児ヘルペスが以前から注目されているが、性器ヘルペスよりもコンジローマ合併妊娠の方が 10 倍近い多い。これまでの我々の検討でも妊娠中に不顕性感染の HPV6/11 からコンジローマが発生する頻度が高いことを報告しており、今回の全国調査からも妊婦では不顕性感染からコンジローマ発生しやすいことが示唆された。

次に、コンジローマ合併妊婦の分娩様式として約 10%が選択的帝王切開を選択し、約 70%が選択的帝王切開を考慮している。これはコンジローマ合併妊婦から生まれた児では、145 人に 1 人が再発性呼吸器乳頭腫（RRP）を発症し、その原因が分娩時産道感染であると言われているためである。経膈分娩を回避することを産科医が考慮している。

米国 CDC のガイドラインでは、コンジローマ合併だけでは帝王切開分娩する必要はないと記載されている。性感染症学会の診断・治療ガイドラインでもそれを引用しているが、国内の現状とはギャップがあることがわかった。

梅毒の妊婦における流行状態について、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、梅毒患者全数については、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。

HPV ワクチンによる子宮頸がん減少効果が証明されてきている。その中で、日本だけが世界で唯一接種を事実上中止している状態である。定期接種ワクチンであるため、接種は国民の努力義務で

あるにも関わらず、接種できないでいる最大の理由は情報不足と考えられる。厚生省はリーフレットを2018.1.18に発行しているが、難解な文章で一般市民にはその意味が理解しにくい。また、アクセスもしにくい。HPVワクチン普及のためには情報を一般市民がわかりやすく目の留まる然るべき場所に掲示することが望まれる。高校生でも、HPVワクチンの必要性や重要性を理解し、接種すべきかと考えている。一般市民への情報提供の手段が重要である。

E. 結論

HPV タイピングをベースとした疫学調査を行った。コンジローマの病変を認めない女性でも、コンジローマタイプの不顕性感染者が存在する。HPV タイピングで検出されていることから、ウイルスを排出していると考えられ、新たな罹患者の感染源になりうる。尖圭コンジローマの実態把握において、不顕性感染者の存在は無視できないと考えられた。

今回の全国調査は、産婦人科学会の研修基幹施設を対象として実施されたが、少なくとも約14万件の分娩に対して、300余例のコンジローマ合併妊婦があり、一般的な生殖可能年齢のコンジローマの罹患率10万対で30-100例程度よりも高いことがわかった。不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症したと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4価HPVワクチンの普及が急務である。

梅毒については、妊婦、胎児（新生児）へその蔓延が波及していることが分かった。次世代への影響も明らかになっていることから、社会として梅毒流行を終息させることが急務である。

HPVワクチンの普及には、一般市民自身の判断が求められるシステムになっている。そのためには正しい情報を提供し、イメージ先行の世論を改善させる必要がある。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Kawana K, Fujii T, Iwata T,

Hirai Y, Yokoyama M, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Yoshikawa H, Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis?, *Cancer Sci*, doi: 10.1111/cas.12760, 2015

- (2) Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Taguchi A, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T, HPV-16 E6 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1γ in cervical malignancy, *BMC Cancer*, 15: 230, 2015
- (3) 川名 敬, 産婦人科感染症の最前線～II. 性感染症、尖圭コンジローマ、産婦人科の実際、65(13)、2016
- (4) Iwata S, Okada K, Kawana K, Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine, *Vaccine*, 35(18),2291-2292 2017
- (5) 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*, 12(4) e0176353,2017
- (6) 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*, ;8(25):40935-40945, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017
- (7) 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*, 50(4):1431-1438,2017
- (8) 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-Hiraie 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

- (9) 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
- (10) 川名 敬、感染症フォーカス、妊婦と感染症、INFECTION FRONT, 39: 8-10, 2017
- (11) 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、今どうなっているか、HPV ワクチン HPV ワクチン普及のためになすべきことは？、第 28 回日本性感染症学会、教育講演、平成 27 年(2015)12 月 5 日、神戸
- (2) 川名 敬、HPV 予防ワクチンの光と影～接種の必要性と有害事象の可能性～、中央区医師会学術講演会、平成 27 年(2015)7 月 22 日、東京
- (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、2016.10.29、京都
- (4) Kawana K, STIs in Pregnancy, Human papillomavirus infection in pregnancy, International Union of Sexually Transmitted Infection (IUSTI), Asia-Oceania Conference, 2016. 12.1, Okayama,
- (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、2016.12.4、岡山
- (6) 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、2017.2.11、新潟
- (7) K. Kawana, A. Taguchi, K. Adachi, D. Maeda, S. Mori, I. Kukimoto, T. Iwata, A. Mitsuhashi, Detection of HPV L1 gene expression in cervical exfoliated cells from CIN patients by RT-PCR using consensus primers, International Papillomavirus Conference, 2017. 3. 2, Cape Town, South Africa,
- (8) 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

- (9) 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
- (10) 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

G. 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

淋菌・クラミジアの咽頭感染および口腔・咽頭梅毒に関する研究

【研究分担者】 余田敬子（東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科）

研究要旨

口腔・咽頭を介した感染拡大が最も問題視されている淋菌・クラミジアの咽頭感染について、これまでに性感染症クリニックおよび耳鼻咽喉科施設で実施した淋菌・クラミジアの咽頭・性器の同日検査の結果、性器のみの陽性者、咽頭のみの陽性者がそれぞれ存在していた。性器も咽頭も特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症において性器と咽頭の同日検査が保険で認められることは、1回の受診の機会に性器の感染も咽頭の感染も逃さずに診断でき、蔓延防止につながる。

口腔・咽頭梅毒には、後天梅毒第1期の初期硬結・硬性下疳と、梅毒第2期の粘膜斑があり、粘膜斑は口腔・咽頭からの感染か否かに関わらず口腔・咽頭内に発症する。粘膜斑は咽頭痛や発熱といった一見咽頭炎のような症状で発症するが butterfly appearance といった他の疾患ではみられない特徴的な所見を呈するため、その知識さえあれば診断は決して難しくない。しかし、ペニシリン系に限らず一旦経口抗菌薬を投与されると、咽頭梅毒の病変の特徴が失われ梅毒の診断を逸する場合がある。

口腔・咽頭梅毒の硬性下疳も粘膜斑も感染力の高い病変であり、口腔・咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるよう口腔・咽頭梅毒の特徴を示した情報を広く臨床医に発信し啓発することは、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなる。

A. 研究目的

性行動の多様化から、近年、口腔・咽頭を介して性感染症に罹患する人が少なくない。一方、口腔・咽頭からの感染か否かに関わらず口腔・咽頭の病変で発症する性感染症もある。このような口腔・咽頭に関連する代表的な性感染症として、前者については淋菌およびクラミジアの咽頭感染が、後者については口腔・咽頭梅毒の粘膜斑が挙げられる。この淋菌・クラミジアの咽頭感染と口腔・咽頭梅毒の臨床像について、これまでに当科で行ってきた臨床研究の結果を詳細に検討し、診断のポイント、診療におけるピットフォール、今後求められる対策について検討する。

B. 研究方法

1. 淋菌・クラミジアの咽頭感染

2005年～2015年の間に性感染症クリニックおよび耳鼻咽喉科施設（表1）で実施した淋菌・クラミジアの咽頭感染に関する前向き研究について、陽性者の結果を比較検討する。

1) 対象

① 性感染症クリニックにおける対象

神奈川県川崎市堀之内の性感染症（STI）クリ

ニック1施設にて性感染症検査を希望して受診した人のうち、咽頭と性器から淋菌およびクラミジアの同日検査を受けた男女、2005年11月1日から2006年7月1日（期間a）の555人と、2008年9月1日から2009年1月16日（期間b）の250人。

② 耳鼻咽喉科施設における対象

全国10箇所（表1）の耳鼻咽喉科施設において、口内炎、咽頭炎、扁桃炎、咽喉頭異常感などの患者、または咽頭の性感染症検査希望者のうち、同意の得られた18歳～65歳の男女、2010年11月18日から2012年3月6日（期間c）の182人と、2013年1月7日から2015年2月2日（期間d）の362人。

2) 検査方法（表2）

咽頭スワブ、うがい液を検体とし、淋菌培養と核酸増幅検査のPCR法（polymerase chain reaction）、ポリメラーゼ連鎖反応、アンプリコアSTD-1クラミジアトラコマティス）、SDA法（strand displacement amplification）、鎖置換増幅、BDプロブテックET CT/GC）、TMA法

（transcription-mediated amplification、転写

介在増幅、アプティマコンボ2)、real time PCR (real time polymerase chain reaction、コバス[®] 4800 システム CT/NG) を用いて検出した。

① 性感染症クリニック

期間 a、b とともに、同日に採取した咽頭スワブとうがい液を検体とし、淋菌は淋菌培養、SDA 法、TMA 法の 3 検査を、咽頭のクラミジア検査は核酸増幅法の PCR 法、SDA 法、TMA 法の 3 検査を実施し、いずれかの検査が 2 つ以上陽性だった人を陽性者と判定した。

性器の検査は、男性は初尿、女性は膣または子宮頸管スワブを検体として、淋菌・クラミジアともに SDA 法で検出した

② 耳鼻咽喉科施設

期間 c では、上咽頭と咽頭からスワブを同日に採取し、SDA 法を用いて淋菌とクラミジアの検出を行った。期間 d では、上咽頭および咽頭スワブとうがい液を同日に採取し、スワブは SDA 法を用いて、うがい液は real time PCR 法を用いて淋菌とクラミジアの検出を行った。

3) 倫理面での配慮

研究開始前に、研究内容および研究に関する事項について、本学倫理委員会にて承認 (東京女子医科大学倫理委員会承認 1350 番および 2030 番) された説明文書を用いて口頭で説明を行い、文書にて研究参加の同意を得た。

2. 口腔・咽頭頸症梅毒

1982 年～2017 年の間に当科で診断した口腔咽頭の頸症梅毒 28 例の臨床所見、年齢分布、受診時の主訴、初診時の口腔・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し、口腔・咽頭頸症梅毒の臨床的特徴や診療に当たる際の注意点について検討した。さらに 2013 年 4 月以降に診断した咽頭梅毒 4 症例については、臨床経過、受診時の主訴、当科初診時の咽頭所見、性器及び皮膚病変の有無、病期、感染経路について詳細に検討し、咽頭頸症梅毒の診療におけるピットフォールを洗い出した。

