

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

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と

効果的な介入手法に関する研究

(H28-新興行政-一般-008)

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大西 真

平成30年(2018年) 3月

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  
梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究班  
平成 29 年度 総括・研究分担報告書

目次

I. 平成 29 年度総括研究報告書	
梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究	
研究代表者 大西 真 国立感染症研究所	1
II. 平成 29 年度分担研究報告書	
1. 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究	
研究分担者 有馬 雄三 国立感染症研究所	8
2. 妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析に関する研究	
研究分担者 川名 敬 日本大学医学部 産婦人科	30
3. 口腔梅毒病変の核酸検査の検討に関する研究	
研究分担者 中山 周一 国立感染症研究所	33
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	42

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
平成 29 年度 総括研究報告書

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究

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

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

我が国において、梅毒は2010年以降増加しており、感染リスクと報告数の増加の原因分析を踏まえ対策を講じることが急務となっている。2012年以降は男性に加えて女性の増加も認められ異性

間性的接触による感染伝播が推測されている。女性の増加は20代が大半を占め、先天梅毒の増加も懸念される。

医療機関からの詳細情報を収集精査し、リスク要因、増加原因を分析し、また治療実態を把握す

ることで、梅毒感染のリスク要因・増加要因を推測することが重要である。特に異性間性的接触による梅毒の感染拡大を防ぐ効果的介入法について提言することが重要となっている。

## B. 研究方法

分担研究者として、有馬が「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究」を、川名が「妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析」を、そして中山が「病原体のタイピング解析」を実施した。その詳細は各分担報告に詳述されている。

(倫理面への配慮)

詳細は各分担研究において詳述されている。

## C. 研究結果

### 1. 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

以下の項目で実施された。

#### 1) パイロット調査

#### 2) 本調査

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

2-1：症例・対象別の回答者の疫学情報など（男女）

2-2：症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（男性）

2-3：男性における特記事項

2-4：症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（女性）

2-5：女性における特記事項

### 2. 妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析

分担研究報告を参照。

### 3. 病原体のタイピング解析

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

#### 1) 分子型別（図 1）

#### 2) 23S rRNA 解析

#### 3) 唾液検体を用いての梅毒トレポネーマ DNA 検出法開発

#### 4) ゲノム解析

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

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

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

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

## D. 考察

### 1. 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

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

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

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

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

## 2. 妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析

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

## 3. 病原体のタイピング解析

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

行う必要があると判断した。

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報 該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

図1. 異性間、同性間性的接触による感染事例検体からの分子型別の多様性

## 国内で伝播する梅毒トレポネーマ分子型別 (2017)

156 specimens: from 5 clinics in Tokyo and Osaka

82: positive for *T. pallidum* DNA

58: *T. pallidum* molecular typing

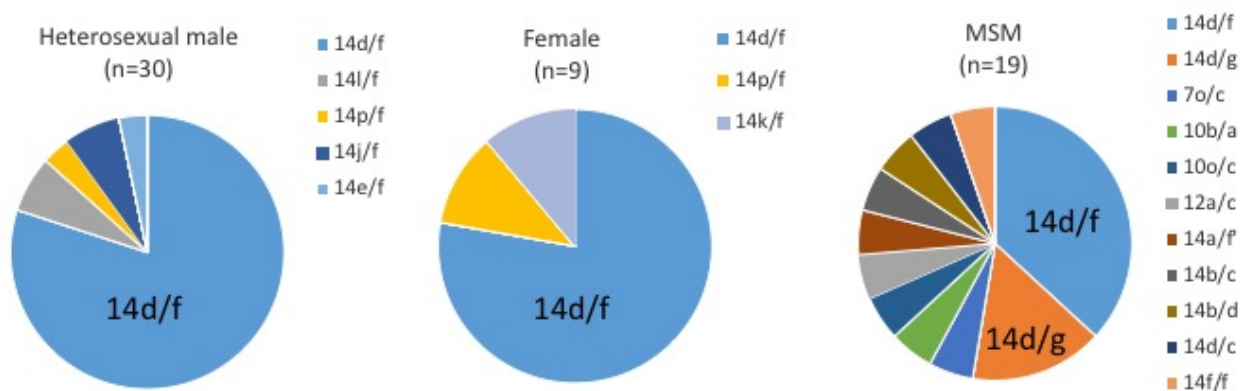
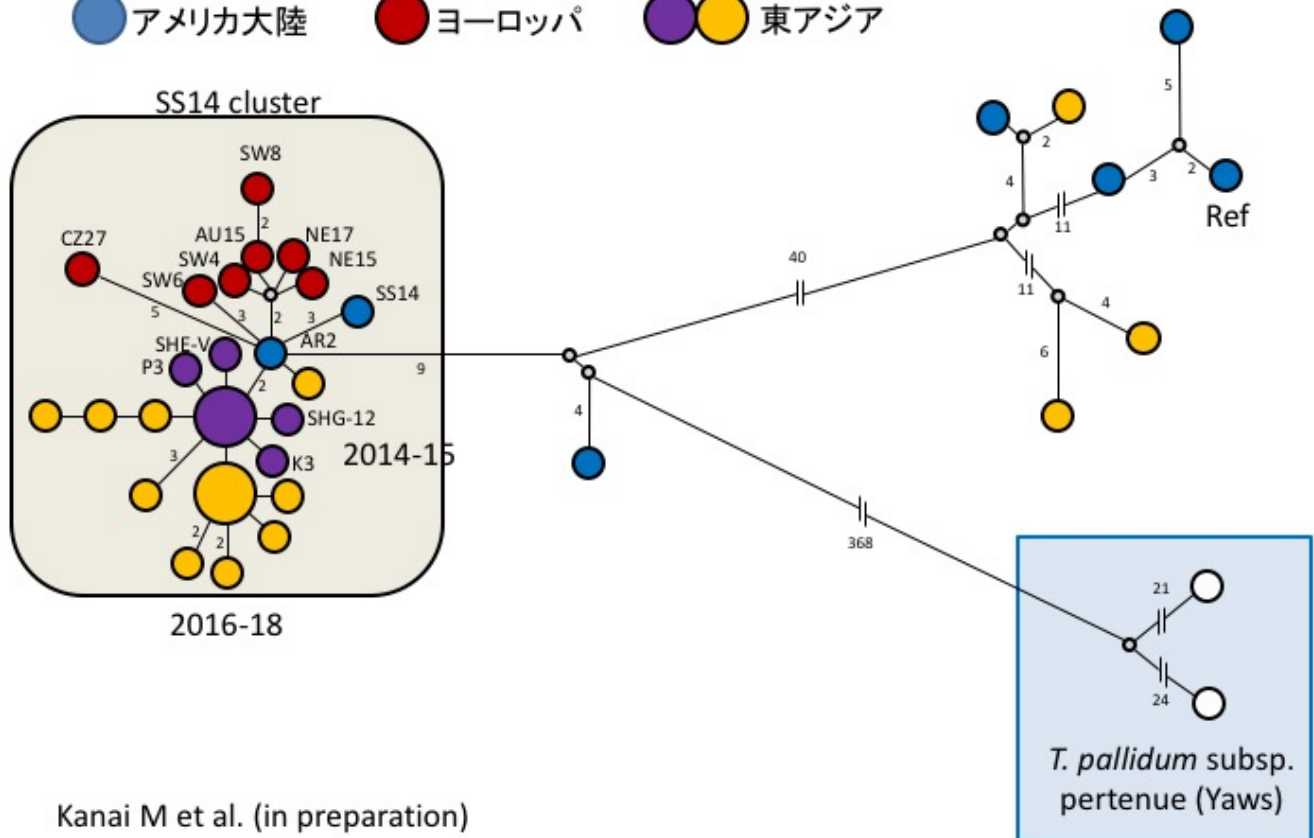


図2. ゲノム情報が得られた国内外(日本16株、海外29株) Minimum Spanning Tree による遺伝的連関図。株間の SNP 数を株間の連結実線に数字で付した。丸の大きさは同一ゲノム型を示す検体数によって異なる。基本的に同一ゲノム型を示すものは、2つの例外を除いて存在しなかった。紫色および黄色で示した大きな丸は4検体が同一ゲノム型を示した。東アジアの検体(紫色、黄色)のうち、黄色が今回の研究で明らかにされた、国内検体から得られたデータとなる。

## Treponema pallidum ゲノム解析

● アメリカ大陸 ● ヨーロッパ ● 東アジア





厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
平成 29 年度 分担研究報告書

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究  
分担課題 異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

研究分担者：有馬 雄三（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
研究協力者：錦 信吾（国立感染症研究所感染症疫学センター）  
山岸 拓也（国立感染症研究所感染症疫学センター）

### 研究要旨

感染症法に基づく届出により梅毒として報告された症例数は、近年増加しており、2014 年以降は、男女ともに異性間性的接触による報告数の増加が顕著である。都道府県別では、梅毒報告例の約 3 割以上を東京都が占めている。そこで、本研究は、東京都内の 4 医療機関を対象として、異性間性的接触による梅毒感染の特徴およびそのリスクを明らかにすることを目的とした。自己記入式質問紙調査と梅毒検査結果を合わせた前向き症例対照研究を計画し、パイロット調査の結果より、研究デザインの実施の可能性を確認後、本調査を実施した。2017 年 6 月～2018 年 2 月にかけて、男性 182 例、女性 506 例より回答を得た。最終的に解析対象とした回答は、男性 157 例（症例 60 例、対照 97 例）、女性 454 例（症例 57 例、対照 397 例）であった。以下が現時点で得られた主な結果であった：①男女共に最終学歴が高等学校以下のもの、女性でフルタイムの雇用形態でないものが梅毒感染と相関がみられたこと、②男女共に性行為相手の人数および性行為の頻度の増加は、梅毒感染と概ね相関がみられたこと、③女性において、金銭などのやりとりのある性的サービスと梅毒感染の関係がみられたこと、④男女ともに性行為（膣・肛門）で毎回コンドームを使用するもの、男性において梅毒増加を認識しているものが対照に多かったこと。また、⑤男性においては症例の約 8 割が性的サービスありと回答していたが、若年層を中心に性的サービスなしと回答していた症例群が存在していた。彼らの性的活動性は高く、梅毒感染のリスクとなりうる特徴を認めた。⑥女性においては症例の約 4 割が性的サービスなしと回答しており、性行為の相手が特定の男性のみという女性においても梅毒症例を認めた。また、女性の梅毒症例の約 2 割を学生が占めていた。これらの結果から、男性においては、性産業の利用者、若年層を中心とした性的活動性の高い集団へのアプローチが対策を検討するうえで重要だと考えられた。女性においては、性産業従事者を中心とした高リスク（学生を含む）と想定される集団から、性行為相手の人数が少ない集団の一部までを考慮した対策の検討が望まれる。今後、本調査の最終結果をふまえ、コンドームの使用や梅毒増加についての予防・啓発の促進など、対象者毎に適したアプローチで、効果的かつ効率的な梅毒感染拡大の防止・コントロールの対策立案を検討していくことが必要と考える。

#### A. 研究目的

感染症法に基づく届出により梅毒として報告された症例数は、2010 年以降増加している。2016 年は 4575 例で、2000 年以降最も多く、4000 例を超えたのは 1974 年以来、42 年ぶりであった。報告都道府県別では、梅毒報告例の約 3 割以上を東京都が占めている。2010 年～2013 年の報告数の増加は、男性の同性間性的接触が中心であったが、2014 年以降は、男女ともに異性間性的接触による報告数の増加が顕著である。

そのため、現在の報告数増加における梅毒感染リスクの原因分析を踏まえ、対策を講じることが急務となっている。発生動向調査の情報からは、省令により定められた項目を基に、報告数の時系列的トレンド、地域分布、年齢・性別分布、感染経路の有用な情報がモニターしうる。ただし、梅毒感染に関与する可能性のある具体的な情報（職業、国籍、パートナーの種別、コンドームの使用等）は含まれていない。現在の報告数増加を考慮し、適切な対策を講じるために、上述の情報を収

集し、解析する必要がある。

そこで、本研究は、梅毒の届出数の多い東京都内の医療機関を対象として、異性間性的接触による梅毒感染の特徴およびそのリスクを明らかにすることを目的に実施する。梅毒感染に関与する情報について収集し、疫学分析を踏まえ、リスク集団・リスク因子を明らかにする。その結果に基づき、効果的かつ効率的な梅毒感染拡大の防止・コントロールの対策立案につなげる。

## B. 研究方法

研究デザインは、無記名の自己記入式質問紙（以下、アンケート）調査と梅毒検査結果を合わせた症例対照研究とした。研究にあたっては、国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た後にパイロット調査を実施した。パイロット調査の結果に基づき、アンケートならびに調査方法の見直し、改訂を行った。その後、再度、国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得た後に本調査を実施した。

### 1) 対象医療機関の選定

まず、男女別に異性間性的接触による梅毒届出数の多い東京都内の医療機関（上位 15 位）を候補として選定した。その後、東京都健康安全研究センター、東京都福祉保健局と共に検討し、更なる絞込みを行い、各医療機関に参加を依頼した。最終的に、医療法人社団七海会あおぞらクリニック、医療法人社団智嵩会新宿さくらクリニック、医療法人社団新宿レディースクリニック会新宿レディースクリニック、医療法人社団ルーチェ会佐々木医院の 4 医療機関に決定した。

### 2) 自己記入式質問紙（アンケート）の作成

アンケートは、国内での 2 つの先行研究、「男性と性交する男性（MSM）における梅毒罹患リスクを明らかにする症例対照研究」と「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」、および海外における先行研究<sup>1)-3)</sup>を参考に作成した。アンケートでは、以下の情報を収集した：①疫学情報として、年齢、性別、国籍、居住地（都道府県名）、最終学歴、雇用状況、婚姻状況、同居者の有無、②最近 6 ヶ月以内の性行動（口腔、膣、肛門を使用したセックス）に関する情報として、相手の人数、頻度、新しい/初めての相手の有無、一夜限り/その場限りといったカジュアルパートナーの有無、日本国内での外国籍の相手の有無、相手との出会いの方法、性産業従事歴ないし利用歴の有無、コンドームの使用頻度、③これまでの梅毒および梅毒以外の性感染症の既往歴、受診・検査の動機、梅毒患者数増加の認識

