

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）研究
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
分担研究報告書（2020年度）

梅毒増加対策としての診療ガイド作成および国民への予防啓発に関する研究
研究分担者 荒川創一（神戸大学大学院医学研究科）

研究要旨

梅毒診療ガイド(2018年)および日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン 2020においては、梅毒の治療における治癒判定に関して、前者においては、「RPR 陽性梅毒の場合、その値が治療前値の、RPR 自動化法ではおおむね 2 分の 1 に、RPR2 倍系列希釈法では 4 分の 1（例：64 倍→16 倍）に低減していれば、治癒と判定する。その際、梅毒トレポネーマ抗体の値が減少傾向であれば治癒をさらに支持する。」とされ、後者においては、「RPR 陽性梅毒の場合、その値が治療前値より有意に低下していれば（自動化法ではおおむね 2 分の 1 に、2 倍系列希釈法では 4 分の 1 に）、治癒と判定する。その際、梅毒トレポネーマ抗体の値が低下傾向であれば治癒をさらに支持する。」とされている。この治癒判定の妥当性を、第 1 期梅毒患者の血清を用いて検討した結果、矛盾がない結果を得、本治癒判定法の妥当性が検証された。

A. 研究目的

梅毒の治療による治癒判定は、従来、必ずしも確立された判定法がなかった。井戸田らは、倍数希釈法（手法）では 4 分の 1 以下となることが治療成功と定義している。一方、RPR 自動化法では 2 分の 1 以下という低下をもって治癒と判定することが妥当であることが経験的にも想定されてきており、梅毒診療ガイドおよび日本性感染症学会性感染症診断・治療ガイドラインにも採用されている。本研究では、実臨床におけるそのことの検証を試みた。

B. 研究方法

対象は、梅毒症例で治療経過が追えた 28 症例とし、そのうちの第 1 期梅毒で初診時の RPR が有意に上昇していた 5 例について、自動化法により RPR および TP（梅毒トレポネーマ）抗体の推移を検討した。

C. 研究結果

検討対象とした 5 例全例で治療早期に RPR 値は 2 分の 1 以下に低下していた。これらでは、TP 抗体も並行して同様に低下が見られた（図 1、2）。

D. 成果と考察

梅毒の病勢を表す指標としては RPR が重要であることはよく知られているが、治療によりどこまで低下が認められれば治療薬の投薬を終了してよいかという指標は必ずしも明確でなく、無用に長期に投薬がなされてきたことが多々生じていたことが考えられる。現に、日本性感染症学会の性感染症診断 治療ガイドラインでも、2016 年版までは、標準治療薬であるアモキシシリン経口薬の投与期間は第 1 期梅毒では 2-4 週、第 2 期梅毒では 4-8 週とされ、RPR の定量値が 8 倍以下に低下することとしていた。この規定では、徒らに無用の長期投与が起りやす

い。2018 年 6 月に刊行された梅毒診療ガイドでは、

図 1【第 1 期梅毒 5 症例】治療後経過

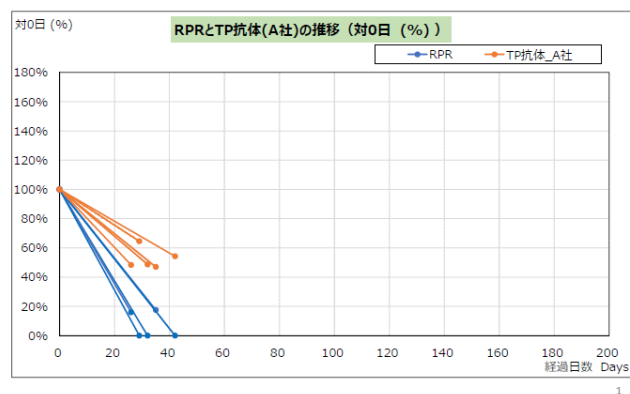
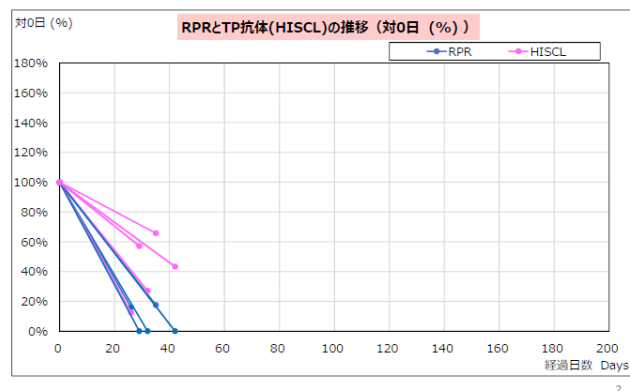


図 2【第 1 期梅毒 5 症例】治療後経過



この点を正し、第 1 期、第 2 期を問わず、治療によ

り RPR 値が自動化法では 1/2 以下、用手法では 1/4 以下となることが必要十分とされた。同様の記述が、2020 年 12 月発刊の日本性感染症学会 性感染症診断・治療ガイドライン 2020 にもなされている。今回の実臨床における検討で、第 1 期梅毒では、その治癒判定の妥当性が顕著に検証された。今後は、第 2 期梅毒および無症候梅毒での検討も予定している。

E. 結論

梅毒の標準的治療施行時の治癒判定において、RPR 値の 2 分の 1 以下への低下が基準となることが、実臨床における第 1 期梅毒で検証された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 荒川創一、石地尚興、古林敬一：性感染症 診断・治療ガイドライン 編集 日本性感染症学会 第 2 部 疾患別診断と治療 ①梅毒 診断と治療社 46-52 2020

(2) 荒川創一：性感染症の最新事情について-日本でも急増している梅毒を中心に- 日本旅行医学会 学術誌 第 17 号第 18 号合併号：29-35 2020

2. 学会発表

(1) 荒川創一：シンポジウム 30 尿路性器感染症 POCT “外来で求められる迅速検査” 特別コメント 第 94 回日本感染症学会学術講演会 2020 8/20

(2) 荒川創一：モーニングセミナー 本学会の新しい梅毒診療ガイドライン—世界標準を踏まえた日本の独自性— 診断を中心に 日本性感染症学会第 33 回学術大会 2020 12/6

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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）
分担研究報告書

先天梅毒研究、若者の受診啓発体制の確立に関する研究

研究分担者 川名 敬

日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野 主任教授

研究要約

2013年以降女性梅毒罹患患者数が急増し妊娠中に梅毒に感染し、垂直感染による母子感染（胎内感染）の発生数が増加してきている。梅毒の流行は、周産期医療と次世代に大きな影響を与えている。本研究では、梅毒合併妊婦の全国調査を実施し、梅毒合併妊婦に対する治療法と周産期予後・新生児予後について国内の実態把握することを目的とした。

2018、2019年度の第1回全国調査（回答率53%）では、妊娠中に経口ペニシリン内服による治療を開始したにも関わらず、母子感染率が21%になるとの結果を得た。出産60日以前から十分な梅毒に対する治療を施行された母体57例については、母子感染率は14%であった。母子感染が成立した母体は、すべて後期梅毒であった。アモキシシリンとアンピシリンの母子感染率の比較では、AMPCが11%、ABPCが27%で有意ではないもののABPCでは母子感染が起こりやすい傾向があった。2020年度は、第1回調査で未回答であった施設に再度調査を実施し、回答率が66%に増加し、先天梅毒の症例が41例増加した。これらのうち研究対象としての適格性を満たす12例を追加した解析を行った。妊娠中に経口ペニシリン内服による治療を行ったが母子感染した率は24%となり、第1回調査よりも高かった。以上より、AMPC内服治療は早期梅毒合併妊婦の母子感染を予防できることが示されたが、後期梅毒合併妊婦に対しては母子感染予防効果が高いとは言えず、血中濃度等を考えるとペニシリンG筋注の再導入が望まれる。

A. 研究目的

2012年以降、日本国内で梅毒の流行が始まった。それまでは、梅毒は男性同性間の性行為感染症として認知されていた。ところが2013年以降は男性異性間性行為感染や女性の罹患患者が増え始め、それ以前と比べると女性罹患患者数は10倍近くになっている。この動向は、日本に限らず海外でも同様であると言われている。梅毒の温床が性産業であるとの報告も国内のサーベイランスからも見えている。性産業を利用した男性から、一般女性への感染も臨床現場では散見され、それがさらに妊娠と関連した場合には、母子感染を引き起こし先天梅毒に至る。

女性梅毒患者の罹患年齢のピークは25歳前後であり妊娠年齢とも合致することから、先天梅毒も増加してきた。先天梅毒児の全数報告数は、2014年から毎年10例前後を維持されている。それ以前は年間報告数が5例前後であったことを考えると、梅毒の流行は母子感染症としても拡がっている。

梅毒感染妊婦が無加療の場合には、40%に及ぶ児が死産または新生児期に死亡する可能性がある。妊婦梅毒の治療においては、ベンザチンペニシリンG筋注が唯一の推奨レジメンであり、推奨される代替レジメンは存在しない。

我々の先行研究では、日本産科婦人科学会の感染症実態調査委員会でも実施した全国調査「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」を行い、14万分娩をカバーしている地域中核病院へのアンケート調査において2012年～2016年の5年間に約160例の梅毒合併妊婦が報告され、20例の先天梅毒が発生し、年間1-2例であった先天梅毒報告数が2013年以降明らかに増加していることを見出した。

そこで、本研究では、同委員会のルートを活用し、日本産科婦人科学会と共同で、さらなる詳細な症例調査を実施することとした。

本研究の目的は、母子感染（経胎盤感染）による先天梅毒の発症回避のために梅毒合併妊婦への治療法として経口ペニシリン剤の有効性を検討することである。日本では、梅毒合併妊婦に対する治療においてペニシリンG（PCG）筋注が使用できない。海外での標準治療であるPCG筋注ができない日本国内では、代替治療としてアモキシシリン（AMPC）、アンピシリン（ABPC）等の経口ペニシリン剤を使用することが日本性感染症学会治療ガイドライン、日本産科婦人科学会の診療ガイドライン（外来編）に記載されている。しかし、経口ペニシリン剤の梅毒母子感染予防効果のエビデンスは存在しない。また、ペニシリン薬（ベンザチンペニシリンG）が世界的に安定供給されていないことを念頭に置いて世界保健機関（WHO）も関心が高く、本研究では、研究デザインからWHOとの共同研究として実施する体制で行うこととなった。すなわち、本研究班、日本産科婦人科学会、WHOの3者の共同研究として全国実態調査を実施することとした。

B. 研究方法

2018、2019年に実施した日本大学医学部、日本産科婦人科学会、WHOの3者による郵送によるアンケート調査では、対象が2016年に実施された全国の産婦人科研修プログラムの基幹施設へのアンケートにおいて、梅毒合併妊婦の報告のあった88施設の専門医機構の基幹施設であった。調査期間として、2018年10月～2018年12月にアンケート郵送し、2018年12月を締め切りとした。この第1回調査では、53%の回答率であった。2020年度は、未

回答であった42施設に対し、再度アンケート調査を郵送にて実施した。

これは、日本大学医学部の研究倫理審査委員会の承認を得て、本研究班の研究分担者として調査を実施した。

統計解析は、多変量ロジスティック解析、Mann-Whitney U testを用い、先天梅毒と関連因子を同定した。

各施設で加療を行った梅毒合併妊婦 1例ずつについて、以下の症例報告フォーム (CRF) を記入し、郵送にて返信してもらった。

(倫理面への配慮)

アンケート調査において、患者が特定できないようにコード化されている。また研究倫理審査は、研究責任者の所属施設 (日本大学医学部) で行い、承認を得た。患者の個人情報には含まれず、匿名化された情報として収集した。

C. 研究結果

(1) アンケート調査に対する回答について

- ・今回送付施設 42施設
- ・今回回答施設 12施設
- ・全送付施設 88施設
- ・全回答施設 58施設 (全回答率66%)
- ・全回答症例数 172例

(第2回調査によって、42例のCRFの追加回答を得た)

(2) 梅毒合併妊婦の背景と治療時期

追加回答の41例のうち、41例のうち、本研究の組み入れ対象としたRPR8以上かつTPHA陽性例に絞ると18例となった。さらにm出産後に治療開始されている3例を除くと15例となり、出産数年前に治療されたのみの1例、アモキシシリン・アンピシリン以外の経口ペニシリンで治療された1例、妊婦の治療詳細がわからない1例を除外とした結果、研究対象は、12例が追加された。

(3) 治療法と先天梅毒の母子感染率

80例のうち、欠損データのあった9例を除くと、第1回調査での解析対象は、71例となった。それに第2回調査で得た12例を追加した83例について検討したところ、母子感染例は20例 (24.1%) となった。

出産60日以前から十分な梅毒に対する治療を施行された母体57例については、母子感染率は14%であった。

(4) 母子感染症例の検討

15例の母子感染例のうち、8例は妊娠20週以前、7例は20週以降に診断がついていた妊婦であったことから、週数は母子感染の有無とは関連がないことが窺える。また、日本人以外の母体で、母子感染例が有意に多かった。後期梅毒の妊婦が多いことと関連すると推察される。

D. 考察

・妊娠中に経口ペニシリン内服による治療を開始したが、24.1%の母子感染率であった。アモキシシリンもしくは経口アンピシリンによる治療で、早期梅毒妊婦例では母子感染を認めなかったものの、全対象例における母子感染予防効果は不十分であ