倫理面への配慮 症例の口腔・咽頭病変の記録写真については、診察時に院内形式の説明文書 (個人情報保護する、個人が特定されない形での臨床研究への使用を承諾する、旨の内容を含む) を用いて口頭で説明を行い、文書にて同意を得ている。

C. 研究結果

1. 淋菌・クラミジアの咽頭感染

1) 男女別年齢分布

性感染症クリニックでの期間 a・b、耳鼻咽喉科施設での期間 c・d における被験者の男女別年齢分布を図 1 に示す。性感染症クリニックと耳鼻咽喉科施設において、女性の年齢分布はほぼ同じであった。性感染症クリニックの男性被験者は耳鼻咽喉科に比べて 20 歳代が少ない傾向がみられた。

2) 男女別咽頭陽性率 (表 3)

淋菌・クラミジアの咽頭陽性者それぞれの割合は、性感染症クリニックの期間 a では男性 12.8%・2.6%、女性 12.5%・8.7%、性感染症クリニックの期間 b では男性 21.0%・2.5%、女性 15.4%・14.8%、耳鼻咽喉科施設の期間 c では男性 8.7%・0%、女性 7.9%・1.6%、性感染症クリニックの期間 d では男性 7.9%・1.6%、女 9.9%・4.1%であった。性感染症クリニックでも耳鼻咽喉科施設でも、a～d 全ての検討において、陽性者の割合は淋菌の方がクラミジアを上回っており、そのうち性感染症クリニックでの男性では淋菌の咽頭陽性者がクラミジアの咽頭陽性より統計的に有意に多かった。

3) 咽頭・性器の同日検査の陽性者の割合

性感染症クリニックで実施した咽頭・性器の同日検査による陽性者の割合を図 2、3 に示す。

性器の陽性者の割合と咽頭の陽性者の割合を比較すると、男性のクラミジアにおいてのみ咽頭の陽性者の割合が性器の陽性者の割合に比べて統計的に有意に少なかった (Wilcoxon 符号付順位検定)。男性の淋菌、女性の淋菌およびクラミジア検査では咽頭の陽性者の割合は性器の陽性者の割合に比べて少ないものの有意差はなく、さらに女性の淋菌においてはやはり有意差はないものの咽頭の陽性者の割合が性器の陽性者の割合を上回っていた。

また、淋菌もクラミジアも男女ともに性器が陰性で咽頭のみ陽性者が存在した。

4) 耳鼻咽喉科施設における淋菌・クラミジア陽性者の咽頭所見 (表 4)

耳鼻咽喉科施設の期間 c・d の計 544 人の咽頭からの淋菌・クラミジア検査の結果、淋菌陽性者は 43 例 (7.9%)、クラミジア陽性者は 11 例 (2.0%) で、性感染症クリニックと同様にクラミジアは淋菌に比べて陽性者数が少なかった。

検査実施時の咽頭所見は、淋菌では所見のない正常の咽頭が 16 例、急性扁桃炎が 11 例、非特異的な咽頭炎が 11 例、上咽頭炎が 4 例、慢性咽頭炎・扁桃炎が 2 例、舌炎・咽頭アフタが 2 例であった。このうち所見無しの中の 2 例、急性扁桃

炎のうちの2例、慢性扁桃炎のうちの2例、咽頭アフタの1例の計7例に反復する扁桃炎の既往があった。

クラミジアは所見のなしが3例、上咽頭炎が3例、急性扁桃炎・扁桃周囲炎が2例、非特異的な咽頭炎が1例、頸部リンパ節腫脹が1例、舌炎・咽頭アフタが2例であった。このうち上咽頭炎の1例に反復する扁桃炎の既往があった。

2. 口腔・咽頭頸症梅毒

1) 男女比、年齢分布、年別患者数とその経時的变化

男性が16例で全体の57%、女性は12例43%であった。年齢分布は16~75歳、平均36.4歳。中央値34歳で、男女とも幅広い年齢層に分布がみられた(図4)。経時的变化として'97年以降男性例が多くなり、1999年と2000年に1例ずつHIV陽性の男性同性愛者が含まれていた。2001年からは全国的な梅毒患者報告数の減少を背景に当科での症例も途絶えていたが、2013年から再び毎年当科で口腔・咽頭梅毒と診断される患者が発生している(図5)。

2) 主訴と口腔・咽頭所見(表5)

受診時の主訴は咽頭痛が最も多く15例(53%)、次いで咽頭異常感7例(25%)、口唇・口角のびらん3例(11%)、舌痛・口内痛2例(7%)、頸部リンパ節腫脹1例(4%)の順に多かった。

当科初診時の口腔咽頭所見としては、第2期病変である粘膜斑が口狭部粘膜、特に軟口蓋の後縁に沿って孤状に拡大して融合して蝶が羽を広げたような形を呈した butterfly appearance(図6)が最も多く14例(50%)、次いで咽頭・舌の粘膜斑10例(35%)、第1期病変の初期硬結・硬性下疳2例(7%)、口角のびらん・白斑1例(4%)、咽頭の発赤1例(4%)の順に多かった。

3) 性器・皮膚病変の有無(表6)

性器病変を認めたのは扁平コンジローマの1例(4%)のみであった。性器病変以外の皮膚病変を認めたのは5例(18%)で、梅毒性乾癬が2例、梅毒性脱毛が2例、梅毒性丘疹が1例、梅毒性膿疱疹が1例で、うち1例は梅毒性乾癬、脱毛、膿疱疹、扁平コンジローマを併発していた。

4) 病期と感染経路(表7)

第1期は2例(7%)、他26例(93%)はすべて第2期で、第3~4期は認めなかった。感

染経路は、夫婦や交際相手など特定のパートナーから最も多く9例(32%)、次いでソープランドなどの性風俗5例(18%)、男性同性間5例(18%)、水商売の女性4例(11%)の順であった。男性同性間の性的接触で感染した例はいずれも1998年以降の症例で、うち2例はHIV感染を合併していた。

5) 2013年4月以降の4症例の詳細

① 症例1 28歳男性、2013年当科初診

【主訴】難治性の咽頭痛

【現病歴】2年前から咽頭痛が続き徐々に悪化、1前年には扁桃炎と診断され治療を受けた。しかしこの後も咽頭痛がつづき、3ヵ月前から咽頭痛がさらに悪化し食事はとれるものの時々体がだるく、2週間前からは下痢も生じ、2013年に当科の関連病院を受診、特殊感染症が疑われ抗菌薬未投与のまま精査目的に当科へ紹介された。

【当科初診時咽頭所見】両扁桃から口蓋弓かけての口峡部と咽頭後壁に若干扁平に隆起した白色病変を、上咽頭と舌扁桃の表面には境界不明瞭で隆起のない白色変化を認めた(図1)。

【検査・診断】咽頭所見から梅毒2期の粘膜斑を疑い、扁桃の白色病変部からスワブを採取し鏡検へ提出、梅毒血清反応、HIV抗体検査、咽頭の淋菌・クラミジア検査を実施した。鏡検では、梅毒トレポネーマと思われる多数のらせん菌が観察され(図2)、梅毒血清反応はRPR 64倍・TPHA 20460倍(用手倍希釈法)、HIV抗体と咽頭の淋菌・クラミジア検査はいずれも陰性で、梅毒第2期と診断した。

【診断後の経過、感染経路ほか】皮膚や性器の症状や病変は認めず、不特定多数の男性との性交渉歴のある男性同性愛者であった。ベンジルペニシリンベンザチン(バイシリンG顆粒)1回40万単位 1日3回、28日間処方したが、その後は来院しなかった。

② 症例2 20歳女性、2014年当科初診

【主訴】咽頭痛、発熱、皮疹、目の充血

【現病歴】1ヵ月前から咽頭痛と微熱が続くためA内科を受診し処方薬を服用中、数日後から皮疹が出現し、咽頭痛と微熱も軽快しないため1週間前にB耳鼻科を受診、扁桃炎と診断され抗菌薬とNDAID等を処方された。その翌日から皮疹が全身に拡大したためB耳鼻科を受診、口蓋のびらんと結膜炎も指摘され、抗菌薬を変更された。その後も症状の改善がなく、発熱が39℃となったためC内科を受診、インフルエンザ迅速検査は陰性で、

血液検査では発熱・白血球数とCRPの上昇を認め扁桃炎による炎症所見と判断されたが、悪化する皮疹に対してB耳鼻科初診から8日目に当院皮膚科へ紹介された。皮膚科では病巣感染による皮疹、または蕁麻疹の診断で、扁桃炎の入院治療目的で当科へ依頼となった。

【当科初診時咽頭所見】両側口蓋扁桃とその周囲の粘膜、咽頭後壁と側索に隆起のない白色病変を認めた(図3)、全身に散発する丘疹を認めた(図4)。

【検査・診断】咽頭と皮膚の所見から梅毒2期を疑い、扁桃の病変部からスワブを採取し鏡検へ提出、梅毒血清反応検査を実施した。鏡検ではらせん菌は観察されなかったが、梅毒血清反応はRPR 111.0 R.U. TPHA量 368.0 COI(自動化法)で、梅毒第2期と診断した。

【診断後の経過、感染経路ほか】皮膚や性器の症状や病変は認めず、感染源は交際中の男性(キャバクラ勤務)であった。ベンジルペニシリンベンザチン(バイシリンG顆粒)1回40万単位 1日3回、65日間処方した。

③ 症例3 19歳女性、2015年当科初診

【主訴】咽頭痛、発熱

【現病歴】咽頭痛があったが未治療で様子を見ていたところ、2週間後に発熱したため内科を受診、処方された薬を服用したが改善しないため、2日後に耳鼻咽喉科を受診した。この時、咽頭に左右対称のびらんと多発性の口内炎を認めたため、一般血液検査に加えて梅毒血清反応、ASLO、咽頭の淋菌・クラミジア検査を実施し、抗菌薬・ステロイド・NSAIDsの内服と抗菌薬2剤の点滴を開始された。翌日報告された検査結果で梅毒定性反応がRPR、TPHAともに陽性であったため、前医初診から3日後に当科へ紹介された。