の有無、アンケートの理解度。

### 3) 調査対象者、調査期間、研究デザイン、症例および対照の定義および除外基準

調査対象者は、前述の東京都内の 4 医療機関にて梅毒検査を受けた 20 歳以上の男女、調査期間は 2017 年 4 月からとした。研究デザインは、前向き症例対照研究である。症例は感染症法に基づく梅毒届出基準に合致した者（カルジオリピンを抗原とする検査で陽性かつ *T. pallidum* を抗原とする検査で陽性。但し、無症状病原体保有者についてはカルジオリピンを抗原とする検査で 16 倍以上相当が必要）、対照（陰性例）は症例と同一の医療機関より選択し、臨床所見、検査結果をふまえ、梅毒未罹患ないし梅毒治癒後で明らかに活動性のない梅毒と判断される者とした。除外基準は、①20 歳未満の者、②日本語が読めない・理解できない者および本人より同意の取得できない者、③以前に本アンケート調査に参加したことがある者、④最近 6 か月以内にセックスをしていない者、⑤最近 6 か月以内に同性間でのセックスをしている者、⑥アンケート調査実施日から過去 6 カ月以内に梅毒の治療として抗菌薬の投与を受けた者、⑦晩期顕症梅毒の症例とした。また、検査結果と臨床症状が乖離する症例など診断が困難な症例については、医師の判断にて随時除外可能とした。

### 4) 調査方法

本研究では、上述の 4 医療機関を受診した患者のうち、梅毒検査を受けた者を調査対象とするが、研究への協力を依頼するタイミングについては、医療機関の検査方法、診療の流れや事前調査の結果（梅毒検査を受けた受診者に占める検査陽性例と陰性例の比率）に応じ、2 つに分けた。梅毒検査を受ける全例に協力を依頼する医療機関（新宿レディースクリニック、新宿さくらクリニック）では、問診・診察の後に梅毒検査を実施することが決定した段階で協力依頼を行う。一方、協力依頼者を選択する医療機関（あおぞらクリニック、佐々木医院）では、問診・診察の後に自施設内にて梅毒迅速検査（定性・半定量）を行い、その結果に応じ、調査依頼を行う。迅速検査が陽性となった者は同日に全例に協力を依頼し、検査陽性者 1 名の協力が得られた場合、同時期に迅速検査を受けた陰性者に対し、3 名に達するまで協力を依頼する。前者、後者いずれの場合においても、最終的な診断は、後日に判明する定量検査の結果を踏まえて判断される（協力依頼時には、最終的な検査結果および診断は判明していない）。

当該医師による説明の後に研究への協力を同意した調査対象者は、同意書に署名し、アンケー

トおよび封筒を受け取る。この際、当該医師は、封筒の裏面に貼られたシールにカルテ番号を記載した後に、調査対象者に手渡す。調査対象者はアンケートに回答した後、自身でアンケートを封筒に入れ封をし、医療機関に提出する。後日、当該医師は封筒のシールに記載されたカルテ番号をもとに、最終的な検査結果および診断を記入し、症例、対照ないし除外例に振り分けを行う。

### (倫理面への配慮)

梅毒感染リスクに関する本研究においては、国立感染症研究所の倫理委員会で承認を得た。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。研究概要を記載した調査対象者宛の説明書、および同意書を作成し、各医療機関にて研究への協力依頼を行う際に用いた。当該医師による紙面および口頭での説明の後、調査対象者自身による同意書への記載をもって、最終的な協力の同意を確認した。同意が得られた後、当該医師より調査対象者にアンケートへの記入を依頼し、記入にあたっては、プライバシーの保たれた場所で行えるよう各医療機関に配慮いただいた。記入後のアンケートは、調査対象者自身が封筒に入れて封をした後に提出し、医師等が内容を確認できないようにした。アンケートが提出された時点では、前述の通り、封筒の裏面のシールにカルテ番号が記載されているが、最終結果を記載するまでの間は、各医療機関にて封のされた封筒に入った状態で厳重に保管した。最終結果を記載後は、当該医師がカルテ番号の記入されたシールを剥がし、個人が特定しえないようにした（連結不可能匿名化）。アンケートの回収に際しては、国立感染症研究所の調査員が医療機関を訪問し、担当者より直接受け取り、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んだ後、保管した。

本研究では、個人を特定できる情報は収集せず、対応表も作成していない。研究で収集するデータには、性行動歴などプライベートな内容も含まれるが、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。データベースの作成にあたっては、連結不可能匿名化されたアンケートの回答内容と検査結果のみを入力し、個人を特定できる情報は含まれていない。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し、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した。研究で収集したデータは、研究終了後5年間保管し、その後、廃棄する。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、アンケートを用いて性行動歴等の情報を調査対象者から収集する研究であり、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。本研究は、調査対象者が自発的に医療機関を受診し、通常の診療の中で調査を依頼されるものであり、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。アンケートに要すると考えられる時間は約5~10分を想定し、研究参加前に予め調査対象者に説明し、同意を得た。協力いただいた調査対象者には、クオカード500円分を謝品として渡した。

## C. 研究結果

### 1)パイロット調査

2017年4月から6月にかけて、計38例(男性14例、女性24例)よりアンケートへの回答を得た。男性は症例7例、対照7例、女性は症例6例、対照18例であった。年齢の中央値は、男性42歳(範囲24-59歳)、女性25歳(範囲20-54歳)であり、男女共に症例と対照で同様であった。男性、女性ともに症例の年齢分布は、感染症発生动向調査(NESID)による梅毒報告例の年齢分布と同様であった。最近6ヶ月以内の性行為相手の人数は、男性で2-5人(中央値3人)、女性で1-250人(中央値5人)であった。最近6ヶ月以内に金銭などのやりとりのある性的サービスを提供ないし利用したことがある者は、男性12人(86%)、女性11人(46%)であり、男女共に性的サービスの提供者ないし利用者に加え、いずれでもないものが含まれていた。アンケートの内容については、92%で分かりやすかった(3段階で最も良い評価)との回答であった。

アンケートの設問については、記入欄・方法の問題から年齢の項目で29%、冒頭の同性間での性行為の項目で26%が無回答であった。また、性的サービスに関する選択肢として、店舗型と非店舗型への選択肢の変更、冒頭の性行為に関する設問文の表現の変更の指摘を受けた。

パイロット調査の結果より、研究の妥当性として、NESIDの梅毒報告例と比較した場合の対象集団の年齢分布が同様であり(代表性)、梅毒感染リスクの解析を行う上での対象集団の性行動に関する多様性(データの分散)が有る事を確認できた。また、アンケートの記入欄の形式や設問文に関する改善点を確認した。最終的に、調査手順や対象集団の選定等に関し、計画していた方法での調査実施が可能と判断した。

## 2) 本調査

2017年6月から2018年2月にかけて、計688例（男性182例、女性506例）よりアンケートへの回答を得た。解析対象とした回答は、男性157例（症例60例、対照97例）、女性454例（症例57例、対照397例）であった。除外対象とした回答は、男性25例、女性52例であった。全回答者の内訳および除外理由等の詳細を表1に示す。除外理由として多かったものは、男性では最近6ヶ月以内の同性間での性行為があり14例、医師判断（診断困難例など）が9例、女性では最近6ヶ月以内の性行為なしが18例、設問への回答なしが12例、最近6ヶ月以内の同性間での性行為があり10例であった。

以下は、解析対象とした男性157例、女性454例について暫定結果を記載する。

### 2-1: 症例・対象別の回答者の疫学情報など（男女）

回答者の性別、症例・対照別の年齢分布を図1-A、Bに示す。また、症例、対照別の回答者の疫学情報を表2-A、Bに示す。オッズ比（OR）、95%信頼区間（95% CI）の算出にはロジスティック回帰分析を用い、医療機関で調整した（この調整は、機関によって症例と対照の比率が異なる為、その分布による交絡を防ぐために必要である）。

男性の症例および対照の年齢中央値は、それぞれ、症例41歳（範囲21-61歳）、対照37歳（範囲21-61歳）、女性では症例23歳（範囲20-65歳）、対照26歳（範囲20-56歳）であった。男性では20代～50代の幅広い年齢層で症例を認めているのに対し、女性では症例の約8割が20代であった。男女で症例対照ともに8～9割の者が関東地方の居住者で占められていた。男性では最終学歴が大学・大学院又は専門学校卒業者が対照で多く、女性でも同様に大学・大学院又は専門学校卒業者が対照に多く、雇用形態としてフルタイム（社会人）が対照に多く見られた。男性では学生の占める割合が、症例3.3%（2例）、対照3.1%（2例）と同程度であったのに対し、女性では学生の占める割合が、症例15.8%（9例）、対照8.8%（35例）と症例で多かった（OR=3.79, 95%CI=1.55-9.24）。その他として、医療機関を受診し梅毒検査を受けた動機については（動機の項目に記載のなかった回答者[男性：症例1例/対照2例、女性：症例2例/対照4例]を含む、複数回答可）、「皮膚症状などの何らかの症状があった」が男性（症例85.0%、対照45.4%）、女性（症例59.6%、対照24.4%）、「症状はなかったが性感染症が心配だった」が男性（症例1.7%、対照39.2%）、女性（症例12.3%、対照57.9%）、「定期的な性感染症の検査」が男性（症例1.7%、対照4.1%）、女性（症例24.6%、対照24.9%）、

「性的関係のあった相手が梅毒と診断された」が男性（症例3.3%、対照10.3%）、女性（症例7.0%、対照3.8%）であった。アンケートの理解度については、男女で症例・対照いずれにおいても、90%以上で「分かりやすかった（3段階評価で最も良い選択肢）」との回答を得た。

続いて、アンケート実施日より最近6ヶ月以内の性行動およびこれまでの既往歴等に関する情報について記述する。性別、症例・対照別の最近6ヶ月以内の性行為相手の人数分布を図2-A、Bに示す。

### 2-2: 症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（男性）

男性の最近6ヶ月以内の症例・対照別の性行動およびこれまでの既往歴等に関する情報を表3に示し、以下にその特徴について記載する。

症例、対照別の最近6ヶ月以内の性行為相手の人数の中央値は、症例3人（四分位範囲2-5人）、対照2人（四分位範囲2-3人）であり、症例の中央値の方が多く、5人以上と回答したものは、症例31.7%（19/60例）、対照19.6%（19/97例）で、症例に多かった。性行為の頻度については、オーラル、膣・肛門ともに、週に複数回以上のものは、症例に多かった（オーラル[症例20.0%、対照6.2%]、膣・肛門[症例18.3%、対照4.1%]）。コンドームの使用頻度については、性行為（オーラル）の場合、使用しないと回答したものが大半であり（症例65.0%、対照72.2%）、毎回使用すると回答したものは症例3.3%（2例）、対照6.2%（6例）と少数であった。性行為（膣・肛門）の場合、使用しないと回答したものが症例13.3%、対照5.2%、毎回使用すると回答したものは、症例6.7%、対照39.2%で対照に多かった。日本国内での外国籍の性行為相手（配偶者およびパートナーは除く）があり症例11.7%、対照12.4%と、症例と対照で同様であった。近年、出会いの方法として利用の増加が指摘されている出会い系サイト、アプリやSNSの利用については、出会い系サイト・アプリ・SNS等を利用して見つけた相手がいるものは、症例11.7%（7例）、対照2.1%（2例）と症例に多かった。上記のうち、金銭などのやりとりのある性的サービス目的での出会い系サイト・アプリ・SNS等の使用については、ありと回答したものは症例で2/7例、対照で0/2例であった。

アンケート回答日より最近6ヶ月以内の金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用（以下、性的サービス）について、今回の**対象集団**では、症例76.7%、対照79.4%と、いずれにおいても8割程度のものが「性的サービスあり」と回答しており、頻度が高かった。性的サービスなし群と比較し、性的サービスあり群ではOR:

2.44、95% CI : 0.95-6.25 であった。医療機関別にみると、新宿さくらクリニックでは、性的サービスありが症例 73.3% (33 例)、対照 44.0% (11 例) であり、性的サービスなし群に対しあり群は OR : 3.50、95% CI : 1.11-11.10 であった。あおぞらクリニックでは、性的サービスありが症例 86.7% (13 例)、対照 91.7% (66 例) で、共に大半を占めており、性的サービスなし群に対しあり群は OR : 0.59、95% CI : 0.09-6.66 であった。

本アンケートでは、性的サービスの種類を①店舗型風俗（ソープ、ヘルス等）、②非店舗型風俗（デリヘル等）、③個人（出会い系サイト・アプリ・SNS 等）、④その他の 4 つに分類し、種類別の情報も収集した。男性では性的サービスありと回答した 123 例（性的サービスの種類の記載なしが症例 1 例、対照 2 例）において、1 種類のものが症例 80.4% (37/46 例、店舗型のみ : 13 例、非店舗型のみ 22 例、その他のみ 2 例)、対照 81.8% (63/77 例、店舗型のみ : 42 例、非店舗型のみ 18 例、その他のみ 3 例) であった。2 種類のものが症例 13.0% (6 例、すべて店舗型と非店舗型)、対照 15.6% (12 例、すべて店舗型と非店舗型)、3 種類のものが症例 4.3% (2 例、すべて店舗型と非店舗型および個人)、対照にはいなかった。性的サービスの種別としては、症例・対照ともに約 9 割が店舗型ないし非店舗型風俗であった。性的サービスなし群と種類別に性的サービスあり群を解析すると、店舗型風俗のみあり群では OR : 1.61、95% CI : 0.52-4.97、非店舗型風俗のみあり群では OR : 4.31、95% CI : 1.39-13.32 であった。これまでの性感染症の既往歴については、梅毒の既往ありのものが症例 5.0%、対照 4.1% で、梅毒以外の性感染症の既往ありのものが症例 40.0%、対照 32.0% と、いずれも同程度であった。アンケート実施時点で、近年の梅毒患者数の増加の認識があったものが症例 63.3%、対照 87.6% と対照に多く見られた。

なお、最終学歴、最近 6 ヶ月以内の性行為相手の人数、性行為の頻度（オーラル、膣・肛門）、コンドームの使用頻度（膣・肛門）、梅毒増加の認識の有無については、医療機関別にみても、同様な結果であった。