った。

・早期梅毒妊婦に対しては、アモキシシリン1500mg30日は有効かもしれないが、後期梅毒には推奨できない。

・経口アンピシリンは、アモキシシリンに比べて母子感染率が高い傾向があり、またバイオアベイラビリティが低いいため、推奨されないとと言える。本邦でも推奨レジメンであるベンザチンペニシリンG筋注の早急な再導入が望まれるとともに、同薬剤が使用できない間は、神経梅毒に準じたペニシリンG静注やセフトリアキソン静注による治療も検討すべきであろう。

・日本国内での妊婦に対する全例梅毒スクリーニング検査は、妊娠12週で実施することになっている。その結果によって、妊娠15週くらいから梅毒に対する母体の治療が開始されるシステムである。しかし、先天梅毒を発症した児の母体の中には妊娠15週やそれ以前から梅毒に対する治療を開始したにもかかわらず母子感染を予防できなかった症例が存在することが判明した。

このことは、少なくとも経口ペニシリン剤によって梅毒合併妊婦を治療している日本では、現行の妊婦初期スクリーニング体制では予防し切れないことを示している。妊娠する以前に梅毒を治療しておくことが肝要であり、妊娠可能年齢、特に好発年齢である若年女性の梅毒を早期発見、早期治療することが重要である。

E. 結論

2020年度の第2回調査によって、追加症例の回答を得たところ、母子感染率は24.1%と高くなった。妊娠初期のスクリーニングと、早期の治療介入が、母子感染予防に重要である。妊娠可能な女性には、梅毒とそれによる母子感染 (先天梅毒) に関する知識を啓発する必要がある。

妊娠中期以降に診断された妊婦は、初期スクリーニングを受けていない不定期受診妊婦の可能性が高いことから、特定妊婦のケアのための母子手帳発行時の梅毒抗体検査の必要性を説明するとともに、定期受診の注意喚起が望まれる。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishijima T, Kawana K, Fukasawa I, Ishikawa N, Taylor MM, Mikamo H, Kato K, Kitawaki J, Fujii T and the Women's Health Care Committee, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Effectiveness and Tolerability of Oral Amoxicillin in Pregnant Women with Active Syphilis, Japan, 2010-2018, Emerging Infectious Diseases, 2020 Jun;26(6):1192-1200. doi: 10.3201/eid2606.191300.

2. 川名 敬 産婦人科診療と性行為感染 ~梅毒・子宮頸部腫瘍の診療に役立つ知識のアップデート, 埼玉産科婦人科学会雑誌, 50(2), 2-9, 2020

3. 川名 敬, プレコンセプションケアにおける感染症とワクチン, 産科と婦人科, 87(8), 901-906, 2020

4. 川名 敬, 合併症妊娠~感染症 2) 梅毒、周

産期医学 50増刊号、116-119,2020

5. 川名 敬、性感染症の現状と問題点・尖圭コンジローマ、産婦人科の実際、70 (1) ,25-31,2020

6. 川名 敬、性感染症アップデート：HIVとの混合感染の側面、臨床とウイルス,49(1),67-70,2021

2. 学会発表

1. 川名 敬、一性感染症が臨床現場にもたらすインパクト～アフターコロナになっても消えない病原体たち～、令和2年度第1回母体保護法指定医師研修会,2020,9,20,東京

2. 川名 敬、プレコンセプションケアにおける感染症とその対策、第30回熊本婦人科悪性腫瘍研究会、2021,1,7,熊本 (WEB)

3. 川名 敬、婦人科感染症のピットフォールを検証する～外陰疾患・性感染症・母子感染症まで、2020.3.3, 169回東部ブロック産婦人科講演会、埼玉

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

3.その他 無し

R2年度（2020年）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

予防啓発教材を用いた性感染症予防講演の実践に基づく若年者に有効な教育内容および方法の検討

研究分担者 白井千香 大阪市立大学医学部公衆衛生学非常勤講師
枚方市保健所長

研究協力者 野々山未希子 敦賀市立看護大学
岩室紳也 ヘルスプロモーション推進センター
金井瑞恵 大阪市保健所
種部恭子 女性クリニックWeiTOYAMA
細井舞子 岡山大学
山岸拓也 国立感染症研究所
渡曾睦子 東京医療保健大学

研究要旨

若者に効果的な性感染症予防方法を検討するために、2019年に実施した講演および調査の結果を検討し、若者の性感染症予防行動に効果的な予防啓発のためには、性感染症について自分自身の問題として捉えることが重要であることから、情報発信や共有の方法など予防対策に関して考察し、提言をまとめた。

A. 研究目的

若者の性感染症予防に効果的な啓発方法を検討するために、講演およびアンケート調査を行った2019年の研究成果を基に、その内容や周知方法について改めて検討し、望ましい予防対策の実施に向けて提言をまとめた。また、学会報告や論文作成により実践の成果を公開することで問題提起を試みた。

B. 研究方法

2018年に作成した「あなたのためになる性感染症予防（中高生向け）スライド」を用いて、2019年に455人の大学生に講演を行い、そのうち調査協力の同意を紙面にて得られた299人の質問回答について性感染症の知識や認識、スライドの意見などを分析し、学会報告及び論文作成を行った。

（倫理面への配慮）今年度は介入研究を行っておらず、新たに個人情報扱う情報収集は行っていないため倫理審査の対象としない。

C. 研究結果

調査結果については昨年度（2019年）の報告内容と同様であるが、今年度はそれらを精査したので以下の通り報告する。

299人からの回答は、性感染症の知識として、HIV感染症/AIDS（98.0%）と性器クラミジア感染症（70.9%）は良く知られていた。予防方法は「コンドーム使用（82.3%）」「検査を受ける（73.6%）」「性行為は決まったパートナーとのみ（44.8%）」であったが、「基礎体温（23.4%）」「ピル内服（20.7%）」など避妊関連の用語を性感染症予防と誤解している者もいた。性感染症に対する認識として、性感染症は自分に「とても関係ある（22.1%）」「いつかは関係あるかも（20.4%）」「関係ない（4.7%）」であった。セックスするときに

パートナーと性感染症予防について話し合えるかに対して「多分話し合えない（19.4%）」で、理由は「恥ずかしい（49.2%）」「性感染症のことまで考えられない（32.2%）」「相手に嫌われそう（23.7%）」などであった。セックスに応じるかについては「お互いに納得すれば（36.5%）」「避妊をしたら（31.4%）」「あまり考えたことが無い（27.4%）」「性感染症予防をしたら（23.1%）」「愛情があるなら（21.7%）」であった。性別による特徴は「特定の彼氏、彼女とはセックスしても良い（ $P=0.000$ ）」「性感染症予防をしたらセックスに応じる（ $P=0.002$ ）」は女性が有意に多く、「他人に迷惑をかけなければ、本人の自由（ $P=0.002$ ）」は男性が有意に多かった。スライドの内容や構成は9割以上が良いと回答し、スライドの活用方法としては、「インターネットの活用」「学校の授業」「ポスターやチラシにして学校へ配布」「漫画、冊子、雑誌に掲載」「講演会など」であった。行動変容に必要なことは、「症状・実例・検査・予防方法などの正しい知識」「意識改革・関係ないと思わない・間違った認識の訂正・責任感を持たせる」「危険性・怖さ・恐怖を伝える」「コンドーム等の配布・安価・買いやすく・常に携帯」等の意見があった。

D. 考察

学校の授業やニュース、ネットの話題で、「名前は聞いたことがある」程度の「知っている」疾患があるとの回答は多かったが、自分には関係ないと思っている場合は、実は「良く知らない」ために、具体的な疾患の概念については理解していないようであった。また、妊娠も性感染症も性行為の結果であるが故に、性感染症予防と避妊の区別が理解できていないため、性感染症予防も避妊も、正しくは行えないと考えられる。

また、性感染症予防を話し合わない理由は、「恥ずかしい」「考えられない」「嫌われそう」「面倒」「性感染症を知らない」が多く、性行為を容認する理由は、「納得」「愛情」「他人へ迷惑をかけない」を基準に、「誰とでも」「自由に」性行為して良いとの回答が3割あり、「お互いの納得」のために「話し合い」は必ずしも行われているのではなく、一方だけの判断であることも考えられた。よって、次の対策を具体的に進めることが必要である。

- ・「誰もが感染する」「自分の問題として行動できる」ことを意図した健康教育を計画的に繰り返し行う。

- ・SNSやyoutubeは、若者に有効な伝達方法として、QRコード入りのポスターやチラシ、ピアエデュケーション、LINEやチャットで繋がるネットワークを活用する。

- ・偏見や差別にさらされないよう、性や性感染症に関して相談しやすい、コミュニケーションができる社会環境づくりを身近な地域から進める。

- ・性感染症対策を地域や社会全体の課題として、医療従事者や専門家だけでなく、誰もが「できること」を担い、関わっていくことの必要性を一般市民に向けて伝え続ける。

以上のように、若年者が学校や地域を通して性行動や性感染症について身近にとらえることができるよう、年齢を問わず誰もが当たり前知識を得られ、行動できるように、繰り返し学校や地域において、学習できる機会を予防対策として、提供することが重要である。

E. 結論

調査研究の検討から、性感染症に関する予防指針を踏まえて、提言する。

1. 対象者につながる性感染症予防啓発と支援を基本とする
2. 他人ごと意識で忘れられているリスクに対する情報提供と、情報を判断する力を養う（リテラシーと実践）
3. 当事者を主体とした教育啓発と支援を実践する
4. 性に関する先入観にとらわれない社会環境のもとに、相談・医療体制を整備する
5. 対策の評価を中長期的に包括的に行う

G. 研究発表

1. 論文発表

野々山未希子, 白井千香他. 若者に有用な性感染症予防啓発方法の検討—スライド「あなたのためになる性感染症予防」を活用して—日本性感染症学会誌に投稿中. 2021年3月

2. 学会発表

野々山未希子, 白井千香他. 者に有用な性感染症予防啓発方法の検討—スライド「あなたのためになる性感染症予防」を活用して—日本性感染症学会第33回学術集会. 一般演題プレナリーセッション (日本性感染症学会誌学術大会2020年12月6日)

H. 知的財産権の出願

登録状況等なし

研究分担者 山岸由佳
愛知医科大学 医学部・教授（特任）

A. 研究目的

性感染症において口腔咽頭病変は重要であるが無症状者を含む日本人において咽頭・喉頭におけるHPV保有状況に関する検討は十分ではないため術中検体を用いてHPVの有無、型別を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

愛知医科大学病院耳鼻咽喉科、または、東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科を受診した者で、何らかの理由でアデノイド切除術・口蓋扁桃摘出術を受ける症例に、術中に採取された検体（咽頭・喉頭）を使用し、液相ハイブリダイゼーション法（ハイブリッドキャプチャー II 法：hc2）でHPV-DNA検査を行い、ハイリスク型（HPV-16・18・31・33・35・39・45・51・56・58・59・68型）、ローリスク型（HPV-6・11・42・43・44型）調査する。愛知医科大学病院（承認番号2019-H139）、東京女子医科大学東医療センター（承認番号5443）で倫理審査の承認を得ている。

C. 研究結果

全体で52例78検体を実施した。性別は男性42例、女性10例であった。検体はアデノイド27検体、扁桃51検体、中咽頭1検体であった。結果はハイリスク0

検体、ローリスク0検体であった。

D. 考察

調査対象に成人が20例であったが、いずれもHPVは陰性であった。

E. 結論

現時点で無症候者のHPV保有率は0%であった。さらに症例数を増やしていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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）
（分担）研究報告書

新学習指導要領に沿った小・中学生に対する性感染症予防教育標準教材の
作成に関する研究

研究分担者 齋藤益子 関西国際大学 教授
研究協力者 小川久貴子 東京女子医大 教授
平澤規子 足立区第10中学校 養護教諭
岡 潤子 帝京科学大学 講師
加藤江里子 帝京平成大学 准教授

研究要旨

昨年度までに作成した義務教育における性感染症予防教育教材を用いて
中学生に対する性教育を実施し、事後にアンケートにて生徒の理解度を調査した。
実施した中学生のほとんどが良く理解できたと回答していた。

A. 研究目的

性感染症の予防教育として開発した性教育教材を実際の生徒の教育に使用し、生徒の理解度を評価することを目的とする。

B. 研究方法

昨年度に作成した性感染症予防教育教材を用いて性教育を行い、生徒の理解度を調査するためにアンケートを行う。

（倫理面への配慮）

帝京科学大学の倫理委員会にて診査を受けて承認された。アンケートは都内の4か所の中学校において性教育実施後に調査した。

C. 研究結果

中学生を対象にした実施状況

1)日時:令和2年10月30日

- ・対象:東京都足立区立第10中学校2年生 100名
- ・使用教材2年生用(50分)素晴らしい命をいきる
40分 女子生徒に伝えたいこと
40分 男子生徒に伝えたいこと

2)日時:令和2年12月18日

- ・対象:大田区立志茂田中学校2年生 100名
- ・使用教材:50分 素晴らしい命をいきる

3)日時:令和3年1月29日

- ・対象:荒川区立原中学校2年生78名
- ・使用教材 あなたはどこから来たのか 男子生徒用・女子生徒用

4)日時:令和3年3月12日

- ・対象:大田区立志茂田中学校3年生 80名
- ・使用教材:50分 性感染症で感染する病気
- ・対象:大田区立志茂田中学校1年生120名
- ・使用教材 あなたはどこから来たのか