【当科初診時咽頭所見】両側口蓋扁桃から口蓋弓に連続するやや陥凹した白色病変と、上咽頭・中咽頭・下咽頭・喉頭粘膜に散在する白色病変を認めた(図5)。

【検査・診断】抗菌薬投与後であったため病変のスワブの鏡検は実施しなかった。当科での梅毒血清反応はRPR 177.0 R.U. TPHA量 456.0 COI(自動化法)で、問い合わせた前医初診時の梅毒血清反応定量値はRPR 64倍・TPHA 5120倍以上(用手倍希釈法)で、梅毒第2期と診断した。

【診断後の経過、感染経路ほか】感染源は交際中の男性(カフェの店長)で、皮膚および性器の症状や病変は認めなかった。ベンジルペニシリンベンザチン(バイシリンG顆粒)1回40万単位 1

日4回、56日間処方した。

④ 症例4 28歳男性、2016年当科初診

【主訴】咽頭痛、発熱、皮疹、目の充血

【現病歴】1ヶ月前から咽頭痛あり。3日前から38°Cの発熱とともに咽頭痛が悪化し左顎下部のしこりにも気づき、夜間に当院救急外来を受診、扁桃炎の診断にて当科へ依頼となる。

【当科初診時の咽頭所見】両側口蓋弓から口蓋扁桃に連続するやや蝶形の白色病変を認めた(図6)。

【検査・診断】局所所見から咽頭梅毒を疑い、扁桃の病変部からスワブを採取し鏡検へ提出、梅毒血清反応、HIV抗体検査を実施した。鏡検ではらせん菌は観察されなかったが、梅毒血清反応はRPR 460.0 R.U. TPHA量 1380.0 COI(自動化法)で、梅毒第2期と診断した。

【診断後の経過、感染経路ほか】特定の男性と交際中の男性同性愛者であった。皮膚および性器の症状や病変は認めなかった。ベンジルペニシリンベンザチン(バイシリンG顆粒)1回40万単位1日4回、56日間処方した。

D. 考察

1. ・淋菌・クラミジアの咽頭感染

性感染症検査希望者に性器と咽頭から淋菌・クラミジアの同日検査を行うと、性器のみの陽性者、咽頭のみの陽性者がそれぞれ存在していた。淋菌・クラミジア感染症は無症候性感染であっても不妊の原因になるため、感染者数の多くを占める若い世代の感染者を早期に適切に診断することは重要である。性器も咽頭の特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症に対して、受診の機会を逃さず適切に診断するために、性器と咽頭の同日検査が保険で認められることが求められる。

また、耳鼻咽喉科施設においては性感染症と気づかず、咽頭炎や扁桃炎などの症状で耳鼻咽喉科を受診する人の中に淋菌やクラミジアの咽頭感染者が含まれていた。さらに淋菌・クラミジアの咽頭感染者のなかに反復性扁桃炎の既往を持つ人が含まれていたことは、淋菌・クラミジアが扁桃炎の診断で一般的に用いる細菌検査では検出できないために淋菌・クラミジアによる扁桃炎と気づかれずに、扁桃炎を繰り返している症例が含まれている可能性が示唆された。性的活動期を過ぎて扁桃炎を反復するようになった症例においては、淋菌・クラミジアの咽頭感染も除外診断に含めて対応するべきことを、耳鼻咽喉科の臨床現

場に広く認知させることが必要と考えられた。

そのためにも、淋菌・クラミジアについて現行の感染症発生動向調査（STD 定点）の調査票の項目の「淋菌感染症」を「性器淋菌感染症」に改め（既にクラミジアは「性器クラミジア感染症」となっている）、「咽頭淋菌感染症」と「咽頭クラミジア感染症」を別項目として加えるべきである。この改訂は、淋菌・クラミジアの咽頭感染に関する臨床医への啓発と、その実態を把握することにきわめて有用と考える。

2. 口腔・咽頭頭症梅毒

後天梅毒第1期の初期硬結と硬性下疳は、梅毒トレポネーマが最初に侵入した部位に現れる病変で、性器、次いで口腔・咽頭の口唇、舌、口蓋扁桃に好発する。第2期には皮膚・粘膜病変の一つとしての粘膜斑が口腔・咽頭に生じる場合がある。粘膜斑は辺縁が赤く扁平で若干隆起し、青みがかった白または灰色で、典型的な咽頭粘膜斑は軟口蓋の後縁に沿って蝶が羽を広げたような形態“butterfly appearance”（図6）を呈する。

第1期の初期硬結・硬性下疳は痛みを伴わず数週間で自然消退するためか、当科では第1期の症例は2例（8%）にすぎなかった。第2期の症例の多くは前医で梅毒の診断に至らず、難治性咽頭炎・扁桃炎として当科へ紹介されていた。

2013年以降当科で経験した4症例中3症例では梅毒の診断に至らずに内科、耳鼻咽喉科を転々としていた。症例1、4では当科受診前に抗菌薬投与がなかった例で、症例1は梅毒第2期の咽頭梅毒の所見である扁平に隆起した粘膜斑の特徴があり、症例4は扁平に隆起した所見はないが、両症例とも梅毒第2期の咽頭梅毒の最も特徴的なbutterfly appearanceの形態を呈していた。一方、当科受診前に前医からすでに抗菌薬投与されていた症例2、3の当科初診時の咽頭所見では、どちらも粘膜斑の特徴である扁平に隆起する病変はなく、症例3ではかろうじてbutterfly appearanceの形態が残っているが、症例2ではbutterfly appearanceの所見もみられない（図7）。また症例1と2で病変スワブの鏡検が行われ、症例1では多数の梅毒トレポネーマが観察されたが、症例2では梅毒トレポネーマ検出されなかった。とくに症例1は2年前から咽頭痛が続いており、当科初診時の血清TPHA定量値が20460と極めて高値であったことから、2年前から梅毒と診断されないまま抗菌薬を投与され無症候梅毒となり、また咽頭梅毒を再発する、といった経過を繰り返

していた可能性がある。梅毒に対する治療の第1選択薬はペニシリン系経口抗菌薬であるが、梅毒トレポネーマ（*Treponema pallidum*）に関する薬剤耐性の報告はごくわずかで、一般的に使用されている経口抗菌薬のほぼすべてに感受性を有するとされる。細菌性扁桃炎に限らず、普通感冒としての咽頭炎にも安易に経口抗菌薬を処方する臨床医が多いわが国においては、咽頭痛で発症する咽頭梅毒患者では梅毒の診断に至らないまま抗菌薬が投与され、その結果無症候梅毒に移行して診断の機会を逸してしまうことが懸念される。

当科で経験した口腔・咽頭梅毒症例の多くは性器や皮膚には病変がなく、咽頭痛などの口腔・咽頭の症状で最初に内科または耳鼻咽喉科を受診していた。口腔・咽頭梅毒は第1期病変、第2期病変ともに他の疾患には見られない梅毒独特の病変を呈するため、診断する医療者側が口腔・咽頭梅毒病変の特徴を認知していればその臨床診断は決して難しくない。早期梅毒である口腔・咽頭梅毒の病変部には梅毒トレポネーマが多数存在し、他者への感染力が強い病変であるため、口腔・咽頭梅毒を早期に適切に診断することは、無症候梅毒への移行を防ぎ、他者への感染拡大の防止の観点からも重要となる。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。

ここ数年の梅毒患者の増加に対して、性器や皮膚に病変がなく口腔・咽頭梅毒で発症する患者が増加することが予想される。「梅毒＝生殖器病変」という概念を取り払い、口腔咽頭病変のみの梅毒症例が存在することを臨床医に広く啓発することが早急に必要と考える。

さらに、現行の梅毒発生届けの「4. 症状の欄」の「初期硬結・硬性下疳」を「初期硬結・硬性下疳（部位：性器・口腔・咽頭・その他（ ））」と部位の記入欄を設け、さらに「4. 症状の欄」の項目に「口腔・咽頭粘膜斑」を加え、これまで行われてこなかった口腔・咽頭梅毒症例の実態数の把握も必要と考える。

E. 結論

口腔・咽頭に関連する性感染症のうち、性器も咽頭も特徴的な症状や所見に乏しい淋菌・クラミジア感染症に関しては、受診の機会に性器の感染も咽頭の感染も逃さずに診断するために性器

と咽頭の日検査が保険で認められること、淋菌・クラミジアについて現行の感染症発生動向調査（STD 定点）の調査票の項目の「淋菌感染症」を「性器淋菌感染症」に改め（既にクラミジアは「性器クラミジア感染症」となっている）、「咽頭淋菌感染症」と「咽頭クラミジア感染症」を別項目として加えることが求められる。

後天梅毒の第2期には、皮膚や性器の症状や病変に欠き、咽頭痛や発熱といった咽頭炎症状で発症する咽頭梅毒がある。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一方、安易に抗菌薬を投与するとたとえペニシリン系抗菌薬でなくとも症状や病変が消退して無症候梅毒となり、梅毒の診断を逸する可能性がある。咽頭梅毒患者のすべてが適切に診断・治療されるべく、そのような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、咽頭梅毒は感染力の高い第2期病変であることを考慮すれば、有効な梅毒蔓延防止対策の一つとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 余田敬子：口腔・咽頭に関連する性感染症 日耳鼻 118： 841-853, 2015.
- (2) 余田敬子：診断・治療に必要な耳鼻咽喉科臨床検査 -活用の point と pitfall- 咽喉頭炎の鑑別 MB ENT 179： 156-164, 2015.
- (3) 余田敬子：口腔粘膜疾患 - 特徴と治療の要点- 性感染症を疑う口腔粘膜疾患の診療 MB ENT 178： 62-72, 2015.
- (4) 余田敬子：臨床編 第3章 V 口腔・咽頭の性感染症 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート 改訂2版 診断と治療社 東京 2016, pp289-292.
- (5) 余田敬子：難治性口内炎-早期治療のコツ- STIと口内炎 MB ENT 199： 20-30, 2016.
- (6) 余田敬子：口腔咽頭と性感染症. 日性感染症学会 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016. 4-5, 36-39, 2016.
- (7) 余田敬子：頭頸部の皮膚・粘膜感染症 性感染症 JOHNS 31(11)： 1575-79, 2016.
- (8) 余田敬子：口腔・咽頭梅毒 Voisual Dermatology 15 (9)： 900-903, 2016.
- (9) 余田敬子：性感染症—今、何が問題か 口腔・咽頭に関連する性感染症の問題点 日本医師会雑誌 146(12)： 2510-2511, 2018.
- (10) 余田敬子：特集 各科で見る性感染症 耳鼻咽喉科 口やのどにあらわれる性感染症と口やのどを介してうつる性感染症 性の健康 16(3)： 24-27, 2017.
- (11) 余田敬子：特集 みみ・はな・のどの入口部病変 口：粘膜 口唇ヘルペス、性感染症 JOHNS 31(12)： 1708-11, 2017.
- (12) 余田敬子：特集 抗菌薬を使いこなす 咽喉頭・頭頸部領域 性感染症 耳鼻・頭頸外科 89： 437-444, 2017.