### 2-3 : 男性における特記事項

男性の症例における最近 6 ヶ月以内の性的サービスの状況を図 3 に示す。20 代は 30 代以上の年代と異なり、症例に占める「性的サービスなし」の割合が「あり」よりも高かった。対照においても、20 代は 30 代以上に比し、性的サービスなしの占める割合が高い傾向が見られたが、梅毒感染と性的サービスとの関係は、年齢群によって異なっていた。20 代に於いては、サービスなしが症例

と関連していたが（症例 69%、対照 35%）、30 代以上に於いては、むしろ対照に多かった（症例 11%、対照 16%）。

「性的サービスなし」と回答した症例の特性について検討する。表 2-A および表 3 の疫学情報、性行動・既往歴等に関する情報の中で、梅毒感染との関連性が示唆された主な項目について、性的サービスなしと性的サービスありの群を分けて記載した（表 4）。特記すべき事項として、性的サービスなし群では、あり群と比較し、①若年者であること、②最終学歴がより低いこと（高等学校以下のものが 57%）、③性行為の頻度が高いこと（性行為[膣・肛門]に関し週に複数回以上のものの割合が大きい）、④コンドームの使用頻度が低い（コンドームの使用頻度[膣・肛門]について、毎回使用しないものの割合が大きい）という傾向を認めた。対象集団の性行動様式と関係しうる背景情報（性感染症のリスクの指標）として、梅毒以外の性感染症の既往ありのものが 28.6% であった。全 60 症例のうち、既婚者（離婚後に独身のものは含まない）は、33% (20/60 例 [性的サービスあり群 : 19/46 例、性的サービスなし群 : 1/14 例]) であった。

### 2-4 : 症例・対象別の性行動、既往歴等の情報（女性）

女性の最近 6 ヶ月以内の症例・対照別の性行動およびこれまでの既往歴等に関する情報を表 5 に示し、以下にその特徴について記載する。症例、対照別の性行為相手の人数の中央値は、症例 5 人（四分位範囲 1-40 人）、対照 2 人（四分位範囲 1-5 人）であり、対照と比較し症例の方が性行為相手の人数の中央値が大きかった。最近 6 ヶ月以内の性行為相手の人数が 5 人以上と回答したものは、症例 40.4%、対照 26.2% で、症例に多かった。性行為の頻度については、オーラル、膣・肛門ともに、週に複数回以上のものは症例に多かった（オーラル[症例 56.1%、対照 37.3%]、膣・肛門[症例 50.9%、対照 38.0%]）。コンドームの使用頻度については、性行為（オーラル）の場合、使用しないと回答したものが多くを占め（症例 61.4%、対照 75.3%）、毎回使用すると回答したものは症例 3.5%、対照 2.8% と少数であった。性行為（膣・肛門）の場合、使用しないと回答したものが症例 12.3%、対照 21.2%、毎回使用すると回答したものは症例 12.3%、対照 21.7% であった。女性においては性行為相手（症例 22.8%、対照 41.1% で、一夜限り・その場限りといったカジュアルパートナーなしと回答）や性行為の場（症例 36.8%、対照 68.5% で、性的サービスなしと回答）が、コンドームの使用頻度と梅毒感染の関係性の評価に関し、影響を与えると考えた。表 5 に示したように、性的サ



ービスありの回答者のみに限定すると、性行為（膣・肛門）の際にコンドームを「毎回使用する」群を基準とし場合の「それ以外」群は、OR：4.20、95% CI：1.39-4.56であった。同様の方法で、一夜限り・その場限りの相手ありと回答したものに限定した場合、性行為（膣・肛門）の際に「毎回使用する」群と比較し、「それ以外」群は、OR：3.39、95% CI：1.15-9.93であった。一夜限り・その場限りの相手の有無ないし性的サービスの有無で層別化した場合（よりカジュアルな相手を想定した場合）、いずれにおいても、性行為（膣・肛門）の際のコンドームの使用頻度が低い集団で梅毒感染とより強い相関を示した。

性行為相手の種別に関し、一夜限り・その場限りといったカジュアルな相手がありと回答したものは、症例に多かった。日本国内での外国籍の性行為相手がいたものは症例・対照ともに15%程度であった。出会い系サイト・アプリ・SNS等を利用して見つけた性行為相手がいたものは、症例14.0%（8例）、対照17.1%（68例）であった。そのうち、サービス目的での出会い系サイト・アプリ・SNS等の使用については、ありと回答したものは症例で1/8例、対照で12/68例であった。

性的サービスについては、ありと回答したものが、症例63.2%、対照31.2%と症例に多かった。性的サービスありと回答した160例（性的サービスの種類の記載なしが症例2例、対照1例）において、1種類のものが症例63.9%（23/36例、店舗型のみ：11例、非店舗型のみ11例、その他のみ1例）、対照69.4%（86/124例、店舗型のみ：47例、非店舗型のみ30例、個人のみ5例、その他のみ4例）であった。2種類のものが症例27.8%

（10例、すべて店舗型と非店舗型）、対照27.7%（34例、店舗型と非店舗型28例、非店舗型と個人3例、店舗型と個人2例、店舗型とその他1例）、3種類のものが症例2.8%（1例、店舗型と非店舗型および個人）、対照2.4%（3例、すべて店舗型と非店舗型および個人）であった。性的サービスの種別としては、症例・対照ともに85%以上が店舗型ないし非店舗型風俗であった。性的サービスなし群と種類別に性的サービスあり群を解析すると、店舗型風俗のみあり群ではOR：2.90、95% CI：1.28-6.59、非店舗型風俗のみあり群ではOR：4.62、95% CI：2.02-10.56であった。

#### 2-5：女性における特記事項

女性の症例における最近6ヶ月以内の性的サービスの状況を図4に示す。20代において39%（18/46例）、30代において50%（2/4例）で性的サービスなしと回答していた。表2-B、5の疫学情報、性行動・既往歴等に関する情報の中で、梅毒感染との関連性が示唆された主な項目につい

て、「性的サービスなし」と「性的サービスあり」の群を分けて記載した（表6）。性的サービスなし群では、①最近6ヶ月以内の性行為相手の人数の中央値は1人であり、性行為相手の人数が1人のものが半数以上（12/21例、12例のうち10例は一夜限り・その場限りといったカジュアルな相手がなしと回答）、②梅毒増加の認識ありのものが約半数のみ（性的サービスありの症例では、増加の認識ありのものが86%）、③フルタイムの社会人が約4割、学生が約2割という特徴を認めた。梅毒以外の性感染症の既往ありは、性的サービスなし群で38.1%であった。なお、性的サービスなかつ、性行為相手の人数が1人と回答した12例のうち、受診動機として「性的関係のあった相手が梅毒と診断された」と回答したものは2例であった。

#### 2-6：アンケートの自由記載欄に寄せられた事項

アンケートの自由記載欄では、①梅毒や性感染症について、もっと情報（梅毒感染のリスク、梅毒の症状、梅毒感染の予防の方法、性感染症全般に関する教育など）を発信して欲しい、②情報発信の方法の改善（SNSの活用など）、③無症状の場合の梅毒検査（性感染症のスクリーニング検査）を受けやすい環境の整備（無料での検査機会の増加や金銭面の問題の改善）、④男性がもっと性感染症の検査を受けるべき、という意見が複数寄せられた。

#### D. 考察

本研究は、我が国における異性間性的接触による梅毒感染リスクに関し評価した初の症例対照と推測される。本研究結果における重要事項としては、①社会的背景因子と梅毒感染の相関が示唆されたこと（男女共に最終学歴が高等学校以下のもの、女性でフルタイムの雇用形態でないものが症例に多い）、②男女共に海外の既存の報告のように性行為相手の人数および性行為の頻度の増加は、異性間性的接触による梅毒感染と概ね相関がみられたこと、③女性において、金銭などのやりとりのある性的サービスと梅毒感染の関係が示唆されたこと（性的サービスの主流は店舗型と非店舗型、男性では症例の約8割が性的サービスありと回答）、④男女ともに性行為（膣・アナル）で毎回コンドームを使用するもの、男性において梅毒増加を認識しているものが対照に多かったことが挙げられる。

また本研究においては、梅毒感染との関係が示唆される要因のみならず、現在の梅毒流行下における、成人の男女の性行動に関する貴重な情報が得られた。性的サービスあり群となし群に症例を分けて比較した場合、異なる梅毒感染要因を有す

る集団が存在する可能性が示唆された。前述の通り、男性においては症例の約8割が性的サービスありと回答していたが、若年層を中心に性的サービスなしと回答していた症例群が存在していた。彼らは性的サービスありの症例に比し性行為の頻度が高く、コンドームの使用頻度が低いという、梅毒感染のリスクとなりうる特徴を認めた。女性においては症例の37% (21/57例) が性的サービスなしと回答していた。その21例のうち10例は、最近6ヶ月以内の性行為の相手が1人かつ一夜限りやその場限りといったカジュアルなパートナーがいないと回答していた。性行為の相手が特定の男性のみという女性においても梅毒症例を認めている点は、現在の成人女性における梅毒の広がりや推定し、対策を立案する上で、重要な情報と考える。また、女性の症例の16% (9/57例) を学生が占めていたという事実も対策の方針を検討する際に考慮すべき点と考える。

既存の感染症発生動向調査の情報のみからは、日本における近年の梅毒報告数の増加について、再感染者の占める割合は不明である。しかし今回の研究結果では、梅毒の既往歴を有した者の割合は、男女症例、対照共に5%以下と少数であった。検査結果等によって診断が困難な症例については、医師の判断にて随時除外可能としているが、その様な症例は殆どおらず、現在の流行は新規の梅毒感染例の増加に起因するものである可能性が推測される。また、医療機関を受診し梅毒検査を受けた動機については、男女共に、症例には症状があった者が多く、対照には症状はないが心配だった者が多かった。そのため、前述の自由記載欄に寄せられた要望を含め、梅毒の症状について広く啓発を行い、疑う症状が有る者に、早期の受診ならびに検査を促すことが大事であると考えられる。

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

本研究は引き続き症例数を増やすとともに、層

別化解析、多変量解析も検討し、より詳細な解析を実施していく必要がある。また、男性に於いては、性的サービスの有無と梅毒感染の関係性は年齢群により異なっていた事等からも、丁寧な層別化と解釈が重要である。上述の制限ならびに今後の更なる解析を要するものの、本研究の結果もふまえ、異性間性的接触による梅毒感染拡大防止策に関し考慮すべき対象集団について、以下にまとめる（図5）。既存の報告等から、梅毒感染リスクと対象集団については、高リスクから低リスクまでの3つの集団に分けられると考える。本調査は、異性間性的接触による梅毒感染リスクについての評価であり、MSMとBisexualの集団に関しては、主たる対象としては除いて検討する。その中で、男性においては、CSW（commercial sex worker：性産業従事者）の利用者、若年層を中心とした性的活動性の高い集団へのアプローチが対策を検討する上で考慮される。女性においては、CSWを中心とした高リスク（学生を含む）と想定される集団から、性行為相手の人数が少ない集団の一部までを含む啓発等の対策の検討が望まれる（女性に於いては、受診動機として「性的関係のあった相手が梅毒と診断された」と回答したものの割合が症例に多かった）。今後は、コンドームの使用や梅毒増加についての予防・啓発の促進など、対象者毎に適したアプローチで、対策を検討していくことが必要と考える。

## E. 結論

2018年3月現在も、異性間性的接触による梅毒感染が多く報告されており、対策を講じることが急務となっている。本研究によって、現在の梅毒流行下における、異性間性的接触による梅毒感染の症例・集団の特徴、梅毒感染との関係が示唆される要因、成人の男女の性行動に関する具体的な情報が得られた。今後、本調査の最終結果をふまえ、効果的かつ効率的な梅毒感染拡大の防止・コントロールの対策立案を検討していくことが必要と考える。

本研究に多大なるご協力を頂きました。東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課（杉下由行、カエベタ亜矢）、東京都健康安全研究センター企画調整部健康危機管理情報課及び微生物部病原細菌研究科（村上邦仁子、小林信之、新開敬行、石川貴敏、横山敬子）、医療法人社団 七海会 あおぞらクリニック（内田千秋、古賀健一、野口武俊）、医療法人社団 ルーチェ会 佐々木医院（佐々木貴子、榎野珠乃）、医療法人社団 智嵩会 新宿さくらクリニック（澤村正之）、医療法人社団 新宿レディースクリニック会 新宿レディースクリニック（岡崎成実、濱田貴）の皆様ならびに関係者各位に深謝する。

## 参考文献

- 1) Siegel D, et al.: Prevalence, incidence, and correlates of syphilis seroreactivity in multiethnic San Francisco neighborhoods. *Ann Epidemiol.* 4: 460-5, 1994.
- 2) Jayaraman GC, et al.: Characteristics of individuals with male-to-male and heterosexually acquired infectious syphilis during an outbreak in Calgary, Alberta, Canada. *Sex Transm Dis.* 30: 315-9, 2003.
- 3) Zhou H, et al.: Risk factors for syphilis infection among pregnant women: results of a case-control study in Shenzhen, China. *Sex Transm Infect.* 83: 476-80, 2007.

## F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takahashi, Takuri; Arima, Yuzo; Yamagishi, Takuya; Nishiki, Shingo; Kanai, Mizue; Ishikane, Masahiro; Matsui, Tamano; Sunagawa, Tomimasa; Ohnishi, Makoto; Oishi, Kazunori. Rapid increase in

reports of syphilis associated with men who have sex with women and women who have sex with men, Japan, 2012-2016. *Sex Transm Dis.* 2018 Mar;45(3):139-143.