コロナ感染拡大に伴い、予定していた中学校の性教育が3か所で中止になった。また、小学生に対する教材は使用する機会がなかった。

性教育実施後に生徒に対するアンケート調査を行った。その結果、授業への興味は男女ともに約75%が関心があった。全く興味がない生徒も4-5%いた。大人になっていく心や体の理解、男女の身体の理解は男女ともにほぼ理解できていた。女子の身体

は男子に理解できない者が17%いた。男女の性衝動の違いは女子に数名理解できない者がいた。性の三側面の理解、人生で大切な出会い、自分の人生は自分で決める、命のバトンについては、ほぼ理解できたと回答していた。

学修指導要領に示す生命の尊厳に対する理解が得られていたまた、数名の理解していない生徒や性に対して否定的態度を持つ生徒に対しては個別の対応が必要である。

E. 結論

使用した教材は生徒にほぼ理解できるもので、教材の有用性は検証できた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

①田所潤子、齋藤益子他:新学習指導要領に沿った小学生に対する性感染症予防教育の進め方と教材の紹介、日本生殖心理学会誌,第6巻,2号,61-68, 2020

②齋藤 益子:新学習指導要領に沿った性感染症予防教育の進め方と教材の紹介、日本性感染症学会誌 31(1),1-5,2020

③平澤規子、齋藤益子:新学習指導要領における性教育の位置づけ、日本生殖心理学会誌, 第6巻, 2号,78-86,2020

④小川久貴子、齋藤益子:新学習指導要領に沿った義務教育における性感染症予防教育—中学生に対する性器養育の進め方、日本性感染症学会誌 31(1),1-6,2020

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

性感染症に対する耳鼻咽喉科医の認識・診療内容に関するアンケート調査

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

性行動の多様化に伴い、耳鼻咽喉科領域の性感染症検査希望者や罹患者は珍しくなくなった。しかし、泌尿器科、婦人科など性感染症診療に携わる機会の多い科から、性感染症に積極的に対応する耳鼻咽喉科が未だ少ないとする意見が聞かれる。

そこで、耳鼻咽喉科における性感染症診療の現状を把握する目的で、日本耳鼻咽喉科学会 2020 年 10 月の同学会会場と、学会会員の約 1 割への郵送とでアンケート調査を実施し、447 名の会員からアンケートの回答が得られた。性感染症検査希望者の経験があったのは 307 人 (69%)、さらに自施設で検査を行っていたのはそのうちの 231 人 (76%) であった。耳鼻咽喉科領域の性感染症疑い患者を経験があったのは 187 人 (43%)、疑い患者に自施設で検査を行っていたのはそのうちの 147 人 (80%) であった。検査希望者や疑い患者の経験がある耳鼻咽喉科医においては、自施設での性感染症検査の実施率は低くはなかった。

A. 研究目的

近年、性行動の多様化により口腔咽頭を介して性感染症に罹患する患者が増加し、口腔咽頭の性感染症精査を目的に自ら耳鼻咽喉科を受診する人も増えている。また、2014 年から全国的に感染者が増加している梅毒は多彩な臨床症状を呈するため、咽頭痛、急性難聴、めまい、頸部腫瘍などで発症し、最初に耳鼻咽喉科を受診する感染者の報告が散見されるようになっている。これらのことを背景に、耳鼻咽喉科外来においても性感染症に適切に対応することが求められるようになった。泌尿器科、婦人科、皮膚科など従来から性感染症診療を行ってきた科の医師からは性感染症診療に積極的に携わる耳鼻咽喉科医師の増加を期待する声が強くなり、一方で耳鼻咽喉科医師はまだ性感染症診療に消極的であるとする意見も聞かれる。しかし、これまで耳鼻咽喉科医師による性感染症診療の現状や意識を調べる調査は行われておらず、その実情はあきらかではない。

そこで、耳鼻咽喉科医における性感染症診療の現状と問題点、今後の課題を把握することを目的に、日本耳鼻咽喉科学会会員を対象としたアンケートによる「耳鼻咽喉科外来における性感染症診療の全国調査」を実施した。

B. 研究方法

本アンケートは、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会の会員を対象に行った。耳鼻咽喉科外来における性感染症診療に関する 14 問からなる調査票 (表 1) を作成し、①2020 年 10 月の日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会での講習会『性感染症における診療の注意点』に参加した会員に会

場でアンケートを配布、②全国の 70 歳未満 (1945 年 4 月 1 日以降生まれ) の日本耳鼻咽喉科学会正会員 (10,325 名) のうち会員番号の 1 桁が 7 の正会員 1050 名へアンケートを 2020 年 11 月 2 日に郵送 (同年 12 月 18 日締め切り)、の 2 方法によるアンケート調査を計画した。各設問毎に回答があったものを有効回答とし集計を行った。

本アンケート調査は、2020 年 8 月 7 日に「東京女子医科大学倫理委員会」における審査にて承認され (第 5714 号)、同年 8 月 28 日の日本耳鼻咽喉科学会理事会においても承認された。

C. 研究結果

1) 回答者数

①本研究計画後に、アンケートを配布する予定であった講習が新型コロナウイルス感染症対策のため Web 配信に変更となった。600 人前後と想定されていた講習受講者への現地でのアンケート配布は中止、学会総合受付での手渡し配布への変更もできなかった。代わりに学会会場の数カ所にアンケートを置いて自由に持ち帰れるようにしたが、会場参加者 1,042 名のうちアンケートに回答した会員は 60 名 (回収率 5.8%) と予定の 1/10 程度であった

②1050 名への郵送アンケートへの回答を返送したのは 387 名 (回収率 36.9%) であった。

2) 勤務する施設の形態

回答者の勤務する施設の形態は、未記入が 14 人で有効回答数 433 人、医育機関が 136 人 (31%)、医育機関以外の病院が 78 人 (18%)、医院が受診時 219 人 (51%) であった。(図 1 左)。

3) 回答者の年齢

回答者の年齢は、未記入が 3 人で有効回答数 444 人、20 歳代が 18 人 (4%)、30 歳代が 79 人 (18%)、40 歳代が 113 人 (25%)、50 歳代が 124 人 (28%)、

60歳代が82人(19%)、70歳代以上が28人(6%)で、2019年12現在の日本耳鼻咽喉科学会全会員10,911人の年齢構成とほぼ同等であった(図1右)。

4) 耳鼻咽喉科領域の性感染症に対する認知度
回答者の耳鼻咽喉科領域の性感染症に対する認知度は、未記入が4人で有効回答数443人、「人耳鼻咽喉科領域の性感染症に対する認知度に説明できる」が56人(13%)、「理解している」が281人(63%)、「名前だけ知っている」が102人(23%)、「全然知らない」が4人(1%)であった。回答者の年代別にみると20歳代おける認知度が低くはなかった(図2)。

5) 性感染症検査が目的の受診者の経験について
回答者における性感染症検査が目的の受診者の経験の有無は、未記入が2人で有効回答数445人、経験有りが307人(69%)、経験無しが138人(31%)であった(図3左)。

経験有りの307人中、2019年の1年間に経験した性感染症検査を希望する患者の人数について回答したのは300人で、3名以下と答えたのが170人(57%)であった(図4左)。一方、10人以上の経験がある者の所在地は、神奈川県、東京都、宮城、愛知、大阪、福岡と、梅毒やHIV感染者数の多い都府県が多かったが、そうではない県(長崎、青森、岩手)も含まれていた。

経験有りの307人中、2019年の1年間に経験した性感染症検査希望者数の10年前と比較した増減について回答したのは301人で、増えたと答えたのは33人(11%)、変わらないと答えたのは135人(45%)、減ったと答えたのは6人(3%)であった(図5左)。

経験有りの307人中、性感染症検査希望者への対応について回答したのは305人で、自施設で診断し治療も行うと答えたのは119人(39%)、自施設で診断し治療は他施設(または他科)へ依頼すると答えたのは117人(38%)、診断も、治療も、他施設(または他科)へ依頼すると答えたのは55人(18%)、診断も、治療も、依頼も行わないと答えたのは6人(3%)であった(図6上)。性感染症検査希望者に対して自施設で実施している検査内容について回答した239人のなかで行われていた検査は、多い順に淋菌・クラミジア検査219人(92%)、Tp抗体定性検査140人(59%)、RPR定性検査138人(58%)、HIV抗体検査105人(44%)、HBV抗体検査92人(38%)、HCV抗体検査86人(36%)であった(図7)。また、性感染症検査希望者に対して自施設で実施している検査を全て行っているのは47人(有効回答数234人の20%)、症状や経過により必要と思われるものを選んで行っているのは183人(有効回答数の78%)であった(図8)。

6) 耳鼻咽喉科領域の性感染症疑い患者の経験の有無

回答者における性感染症疑い患者の経験の有無は、未記入が12人で有効回答数435人、経験有りが187人(43%)、経験無しが248人(57%)であった(図3右)。

経験有りの187人中、2019年の1年間に経験した性感染症疑い患者の人数について回答したのは184人で、3名以下と答えたのが166人(90%)であった(図4右)。一方、5人以上の経験がある者の所在地は、東京、大阪、神奈川県、埼玉、北海道と、梅毒やHIV感染者数の多い都道府県が多かっ

たが、そうではない県(青森、徳島)も含まれていた。

経験有りの187人中、2019年の1年間に経験した性感染症疑い患者数の10年前と比較した増減について回答したのは178人で、増えたと答えたのは19人(11%)、変わらないと答えたのは67人(37%)、減ったと答えたのは3人(2%)であった(図5右)。

経験有りの187人中、性感染症検査希望者数への対応について回答したのは184人で、自施設で診断し治療も行うと答えたのは83人(45%)、自施設で診断し治療は他施設(または他科)へ依頼すると答えたのは117人(38%)、診断も、治療も、他施設(または他科)へ依頼すると答えたのは67人(36%)、診断も、治療も、依頼も行わないと答えたのは2人(1%)であった(図6下)。

7) 2017年1月~2019年12月の3年間に診断または疑った性感染症について
2017年1月~2019年12月の3年間に診断または疑った性感染症として最も多かったのは梅毒で71例、次いでクラミジア61例、淋菌27例、HIV 23例の順に多かった(表2)。

D. 考察

アンケート回答者の勤務施設については、アンケート実施期間に一番近い期日(2019年12現在)に実施された日本耳鼻咽喉科学会全会員のうち勤務実態のある10,536人の勤務施設の割合と比較すると、回答者における医育機関勤務者の割合が高く、医育機関以外の病院の勤務者の割合が低い傾向がみられたが、医院で勤務する医師の割合は全体の半分で、同等であった。アンケート回答者の年齢分布は日本耳鼻咽喉科学会全会員の年齢分布とほぼ同等であり、年齢構成についてはアンケート回答者は日本耳鼻咽喉科学会会員のなかから偏りなく抽出されているといえた。耳鼻咽喉科領域の性感染症に対する認知度については、20歳代の18人において性感染症について「人に説明できる」「理解している」と回答した者が他の年齢層に比して少なく、臨床経験が少ないことが耳鼻咽喉科領域の性感染症に対する認知度の低さの原因と推察された。

アンケート回答者の約7割に性感染症検査が目的の受診者の経験があり、口腔咽頭の性感染症検査を目的に自ら耳鼻咽喉科を受診する人は少なくないことが示された。性感染症疑い患者の経験がある回答者は43%で、実際に耳鼻咽喉科領域の性感染患者も少なくないことが示された。一方、10年前に比較すると、2019年の性感染症検査目的の受診者数も性感染症疑い患者数については、どちらも「変わらない」が「増えた」を上回っており、耳鼻咽喉科領域の性感染症に関連する患者数は、10年前から現在と同程度は存在していたと考えられた。

耳鼻咽喉科医の性感染症への対応に関しては、性感染症検査目的の受診者の経験がある耳鼻咽喉科医の76%、性感染症疑い患者の経験がある耳鼻咽喉科医の80%は自施設で性感染症検査を実施しており、実際に性感染症にかかわる患者が受診すれば積極的に対応している耳鼻咽喉科医が多いことが示された。

実際に行っている性感染症検査としては、淋菌・クラミジアの核酸増幅検査が最も多く、次い

で梅毒定性検査が多かったが、診断に至った性感染症としては梅毒、クラミジア、淋菌の順に多く、近年の梅毒患者の急増に伴い、耳鼻咽喉科領域の症状で発症する梅毒患者も増えていることが示唆された。

E. 結論

今回のアンケートに回答した耳鼻咽喉科医師の性感染症の認知度は20歳代を除くと、決して低くはなかった。

性感染症検査を希望する受診者や耳鼻咽喉科領域の性感染症が疑われる患者の経験がある耳鼻咽喉科医における自施設での性感染症検査の実施率も低くはなかった。

耳鼻咽喉科医に向けた性感染症に関する啓発活動について、20歳代でまだ臨床経験の少ない耳鼻咽喉科医や、性感染症検査を希望する受診者や耳鼻咽喉科領域の性感染症が疑われる患者の経験がない耳鼻咽喉科医を取りこぼさないように企画し、継続して発信していくことが望ましいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 余田敬子：各科診療から見えてくる性感染症の実態と最新治療、問題点 耳鼻咽喉科領域 日本臨床77: 224-228、2019.

(2) 余田敬子：カラーアトラス口腔・咽頭粘膜疾患 目で見て覚える鑑別ポイント 性感染症による口腔・咽頭粘膜病変 耳鼻咽喉科・頭頸部外科92: 122-127、2020.