2. 学会発表

- (1) 余田敬子、2013 年以後に当科で経験した咽頭梅毒の3、第4回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 総会・学術講演会、2016年9月3日、倉敷
- (2) 余田敬子、当科で経験した口腔・咽頭梅毒の臨床所見、第29回日本口腔咽頭科学会学術大会、2016年9月9日、島根
- (3) 余田敬子、ICD 講習会 STI の尿路性器外感染の実態と感染制御への対応 淋菌・クラミジアの口腔・咽頭感染の診断と治療、日本性感染症学会第29回学術大会、2016年12月4日、岡山
- (4) 余田敬子、シンポジウム3 性器外の性感染症を検討する 口腔・咽頭に関連する性感染症の特徴と診断のポイント、日本性感染症学会第29回学術大会、2016年12月4日、岡山
- (5) 余田敬子：教育講演 耳鼻咽喉科領域における性感染症 第69回日本気管・食道科学会総会・学術講演会 2017年11月9日 大阪
- (6) 余田敬子：シンポジウム 日常的に遭遇する性感染症 淋菌・クラミジアの咽頭感染の臨床像 第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 2017年11月1日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 検査実施施設

A	東京女子医科大学東医療センター	東京都荒川区
B	杉田耳鼻咽喉科	千葉県千葉市美浜区
C	かみで耳鼻咽喉科クリニック	静岡県富士市
D	松原耳鼻いんこう科医院	岐阜県関市
E	渡辺耳鼻咽喉科・アレルギー科クリニック*	静岡県熱海市
F	とも耳鼻科クリニック*	北海道札幌市中央区
G	さくら耳鼻咽喉科*	北海道札幌市白石区
H	西岡じび咽喉科クリニック#	北海道札幌市豊平区
I	天神耳鼻咽喉科#	福岡県福岡市中央区
J	よしかわ耳鼻咽喉科#	神奈川県川崎市幸区

無印 2010年11月18日から検査開始

* 2011年8月1日から検査開始

2011年8月1日から検査開始

表2 期間別 咽頭検体と検査法

	期間	病原体	検体	検査法
STI クリニック 1施設	2005年11月 ～2006年7月 (期間a)	淋菌	スワブ	淋菌培養 SDA TMA
			うがい	SDA TMA
	2008年9月 ～2009年1月 (期間b)	クラミジア	スワブ	PCR SDA TMA
			うがい	PCR SDA TMA
	2010年11月 ～2012年2月 (期間c)	淋菌・クラミジア	上咽頭スワブ	SDA
			咽頭スワブ	SDA
耳鼻科 10施設	2013年1月 ～2014年2月 (期間d)	淋菌・クラミジア	上咽頭スワブ	SDA
			咽頭スワブ	SDA
			うがい	Real time PCR

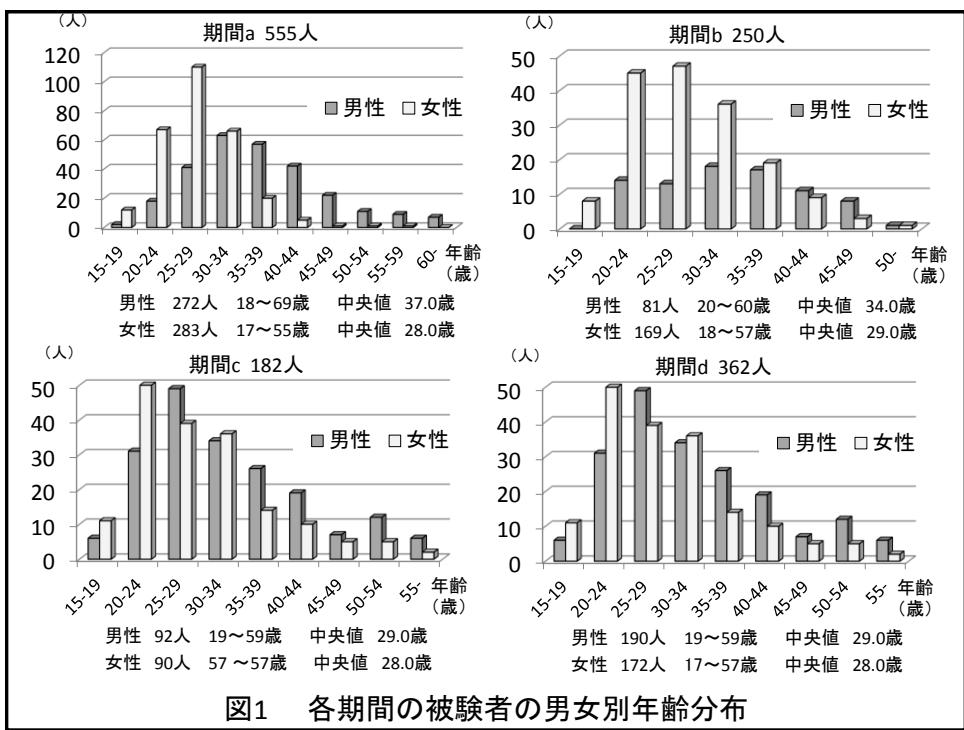


図1 各期間の被験者の男女別年齢分布

表3 男女別 咽頭陽性率

	期間	被検者数	淋菌	クラミジア
STI クリニック 1施設	2005年11月 ~2006年7月 (期間a)	男性 272	12.8 %	2.6 %
		女性 283	12.5 %	8.7 %
	2008年9月 ~2009年1月 (期間b)	男性 81	21.0 %	2.5 %
		女性 169	15.4 %	14.8 %
耳鼻科 6施設	2010年11月 ~2012年2月 (期間c)	男性 92	8.7 %	0 %
		女性 90	4.4 %	1.1 %
耳鼻科 10施設	2013年1月 ~2014年2月 (期間d)	男性 190	7.9 %	1.6 %
		女性 172	9.9 %	4.1 %

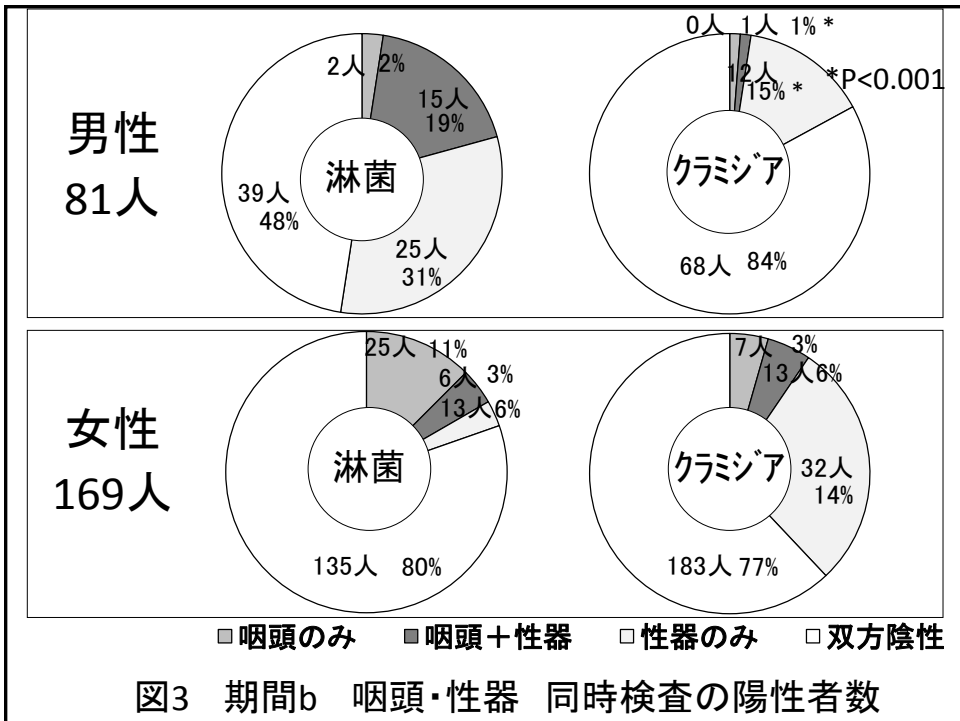
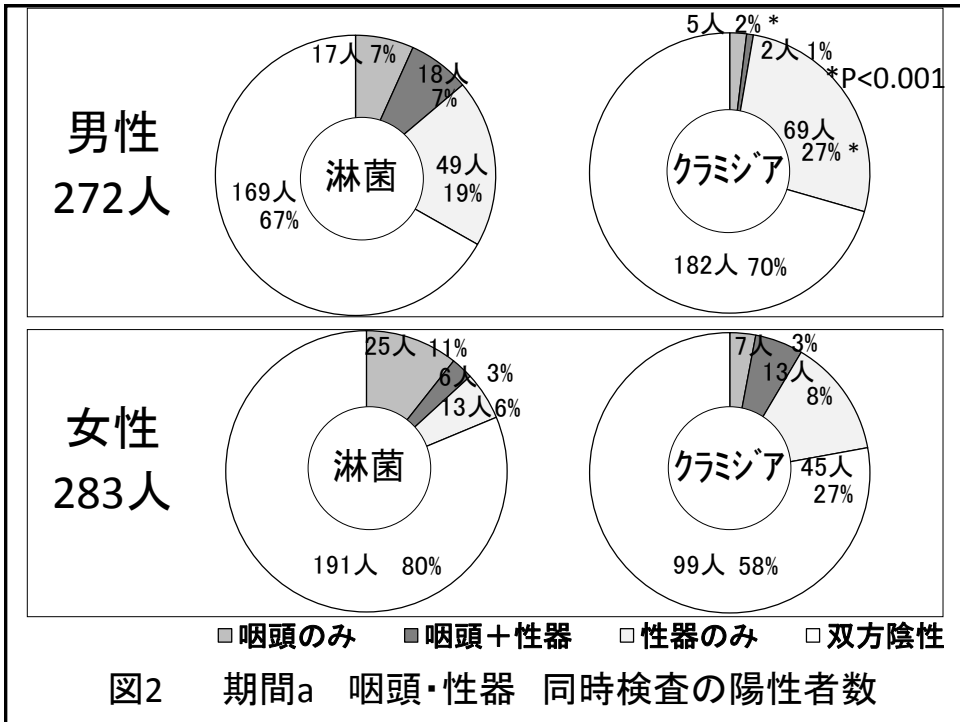