### 2. 学会発表

錦信吾、有馬雄三、山岸拓也、高橋琢理、山岸拓也、内田千秋、佐々木貴子、澤村正之、濱田貴、杉下由行、大西真。第30回日本性感染症学会学術大会。「異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究:パイロット調査からの結果」。2017年12月。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

無

### 2. 実用新案登録

無

### 3. その他

無



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)  
梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究  
異性間性的接触による梅毒感染リスクに関する研究

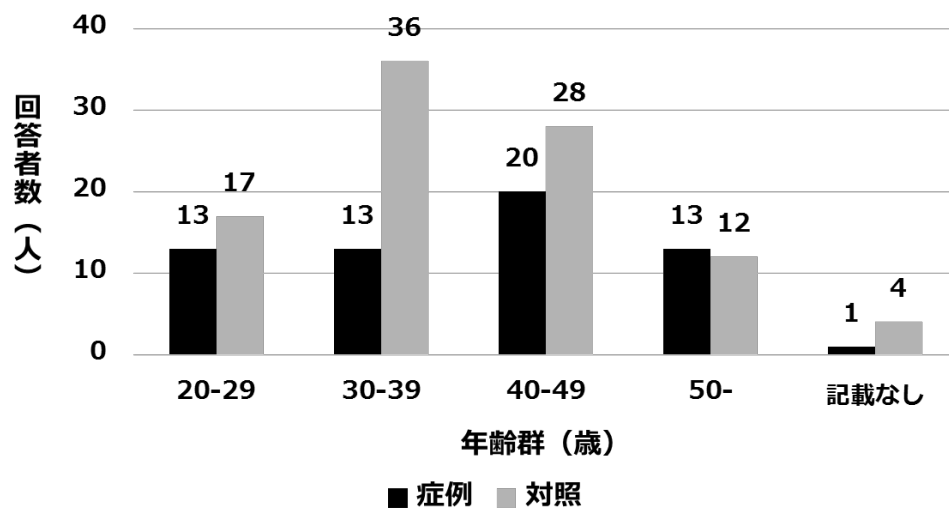
## 図表データ

表 1. 全回答者の内訳および除外理由等の詳細

<b>アンケート総回答者数</b>		688	
<b>男性回答者数</b>		<b>女性回答者数</b>	
182		506	
<b>医療機関ごとの回答者数の内訳</b>		<b>医療機関ごとの回答者数の内訳</b>	
あおぞらクリニック	101	新宿レディースクリニック	490
新宿さくらクリニック	81	佐々木院	12
		新宿さくらクリニック	4
<b>各対象者の内訳</b>		<b>各対象者の内訳</b>	
解析対象者数	157	解析対象者数	454
除外対象者数	25	除外対象者数	52
<b>解析対象者における症例と対照の内訳</b>		<b>解析対象者における症例と対照の内訳</b>	
症例数	60	症例数	57
(あおぞら:15, さくら:45)		(レディース:53, 佐々木:3, さくら:1)	
(I期顕症梅毒:47, II期顕症梅毒:9, 無症候:4)		(I期顕症梅毒:20, II期顕症梅毒:23, 無症候:14)	
対照数	97	対照数	397
(あおぞら:72, さくら:25)		(レディース:387, 佐々木:8, さくら:2)	
<b>除外理由の内訳</b>		<b>除外理由の内訳</b>	
最近6ヶ月以内の同性間での性行為あり	14	最近6ヶ月以内の性行為なし	18
医師判断(診断困難例など)	9	設問への回答なし	12
設問への回答なし	1	最近6ヶ月以内の同性間での性行為あり	10
最近6ヶ月以内の性行為なし	1	20歳未満	8
		医師判断(診断困難例など)	3
		最近6ヶ月以内の梅毒治療歴あり	1

図 1. 回答者の性別、症例・対象別年齢分布

A. 男性



B. 女性

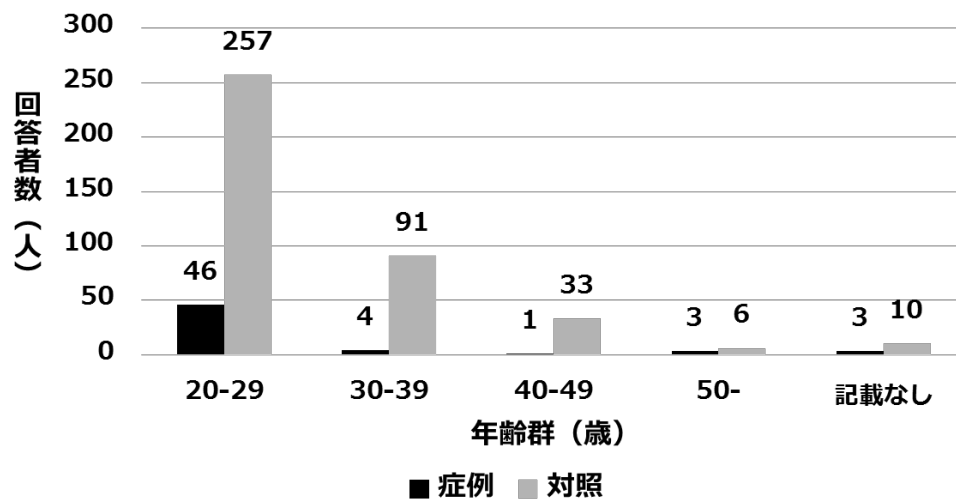


表 2. 症例、対照別の回答者の疫学情報

A. 男性

	症例 (n=60)	対照 (n=97)	OR†	95% CI
<b>年齢群(歳), n(%)</b>				
20-29	13(21.7)	17(17.5)	1	
30-39	13(21.7)	36(37.1)	0.90	0.30-2.70
40-49	20(33.3)	28(28.9)	1.16	0.41-3.29
≥50	13(21.7)	12(12.4)	1.90	0.56-6.40
記載なし	1(1.7)	4(4.1)		
<b>国籍, n(%)</b>				
日本	59(98.3)	91(93.8)	1	
日本以外	0	4(4.1)	NA	NA
記載なし	1(1.87)	2(2.1)		
<b>居住地, n(%)</b>				
東京都	39(65.0)	47(48.5)	1	
東京都以外	15(25.0)	38(39.2)	0.85	0.36-2.00
記載なし	6(10.0)	12(12.4)		
<b>最終学歴, n(%)</b>				
大学・大学院, 専門学校卒業	38(63.3)	87(89.7)	1	
高等学校, 中学校卒業	20(33.3)	9(9.3)	4.26	1.59-11.40
記載なし	2(3.6)	1(1.0)		
<b>雇用形態, n(%)</b>				
フルタイム(社会人)	51(85.0)	91(93.8)	1	
パートタイム(社会人), 無職, 学生	8(13.3)	6(6.1)	1.20	0.35-4.14
記載なし	1(1.7)	0		
<b>婚姻状況, n(%)</b>				
既婚	20(33.3)	45(46.4)	1	
未婚、離婚後に独身	39(65.0)	51(52.6)	0.95	0.43-2.10
記載なし	1(1.7)	1(1.0)		
<b>同居者の有無, n(%)</b>				
同居者あり	29(48.3)	56(57.7)	1	
同居者なし	25(41.7)	38(39.2)	0.82	0.38-1.80
記載なし	6(10.0)	3(3.1)		

†: 医療機関で調整, OR: odds ratio, 95% CI: 95%信頼区間, NA: not applicable

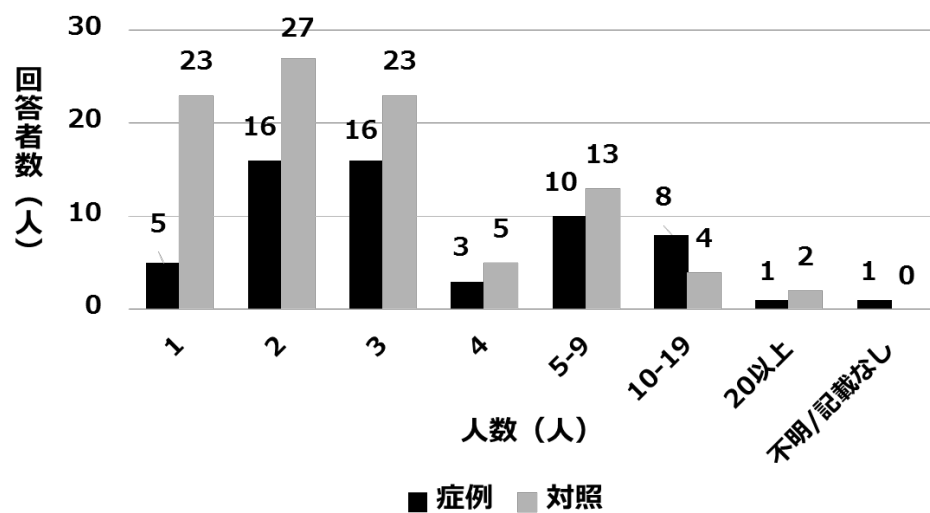
## B. 女性

	症例 (n=57)	対照 (n=397)	OR†	95% CI
<b>年齢群 (歳), n (%)</b>				
20-29	46 (80.7)	257 (64.7)	1	
30-39	4 (7.0)	91 (22.9)	0.24	0.08-0.68
40-49	1 (1.8)	33 (8.3)	0.13	0.02-1.07
≥50	3 (5.3)	6 (1.5)	1.45	0.24-8.80
記載なし	3 (5.3)	10 (2.5)		
<b>国籍, n (%)</b>				
日本	55 (96.5)	383 (96.5)	1	
日本以外	2 (3.5)	11 (2.8)	0.99	0.18-5.61
記載なし	0	3 (0.8)		
<b>居住地, n (%)</b>				
東京都	41 (71.9)	291 (73.3)	1	
東京都以外	12 (21.1)	79 (19.9)	1.13	0.56-2.26
記載なし	4 (7.0)	27 (6.8)		
<b>最終学歴, n (%)</b>				
大学・大学院, 専門学校卒業	28 (49.1)	280 (70.5)	1	
高等学校, 中学校卒業	29 (50.9)	106 (26.7)	2.65	1.49-4.70
記載なし	0	11 (2.8)		
<b>雇用形態, n (%)</b>				
フルタイム (社会人)	16 (28.1)	236 (59.5)	1	
パートタイム (社会人), 無職, 学生	39 (68.4)	151 (38.0)	3.76	2.02-7.01
記載なし	2 (3.5)	10 (2.5)		
<b>婚姻状況, n (%)</b>				
既婚	6 (10.5)	50 (12.6)	1	
未婚, 離婚後に独身	51 (89.5)	344 (86.7)	1.21	0.49-2.96
記載なし	0	3 (0.8)		
<b>同居者の有無, n (%)</b>				
同居者あり	25 (43.9)	169 (42.6)	1	
同居者なし	30 (52.6)	218 (54.9)	0.93	0.52-1.64
記載なし	2 (3.5)	10 (2.5)		

†: 医療機関で調整, OR: odds ratio, 95% CI: 95%信頼区間

図 2. 症例・対照別の最近 6 ヶ月以内の性行為相手の人数分布

A. 男性



B. 女性

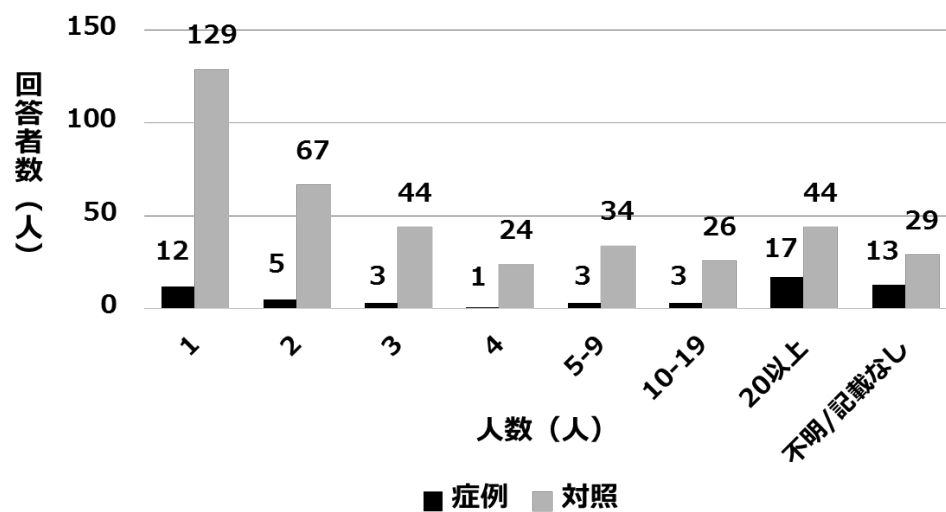


表 3. 症例、対照別の最近 6 ヶ月以内の性行動およびこれまでの既往歴等に関する情報(男性)

最近 6 ヶ月以内の情報	症例 (n=60)	対照 (n=97)	OR†	95% CI
<b>性行為相手の人数, n(%)</b>				
1	5 (8.3)	23 (23.7)	1	
2-4	35 (58.3)	55 (56.7)	3.01	0.94-9.61
≥5	19 (31.7)	19 (19.6)	3.33	0.93-11.92
不明/記載なし	1 (1.7)	0		
<b>性行為(オーラル)の頻度, n(%)</b>				
1 回/月 未満	11 (18.3)	31 (31.9)	1	
1 回/月~1 回/週	37 (61.7)	58 (59.8)	1.80	0.73-4.40
複数回/週 以上	12 (20.0)	6 (6.2)	4.45	1.17-17.01
記載なし	0	2 (2.1)		
<b>性行為(膣・肛門)の頻度, n(%)</b>				
1 回/月 未満	13 (21.7)	39 (40.2)	1	
1 回/月~1 回/週	35 (58.3)	54 (55.7)	1.98	0.84-4.66
複数回/週 以上	11 (18.3)	4 (4.1)	7.38	1.69-32.24
記載なし	1 (1.7)	0		
<b>コンドームの使用頻度(オーラル), n(%)</b>				
毎回使用する	2 (3.3)	6 (6.2)	1	
それ以外	57 (95.0)	89 (91.7)	1.34	0.21-8.44
性行為(オーラル)をして いない, 記載なし	1 (1.7)	2 (2.1)		
<b>コンドームの使用頻度(膣・肛門), n(%)</b>				
毎回使用する	4 (6.7)	38 (39.2)	1	
それ以外	51 (85.0)	47 (48.5)	6.92	2.14-22.34
性行為(膣・アナル)をして いない, 記載なし	5 (8.3)	12 (12.4)		
<b>*性的サービスありの回答者(症例:46 例, 対照:77 例)におけるコンドームの使用頻度(膣・肛門), n(%)</b>				
毎回使用する	3 (6.5)	33 (42.9)	1	
それ以外	39 (84.8)	36 (46.7)	8.28	2.08-33.00
性行為(膣・アナル)をして いない, 記載なし	4 (8.7)	8 (10.4)		
<b>一夜/その場限りの相手, n(%)</b>				
なし	4 (6.7)	8 (8.3)	1	
あり	56 (93.3)	89 (91.7)	2.36	0.60-9.34
記載なし	0	0		