2. 学会発表

(1) 1. 余田敬子：新型コロナウイルス感染症対策が性感染症に与える影響についての検討 第8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 2020年9月25日 東京

(2) 余田敬子：共通講習 性感染症における診療の注意点 ～耳鼻咽喉科診療に求められる性感染症への対応その実態からみた診断・治療におけるピットフォールも含めて～ 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 2020年10月6日 岡山 (Web)

(3) 余田敬子：シンポジウム1 梅毒：診断と治療のポイント 梅毒の口腔咽頭病変を見逃さない ～口腔咽頭梅毒の特徴と、診断におけるピットフォール～ 日本性感染症学会第33回学術大会 2020年12月5日 東京

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

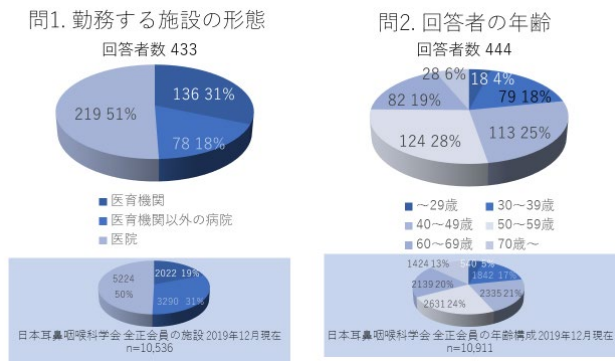


図 1

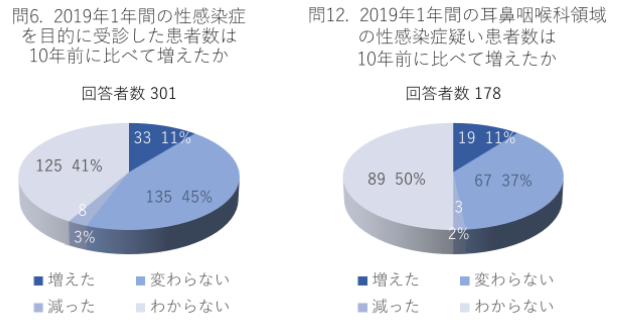


図 5

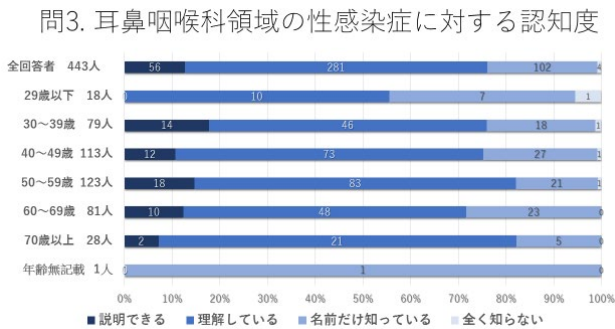


図 2

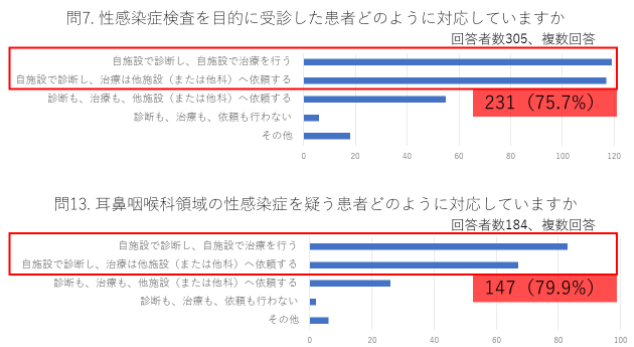


図 6

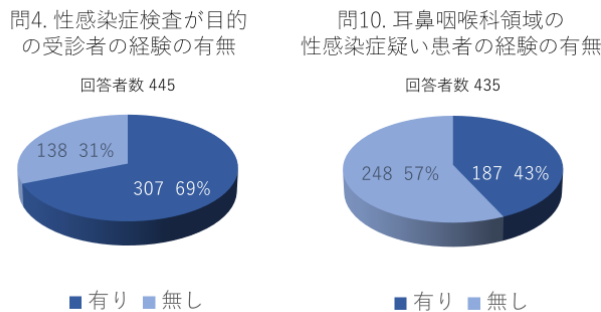


図 3

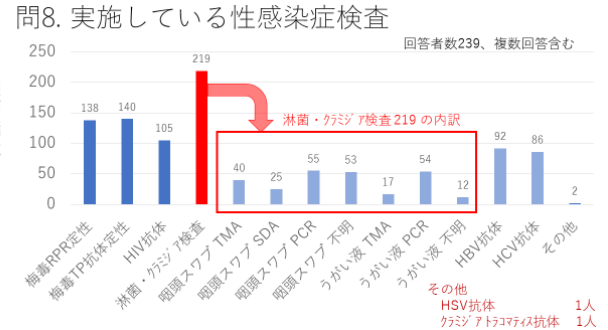


図 7

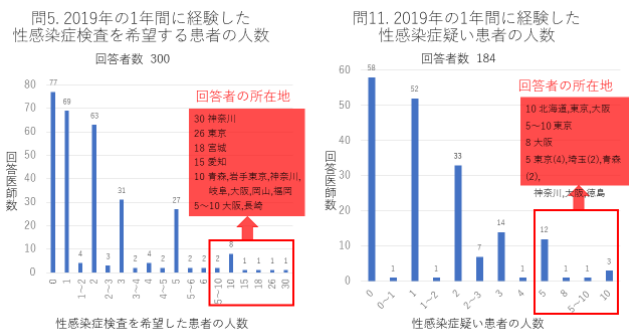


図 4

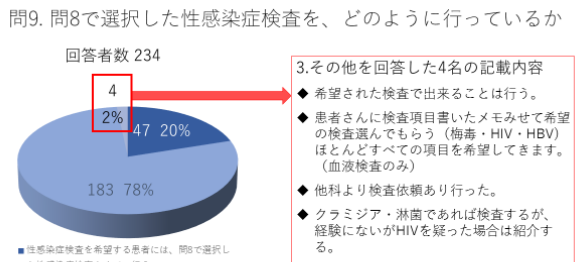


図 8

問14. 2017年1月～2019年12月の3年間に診断した患者

全224例（自由記載）

診断	例数	診断	例数
梅毒	71	咽頭痛	11
梅毒疑い	1	ウイルス性咽頭炎	5
クラミジア	61	伝染性単核球症	1
淋菌	27	扁桃炎	1
HIV	23	多発口内炎	1
HIV疑い	1	巨大な口内炎（片側）	1
AIDS	4	口唇炎	1
HSV	7	口蓋腫脹	1
性感染症疑い	6	肺炎	1

表 2

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）
（分担）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
—尿道炎症原因菌の薬剤耐性機構の解析と効果的な治療法の検討—

研究分担者 安田 満 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学
医学部附属病院生体支援センター 准教授

研究要旨

淋菌臨床分離株を広く収集し、淋菌臨床分離株の薬剤感受性測定を実施した。2019年は全国の協力医療機関より送付された淋菌性尿道炎検体より最終的に641株が淋菌として保存された。2020年は暫定的に830株が保存された。PCG、TC、LVFXは非感受性株が大多数を占め、初期治療薬として使用できないと考えられた。CFIXは以前と比べて低感受性株が減少しているが、現在のわが国の用法用量では初期治療薬としては推奨できないと考えられた。現在ガイドラインで初期治療薬として推奨されているSPCMおよびC-TRXは非感受性株はほとんど分離されず、このまま使用可能であると考えられた。また臨床的に治療失敗したM. genitalium性尿道炎患者の検体を用いてその遺伝子変異を検討した。

A. 研究目的

淋菌はこれまで推奨薬とされてきた治療抗菌薬に対し悉く耐性を獲得し、すでに有効な初期治療薬は ceftriaxone (CTRX) と spectinomycin (SPCM) の 2 薬剤のみとなっている。2009 年に世界で初めてわが国で CTRX 耐性菌が分離され、その後も CTRX 低感受性筋の報告がされている。またわが国では SPCM 耐性株はほとんど認めないが、咽頭感染には無効である。このような耐性菌が蔓延する場合薬剤感受性サーベイランスによりいち早く耐性菌の動向を把握し対策を多当てることは非常に重要である。そこで本研究ではまず淋菌臨床分離株を広く収集し、淋菌臨床分離株の薬剤感受性測定を行う。薬剤耐性株についてはその耐性機構を解析する。薬剤感受性試験より有望な既存抗菌薬あるいは既存抗菌薬の組み合わせが見いだされれば、その抗菌薬を用いた臨床効果を検討する事を目的とする。本年度においては淋菌臨床分離株を広く収集し、淋菌臨床分離株の薬剤感受性測定を行い、その結果より有効な治療法を検討する事を目的とした。さらに薬剤耐性化が著しい尿道炎・子宮頸管炎原因菌であ

る *Mycoplasma genitalium* に関し薬剤耐性機構の解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

現在構築中である淋菌薬剤感受性サーベイランスの規模を全国的に拡大する。協力医療機関を受診した尿道炎患者のうち淋菌性尿道炎を疑う患者を対象とした。尿道分泌物をシードスワブ 2 号にて採取し、岐阜大学に送付した。岐阜大学ではシードスワブの尿道分泌物を Thyer Martin 培地あるいは modified-Thyer Martin 培地に接種し 36°C、5%CO₂にて培養を行った。得られた菌株は MALDI TOF-MS にて淋菌であることを確認した後、冷凍保存用培地に懸濁し-80°Cにて保存した。

薬剤感受性試験は CLSI M07E d 11 に準じ施行した。測定薬剤は PCG、CFIX、CTRX、TC、AZM、SPCM、CPFX の 7 薬剤とした。ブレイクポイントは CLSI M100Ed29 を用いた。わが国で淋菌に対し適応を取得している AZM-ER のブレイクポイントは設定されていないため Yasuda らの報告(Yasuda M, Ito S, Hatazaki K, Deguchi T. Remarkable increase of

Neisseria gonorrhoeae with decreased susceptibility of azithromycin and increase in the failure of azithromycin therapy in male gonococcal urethritis in Sendai in 2015.

J Infect Chemother. 2016 Dec; 22 (12) :841-843.)に準じ設定を行った。

臨床的に治療失敗した *M. genitalium* 性尿道炎患者の検体を用いてその遺伝子変異を検討した。

C. 研究結果

全国の協力医療機関より送付された淋菌性尿道炎患者由来検体より 2019 年には最終的に 641 株が淋菌と同定され保存された。2020 年には 830 株が暫定的に保存されたが、新型コロナウイルス感染症の影響により、資材の欠品、緊急事態宣言による研究活動の制限により未同定の株が含まれている。