表4 耳鼻咽喉科施設における淋菌・クラミジア陽性者の咽頭所見

◆ 淋菌陽性 43例(7.9%) (所見の重複あり)

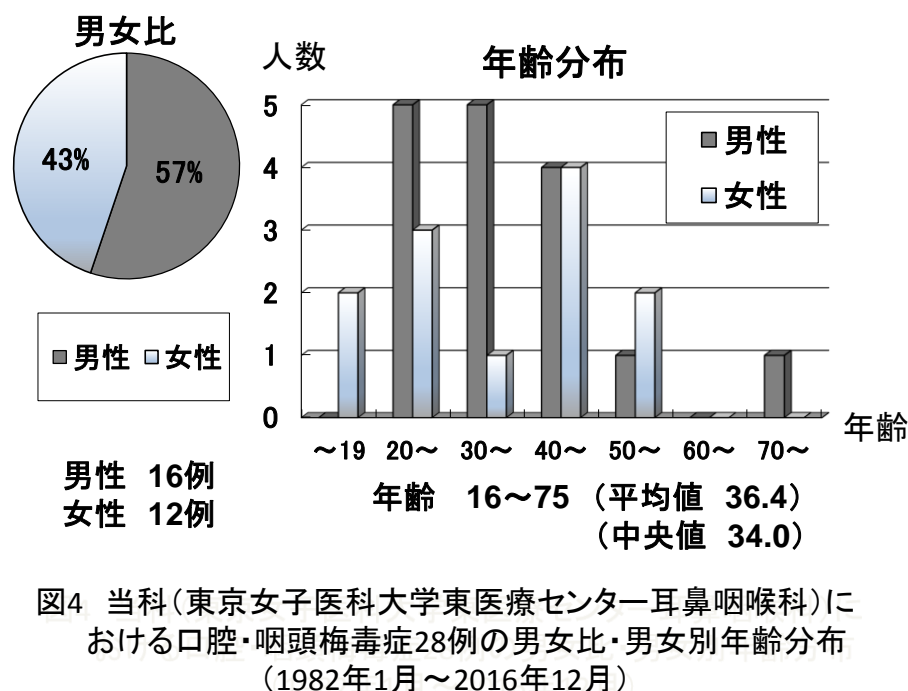
所見無し	16例
急性扁桃炎	11例
非特異的咽頭炎	11例
上咽頭炎	4例
慢性咽頭炎・扁桃炎	2例
舌炎・咽頭アフタ	2例
(反復性扁桃炎の既往あり)	7例)

◆ クラミジア陽性11例(2.0%)

所見無し	3例
上咽頭炎	3例
急性扁桃炎・周囲炎	2例
非特異的咽頭炎 ¹ 例	2例
頸部リンパ節腫脹	1例
(反復性扁桃炎の既往あり)	1例)

◆ 淋菌+クラミジア陽性 1例(0.2%)

口内炎→扁桃炎+上咽頭炎



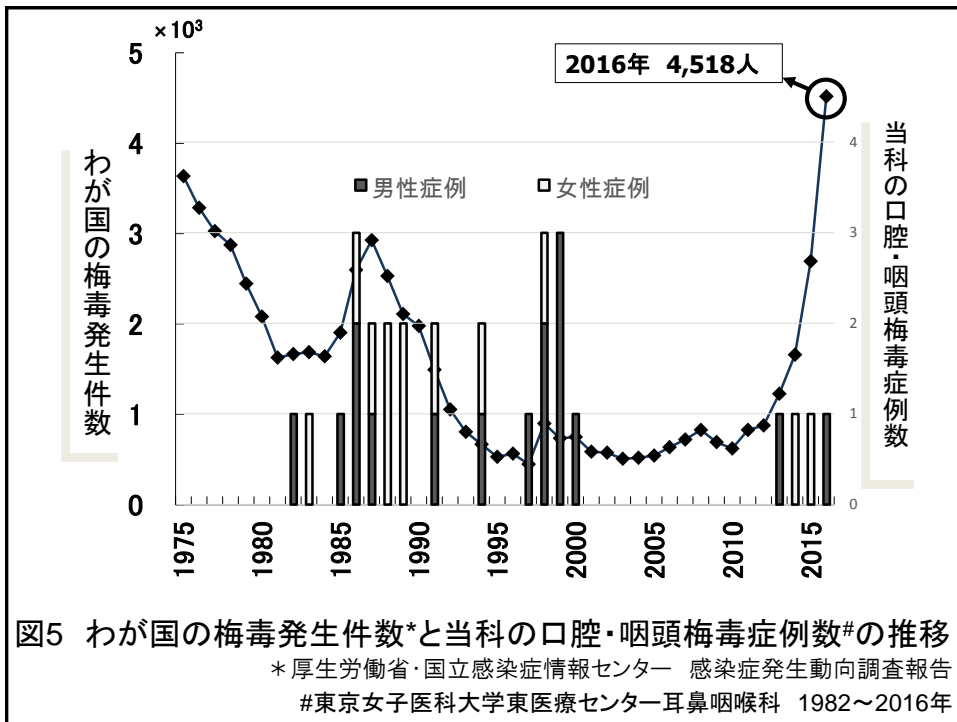


表5 当科における口腔・咽頭頸症梅毒28症例の主訴および口腔・咽頭所見

主訴	例数	%	口腔・咽頭所見	例数	%
咽頭痛	15	53	butterfly appearance	14	50
咽頭異常感	7	25	咽頭・舌の粘膜斑	10	35
口唇・口角のびらん	3	11	初期硬結・硬性下疳	2	7
舌痛・口内痛	2	7	口角のびらん・白斑	1	4
頸部リンパ節腫脹	1	4	咽頭発赤	1	4

butterfly appearance



27歳 男性

ガラス板	RPR	TPHA
32	64	2560



27歳 女性

ガラス板	緒方	TPHA
32	320	5120

図6 梅毒 第2期 粘膜斑(粘膜疹・乳白斑)

**表6 当科における口腔・咽頭頸症梅毒28症例の
性器および皮膚病変の有無**

性器病変	例数	%	皮膚病変	例数	%
あり	1	4	あり	5	18
なし	23	82	なし	23	82
不詳	4	14	梅毒性乾癬*	3例	
扁平コンジローマ*			脱毛*	2例	
			梅毒性丘疹	1例	
			梅毒性膿疱疹*	1例	

* 1例は扁平コンジローマ・乾癬・脱毛・膿疱疹を併発

表7 当科における口腔・咽頭頸症梅毒28症例の病期および感染経路

病期	例数	%	感染経路	例数	%
第1期	2	7	パートナー	9	32
第2期	26	93	性風俗	5	18
			男性同性間	5	18
			水商売	3	11
			その他	3	11
			不詳	3	11

うち2人がHIV抗体陽性

図7 症例1 初診時咽頭所見

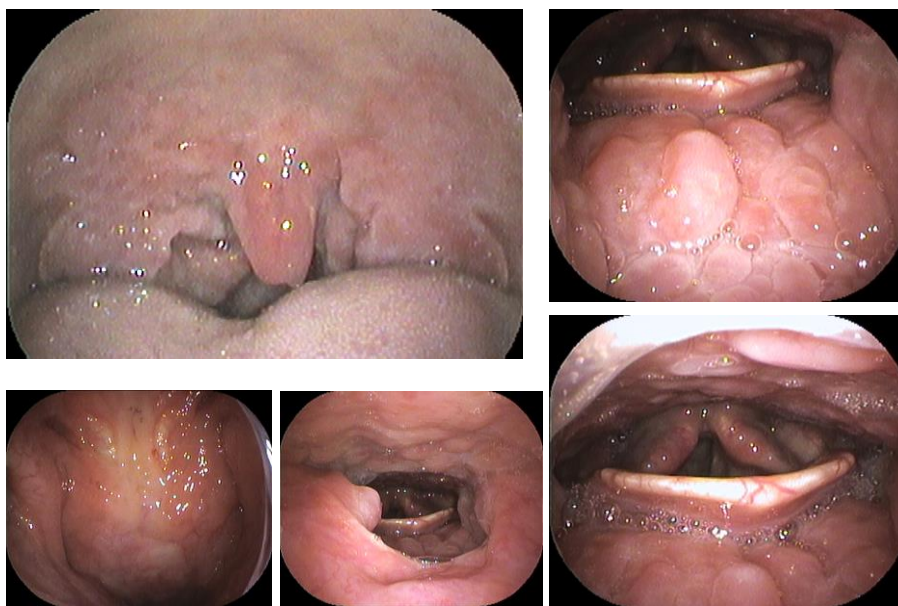
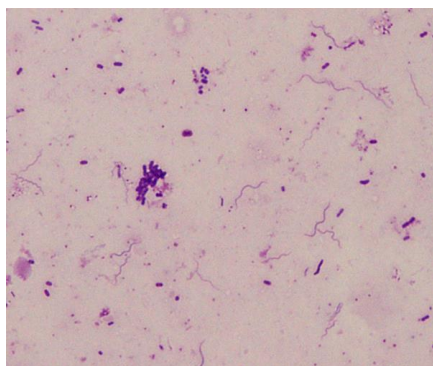