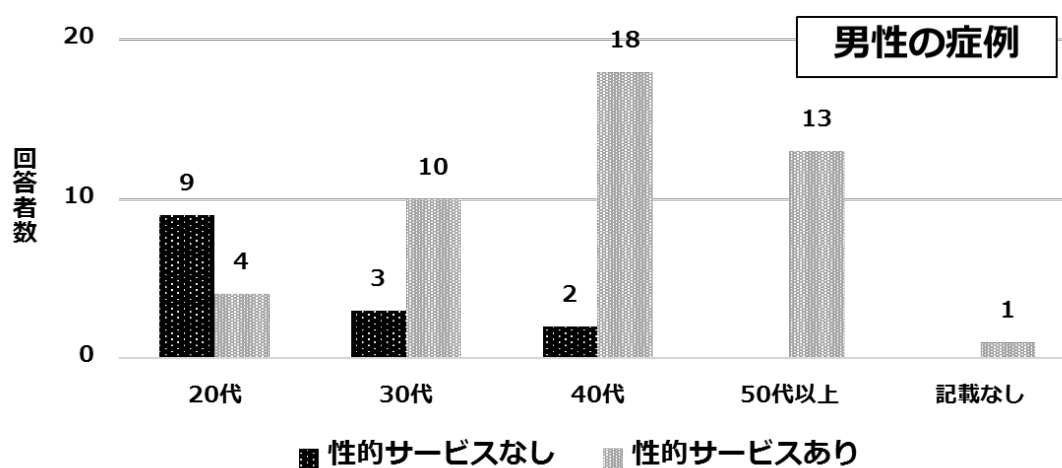
最近 6 ヶ月以内の情報	症例 (n=60)	対照 (n=97)	OR†	95% CI
<b>日本国内での外国籍の相手 (配偶者およびパートナーは除く), n(%)</b>				
なし	53 (88.3)	85 (87.6)	1	
あり	7 (11.7)	14 (12.4)	0.84	0.27-2.61
記載なし	0	0		
<b>出会い系サイト・アプリ・SNS を利用して見つけた相手, n(%)</b>				
なし	53 (88.3)	94 (96.9)	1	
あり	7 (11.7)	2 (2.1)	5.77	0.97-34.3
記載なし	0	1 (1.0)		
<b>金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用, n(%)</b>				
なし	14 (23.3)	20 (20.6)	1	
あり	46 (76.7)	77 (79.4)	2.44	0.95-6.25
記載なし	0	0		
<b>* 金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用 (性的サービスの種類別), n(%)</b>				
性的サービスなし	14 (23.3)	20 (20.6)	1	
店舗型風俗のみあり	13 (21.7)	42 (43.3)	1.61	0.52-4.97
非店舗型風俗のみあり	22 (36.7)	18 (18.6)	4.31	1.39-13.32
店舗型風俗と非店舗型風俗あり	6 (10.0)	12 (12.4)	1.73	0.42-7.02
その他の組み合わせ、又は種類の記載なし (n と % のみ)	5 (8.3)	5 (5.2)		
<b>これまでの情報</b>				
<b>梅毒の既往, n(%)</b>				
なし	57 (95.0)	93 (95.9)	1	
あり	3 (5.0)	4 (4.1)	0.49	0.10-2.50
記載なし	0	0		
<b>梅毒以外の性感染症の既往, n(%)</b>				
なし	36 (60.0)	66 (68.0)	1	
あり	24 (40.0)	31 (32.0)	0.61	0.26-1.40
記載なし	0	0		
<b>梅毒患者数の増加の認識, n(%)</b>				
なし	22 (36.7)	12 (12.4)	1	
あり	38 (63.3)	85 (87.6)	0.31	0.13-0.76
記載なし	0	0		

†: 医療機関で調整, OR: odds ratio, 95% CI: 95%信頼区間



図 3. 男性における最近 6 ヶ月以内の金銭などのやりとりのある性的サービスの提供  
ないし利用の状況

A. 男性の症例, 年齢群別 (n=60)



B. 男性の対照, 年齢群別 (n=97)

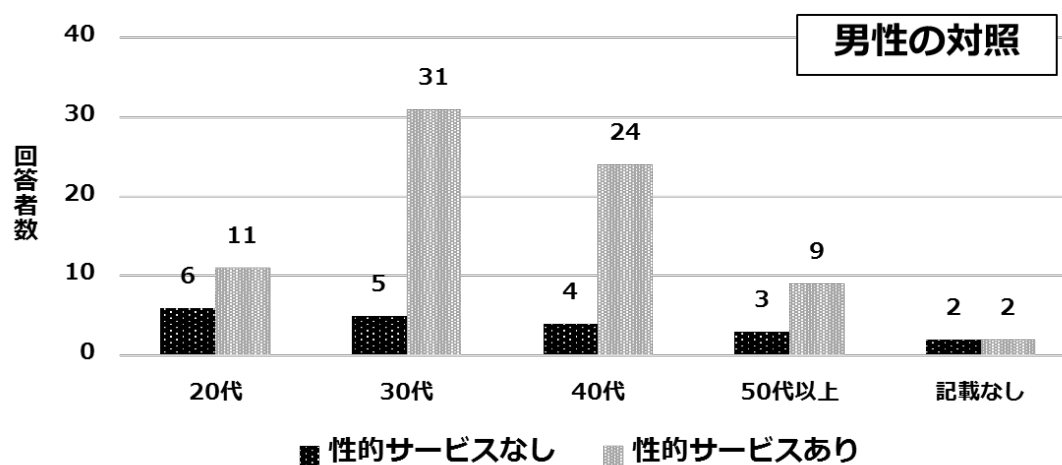


表 4. 男性の症例における金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用ありとなし  
群での疫学情報、最近 6 ヶ月以内の性行動およびこれまでの既往歴等の情報 (n=60)

	性的サービスなし (n=14)	性的サービスあり (n=46)
年齢の中央値(四分位範囲)	26(23-34)	44(38-50)
最終学歴, n(%)†		
大学・大学院, 専門学校卒業	6(42.9)	32(69.6)
高等学校, 中学校卒業	8(57.1)	12(26.1)
雇用形態, n(%)‡		
フルタイム(社会人)	11(78.6)	40(87.0)
パートタイム(社会人), 無職, 学生	3(21.4)	5(10.9)
性行為相手の人数[		
中央値(四分位範囲)	3(2-6)	3(2-5)
1 人	1(7.1)	4(8.7)
2-4 人	6(42.9)	29(63.0)
5 人以上	6(42.9)	13(28.3)
性行為(膣・肛門)の頻度, n(%)]		
1 回/月 未満	2(14.3)	11(23.9)
1 回/月~1 回/週	6(42.9)	29(63.0)
複数回/週 以上	6(42.9)	5(10.9)
コンドームの使用頻度(膣・肛門), n(%)}}		
毎回使用する	1(7.1)	3(6.5)
時々~ほとんど使用する	7(50.0)	36(78.3)
使用しない	5(35.7)	3(6.5)
出会い系サイト・アプリ・SNS を利用して見つけた相手, n(%)		
なし	13(92.9)	40(87.0)
あり	1(7.1)	6(13.0)
梅毒以外の性感染症の既往, n(%)		
なし	10(71.4)	26(56.5)
あり	4(28.6)	20(43.5)
梅毒患者数の増加の認識, n(%)		
なし	6(42.9)	16(34.8)
あり	8(57.1)	30(65.2)

†: 記載なしが性的サービスありで 2 名、‡: 記載なしが性的サービスありで 1 名、[: 記載なしが性的サービスありで 1 名、}: 性行為(膣・肛門)をしていない・記載なしが性的サービスなしで 1 名、性的サービスありで 4 名

表 5. 症例、対照別の最近 6 ヶ月以内の性行動およびこれまでの既往歴等に関する情報(女性)

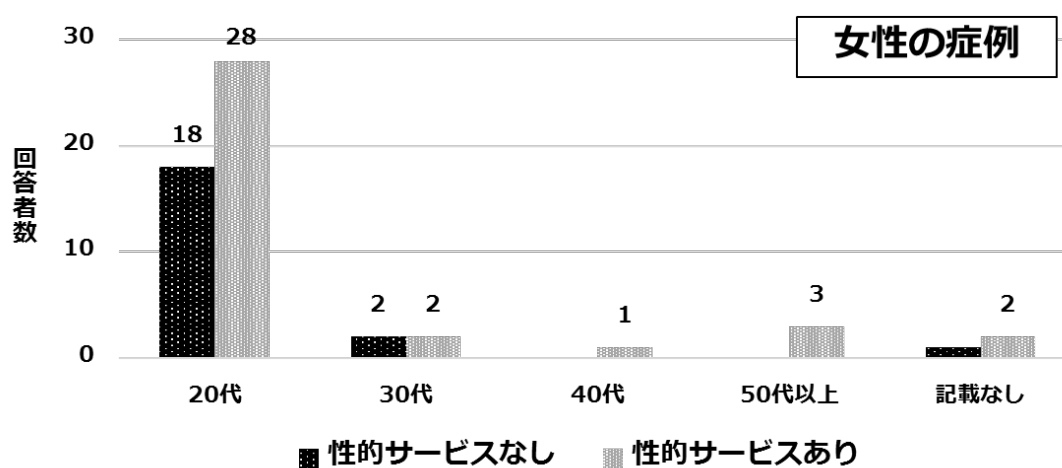
最近 6 ヶ月以内の情報	症例 (n=57)	対照 (n=397)	OR†	95% CI
<b>性行為相手の人数, n(%)</b>				
1	12(21.1)	129(32.5)	1	
2-4	9(15.8)	135(34.0)	0.73	0.30-1.79
≥5	23(40.4)	104(26.2)	2.20	1.03-4.70
不明/記載なし‡	13(22.8)	29(7.3)		
<b>性行為(オーラル)の頻度, n(%)</b>				
1 回/月 未満	5(8.8)	74(18.6)	1	
1 回/月~1 回/週	20(35.1)	169(42.6)	1.78	0.64-4.95
複数回/週 以上	32(56.1)	148(37.3)	3.09	1.15-8.32
記載なし	0	6(1.5)		
<b>性行為(膣・肛門)の頻度, n(%)</b>				
1 回/月 未満	4(7.0)	63(15.9)	1	
1 回/月~1 回/週	24(42.1)	179(45.1)	2.17	0.72-6.55
複数回/週 以上	29(50.9)	151(38.0)	2.92	0.97-8.78
記載なし	0	4(1.0)		
<b>コンドームの使用頻度(オーラル), n(%)</b>				
毎回使用する	2(3.5)	11(2.8)	1	
それ以外	53(93.0)	359(90.4)	0.89	0.18-4.33
性行為(オーラル)をして いない, 記載なし	2(3.5)	27(6.8)		
<b>コンドームの使用頻度(膣・肛門), n(%)</b>				
毎回使用する	7(12.3)	86(21.7)	1	
それ以外	48(84.2)	292(73.5)	1.98	0.86-4.56
性行為(膣・アナル)をして いない, 記載なし	2(3.5)	19(4.8)		
<b>*性的サービスありの回答者(症例:36 例, 対照:124 例)におけるコンドームの使用頻度(膣・肛門), n(%)</b>				
毎回使用する	4(11.1)	41(33.1)	1	
それ以外	32(88.9)	76(61.3)	4.20	1.39-12.75
性行為(膣・アナル)をして いない, 記載なし	0	7(5.6)		
<b>一夜/その場限りの相手, n(%)</b>				
なし	13(22.8)	163(41.1)	1	
あり	44(77.2)	233(58.7)	2.25	1.16-4.34
記載なし	0	1(0.3)		

最近 6 ヶ月以内の情報	症例 (n=57)	対照 (n=397)	OR†	95% CI
<b>日本国内での外国籍の相手 (配偶者およびパートナーは除く), n(%)</b>				
なし	47 (82.5)	338 (85.1)	1	
あり	10 (17.5)	59 (14.9)	1.18	0.56-2.51
記載なし	0	0		
<b>出会い系サイト・アプリ・SNS を利用して見つけた相手, n(%)</b>				
なし	49 (86.0)	329 (82.9)	1	
あり	8 (14.0)	68 (17.1)	0.83	0.38-1.85
記載なし	0	0		
<b>金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用, n(%)</b>				
なし	21 (36.8)	272 (68.5)	1	
あり	36 (63.2)	124 (31.2)	3.64	2.02-6.58
記載なし	0	1 (0.3)		
<b>* 金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用 (性的サービスの種類別), n(%)</b>				
性的サービスなし	21 (36.8)	272 (68.5)	1	
店舗型風俗のみあり	11 (19.3)	47 (11.8)	2.90	1.28-6.59
非店舗型風俗のみあり	11 (19.3)	30 (7.6)	4.62	2.02-10.56
店舗型風俗と非店舗型風俗あり	10 (17.5)	28 (7.1)	4.40	1.86-10.42
その他の組み合わせ、又は種類の記載なし (n と % のみ)	4 (7.0)	20 (5.0)		
<b>これまでの情報</b>				
<b>梅毒の既往, n(%)</b>				
なし	54 (94.7)	392 (98.7)	1	
あり	3 (5.3)	5 (1.3)	3.51	0.72-17.08
記載なし	0	0		
<b>梅毒以外の性感染症の既往, n(%)</b>				
なし	25 (43.9)	231 (58.2)	1	
あり	32 (56.1)	166 (41.8)	1.76	0.99-3.13
記載なし	0	0		
<b>梅毒患者数の増加の認識, n(%)</b>				
なし	12 (21.1)	133 (33.5)	1	
あり	43 (75.4)	263 (66.2)	1.74	0.88-3.44
記載なし	2 (3.5)	1 (0.3)		