このうち 2019 年株も測定に影響がおよび未測定株が存在したが 2020 年度中に測定を完了した。結果は以下の通りである。

図 1 2019 年に検体が得られた都道府県

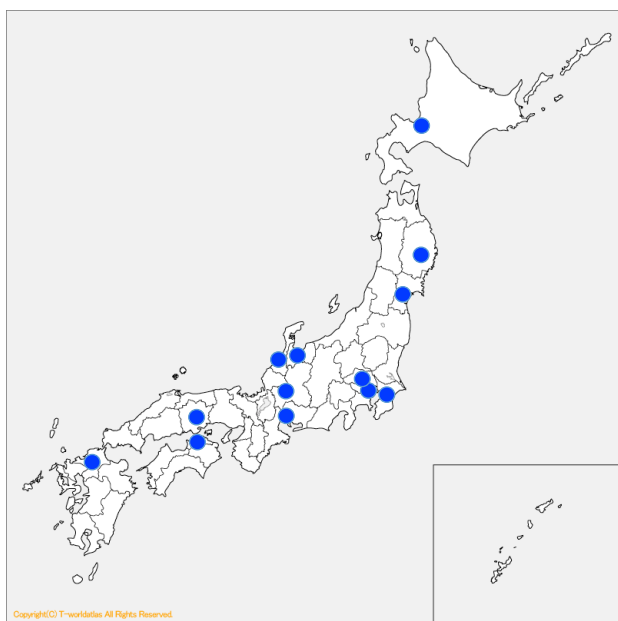


図 2 2020 年に検体が得られた都道府県

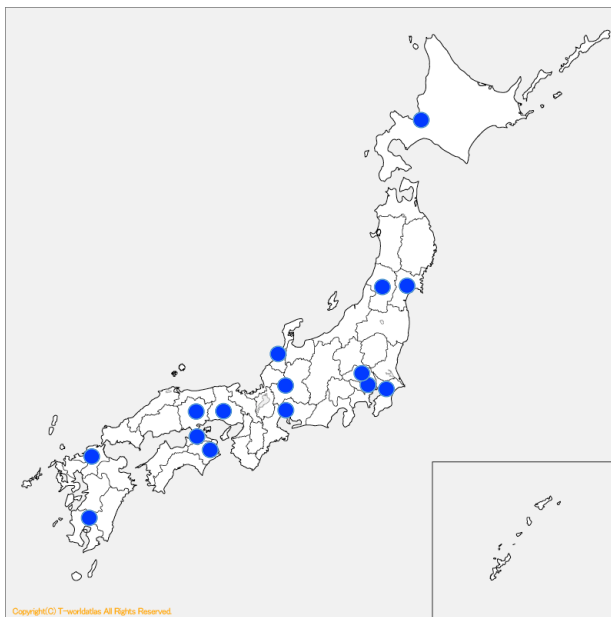


表 1 PCG

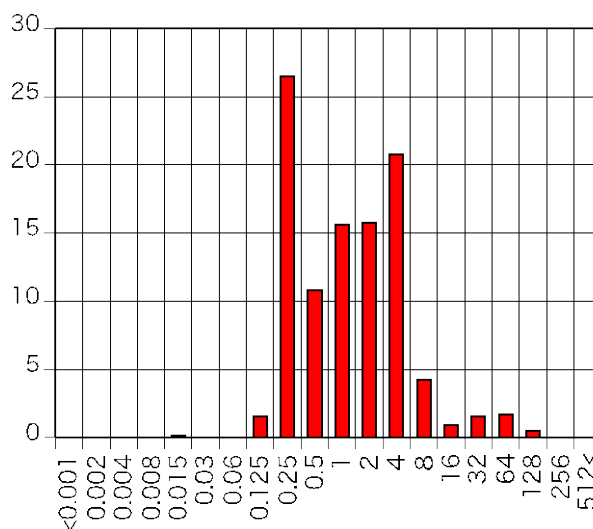


表 2 CFIX

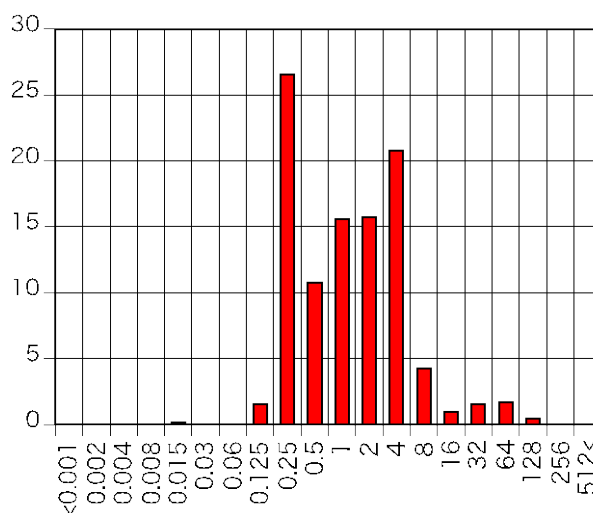


表3 CTRX

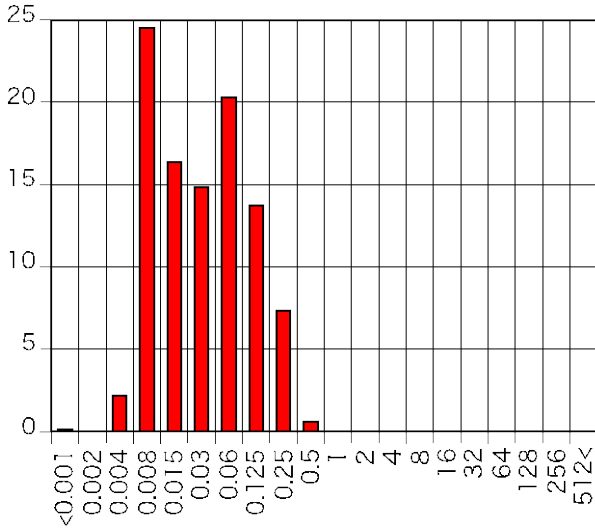


表6 SPCM

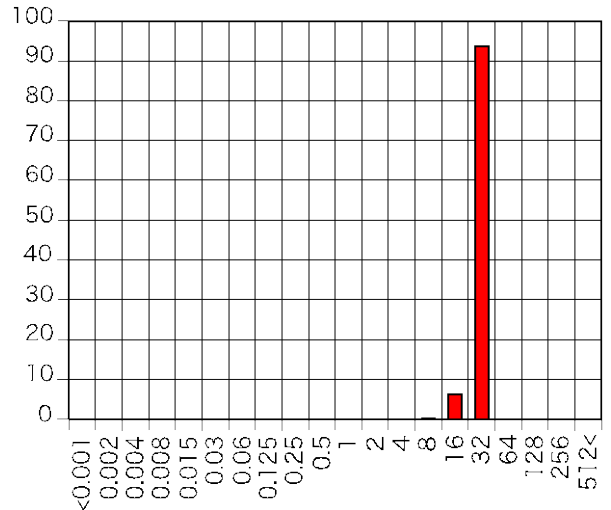


表4 TC

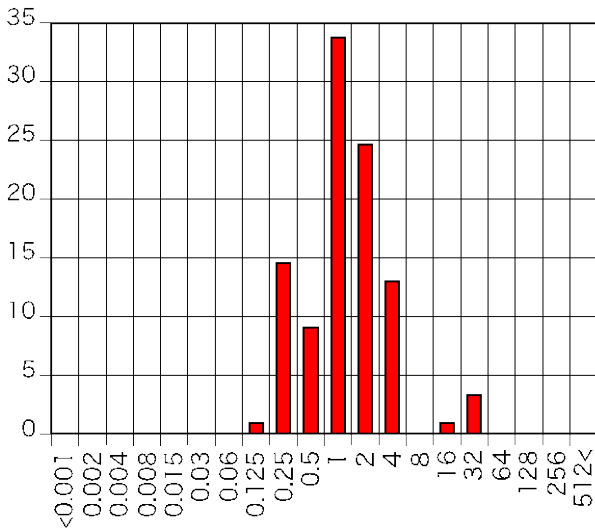


表7 CPMX

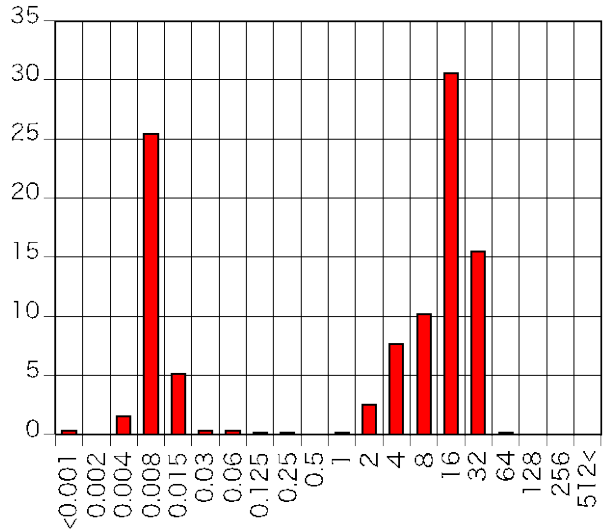


表5 AZM

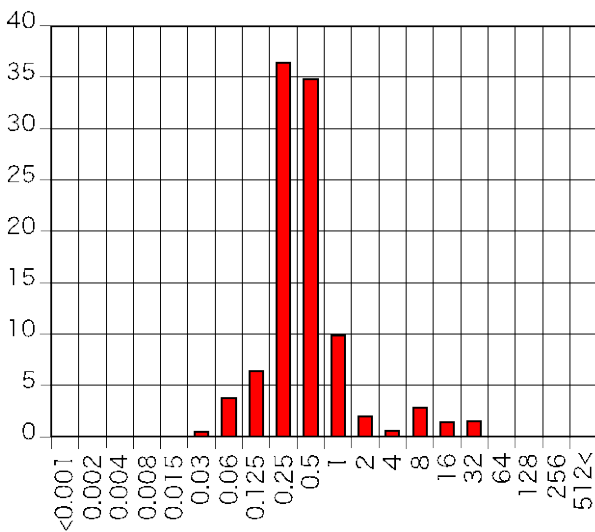
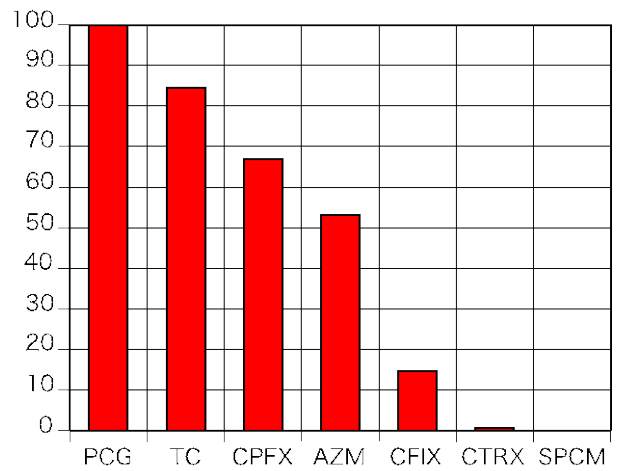


表8 非感受性率



D. 考察

PCG は全ての株が非感受性であり empiric therapy はもちろんのこと definitive therapy としても使用できない。さらにペニシリナーゼ産生株がほとんど存在しないことよりβラクタマーゼ阻害剤配合薬も無効である。TC は約 8割が非感受性株であり、初期治療薬としては不適である。CPFX 非感受性株は約 65%であり 2018 年と比べても減少した。これらの結果は以前の報告と比べて (Yasuda M, Hatazaki K, Ito S, Kitanohara M, Yoh M, Kojima M, Narita H, Kido A, Miyata K, Deguchi T. Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan from 2000 to 2015. Sex Transm Dis. 44(3):149-153, 2017.) 明らかに減少している。しかしながら減少傾向にあるもののこの耐性率であれば臨床的には初期治療薬としては不適である。AZM は耐性菌が増加している。2018 年に MIC>512mg/L を示す高度耐性菌も出現していたが 2019 年では分離されなかった。しかしながら MIC 2mg/L 以上の耐性菌が増加していた。本薬剤はガイドラインで推奨されている薬剤がアレルギー等で使用できないときに使用すべき薬剤であるためこれ以上耐性化を進行させないためにも使用制限すべきであると考えられる。SPCM 耐性菌は分離されておらず引き続き初期治療薬として推奨可能である。CFIX 低感受性株は約 15%であった。2018 年と比べやや増加しているが以前の報告と比較して低下している。しかし、わが国での CFIX の用法・用量は低用量であり、この用法用量を加味したブレイクポイント S :0.06mg/L 以下 (J Infect Chemother. 2003 ;9:35-9.) を適用すると非感受性率は 45%になり、CFIX を推奨薬として復活させれば再度耐性化を進行させる可能性がある。CTRX は MIC=0.5mg/L を示す低

感受性 4 株分離された。ただしわが国で CTRX の用量は世界で最も多く治療可能な範囲と考えられる。

3 施設で臨床的に治療失敗した *M. genitalium* 性尿道炎患者の検体を用いてその遺伝子変異を検討した。

表 9 *M. genitalium* の薬剤耐性機構

	<i>gyrA</i>		<i>parC</i>			23S rRNA	
	95(Met)	108(Phe)	83(Ser)	87(Asp)	97(Lys)	2071(A)	2072(A)
A クリニック	Ile	変異無し	Ile	変異無し	変異無し	変異無し	A2072G
B クリニック	変異無し	変異無し	Ile	変異無し	変異無し	変異無し	A2072G
C センター	変異無し	変異無し	Ile	変異無し	変異無し	変異無し	A2072G

E. 結論

2019 年の淋菌臨床分離株の薬剤感受性試験からは現在ガイドラインで初期治療薬として推奨されている CTRX と SPCM は有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

CTRX と SPCM は現時点で有効であると考えられるが SPCM は咽頭感染に無効であり、さらに CTRX 低感受性株の報告が世界的なされている。それらに対応するためには新規抗菌薬の開発も既存薬の再利用が必要である。実際の所新規抗菌薬はすぐには臨床応用できないため既存薬でしのぐしかない。この場合非感受性率からすると候補に挙がるのは CFIX とキノロンである。CFIX の日本における用法・用量は最大で 200mg×2 であり諸外国の 400mg×1~2 と異なっている。そのため初期治療薬として推奨する際にはわが国での CFIX の用法・用量を諸外国と同様の用法・用量への変更が必須である。キノロン薬は遺伝子変異が薬剤感受性と

リンクする。そのため遺伝子変異が無いことが担保されれば使用可能となる。そのためこの遺伝子変異を POCT で検出するキットの開発が必要である。

M. genitalium は薬剤耐性菌が増加しており対策が急務である。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2020年の性感染症の動向

分担研究者	谷畑健生	神戸市環境研究所
協力研究者	伊藤晴夫	NPO法人 千葉健康づくり研究ネットワーク
	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生体支援センター
	荒川創一	神戸大学大学院客員教授
	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

本研究は4県のうち人口の多い都市部を2県、人口の少ない都市部を含む2県をそれぞれランダムに選び、県医師会に本研究に協力が可能な県を選択した。梅毒の動向は減少しつつあり、淋菌感染症は千葉県・兵庫県に多かった。性器ヘルペスは女が男より多かったが、減少傾向にあった。

妊婦健診で梅毒が発見されることは少なくなく、増加していると考えられる。

性感染症以外の感染症定点では、トレンドを追うことで十分な効果があるが、性感染症定点の問題点として、性感染症を診療していない医療機関が非常に多く、非定点ではあるが診療に積極的な医療機関が多い。これでは十分な性感染症患者数を追うことができない。性感染症定点はランダムに定点医療機関を選択することに問題があると考えられる。

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っ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、尖圭コンジローム）、わが国における性感染症の蔓延状況を明らかにすることを目的とした。また国の定点調査と研究班の全数調査の違いを明らかにすることも目的とした。

B. 研究方法

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、尖圭コンジローム）、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。調査期間は令和2年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。