図8 症例1 初診時検査所見

咽頭スワブ 鏡検
ライト・ギムザ染色



血清梅毒反応 定量

RPR **64倍**

TPHA **20460倍**

HIV抗体検査:陰性

咽頭スワブ 核酸増幅法

淋菌:陰性

クラミジアトラコマティス:陰性

図9 症例2 初診時咽頭所見

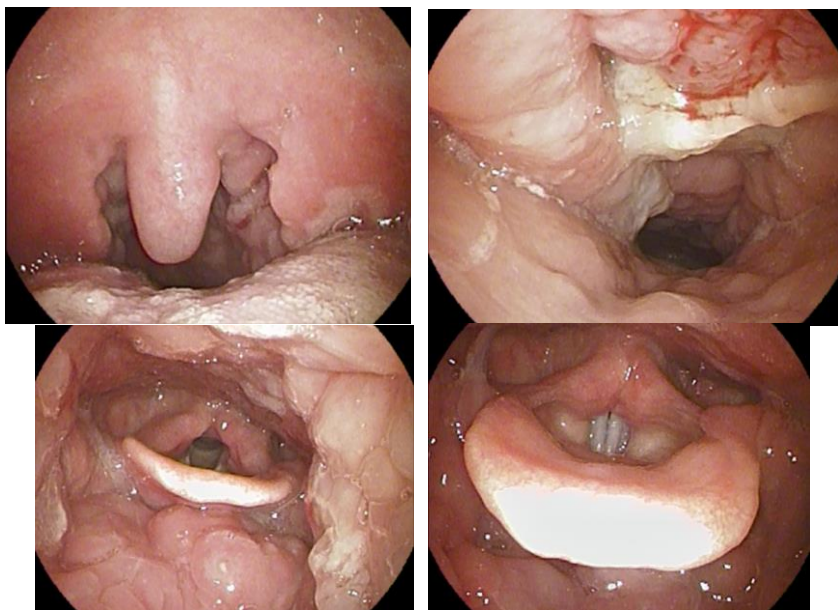


图10 症例2 初診時皮膚所見

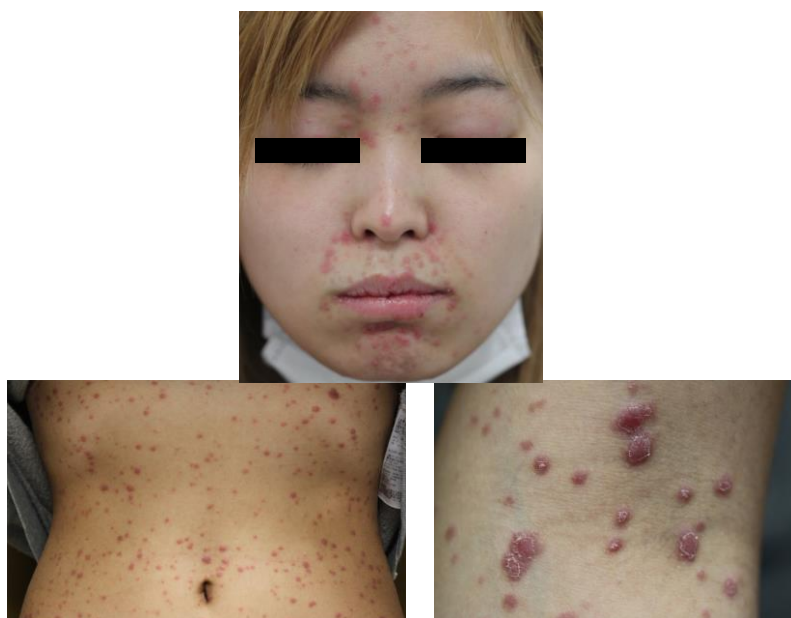


图11 症例3 初診時咽頭所見

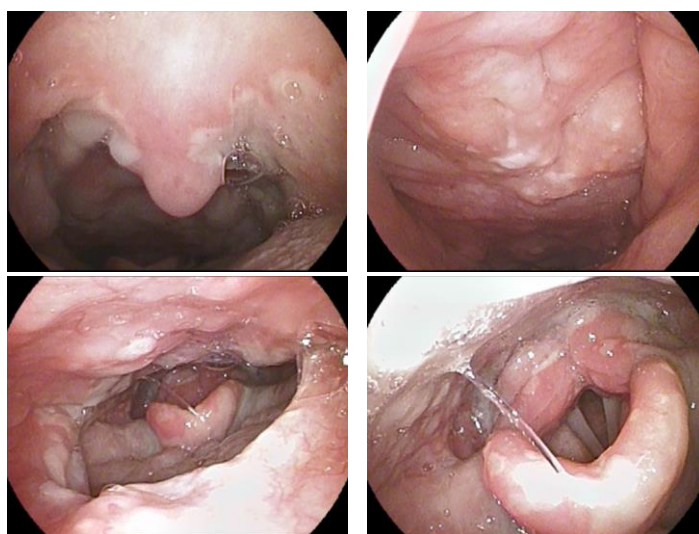






図12 症例4 初診時咽頭所見



図13 4症例の咽頭所見、経過、血清梅毒反応定量値の比較

<p>症例 1</p>  <p>2年前から咽頭痛あり、3ヶ月前から悪化</p> <p>RPR 64 TPHA 20460</p> <p>抗菌薬未投与</p>	<p>症例 4</p>  <p>1ヶ月前から咽頭痛</p> <p>RPR 460 TPHA 1380</p> <p>抗菌薬未投与</p>
<p>症例 2</p>  <p>1ヶ月前から咽頭痛・微熱・皮疹、5日前から39℃</p> <p>RPR 111 TPHA 368</p> <p>抗菌薬投与有</p>	<p>症例 3</p>  <p>2週間前から咽頭痛・発熱</p> <p>RPR 177 TPHA 456</p> <p>抗菌薬投与有</p>

マイコプラズマ・ジェニタリウムの薬剤耐性遺伝子解析

【研究分担者】 濱砂良一（産業医科大学・医学部泌尿器科）

研究要旨

Mycoplasma pneumoniae 検出キットである「リボテスト マイコプラズマ」を用いて、乳中の Mycoplasma genitalium を検出できないかを基礎的に検討したが、その検出感度は $2.0 \times 10^5 \pm 1.1 \times 10^5$ コピーであり尿からの M. genitalium の検出の使用は困難であった。

Mycoplasma genitalium の薬剤耐性と遺伝子変異の検討を、臨床検体から分離培養した M. genitalium 株を用いて検討した。分離培養した M. genitalium 23 株のうち 4 株に 23S rRNA の遺伝子変異を認めた（2 株が A2058G, 2 株が A2059G）。この 4 株に対する azithromycin、chlorithromycin の MIC は $>16\text{mg/L}$ であり、高度マクロライド耐性であった。ニューキノロンのうち、ciprofloxacin と levofloxacin の MIC range は、 $0.25 \sim >16\text{mg/L}$ であり、ほとんどの株がこの 2 剤には耐性である可能性が高かった。moxifloxacin の MIC が 2mg/L 以上の株が 3 株分離され、ParC 遺伝子の quinolone-resistance determining region (QRDR) に Ser83 のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異を認めた (Ser83→Ile)。GyrA の QRDR にもアミノ酸変異を伴う遺伝子変異を有したが、3 株とも異なる遺伝子変異であった。これら 3 株の sitafloxacin の MIC は 1mg/L および 0.25mg/L であり、sitafloxacin は moxifloxacin に耐性を示す株にも有効である可能性があると考えられた。moxifloxacin に耐性を示す株はすべてマクロライド耐性であり、多剤耐性となっていた。

臨床検体から検出された M. genitalium 遺伝子の検討では、23S rRNA の domain V に変異のあるものをマクロライド耐性、ParC 遺伝子の Ser83 のアミノ酸変異を伴う変異をもつものをキノロン耐性と仮定して検討した。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。

A. 研究目的

(1) Mycoplasma genitalium を検出するための検査法の検討

(2) M. genitalium の薬剤耐性遺伝子の解析と我が国における耐性状況の検討

B. 研究方法

(1) Mycoplasma pneumoniae を検出するための簡易キットが、M. genitalium 検出に有用かどうかの基礎研究を行った。「リボテスト マイコプラズマ」(旭化成ファーマ)を用いて、M. genitalium 株の懸濁液との反応を検討し、その感度を検討した。M. genitalium 株の懸濁液と「リボテスト」を反応させ、懸濁液中の M. genitalium の DNA コピー数を測定し、検出限界を検討した。

(2) M. genitalium の臨床検体からの分離培養は極めて困難であるが、研究分担者が保有する M. genitalium 株 20 株に、近年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 domain V 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。薬剤感受性を検討した抗菌薬はマクロライドでは azithromycin (AZM)、chlorithromycin (CAM)、テトラサイクリンでは doxycycline (DOXY)、minocycline (MINO)、キノロン系では ciprofloxacin (CPFX)、levofloxacin (LVFX)、moxifloxacin (MFLX)、sitafloxacin (STFX) である。

(3) 保存している臨床検体から検出した M.

genitalium 遺伝子を用いて、マクロライド耐性関連遺伝子変異とニューキノロン耐性関連遺伝子変異を検討し、その変異の割合を検討した。

2005-2009年に検出された84遺伝子と、2010-2016年に検出された64遺伝子を検討対象とした。

(倫理面への配慮) M. genitalium 株はすべて、株として保存され、臨床検体の個人情報を有しない。

M. genitalium 遺伝子が検出された臨床検体は、匿名化されており、個人を特定する情報は有しない。

C. 研究結果

(1) 17株の M. genitalium の懸濁液を「リボテスト」で反応させると、17株中16株で陽性となった。しかし、懸濁液を10倍希釈すると、いずれも反応せず、感度は $2.0 \times 10^5 \pm 1.1 \times 10^5$ コピーと判断した。

(2) 分離培養した M. genitalium 23株のうち4株に 23S rRNA の遺伝子変異があった(2株が A2058G, 2株が A2059G)。4株はすべて AZM, CAM の MIC は $>16\text{mg/L}$ とマクロライドに高度耐性を示した。ニューキノロンでは CPRX と LVFX の MIC は、 $0.25 \sim >16\text{mg/L}$ を示し、多くの株が 1mg/L 以上と耐性と考えられた。MFLX の MIC が 2mg/L 以上の3株は、すべて ParC 遺伝子の QRDR に変異があり、Ser83 が Ile へのアミノ酸変異を伴っていた。さらに GyrA の QRDR にもアミノ酸変異を伴う遺伝子変異を有したが、3株とも異なる遺伝子変異であった。これら3株の STFX の MIC は 1mg/L および 0.25mg/L であり、STFX は MFLX に耐性を示す株にも有効である可能性があった。また、MFLX に耐性を示す株はすべてマクロライド耐性であり、多剤耐性となっていた。