†: 医療機関で調整, OR: odds ratio, 95% CI: 95%信頼区間

図 4. 女性における最近 6 ヶ月以内の金銭などのやりとりのある性的サービスの提供  
ないし利用の状況

A. 女性の症例, 年齢群別 (n=57)



B. 女性の対照, 年齢群別 (n=396, 性的サービスの記載のなかった 1 例を除く)

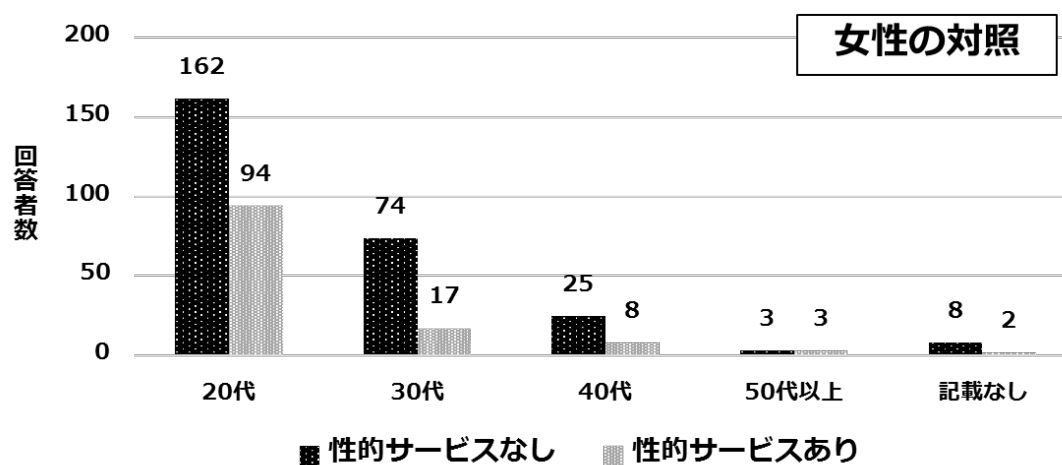
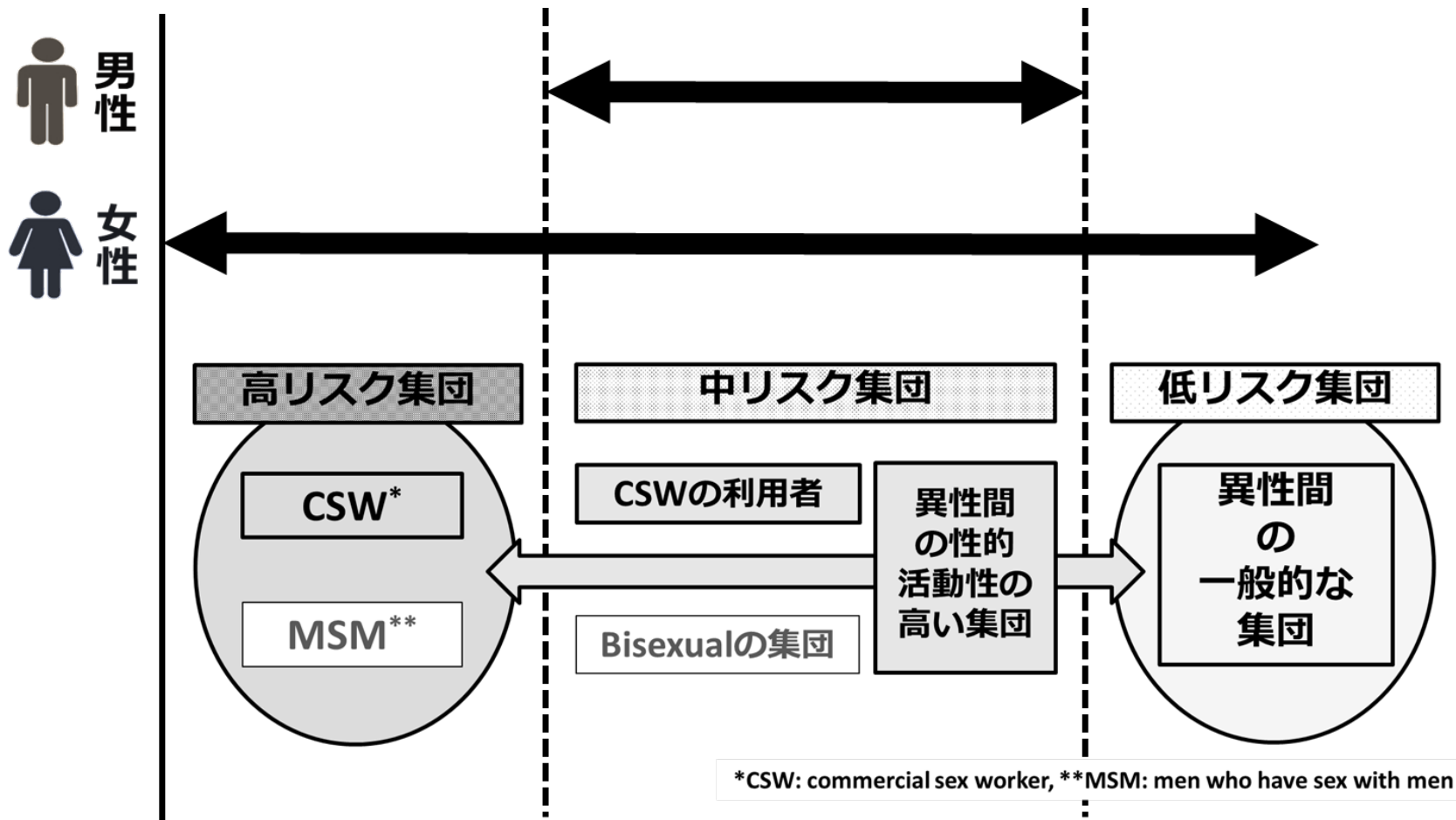


表 6. 女性の症例における金銭などのやりとりのある性的サービスの提供ないし利用ありとなし  
群での疫学情報、最近 6 ヶ月以内の性行動およびこれまでの既往歴等の情報 (n=57)

	性的サービスなし (n=21)	性的サービスあり (n=36)
年齢の中央値 (四分位範囲)	23 (22-27.5)	23 (21-29)
最終学歴, n (%)		
大学・大学院, 専門学校卒業	10 (47.6)	18 (50.0)
高等学校, 中学校卒業	11 (52.4)	18 (50.0)
雇用形態, n (%)†		
フルタイム (社会人)	9 (42.9)	7 (19.4)
パートタイム (社会人), 無職, 学生	12 (57.1)	27 (75.0)
* 学生のみ	4 (19.0)	5 (13.9)
性行為相手の人数‡		
中央値 (四分位範囲)	1 (1-2.5)	30 (10-100)
1 人	12 (57.1)	0
2-4 人	5 (23.8)	4 (11.1)
5 人以上	3 (14.3)	20 (55.6)
性行為 (膣・肛門) の頻度, n (%)		
1 回/月 未満	3 (14.3)	1 (2.8)
1 回/月 ~ 1 回/週	15 (71.4)	9 (25.0)
複数回/週 以上	3 (14.3)	26 (72.2)
コンドームの使用頻度 (膣・肛門), n (%)§		
毎回使用する	3 (14.3)	4 (11.1)
時々 ~ ほとんど使用する	11 (52.4)	30 (83.3)
使用しない	5 (23.8)	2 (5.6)
一夜/その場限りの相手, n (%)		
なし	13 (61.9)	0
あり	8 (38.1)	36 (100)
梅毒以外の性感染症の既往, n (%)		
なし	12 (57.1)	13 (36.1)
あり	9 (42.9)	23 (63.9)
梅毒患者数の増加の認識, n (%) ¶¶		
なし	8 (38.1)	4 (11.1)
あり	12 (57.1)	31 (86.1)

†: 記載なしが性的サービスありで 2 名、‡: 記載なしが性的サービスなしで 1 名、ありで 12 名 (分布の違いに統計学的有意差あり)、§: 性行為 (膣・肛門) をしていない又は記載なしが性的サービスなしで 2 名、¶¶: 記載なしが性的サービスなしで 1 名、ありで 1 名

図 5. 異性間性的接触による梅毒感染拡大防止策に関し考慮すべき対象集団



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
平成 29 年度 分担研究報告書

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究

分担課題 妊婦健診における梅毒スクリーニングのデータ収集・分析に関する研究

研究分担者 川名 敬 （日本大学医学部産婦人科・教授）

研究要旨

本邦における梅毒流行が妊婦まで波及していることが危惧される。適切な加療が妊婦に施されない場合には母子感染（経胎盤感染）して児の先天梅毒が発生するリスクも出てくる。次世代に影響する社会問題となる。本研究では、妊婦とその児における梅毒の実態を把握することを目的とした。全国調査研究の結果、2014、2015 年に梅毒合併妊婦が増加し、それに伴って先天梅毒も増加した。そのうち 15%は死亡もしくは後遺症を残していた。先天梅毒まで至る症例は、未受診・不定期受診妊婦であることが浮き彫りとなり、医療側のアプローチに限界があることが窺えた。社会全体からの梅毒流行の終息が急務であることがわかった。

A. 研究目的

近年の社会問題となっている梅毒流行に注目し、産婦人科医療機関からの調査研究に依って、妊婦に注目した梅毒の実態を調べることを目的とした。

本邦では、妊婦健診を妊娠 12 週から開始する。妊娠初期には、初期スクリーニング検査として、全妊婦に対して公費助成によって、HIV、梅毒の血清学的検査を実施している。そこで、梅毒合併妊婦に関する国内の実態把握が可能である。

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、梅毒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梅毒合併妊婦の実態調査小委員会の共通する目的と考えられることから、日本産科婦人科学会の小委員会の元で全国の専門医療機関基幹施設を定点とした実態調査研究を企画した。

梅毒合併妊婦は、二次医療機関である基幹施設に紹介されるケースも多いことから、国内の実態把握として妥当性があると考えた。

日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会内にある、本邦における産婦人科感染症実態調査小委員会（小委員長：深澤一雄、委員：岩破一博、川名 敬、大槻克文、野口靖之）によって企画、立案され、日本産科婦人科学会によって実施された「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」である。

目的としては、性感染症のなかで、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマ、性器ヘルペス、梅毒に関して、母子感染と周産期異常に着目し、新生児管理も含めた実態調査を行った。

日本産科婦人科学会の研修施設（研修基幹施設）628 施設を対象として、「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」と題するアンケート調査を送付依頼した。2015 年 1～12 月の 1 年間のデータを回収集積し各感染症の診断法、治療法等を解析した。アンケート調査および回答は web 上で行った。

梅毒についての調査では、妊婦、非妊婦について 2011～2015 年の発生数のトレンドを調べた。また、梅毒合併妊婦についての発見の契機、進行期、治療の有無、治療時期、先天梅毒の有無、児の予後について調査した。

（倫理面への配慮）

日本産科婦人科学会の研究倫理委員会の承認

B. 研究方法



のもとで、本実態調査は施行された。アンケートは研修基幹施設の産婦人科責任者に対して行われ、個人情報扱っていない。

### C. 研究結果

研修施設 628 施設中、257 施設（回収率 41%）より回答を得た。これらの施設からの分娩総数は 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。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。

### D. 考察

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

### E. 結論

梅毒については、妊婦、胎児（新生児）へ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。

### F. 健康危険情報

無し

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Oiwata S, Okada K, Kawana K, on behalf of the Expert Council on Promotion of Vaccination, Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine, *Vaccine*, 35(18):2291-2292, 2017
- 2) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLOS One*, 2017
- 3) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017
- 4) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Targeting glutamine metabolism and focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma *in vitro*. *Int J Oncol*, 2017
- 5) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Taguchi A, Fujikawa T, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Arimoto T, Wada-Hiraike Osamu, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission

tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties, *Oncol Reports*, 2017

- 6) 川名 敬、国内で話題の感染症—診断と治療、ヒトパピローマウイルス、小児内科、49: 1671-1676, 2017
- 7) 川名 敬、感染症フォーカス、妊婦と感染症、INFECTION FRONT, 39: 8-10, 2017
- 8) 川名 敬、胎盤感染が問題となるウイルス、臨床とウイルス、45: 197-202, 2017

## 2. 学会発表

- 1) 川名 敬、産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

2) 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

3) 川名 敬、産婦人科に関連する感染症と最新知識、大分感染症研究会、2018.2.22、大分

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得           なし
2. 実用新案登録       なし
3. その他             なし

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究  
分担課題 口腔梅毒病変の核酸検査の検討に関する研究

研究分担者 中山 周一 （国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官）

研究要旨

2 年間の研究期間中、1 年目は唾液検体を得ることができなかつたため、予備的検討として、検体からできるだけ DNA 濃度が高い画分を得る条件を検討して標準プロトコルを仮固定した。今期 H29 年度は、当初想定していた口腔病変とペアになった唾液検体収集が予想以上に困難なことが判明し、その条件を外して唾液検体を収集しての検討を行い、PCR 陽性例を複数得ることができた。今後、今回入手できた物を含め患者の病態、口腔病変状態の情報をリンクした検体集団でのデータ再収集を行い、唾液での PCR 陽性期待率に関する検討が必要である。

また付随的に、従来から行っている検体由来梅毒トレポネーマの分子型別を進行させると共にマクロライド製剤による治療（日本では推奨されていない）が行われるケースで問題となる 23S rRNA のマクロライド耐性型変異の検出を時系列的に行い、2016 年以降国内でも耐性型梅毒トレポネーマが急激に増加し、その主たる部分は最頻分子型 14d/f での増加によるものである状況が今年度も依然継続している実態を確認した。

また、精緻な分子疫学解析法確立の一環として、少量の DNA しか含まない病変漿液スワブの TE 懸濁物からの総体 DNA の試験管内均一増幅後、梅毒トレポネーマゲノム情報を持つキャプチャー分子で検体内梅毒トレポネーマ DNA を選択濃縮し、そのゲノム解析を行う方法を試行、検討し、いくつかの検体はゲノム情報を獲得できた。

A. 研究目的

梅毒は 2010 年以降増加しており、感染リスクと報告数の増加の原因分析を踏まえ対策を講じることが急務となっている。

この目的のためには、できるだけ多くの症例で従来の主流な血清抗体診断法とは別に起因菌梅毒トレポネーマの核酸検出による早期確定診断試行による迅速な患者把握が重要である。さらにそれに続く個々の症例での梅毒トレポネーマの分子型別試行によって流行型推定、感染ルート推定とともに患者情報との組み合わせによってリスク集団の科学的根拠を伴う方法での推定を行い、説得力のある介入につなげる必要がある。

このことから、できるだけ幅広く核酸検出を行う検体を収集することが必要である。

近年、口腔内の病変を呈する梅毒の症例が増加しており、従来収集してきた性器関連病変のみでは疫学調査に用いるターゲットとしては不足することが考えられることから口腔内の病変も多数収集する必要がある。