地域分類は人口が多い千葉県と兵庫県、人口が少ない岐阜県・徳島県をそれぞれの地域とした。

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。これは個人情報保護を目的としたものである。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（I

ncidence rate）を人年法で示した。

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。

比較は荒川研究班の2012年から2017年と今回三嶋研究班の2020年までの年間とした。

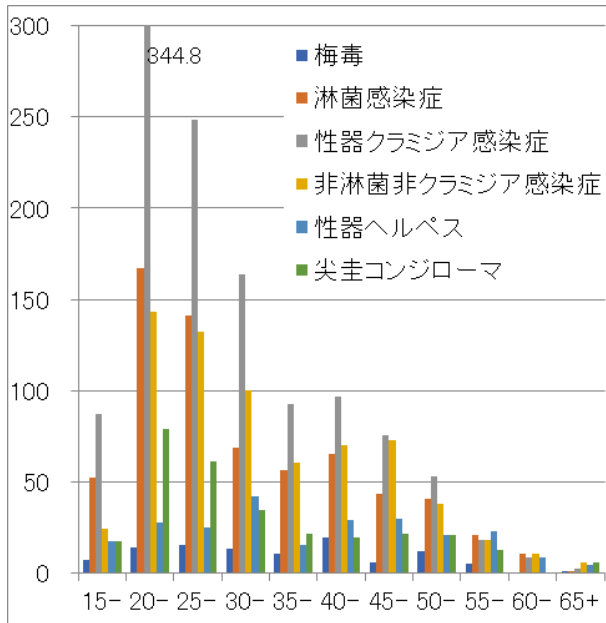
またすべてのグラフ縦軸の単位は人年法を用い、10万人年とした。

C. 研究結果

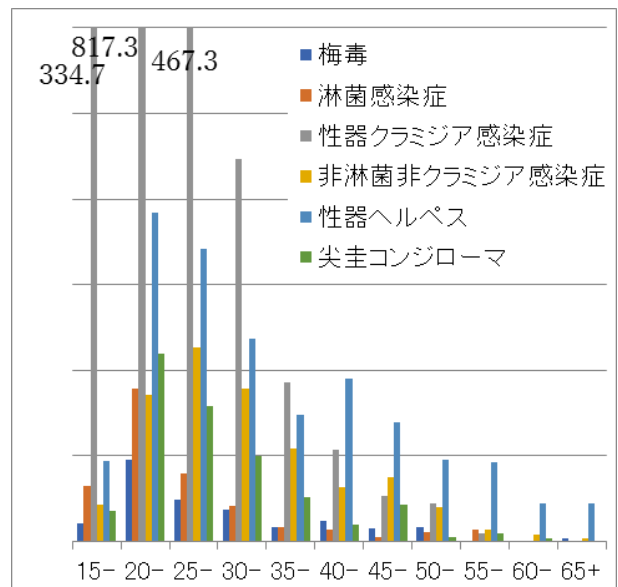
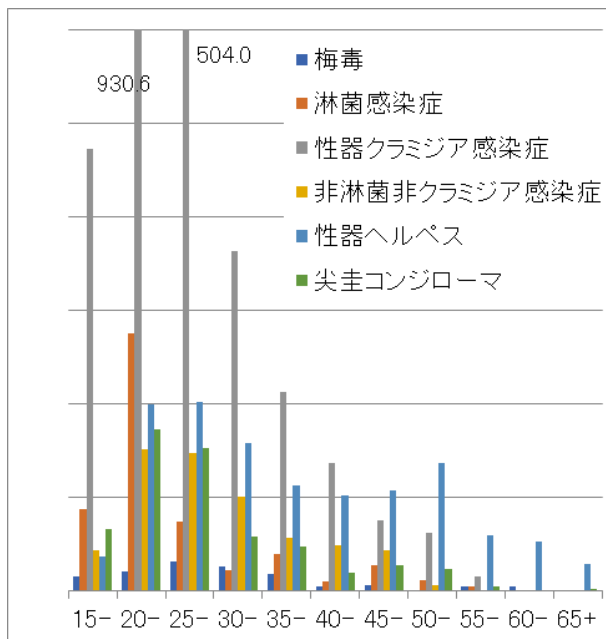
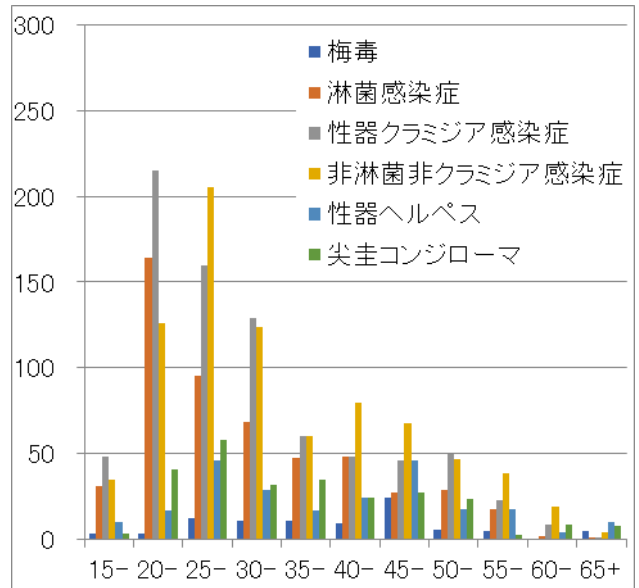
(1)性感染症は20歳から34歳まで多く、35歳以降漸減した。性行動は20歳から34歳に多いことが伺えた。20-34歳までの各グラフより、男も女も性器クラミジア感染症が極めて多かった。女は男よりも多かった。次いで男は淋菌感染症が多く、女は性器ヘルペスが目立った。特徴的なことは、男は非淋菌非クラミジア性感染症も多かった。その多くは*Micobacterium genitalium*の可能性がある。

一方で2017年（参考）と比較しても、大きな変動はなかった。

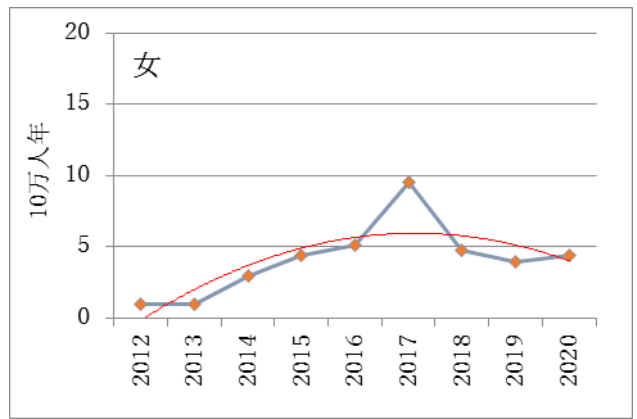
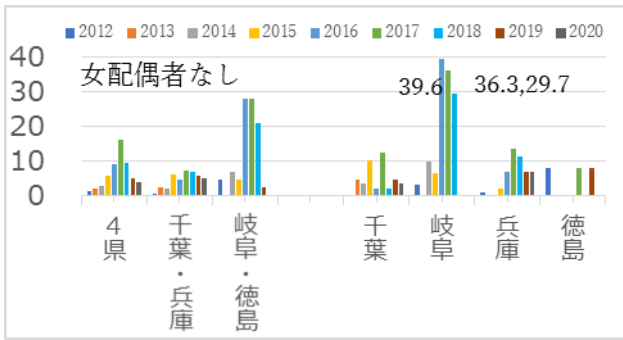
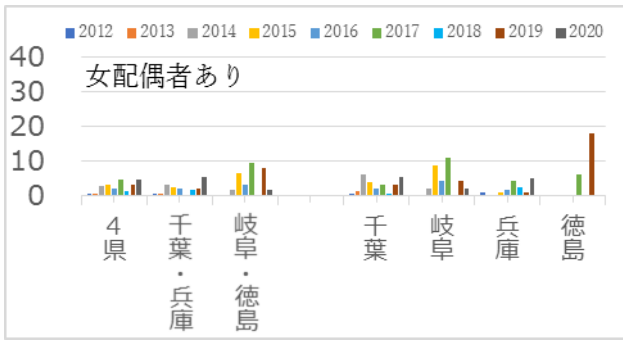
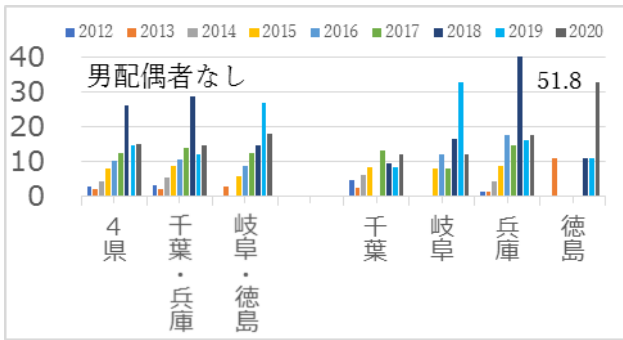
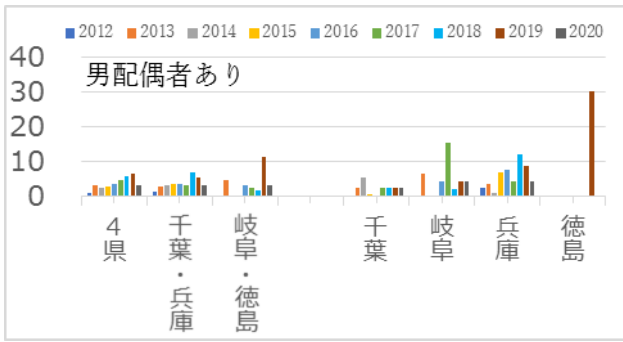
2020年度年齢別感染症別結果



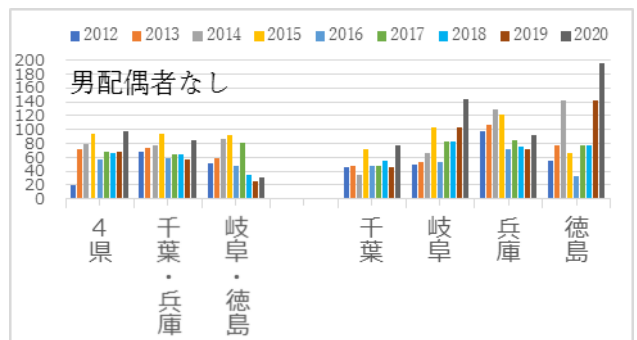
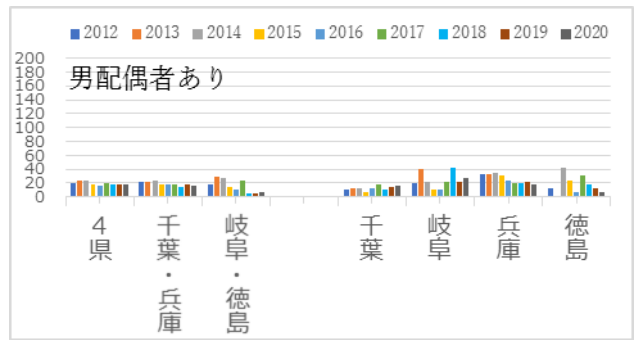
参考 2017年度年齢別感染症別結果



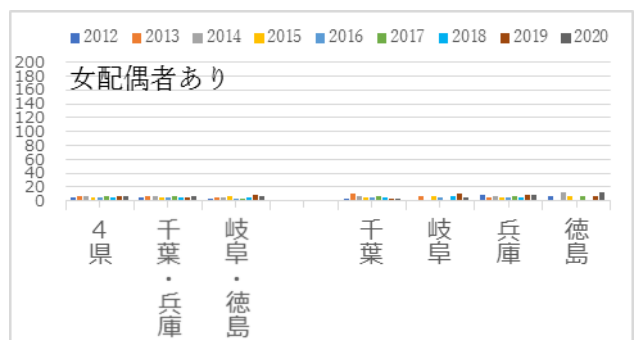
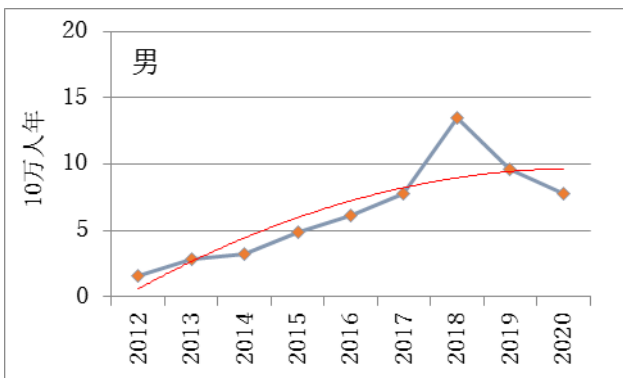
(2)調査年別地域・県別性感染症別梅毒の動向
 配偶者なしの男に梅毒が多かった。地域別に観察すると、岐阜・徳島地域が多かった。県別では兵庫県は配偶者あり・配偶者なしともに目立った。岐阜県の女配偶者なしはここ2年梅毒の発生がなかった。2012年から2020年までの増加のトレンドを観察すると、男は増加傾向、女は2017年から減少傾向にあった。