(3) 臨床検体から検出された M. genitalium 遺伝子の検討を行った。23S rRNA の domain V に変異のあるものをマクロライド耐性、ParC 遺伝子の Ser83 のアミノ酸変異を伴う変異をもつものをキノロン耐性と仮定すると、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。

D. 考察

(1) 「リボテスト マイコプラズマ」は M. genitalium の懸濁液中 10^5 DNA コピーが検出限界であった。尿中の M. genitalium の DNA コピー

数は、我々の検討では $10-10^6$ DNA コピー/ml であり、 $10-10^3$ コピー/ml の検体が多かった。従って、本キットでは、ほとんどの検体で陰性を示す可能性が高く、臨床使用はできないと考えられた。

(2) M. genitalium 株において、マクロライド耐性と 23S rRNA の domain V における変異は関連が高く、これまでの検討と一致していた。MFLX に高い MIC を示す株は、ParC 遺伝子の QRDR における Ser83 のアミノ酸変異が認められ、この変異が MFLX 耐性と関連があると考えられた。さらに、MFLX 耐性と考えられる株はマクロライド耐性であり、M. genitalium は多剤耐性化している可能性が示唆された。

(3) 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、多剤耐性化が認められた。

E. 結論

(1) 「リボテスト マイコプラズマ」は尿からの M. genitalium の検出の使用は困難であった。

(2) M. genitalium のマクロライド耐性は 23S rRNA の domain V の遺伝子変異と関連が深いことを再認識した。MFLX 耐性には ParC 遺伝子の QRDR における変異、特に Ser83 のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異が重要であることが分かった。

(3) 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 瀧砂良一. 性感染症. 腎と透析 診療指針 2016 腎と透析 80 (増刊号):507-512, 2016
- (2) 瀧砂良一. 性感染症. 腎と透析 81(4) :585-590, 2016
- (3) 瀧砂良一. 感染症 最新の治療 2016-2018, 藤田次郎・竹末芳生・舘田一弘 編集 VI 主な臓器別感染症 M 性感染症 1. 淋菌感染症 p249-251 株式会社南江堂 東京 2016
- (4) 瀧砂良一、性器クラミジア感染症・非クラミジア性非淋菌性尿道炎、泌尿器 Care & Cure URO-Lo 22(4): 79-84, 2017

2. 学会発表

- (1) Hamasuna R, Le PT, Matsumoto M,

Fujimoto H, Matsumoto T. The detection of pathogens for non-gonococcal urethritis from the oral cavity of patients with male urethritis. 17th World Cngress of IUSTI, Morroco, 2016

- (2) (2) R. Hamasuna, Symposium10 Treatment strategies for M.genitalium infection-resistant status and new treatment. Multidrug-resistant M. genitalium strains. 19th Asian-Pacific IUSTI conference, 2016/12/1-3 Okayama, Japan
- (3) Hamasuna R, Matsumoto M, PT Le, Fujimoto N, Matsumoto T, The mutations on genes related to macrolide or fluoroquinolone resistance on M. genitalium in Japan, STI&HIV World Congress 2017, 2017/7/9-12, Rio de Janeiro, Burasil

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

梅毒の診断治療に関する全般的研究 梅毒の治療に関するアンケート調査

【研究分担者】 石地尚興（東京慈恵会医科大学皮膚科）

研究要旨

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が、わが国ではショック死の事例があったため、使用できない。現在行われている内服療法についてはさまざまな問題点が指摘されているため、今後の梅毒治療の標準化に当たりわが国における梅毒治療の現状を把握する目的で医療者を対象にアンケート調査を行った。その結果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もみられた。筋注製剤の1回注射を希望する意見が多く、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製剤の導入が望ましいと考えられた。

A. 研究目的

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が、わが国ではショック死の事例があったため、使用できない。筋注療法に替わるものとして行われているペニシリン内服療法は海外ではほとんど行われておらず、以下の問題点が指摘されている。

1. エビデンスが乏しい。
2. 1期であっても最低2週間、2期では最長8週間という長期内服が必要とされる。
3. きちんと内服しているかどうかは確認困難であり、治療の成否が患者のアドヒアランスに左右される。

今後の梅毒治療の標準化に当たりわが国における梅毒治療の現状を把握する。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）医療者に対する任意のアンケート調査であり、倫理上の問題は特になし。

C. 研究結果

日本性感染症学会の会員名簿にメールアドレスの登録がある会員1283名のうち回答者数は177名、回答率13.8%であった。

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。

D. 考察

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。筋注製剤の1回注射を希望する意見が多かった。

E. 結論

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製剤の導入が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 石地尚興、急増する梅毒を見逃さないためのポイント、日本医師会雑誌、146、2475-2479、2018

2. 学会発表

- (1) 石地尚興、急増する梅毒-診療のポイント-、第22回SRL感染症フォーラム、2017年12月16日、JPタワーホール東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
 - なし
- 3. その他
 - なし

性感染症全般の診断・治療の適正化に関する研究

【研究協力者】 高橋 聡（札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座）

研究要旨

迅速診断法の開発により原因微生物を早期に検出し、適切な治療に導くことを目的として、90分程度でクラミジア・トラコモ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った。研究により、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。

淋菌は、世界的に多剤耐性化が問題となっている。従来は、一般的な方法での測定が困難であったファロペネム、カルバペネムの抗菌薬感受性を測定し、新規治療法の開発の可能性を探った。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迅速診断法の開発により原因微生物を早期に検出し、適切な治療に導くことを目的として、90分程度でクラミジア・トラコモ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った。研究により、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。

②淋菌は、世界的に多剤耐性化が問題となっている。従来は、一般的な方法での測定が困難であったファロペネム（FRPM）、カルバペネムの抗菌薬感受性を測定し、新規治療法の開発の可能性を探った。カルバペネム系のメロペネム（MEPM）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。

B. 研究方法

①対象；

男性尿道炎患者と女性子宮頸管炎患者（いずれも18歳以上）を対象にする。研究は、泌尿器科として、札幌医科大学附属病院泌尿器科、あいクリニック（仙台）、ていね泌尿器科クリニック（札幌）、元町泌尿器科（札幌）、苫小牧泌尿器科・循環器内科（苫小牧）、にっしん泌尿器科クリニック（苫小牧）、及び、婦人科として、札幌東豊病院（札幌）、きたのはら女性クリニック（仙台）にて検体を収集し、株式会社ビー・エム・エル（以下BML）において、男性では尿検体の、女性では子宮頸管スミア検体及び尿検体の検査を行う。

方法；

尿道炎、もしくは、子宮頸管炎の診断と治療のために、初診時に初尿（男性）あるいは初尿及び

子宮頸管スミア（女性）を検体として Xpert CT/NG[®] と核酸増幅法（TaqMan PCR 法、TMA 法）で淋菌、クラミジア・トラコモティスの検出を行う。本来、Xpert CT/NG[®]は、外来での検査が可能であるが、本研究では検体の条件を統一するため、核酸増幅法検査は、全て BML にて行う。また、付録に添付したようなアンケート調査を行う。なお、核酸増幅法（TaqMan PCR 法、TMA 法）にて淋菌、クラミジア・トラコモティスが検出された場合には、その結果を再診時に通知するとともに最新の「性感染症 診断・治療ガイドライン」もしくは、「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」に沿った治療を原則として行う。検査結果は、既に保険適用である核酸増幅法（TaqMan PCR 法、TMA 法）により判定し、Xpert CT/NG[®]の結果は臨床目的で使用しない。

分析としては、Xpert CT/NG[®]と TaqMan PCR 法及び TMA 法の間で感度・特異度（陽性・陰性検体の一致率）、患者背景の相違がないかどうかを明らかにするための既往歴と性交様式との比較である。

男女共に Xpert CT/NG と TaqMan PCR 法及び TMA 法の淋菌とクラミジア・トラコモティスの陽性 50 検体を目標とする。症例数設定の根拠は、非劣性試験であり、いずれの検査法も極めて高感度であることから、最低 20 例での一致・不一致の比較で判定可能であるが、さらに精度を上げるために陽性 50 例での比較とした。現在、淋菌性尿道炎とクラミジア性尿道炎の罹患率はほぼ同数と考えられ、尿道炎として受診した患者の 30%程度が淋菌性尿道炎、同様に 30%程度がクラミジア性尿

道炎であると推測される。女性の尿道炎及び子宮頸管炎でも同様であると推測される。したがって、男女それぞれ計 300 例を研究に組み入れると設定とした。

臨床検査審査委員会の承認

本研究は、札幌医科大学附属病院に設けられた臨床研究審査委員会の承認を得た上で実施する。

②対象；3 学会合同サーベイランスで分離された淋菌を対象とする。

方法

CLSIM100-S27 に従い、システインを含まない 1% サプリメントを加えた GC 寒天培地を用い、寒天平板希釈法で MIC を測定する。

感受性培地の作製

滅菌精製水を用い FRPM、MEPM の 160、80、40、20、10、5、2.5、1.25、0.6、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 濃度液を作製する。

209mL に調整した GC 寒天培地に調整した薬剤液 11mL、サプリメント A 液 0.55mL、サプリメント B 液 1.65mL を加え、シャーレに分注する。

菌液調整

チョコレート寒天培地で前培養した菌株を、Muller-Hinton broth で McFarland 0.5 (10^8CFU/mL) に調整する。⇒菌液①

菌液①を 1/10 倍希釈する。⇒菌液②

培養

作製した感受性培地上に、菌液②を 1~2 μL スポットする。

36 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、20-24 時間培養する。

判定

菌の発育がみられない最小濃度を MIC とする。

単一コロニー及び薄い発育は無視する。

C. 研究結果

①Xpert 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。

②MEPM の MIC90 は 0.12 $\mu\text{g/mL}$ と良好であったが、他のカルバペネム、FRPM では MIC90 は、1~2 $\mu\text{g/mL}$ と高めであった。

D. 考察

①90 分程度で検査結果を得ることができる迅速核酸増幅法検査においても、従来の核酸増幅法の検査と同等の結果が得られたことから、初診時での原因微生物の判明が可能となる。このことにより、適切な患者への説明、患者の性的パートナーへの正しい情報提供、適切な治療

②FRPM、カルバペネム系の淋菌への感受性は MEPM 以外は、良好ではなく、MEPM のみ良好であった。ただし、臨床的な投与量や投与期間については研究がないこと、また、MEPM 以外の抗菌薬の感受性が良好ではないことのさらなる研究が必要であると考えられた。