ここで問題となるのは、一般に梅毒病変は無痛性の場合が多く、病変やそれ由来漿液の採取は患者にそれほどの負担を与えないのだが、口腔病変に関しては有痛性の場合には比較的によく、擦過を行うと患者 QOL 低下につながる可能性が有り、その点についての配慮が最終的に収集検体の絶対数低下をもたらす可能性である。

このため、できるだけ患者負担を和らげるやり方での口腔内病変、それ由来漿液採取法を考え、「唾液の採取」を着想し、その有効性を検討することを目的とした。基礎科学的視点からは採取した唾液中に梅毒トレポネーマ DNA が検出された場合、それがもともと唾液に存在したのか、採取時に病変に触れることで混入したのかの区別がつかないという問題があるが、当面の目的として「QOL 低下をできるだけ避ける検体採取法による病変不特定のままの病原体検出による確定診断率向上の可能性」の検討、に目標を絞ることとした。

また、従前より検討調査を続けている梅毒疑い病変からの PCR による梅毒トレポネーマ DNA 検出とそれに続く多型遺伝子の PCR 産物解析による分

子型別をこの研究課題の一部としても続行した。近年海外では梅毒症例数の増加とともにマクロライド耐性型梅毒トレポネーマの増加が報告されていることから、過去の検体の再解析を含めて、できるだけ多くのものについて 23S rRNA の遺伝子を解析し、年次ごとの耐性型梅毒トレポネーマの分布について情報を得ることを目的とした。

また分子型別解析の究極の形式と位置付けられる各検体での全ゲノム解析法のプロトコル確定、いくつかの検体での実際のゲノム情報採集とを行い、現在日本でサーキュレートしている梅毒トレポネーマ株群の分類及びそれらの間の遺伝的距離関係について部分的であっても情報を抽出することを目指した。

## B. 研究方法

従前より共同研究を行なっている医療機関からの疑い検体、及び梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR 試行の個別相談機関からのそれら、口腔病変がある場合にはともに採取可能であれば唾液サンプルも同時採取を依頼し、それらを材料とした。基本的に梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR は(1, 2)の方法に、梅毒トレポネーマ多型遺伝子の PCR 産物を用いた分子型別は(3)の方法に、23S rRNA のマクロライド耐性変異解析は(4)の方法にそれぞれ従った。

なお、H28 年度内においては入手できた唾液サンプルがセットとなった口腔病変検体が 1 検体のみであり病変そのもの、唾液とも梅毒トレポネーマ DNA 陰性であったため、実際の検討には至らず、他の検体種を用いての DNA 抽出法の最適化を先行試行しておいた。H29 年度には唾液検体収集法を見直し、血清学的に梅毒と診断された患者の唾液を網羅的に収集していただける病院 1 箇所を設定できたため、口腔病変、病態等の情報は無いながら、39 例の唾液検体が得られ、それらについて梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR (1, 2)を試行し、陽性判定例が得られるか検討した。

また、今年度においては、2014 年以降国内でサーキュレートする *Treponema pallidum* のゲノム解析と国外株との比較目的で、微量の *Treponema pallidum* DNA しか含まない検体からの DNA をも解析対象とできるプロトコル試行を兼ねて解析を行なった。分子型別が成功したもの、という条件を満たした検体を選択し、Genomi-Phi kit (GE Health Care) という検体内 DNA を均一に増幅できるキットで処理した増幅後 DNA を Agilent Sure Select Target Enrichment system (Agilent) という目的生物ゲノム情報を持つキャプチャー分子で濃縮精製した後に次世代イルミナシーケンサーで解析を行なった。

この際、Genomi-Phi kit、及び Sure Select Target Enrichment system、それぞれの試薬キットの指定するプロトコルに従って作業工程を進めたが、Genomi-Phi kit の指定する出発 DNA 材料の濃度に達していない場合でも DNA 量のみ厳守して DNA 均一増幅を行い、次いで増幅サンプルが Agilent Sure Select Target Enrichment system が指定する出発材料の DNA 濃度に達していればキャプチャーでの濃縮精製へ進んだ。解析は Mi-seq 600 試薬により次世代イルミナシーケンサーで行い、*Treponema pallidum* Strain Nichols のゲノム配列を reference とし、ゲノムカバー率 90 %以上で重複リード深度が 10 以上となった検体につき解析データを採用し、系統樹と Minimum spanning tree を作成した。

## (倫理面への配慮)

入手した検体は全て連結不可能匿名化済みでヒト由来材料を用いた研究に関する倫理審査対象とはならない。ただし、検体採取に際して現在は実施頻度が低下しているのが現状である病変部擦過を行う場合があり、これが QOL 低下に繋がる可能性を鑑み、担当医師が研究の内容を説明、病変検体提供の患者同意書が得られた場合のみ採取をお願いすることは最低のルールとして維持している。

## C. 研究結果

従前より行なってきたおり、今次研究期間においても継続、時系列変化を注視している梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR、陽性検体での分子型別、23S rRNA 解析に関して、まずまとめて記述する。2018 年 3 月 16 日現在の、2012 年以來梅毒トレポネーマ DNA 陽性検体 208 例での全体のまとめについては複数年度報告書に記述する。

H29 年度では梅毒トレポネーマ DNA 陽性検体 96 例中 69 例で分子型別成功となった。世界的に最頻型の 14d/f が日本でも優勢で 49 例(71.0%)を占める。14d/g、14j/f が各 3 例、10b/a、14l/f、14p/f が各 2 例でそれに次ぐ。他に 8 種類の単一例が検出された。

梅毒トレポネーマ DNA 陽性 96 例につき 23S rRNA マクロライド耐性型変異検出を試行し、74 例について成功した。

全体の分布は 8 例が野生型、66 例が耐性型であり、H29 年度総耐性率は 89.2%で、2012 年～2018 年 3 月前半の総耐性率約 67% (複数年度報告書)を上回り、耐性率上昇が継続している実態を把握した。耐性変異を有する梅毒トレポネーマの分子型、及び耐性率について H29 年度でのその分布をま

とめると、分子型別、23S rRNA 変異検出とも成功した 64 例中 58 例 (90.6%) が耐性型であった。これら 58 例の耐性型のうち 45 例、耐性総数の 77.6%までを分子型 14d/f が占める。複数年度報告書に記した全期間トータルでの総耐性率は 67%、最頻分子型 14d/f での耐性率は 69.4%なので、これらについて H29 年度もさらにこれらの上昇進行していることがわかった。このように、2016 年以降、分子型別最頻型の 14d/f と強いリンクを有する急激な耐性型梅毒トレポネーマ増加傾向が H28 年度よりさらに強まった。複数年度報告にまとめて記述したように H28～H29 年度に見られた少数の感受性型はその全てが MSM 患者由来であることは特筆すべき特徴的な分布状態である。

唾液検体を用いての梅毒トレポネーマ DNA 検出方開発の検討に関しては、H28 年度に固定したことは既述の通りである。

なお、このプロトコルは後述するゲノム解析の出発材料調製のステップにも流用した。

H29 年度には最終的に固定した唾液検体 DNA 抽出プロトコルにより、実際の PCR での検出試行を行った

口腔病変と唾液とのペア検体が 3 組得られ、うち 2 組で病変、唾液ともで PCR 陽性、1 組で病変、唾液ともで PCR 陰性の結果であった。これらについては病変と唾液とで検査結果が一致するという結果であったが絶対例数が少なすぎるため評価は暫定的であった。期待以上に上記のようなペア検体が入手できにくいことが判明したため、病変とのペアにこだわらず、梅毒と診断された患者の唾液サンプルを試行的に収集し、PCR に供するトライアルを施行した。

血清学的に梅毒と診断された患者の唾液を網羅的に収集していただける病院 1 箇所を設定できたため、口腔病変、病態等の情報が付加されない形ではあったが、39 例の唾液検体を得た。ほとんどの例で治療現状情報は付加されており、治療前 13、治療中 8、治療後 15、不明 3 という分布であった。全体で 15 例 (15/39=38.5%) での PCR 陽性判定ができた。これらの唾液採取時の治療現状は治療前 8、治療中 3、治療後 3、不明 1 であった。治療前検体で (8/13) =61.5%という比較的良い陽性判定率が見られた。治療中 (3/8) =37.5%と治療後では (3/15)=20.0%と陽性判定率は低下し、病原体またはその DNA 検出による診断には治療前検体を使う重要性が再確認できた。

重要な制限要因としてこの検出率については検討にエンロールした検体、患者の病態等での選択バイアスがなかったかが不明なため、現時点で全ての病態の梅毒での唾液を用いた PCR 法

の有用性は暫定的であり、今後規模を増やしての再検討と再評価が必要である。

しかし、トライアルとして行ったこのプロジェクトでは、唾液サンプルで比較的良い感度での梅毒トレポネーマ陽性判定がなされ、病原体ベース検出に期待が持てる予備的結果であった。

次いで、現在国内でサーキュレートしている梅毒トレポネーマの全ゲノムスケール解析を行い、国内株間、及びそれらと海外株との差異、類縁関係を総体的に把握するため、方法の項に述べた方法を用いて、培養を要しない方法での梅毒トレポネーマ DNA 増幅と選択濃縮を行い、次世代イルミナシーケンサーでゲノム配列を取得し、株間比較を MEGA7 解析ソフトで行った。

日本株の材料として、分子型別、23S rRNA 解析とも成功したものから、由来患者の性別、性的嗜好をできるだけ均衡化させることも目指し最終的に 39 検体を選んで実際の実験に供した。

次世代シーケンサーでのデータ取得後に *Treponema pallidum* Strain Nichols のゲノム配列を reference とし、ゲノムカバー率 90 % 以上で重複リード深度が 10 以上となった検体は 16 例得られた。この 16 例と、先行する海外株集団でのゲノム解析報告 (7) で使用され、解析 1 次データにアクセス可能な株のうち上述と同じ基準を満たした 29 株、計 45 株間での連関を解析し、系統樹及び、相互の塩基置換関係が把握しやすい Minimum Spanning Tree を作成した。Minimum Spanning Tree を図 1 として示す。図 1 から読み取れることとして、日本の異性間性的接触で感染した男性、及び女性由来株は SS14 グループに属する比較的均一な遺伝的集団であることと考えられた。しかしながら、国外で得られたゲノムデータと一致するものはなかった。一方、ゲノム解析で区別できない同一クローンが異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性から得られていた。同様に東京および大阪で取得された検体に、同一クローンが存在していた。これに対して、日本 MSM 由来株は図 1 の複数のエリアに散在し、比較的多様性に富む集団であった。

#### D. 考察

既述のように、H28 年度に擬似検体を用いての唾液検体からの DNA 抽出法確立を先行していた。「口腔検体と同時採取の唾液検体」を入手することが予想外に困難であったため、H29 年度は「口腔検

体とのペア」に拘らずに唾液を収集する軌道修正を実施し、治療前唾液検体で (8/13) =61.5%という比較的良い陽性判定率が得られたが、今回検討にエンロールした検体、患者の病態等での選択バイアスがなかったかどうか不明なため、この陽性判定率については、今後それらの情報を同時取得しながらの検体収集を行う必要があると判断した。また、口腔検体とペアでの検体収集が進まなかった原因はそのような検体が少ないというよりも診察現場での失念が多い印象が有ったため、繰り返しのアナウンスによっても改善が期待できると考える。

従前より継続している梅毒トレポネーマ DNA 検出、分子型別を続行し、近年の海外でのマクロライド耐性型梅毒トレポネーマ増加報告に鑑みて、過去検体の再検討を含め 23S rRNA 解析を行った結果、国内では 2016 年から分子型 14d/f と強くリンクして耐性型が急激に増加している実態が明らかになった。

14d/f は世界的にも最頻型である。上記観察結果を説明する要因として、海外で成立した 14d/f 型耐性株が日本に 2016 年初頭ころに上陸した可能性と国内にすでにサーキュレートしていた 14d/f 型がマクロライド耐性変異を獲得した可能性とが有る。

日本の性感染症治療ガイドラインは過去に梅毒に対するアジスロマイシン治療を認可したことはない。しかし、このガイドラインへの国内臨床医のコンプライアンスの実態、それと認識せず、他の病原体への治療と認識しての結果的な梅毒トレポネーマ感染者へのアジスロマイシン等マクロライド系薬剤の投与機会頻度の実態は不明である。

アジスロマイシン不使用の性感染症治療ガイドライン遵守の再アナウンス、及び、上記のコンプライアンスの実態調査が必要と考えられる。

2016 年以降、全体として非常に高いマクロライド耐性率が明らかになったが、その中で MSM 由来株での耐性率及び 14d/f 型の分布は異性間性的接触で感染したと考えられる男性、女性由来株のそれらと比べて比較的 low、ある程度多様性のある集団であることが示された。

この日本の MSM 由来株のある程度の多様性に関しては、ゲノム解析結果からも裏付けられた。これに対して、日本の異性間性的接触で感染したと考えられる男性、女性由来株は比較的均一で中国株集団に近縁な集団としてクラスターを形成することが判明した。

これらの結果は現在の国内の梅毒パンデミックに参画している梅毒トレポネーマは単一集団ではなく、複数の集団が同期的にサーキュレートしていることを強く示唆している。

## E. 結論

昨年度、唾液からの DNA 抽出法プロトコルを決定した。この方法に従い、真の唾液サンプルを用いた本プロトコルの有効性検討、確認を行い、比較的良い陽性判定率が得られた。予備的データとしては今後の有用性が期待できる。今次予備検討にエンロールした検体群の由来する患者の口腔病変状態を含む情報確認などでの再評価が必要である。

梅毒トレポネーマ分子型別とマクロライド耐性変異の分布調査を行い、2012~2015 年に比較して 2016 年以降、最頻型 14d/f と強いリンクを持ってマクロライド耐性梅毒トレポネーマが急激に増加している実態を明らかにした。特に異性間性的接触で感染したと考えられる男性、女性由来検体では現在ほとんどが耐性である実態が判明した。

全ゲノム解析を試行し、国際的に現在拡散していると考えられている SS14 グループが国内の拡散でも主流であることが示された。これは特に異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性由来検体群で明確であり、これに対して MSM 由来株は比較的多様性を有する集団であること、現在国内では少なくともそれら 2 つの集団が同期サーキュレートしていることが強く示唆された。

## 引用文献：

- (1) **Orle KA, Gates CA, Martin DH, et al.** Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and Herpes Simplex Virus type 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol.* 1996; 34:49-54.
- (2) **Liu H, Rodes B, Chen C-Y, et al.** New tests for Syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:1941-1946.
- (3) **Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, et al.** Enhanced molecular typing of *Treponema*

*pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. J infect Dis. 2010; 202:1380-1388.