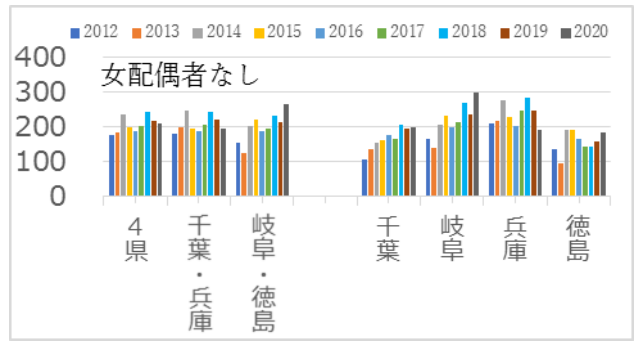
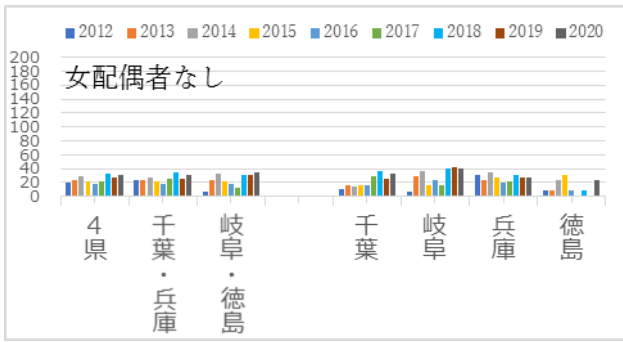


(3)調査年別地域・県別性感染症別動向 梅毒
 配偶者なしの男に梅毒が多かった。地域別に観察すると、岐阜・徳島地域が多かった。県別では兵庫県は配偶者あり・配偶者なしともに目立った。岐阜県の女配偶者なしはここ2年梅毒の発生がなかった。2012年から2020年までの増加のトレンドを観察すると、男は増加傾向、女は2017年から減少傾向にあった。



調査年別地域・県別性感染症別動向 梅毒 4 県 全数

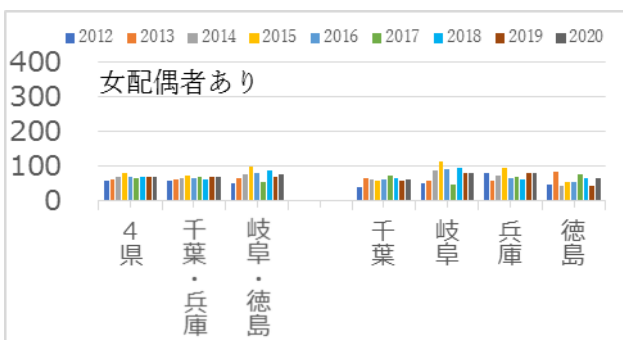
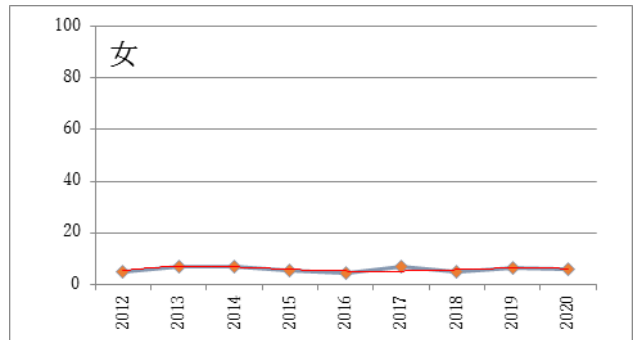
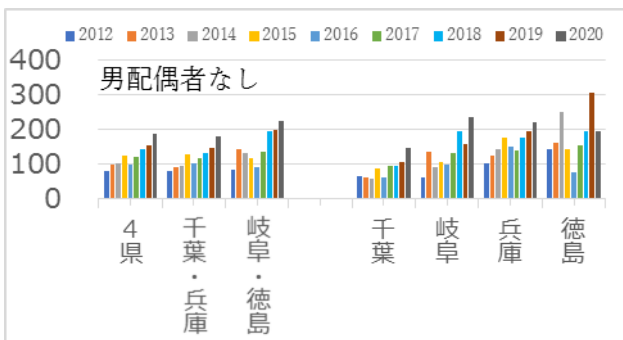
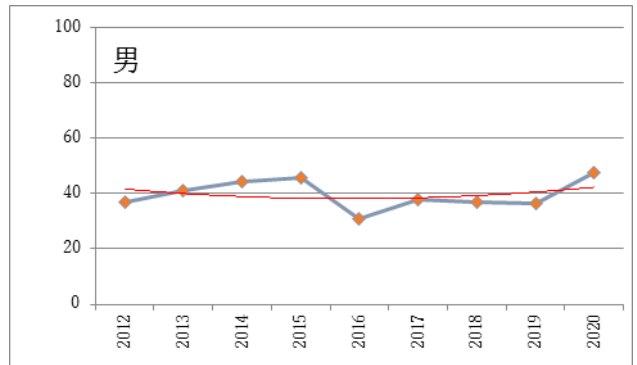
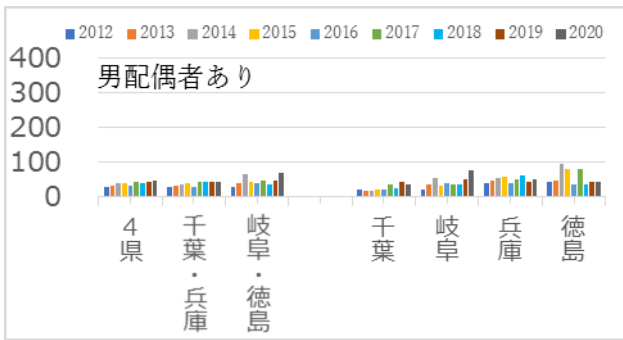




(4) 調査年別地域・県別性感染症別動向 淋菌感染症

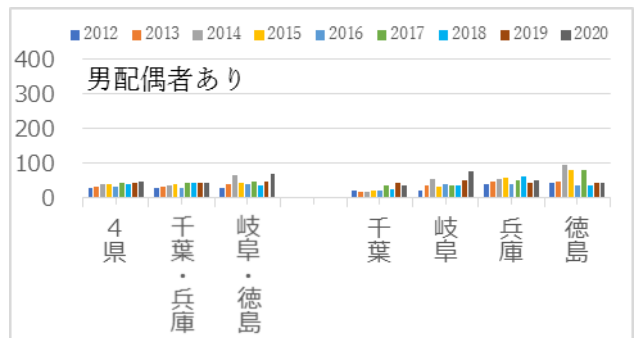
配偶者なしの淋菌感染症が地域・県別で多かった。地域別では千葉・兵庫が多かった。県別では徳島県が目立った。人口が少ないので、岐阜・徳島の合算では少なくなった。女は岐阜に多かった。トレンドは男女とも調査年に対して並行であった。増加する傾向はなかった。

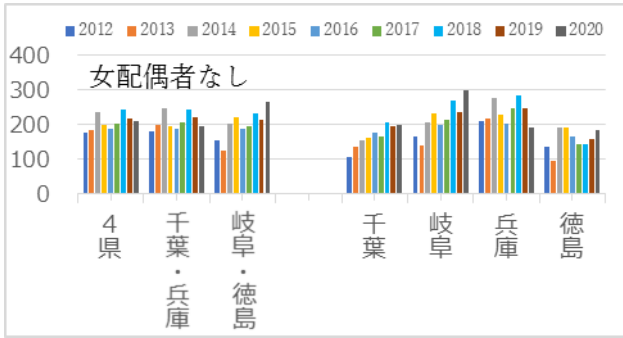
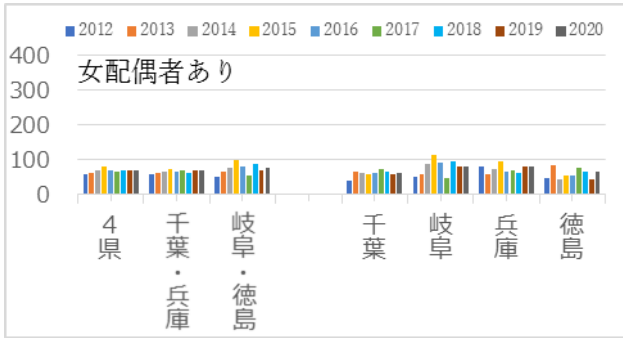
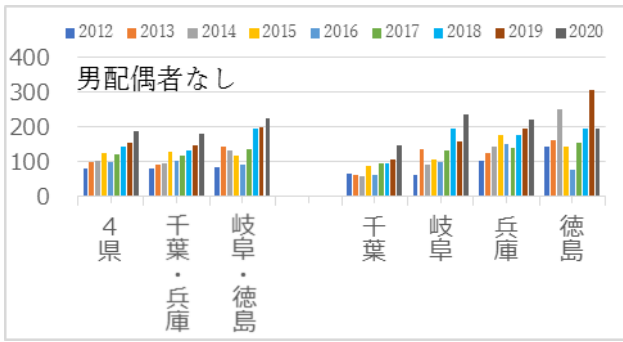
調査年別感染症別動向グラフ 淋菌感染症 4 県 全数



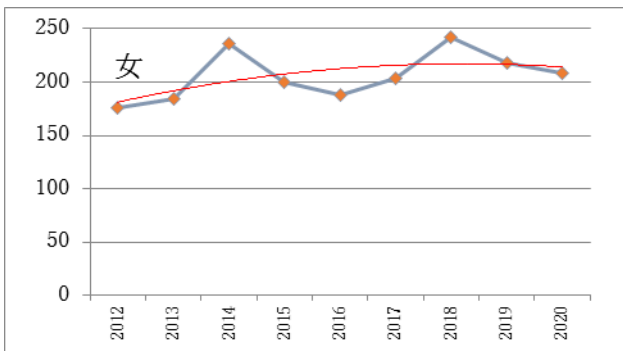
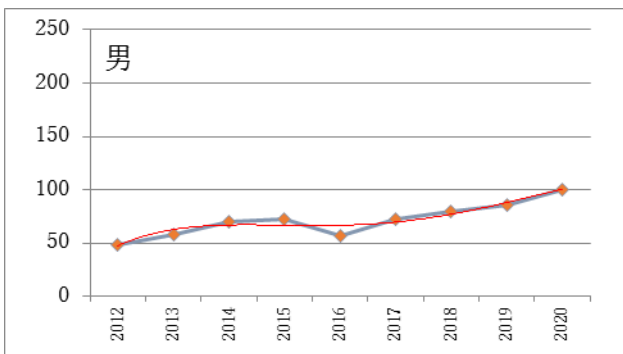
(5) 調査年別地域・県別性感染症別 性器クラミジア感染症

女は男に比べて感染者数が多かった。男の地域別では近年岐阜・徳島が多く、県別では岐阜県が多かった。女も同様な傾向であった。性器クラミジア感染症のトレンドは男の増加傾向、女の微増傾向にあった。



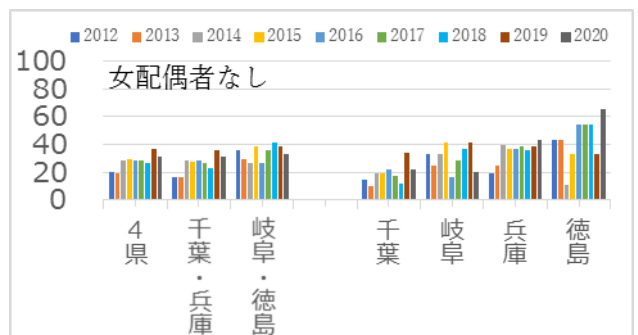
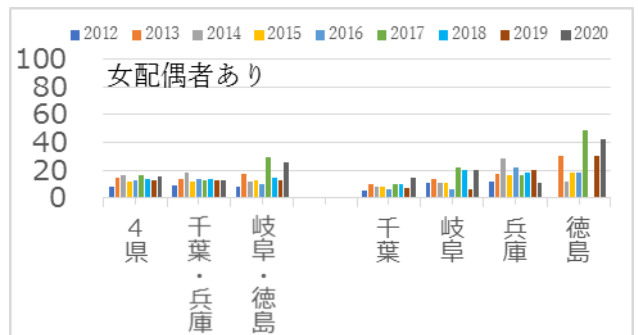
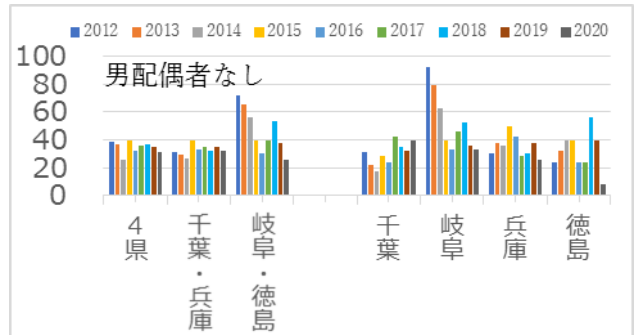
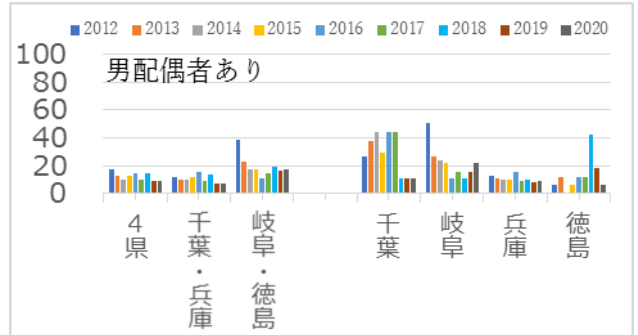