E. 結論

①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。

②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。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 桧山佳樹、高橋 聡、舛森直哉、淋菌に対する faropenem と carbapenem の薬剤感受性の検討、日本性感染症学会第 30 回学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
荒川創一	性器ヘルペス	藤田次郎、竹末芳生、舘田一博	感染症 最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	254-255
荒川創一	性感染症 (STI) の現状 (疫学)	安元慎一郎、今福信一	STI 性感染症アトラス改訂第2版	秀潤社	東京	2016	19-30
荒川創一	クラミジア感染症の診断と治療	安元慎一郎、今福信一	STI 性感染症アトラス改訂第2版	秀潤社	東京	2016	78-80
荒川創一、尾上泰彦	男性クラミジア感染症	安元慎一郎、今福信一	STI 性感染症アトラス改訂第2版	秀潤社	東京	2016	81
荒川創一	グラム陰性球菌感染症 I 髄膜炎菌感染症 II 淋菌感染症	井村裕夫	わかりやすい内科学 第4版	文光堂	東京	2014	394-395
山岸由佳	梅毒	福井次矢、高木誠、小室一成編集	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京	2017	191-192
三嶋廣繁	淋菌感染症		今日の小児治療指針 第16版	医学書院	東京	2015	382-383
余田 敬子	口腔疾患	永井 良三	耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート 改訂2版	診断と治療社	東京	2016	289-292
瀧砂良一	主な臓器別感染症 M 性感染症 1. 淋菌感染症	藤田次郎・竹末芳生・舘田一弘	感染症 最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	249-251

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	2017.5月 4-5頁	2017
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
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
荒川創一、石川清仁、清田 浩、坂田 宏、重村克巳、高橋 聡、瀧砂良一、速見浩士、	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

三嶋廣繁、村谷哲郎、 安田 満、山本新吾、 渡邊豊彦					
Osawa K, Shigemura K, Nukata Y, Kitagawa K, Yamamichi F, Yoshida H, Shirakawa T, <u>Arakawa S</u> , 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/AA C.01174-17	2017
<u>荒川創一</u>	健康 ZOOM UP 性感染症①	神戸市医師会だより 健康と笑顔	32	4-5	2017
<u>荒川創一</u>	我が国における性感染症の実態	臨床と微生物	43 (2)	99-104	2016
<u>荒川創一</u>	日本性感染症学会 性感染症診 断・治療ガイドライン	化学療法の領域	32 (S-1)	832-843	2016
Shigemura K, Osawa K, Miura M, Tanaka K, <u>Arakawa S</u> , Shirakawa T, Fujisawa M	Azithromycin resistance and its mechanism in Neisseria gonorrhoeae strains in Hyogo, Japan	Antimicrob Agents Chemother	59(5)	2695-2699	2015
<u>Hamasuna R</u> , Yasuda M, Ishikawa K, <u>Arakawa S</u> , Fujisawa M, et al	The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae from male urethritis in Japan, 2012-2013	J Infect Chemother	21	340-345	2015
谷畑健生、秋元義弘、 武島 仁、五十嵐辰 男、安田 満、種部恭 子、金山博臣、 <u>荒川創 一</u>	平成25年7モデル県の性感染症 診療医療機関全数調査推計有病 率と国立率感染症研究所の定点 報告推計有病率の比較～7 県医 療機関全数調査結果と定点調査 報告結果の有病率はなぜ乖離し たのか？	日本性感染症学会 誌	26 (1)	109-116	2015
<u>中瀬克己</u> 、高野つる 代、細井舞子、白井千 香	全国自治体における性感染症発 生動向調査の運営と活用	日本性感染症学会 誌	28(1)	125-130	2017
高野つる代、 <u>中瀬克 己</u> 、細井舞子、尾本由 美子、白井千香	地方感染症情報センターにおけ る性感染症発生動向調査の現状 と課題	日本性感染症学会 誌	28(1)	131-132	2017
細井舞子、奥町彰礼、 <u>中瀬克己</u>	大阪市における梅毒の発生状況 (2007～2016年)	日本性感染症学会 誌	28(1)	111-117	2017
<u>中瀬克己</u>	特定感染症予防指針の変更を踏 まえた自治体における性感染症 発生動向調査の活用	ニューズレター「性 の健康」	Vol. 15 No1	1-3	2015
<u>白井千香</u>	性感染症予防啓発の現状と課題	日本医師会雑誌	146(12)	2515～2518	2018
<u>白井千香</u> 、古林敬一、 川畑拓也、吉田弘之、 <u>荒川創一</u>	性感染クリニック及び産科にお ける口腔内性感染症に関するア ンケートと検体検査の試み	日本性感染症学会 誌	26(1)	91-96	2015
Koizumi Y, Watabe T, Ota Y, Nakayama SI, Asai N, Hagihara M, Yamagishi Y,	Cerebral syphilitic gumma can arise within months of re-infection: A case of histologically proved	Sex Transm Dis	45(2)	E1-e4	2018

Suematsu H, Tsuzuki T, Takayasu M, Ohnishi M, Mikamo H	<i>Treponema pallidum</i> strain type 14b/f infection with HIV positivity.				
山岸由佳、三鴨廣繁	母子感染で問題となる細菌感染症 梅毒	臨床検査	61	1411-1417	2017
Hagihara M, Yamagishi Y, Kato H, Shibata Y, Shiota A, Sakanashi D, Suematsu H, Watanabe H, Asai N, Koizumi Y, Furui T, Takahashi S, Izumi K, Mikamo H	Frequency of <i>Treponema pallidum</i> invasion into cerebrospinal fluid in primary or secondary early-stage syphilis. 2017 Dec 8 [Epub ahead of print]	J Infect Chemother	Epub2017		2017
三鴨廣繁、他	日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン2016	日本性感染症学会誌	27(1) Supplement	4-170	2016
Hagihara M, Yamagishi Y, Izumi K, Miyazaki N, Suzuki T, Kato H, Nishiyama N, Koizumi Y, Suematsu H, Mikamo H	Comparison of initial stream urine samples and cervical samples for detection of human papillomavirus	J Infect Chemother	22(8)	559-562	2016
三鴨廣繁、山岸由佳	尿路・性器感染症と SGLT2 阻害薬	Diabetes Update	5(1)	38-41	2016
山岸由佳、三鴨廣繁	最近増加している感染症「梅毒」	アニムス	21	39-42	2015
Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Nagashima M	Efficacy and safety of metronidazole injection for the treatment of infectious peritonitis, abdominal abscess and pelvic inflammatory diseases in Japan.	J Infect Chemother	21	96-104	2015
Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Okayama A, Nagashima M.	Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan.	J Infect Chemother	21(7)	520-526	2015
山岸由佳、三鴨廣繁	梅毒	日本母性衛生学会雑誌	56(2)	学6-学12	2015
Iwata S, Okada K, Kawana K	Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine	Vaccine	35(18)	2291-2292	2017

Sato M, <u>Kawana K</u> , 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	12(4)	e0176353	2017
Sato M, <u>Kawana K</u> , 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	8(25)	40935-40945	2017
Sato M, <u>Kawana K</u> , 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	50(4)	1431-1438	2017
Sato M, <u>Kawana K</u> , 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	37(3)	1883-1888	2017
<u>川名 敬</u>	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
<u>川名 敬</u>	感染症フォーカス、妊婦と感染症	INFECTION FRONT	39	8-10	2017
<u>川名 敬</u>	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

川名 敬	産婦人科感染症の最前線～II. 性感染症、尖圭コンジローマ	産婦人科の実際	65 (13)	1763-1767	2016
Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Kawana K, Fujii T, Iwata T, Hirai Y, Yokoyama M, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Yoshikawa H	Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis?	<i>Cancer Sci</i> , doi: 10.1111/cas.12760	106	1448	2015
Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Taguchi A, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T	HPV-16 E6 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 γ in cervical malignancy	BMC Cancer	15	230	2015
余田敬子	性感染症—今、何が問題か 口腔・咽頭に関連する性感染症の問題点	日本医師会雑誌	146(12)	2510-2511	2018
余田敬子	特集 各科で見る性感染症 耳鼻咽喉科 口やのどにあらわれる性感染症と口やのどを介してうつる性感染症	性の健康	16(3)	24-27	2017
余田敬子	特集 みみ・はな・のどの入口部 病変 口:粘膜 口唇ヘルペス、性感染	JOHNS	31(12)	1708-1711	2017
余田敬子	特集 抗菌薬を使いこなす 咽喉頭・頭頸部領域 性感染症	耳鼻・頭頸外科	89	437-444	2017
余田 敬子	難治性口内炎-早期治療のコツ-STI と口内炎	MB ENT	199	20-30	2016
余田 敬子	口腔咽頭と性感染症	日性感染症学会誌 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016	27(1) Supplement	4-5, 35-39	2016
余田 敬子	頭頸部の皮膚・粘膜感染症 性感染症	JOHNS	32(11)	1575-1579	2016
余田 敬子	口腔・咽頭梅毒	Voisual Dermatology	15(9)	900-903	2016
余田 敬子	口腔・咽頭に関連する性感染症	日本耳鼻咽喉科学会会報	118	841-853	2015
余田 敬子	口腔粘膜疾患—特徴と治療の要点—性感染症を疑う口腔粘膜疾患の診療	MB ENT	178	62-72	2015
余田 敬子	診断・治療に必要な耳鼻咽喉科臨床検査 -活用の point と pitfall- 咽喉頭炎の鑑別	MB ENT	179	156-164	2015

<u>濱砂良一</u>	性器クラミジア感染症・非クラミジア性非淋菌性尿道炎	泌尿器 Care & Cure URO-Lo	22(4)	79-84	2017
C. You, R. Hamasuna, M. Ogawa, K. Fukuda, T. Hachisuga, T. Matsumoto, H. Taniguchi	The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method	Microbial Pathogenesis	95	95-100	2016
<u>濱砂良一</u>	性感染症	腎と透析 診療指 針 2016	80 (増刊 号)	507-512	2016
<u>濱砂良一</u>	性感染症	腎と透析	81(4)	585-590	2016
<u>石地尚興</u>	急増する梅毒を見逃さないためのポイント	日本医師会雑誌	146(12)	2475-2479	2018