- (4) **Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al.** Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. N Engl J Med. 2004, **351**:154-158.
- (5) **Grimes M, Sahi SK, Godornes BC, et al.** Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. Sex Transm Dis. 2012; 39:954-958.
- (6) **Tipple C, McClure MO, and Taylor GP.** High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. Sex Transm Infect. 2011; 87:486-488.
- (7) **Arora N, Schuenemann VJ, et al.** Origin of modern syphilis and emergence of a pandemic *Treponema pallidum* cluster. Nature Microbiol. 2016; 2: DOI:10.1038.

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

1. 論文発表

1. N. Itoh, H.Katano, S.Nakayama, H.Kurai. Gastric syphilis. Internal Medicine. 2017. **56**:1753.
2. Cerebral Syphilitic Gumma can arise within months of reinfection: a case of histologically proven *Treponema pallidum* Strain Type 14b/f infection with Human Immunodeficiency Virus positivity. (2018) Koizumi, Y., Watabe, T., Ota, Y., Nakayama, S., Asai, N., Hagihara, M., Yamagishi, Y., Suematsu, H., Tsuzuki, T., Takayasu M., Ohnishi, M., and Mikamo, H. **Sex Transm. Dis. Accepted.**

#### 2. 学会発表

1. 中山周一、金井瑞江、井戸田一朗、本郷偉元、亀岡 博、澤村正之、濱田 貴、錦 信吾、大西 真。国内における 2016 年からのマクロライド耐性型 *Treponema pallidum* の急激な増加。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。
2. 金井瑞江、中山周一、李 謙一、志牟田 健、大西 真。近年本邦で流行する梅毒トレポネーマのゲノム解析法の検討。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。
3. 梅毒患者の受診行動と診断経緯に関する検討。澤村正之、中山周一、錦 信吾、有馬雄三、大西 真。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他





図 1B. 国内検体から得られら 16 株の由来別（性別）  
国内検体から得られたデータの患者の性別を下の図に示した。

## Treponema pallidum ゲノム解析

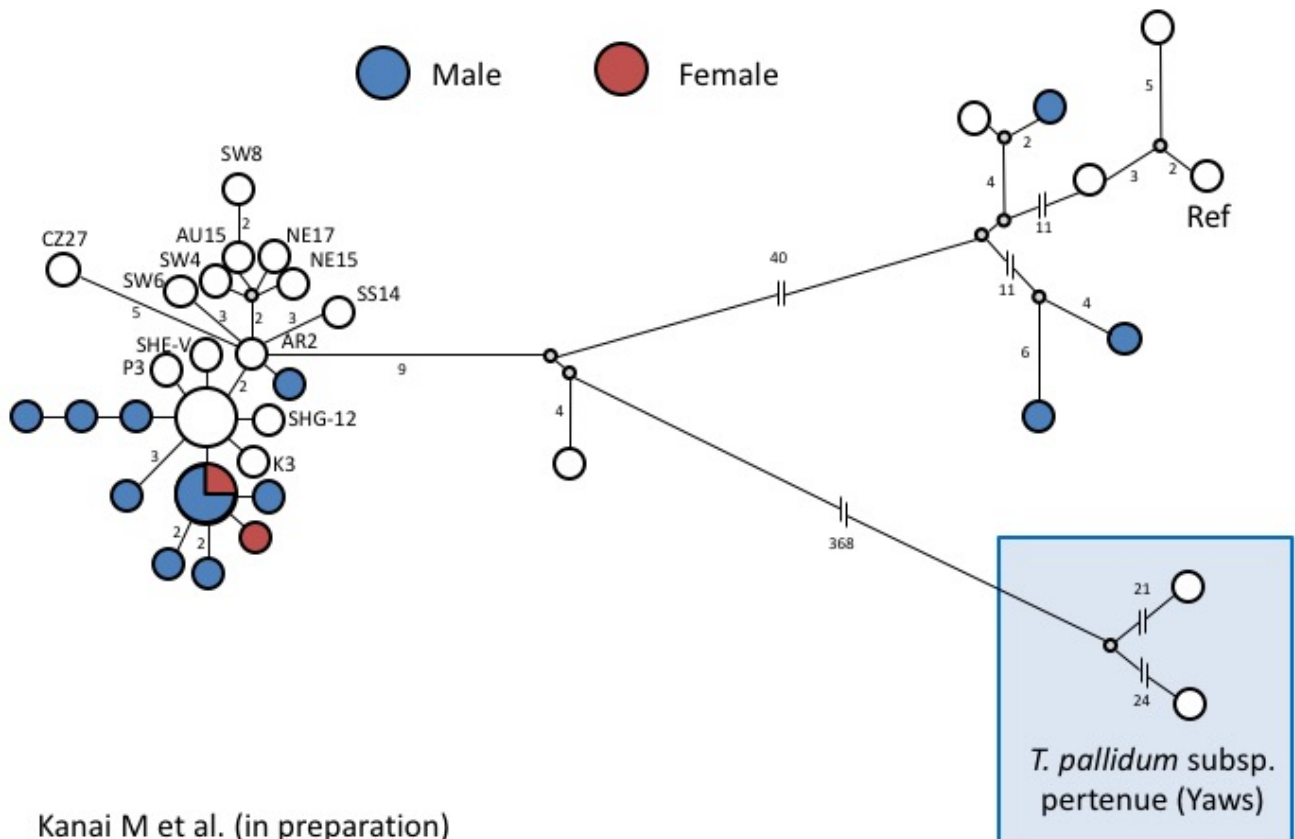


図 1C. 国内検体から得られら 16 株の由来別（地域別）  
国内検体から得られたデータの患者の診断場所を下の図に示した。

## Treponema pallidum ゲノム解析

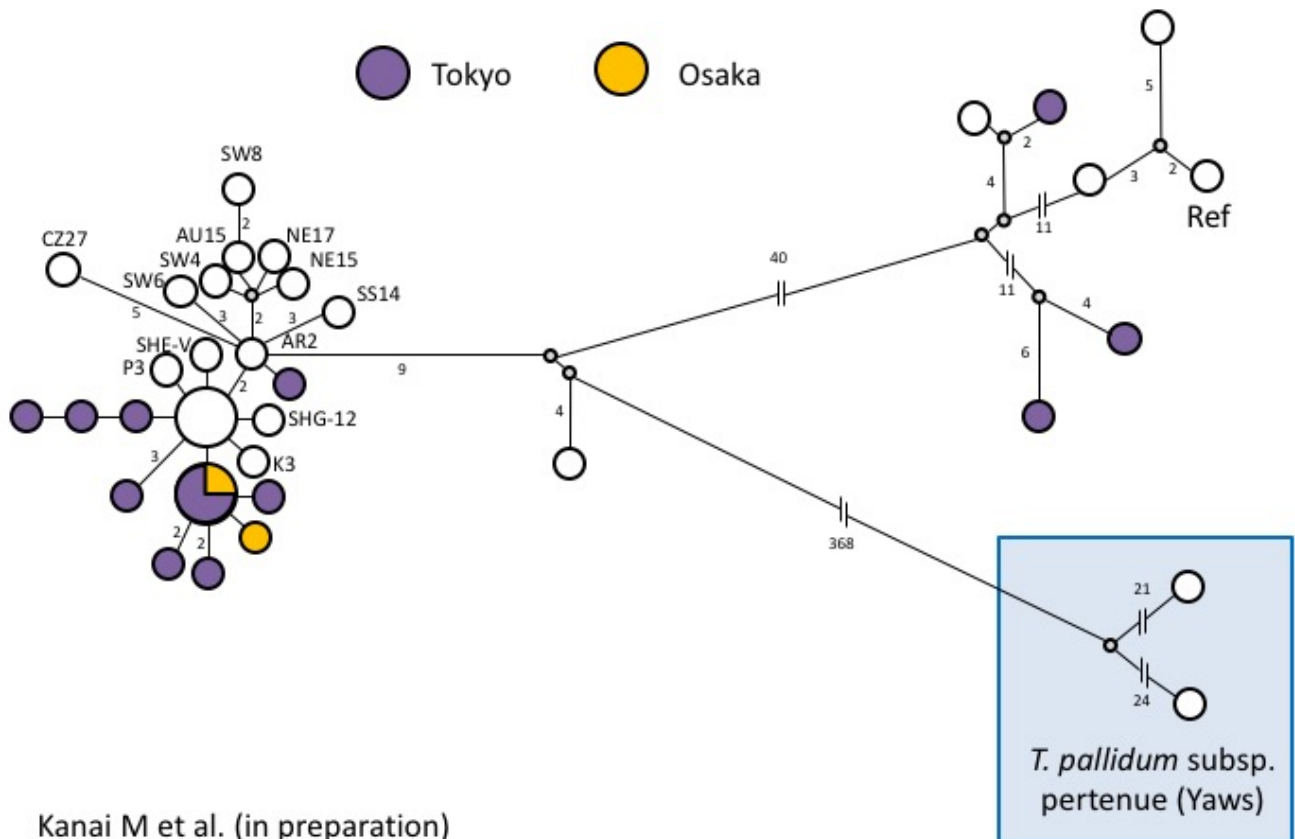
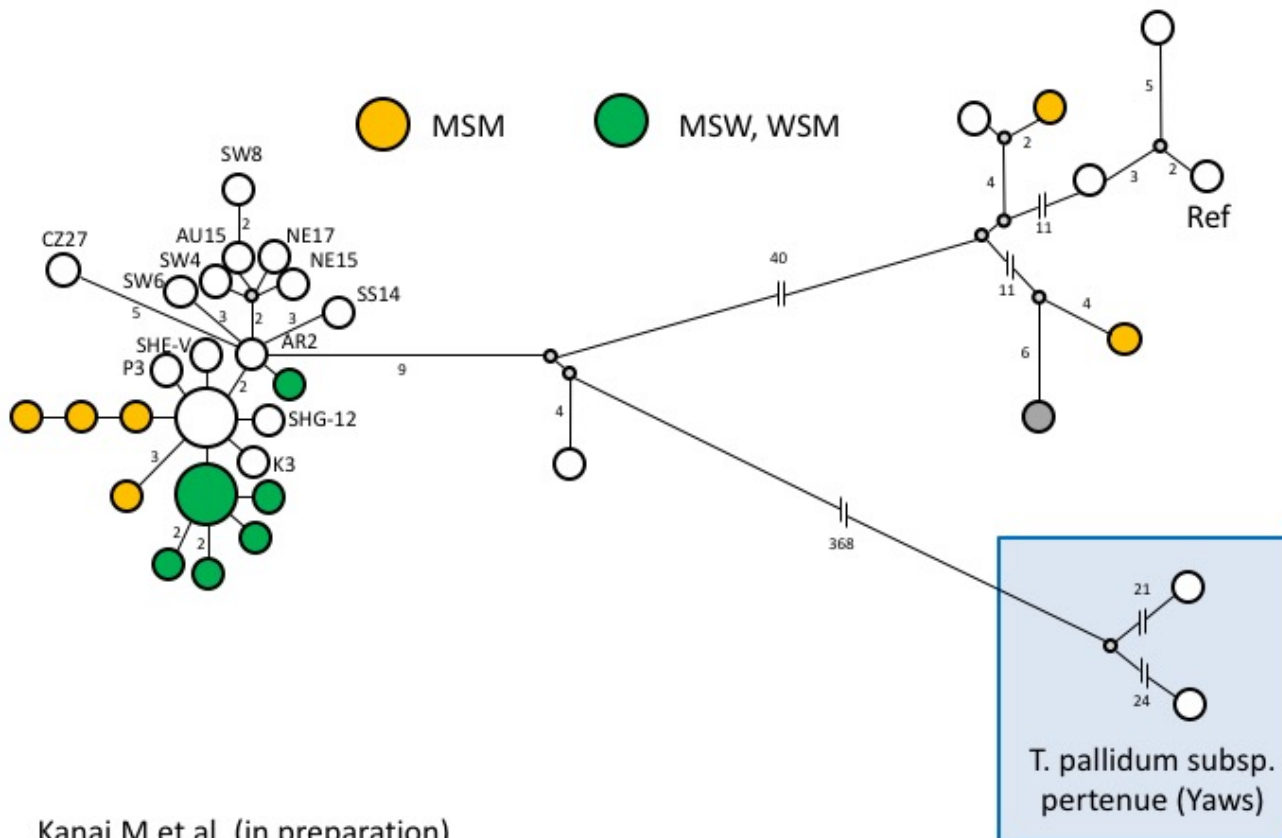


図 1D. 国内検体から得られら 16 株の由来別 (同性間・異性間)

国内検体から得られたデータの患者の Sex Orientation との関連を下の図に示した。同性間性的接触による感染事例から得られたゲノム型を黄色、異性感性的接触による感染事例から得られたゲノムがたは緑色で示した。

## *Treponema pallidum* ゲノム解析



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
N. Itoh, H. Kata no, S. Nakayama, H. Kurai.	Gastric syphilis	Internal Med icine	56	1753	2017
Koizumi, Y., Wa tabe, T., Ota, Y., Nakayama, S., Asai, N., Ya agihara, M., Ya magishi, Y., Su ematsu, H., Tsu zuki, T., Takay asu M., Ohnishi i, M., and Miki mo, H.	Cerebral Syphilitic Gumma can arise with in months of reinfec tion: a case of hist ologically proven <i>Tr eponema pallidum</i> Str ain Type 14b/f infec tion with Human Immu nodeficiency Virus p ositivity.	Sex Transm. Dis.	Accepted		2018
Takahashi, Taku ri; Arima, Yuz o; Yamagishi, T akuya; Nishiki, Shingo; Kanai, Mizue; Ishikan e, Masahiro; Ma tsui, Tamano; S unagawa, Tomima sa; Ohnishi, Ma koto; Oishi, Ka zunori.	Rapid increase in re ports of syphilis as sociated with men wh o have sex with wome n and women who have sex with men, Japa n, 2012-2016.	Sex Transm D	45(3)	139-143	2018 Mar
川名 敬	妊婦と感染症	感染症フォー カス	39	8-10	2017