調査年別性感染症別動向グラフ 性器クラミジア感染症 4県 全数

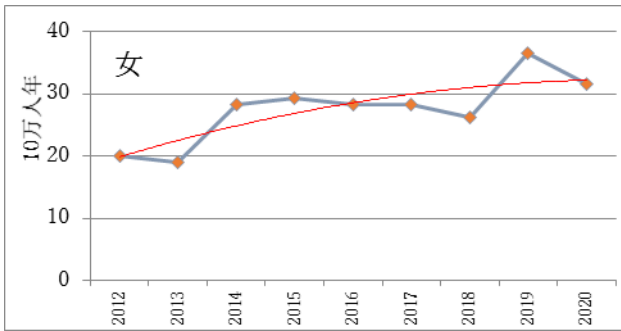
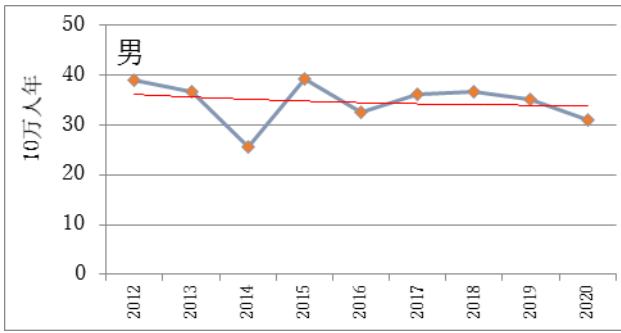


(6)調査年別地域・県別性感染症別 性器ヘルペス

男は配偶者なしが配偶者ありに比べて地域・県別で約2倍の差があり多かった。地域別では岐阜・徳島、県別では男は岐阜県、女は兵庫県に多かった。2012年から2020年のトレンドは男は増加傾向であるが、女は平衡状態にある。



調査年別性感染症別動向グラフ 尖圭コンジローマ 4県 全数



(7)性感染症検査 梅毒 性器クラミジア感染症、淋菌 (10万人年)

本調査で問題となるのは妊婦検診時の検査で梅毒、性器クラミジア感染症である。

● 性器クラミジア

4 県の症候性・無症候性クラミジア感染症陽性者が本年度は例年よりも高かった。地域では千葉・兵庫が岐阜・徳島より高かった。県別では兵庫県が高く、他3件は横並びであった。

● 梅毒

4 県の妊婦梅毒は例年よりも高かった。地域では千葉・兵庫が岐阜・徳島よりも高かった。県別では千葉県が最も高かった。

	2018	2019	2020
4 県			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	9.9	11.6	8.9
症候性妊娠クラミジア	0.3	0.1	0.3
無症候性妊娠クラミジア	1.6	1.6	1.7
症候性Sexクラミジア	5.8	7.7	8.8
無症候性Sexクラミジア	3.4	3.9	4.1
淋菌	5.0	3.9	5.2
総数梅毒	1.3	0.8	1.0
妊婦梅毒	0.1	0.1	0.2
Sex梅毒	3.0	2.1	3.2

性感染症検査 梅毒 性器クラミジア感染症、淋菌 地域 10万人年

	2018	2019	2020
千葉兵庫			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	10.2	12.0	8.7
症候性妊娠クラミジア	0.3	0.1	0.1
無症候性妊娠クラミジア	1.6	1.7	1.7
症候性Sexクラミジア	6.1	8.0	8.0
無症候性Sexクラミジア	3.3	4.0	4.0
淋菌	5.7	3.8	3.8
総数梅毒	1.4	0.8	0.8
妊婦梅毒	0.1	0.2	0.2
Sex梅毒	4.1	1.8	1.8

	2018	2019	2020
千葉兵庫			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	10.2	12.0	8.7
症候性妊娠クラミジア	0.3	0.1	0.1
無症候性妊娠クラミジア	1.6	1.7	1.7
症候性Sexクラミジア	6.1	8.0	8.0
無症候性Sexクラミジア	3.3	4.0	4.0
淋菌	5.7	3.8	3.8
総数梅毒	1.4	0.8	0.8
妊婦梅毒	0.1	0.2	0.2
Sex梅毒	4.1	1.8	1.8

県別性感染症検査 梅毒 性器クラミジア感染症、淋菌 10万人年

	2018	2019	2020
千葉			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	11.3	12.3	8.5
症候性妊娠クラミジア	0.2	0.1	0.1
無症候性妊娠クラミジア	1.8	1.7	1.8
症候性Sexクラミジア	7.2	9.1	9.0
無症候性Sexクラミジア	4.1	3.2	3.3
淋菌	7.9	4.5	6.1
総数梅毒	1.3	0.6	0.9
妊婦梅毒	0.1	0.1	0.3
Sex梅毒	3.4	1.4	2.6
岐阜			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	7.6	10.0	10.0
症候性妊娠クラミジア	0.1	0.0	0.0
無症候性妊娠クラミジア	1.3	1.2	1.8
症候性Sexクラミジア	3.8	6.3	8.4
無症候性Sexクラミジア	3.7	3.7	6.2
淋菌	3.1	4.8	6.6
総数梅毒	1.2	0.8	0.8
妊婦梅毒	0.1	0.0	0.1
Sex梅毒	1.7	2.6	2.4

	2018	2019	2020
兵庫			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	9.5	11.7	8.9
症候性妊娠クラミジア	0.5	0.2	0.8
無症候性妊娠クラミジア	1.5	1.8	1.4
症候性Sexクラミジア	5.4	7.1	8.6
無症候性Sexクラミジア	2.7	3.7	6.2
淋菌	4.3	3.3	3.9
総数梅毒	1.5	1.0	1.3
妊婦梅毒	0.1	0.2	0.2
Sex梅毒	5.8	2.2	4.7
徳島			
総数クラミジア性尿道炎・頸管炎	16.5	10.6	7.4
症候性妊娠クラミジア	0.3	0.3	0.0
無症候性妊娠クラミジア	2.3	1.3	1.5
症候性Sexクラミジア	11.2	6.9	10.4
無症候性Sexクラミジア	5.3	3.8	3.6
淋菌	3.8	2.4	4.6
総数梅毒	0.6	1.4	0.7
妊婦梅毒	0.3	0.0	0.0
Sex梅毒	1.4	4.5	2.5

(8) 定点医療機関と非定点医療機関の違い

● 定点医療機関

- ・ 定点診療医療機関数 232
- ・ 内実診療医療機関数 145
- ・ 定点診療% 62.5%

平均値 6.6 (無診療医療機関を省く)
中央値 3.0 (無診療医療機関を省く)

● 非定点医療機関数

- ・ 非定点診療医療機関数 2695
- ・ 内実診療医療機関数 1685
- ・ 非定点診療% 37.5%

平均値 2.5 (無診療医療機関を省く)
中央値 1.0 (無診療医療機関を省く)

D. 考察

(1) 梅毒

近年梅毒の増加傾向が問題となっている。大人の梅毒は高止まりしている。また妊婦梅毒は胎児に影響があり、4県調査をもととした単純な計算ではあるが、約2000人の胎児に梅毒が影響を与える。さらに人口の多い東京都、大阪府、福岡県を勘案すると胎児への梅毒の影響はさらに多くなると考えられる。

(2) 淋菌感染症

淋菌感染症は非常に多い性感染症である。9年間の観察機関でも減少傾向に至ってはいない。千葉県は少ないが、岐阜県、兵庫県、徳島県は患者数が多い。淋菌感染症は男の性感染症と考えがちではあるが、女の淋菌感染症は男の4分の一程度あり、少ないとは言えない。これらのことを明らかにすることができた。

(3) 性器クラミジア感染症

性器クラミジアは9年間のトレンド観察では、男は2012年調査に比べて2020調査では約2倍に増加している。

女に多い性感染症と考えられてきたが、男も警戒すべき性感染症となっている。地域では岐阜県、兵庫県が多いところであるが、千葉県の増加が目を見張るものがある。妊婦クラミジア検査陽性者がこの3年間増加しており、問題といえる。妊婦が性器クラミジア感染症である場合、胎児に影響を与えることから、梅毒と同様警戒が必要である。

(4) 性器ヘルペス

性器ヘルペスは女性に極めて多い性感染症である。

比較ではあるが、千葉県よりも岐阜県、兵庫県、徳島県に多い性感染症である。トレンドとして減少傾向にあるが、観察を始めた2012年程度に戻ったに過ぎない。警戒が必要な性感染症である。

(5) 非淋菌非クラミジア感染症

非淋菌非クラミジア性感染症は男に多くみられる性感染症である。

研究が進んでいないところではあるが、*Mico bacterium genitarium* が近年増加していることから、本研究で明らかに多い非淋菌非クラミジア性感染症の一部は *M. genitarium* である可能性が極めて高い。

M. genitarium の治療は近年抗生剤の選択範囲が狭くなっていることから、積極的な臨床検査が必要であると考えられる。

(6) 妊婦健診の検査で発見された梅毒、性器クラミジア感染症

妊婦健診で発見される梅毒は少数であるが存在する。

妊婦検診で発見される無症候の性器クラミジア感染症も存在する。

現在のところ、胎児に影響のある梅毒、性器クラミジア感染症の妊婦検診で1回しか無い。リスクのある人への検査をする機会が必要などである。

(7) 定点医療機関の問題点

定点医療機関全てで性感染症が発見されてはなかった。感染症定点の選定についてランダムに選択するのは疫学原理的に間違いではない。しかしながら感染症定点の選択は保健所に依頼されていることから必ずしもランダム選択ではないと考えられる。それは保健所が医師会と相談し、作為的に性感染症定点を選択していることが本研究から伺わせる。そのような状態であるのなら性感染症については定点調査ではなく、非定点の医療機関のうち診療に積極的な医療機関を加えることによって、より正しい性感染症の数値が得られると考えられる。

E. 結論

本研究の特徴は、国が行うトレンド主体の調査ではなく、全数調査であることから男女・年齢・婚姻の有無すべての方向から分析をすることができる。この点は性感染症の実態を明らかにするには非常に有力なツールである。

また本研究では妊婦健診で妊婦の性感染症罹患の検査結果も調査しており、妊婦が性感染症に罹患していることが明らかになった。また胎児に悪影響のある梅毒罹患があることも明らかになり、妊婦が性感染症予防の必要性が高いこ

とを明らかにすることができた。

本年度の性感染症定点医療機関は非定点に比べて診療していることが明らかになった。しかし単年度情報であることから、継続した観察が必要である。

F. 研究発表 未完結

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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班」
分担研究報告書

国内における梅毒症例の見積もり

研究分担者	山岸拓也	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
研究協力者	芹沢悠介	同	実地疫学専門家養成コース
	藤倉裕之	同	
	笠松亜由	同	
	高橋琢理	同	感染症疫学センター
	有馬雄三	同	
	砂川富正	同	実地疫学研究センター
	大西 真	同	細菌第一部
	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生体支援センター	
	荒川創一	三田市民病院、神戸大学大学院医学研究科	
	伊藤晴夫	千葉大学	
	五十嵐辰男	聖隷佐倉市民病院泌尿器科	
	金山博臣	徳島大学大学院泌尿器科	

研究要旨

梅毒は性感染症としての患者数が多いこと、比較的安価な診断法があること、抗菌薬による適切な治療により母子感染が防げることから公衆衛生上重点的に対策をすべき疾患に位置付けられているが感染症サーベイランスにおいて報告数が過小評価される傾向にある。

本研究では感染症発生動向調査と谷畑らが行う性感染症全数調査で得られた梅毒症例報告数から全国の梅毒症例数を見積もり、今後の公衆衛生対応に資することを目的とした。

4 県全数調査と NESID に対して Capture-Recapture 法を用いることで、全国の年間梅毒症例数（95%信頼区間）は2016年18,300（15,250-21,786）例、2017年48,550（36,413-58,260）例、2018年35,035（28,028-41,218）例と推定された。2016年から2018年のNESIDにおける梅毒症例の捕捉率は12%~25%と推定された。2016年から2018年の全国の妊婦梅毒は年346例~785例（捕捉率5.2%~14.7%）と推定された。

国・自治体はNESIDの捕捉率を上げる努力を続けつつ、捕捉率が低いことを前提として国内症例数の見積もり、対策の立案や評価を行う必要があると考えられた。また、先天梅毒は10万出生あたり10例~21例と推定され、NESIDの報告よりはるかに多くの梅毒母子感染が起こっている可能性があり、梅毒男女間感染防止対策を強力に推し進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

梅毒は性感染症としての患者数が多いこと、比較的安価な診断法があること、適切な抗菌薬により治療が可能で、かつ母子感染も防げることから公衆衛生上重点的に対策をすべき疾患に位置付けられている。梅毒は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、全数把握対象疾患の5類感染症に定められ、その報告数は全体として減少傾向にあったが2010年以降増加傾向に転じ、2018年に至るまで報

告数は急増した。2018年4月からは妊娠の有無が梅毒症例の届出項目に追加され、2019年上半期に報告された女性梅毒症例1,117例のうち「妊娠あり」と報告された症例は106例であり、妊娠に関する記述のある症例の12%を占めていた¹⁾。妊娠中の梅毒感染率は年0.02%（4,022人に1人）との報告もある²⁾。

梅毒に対する公衆衛生対応を行うにあたり、その発生状況を把握することは重要であるが、感染症サーベイランス、とりわけ性感染症におけるサーベイランスの報告数は過小評価される

傾向にある³⁾⁴⁾。ここでは、感染症発生動向調査と本研究班で実施している性感染症全数調査⁵⁾で得られた梅毒症例報告数から全国の梅毒症例数を見積もり、今後の公衆衛生対策に資する情報をまとめることにした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン 横断研究

2. 情報源、研究対象者

1)性感染症全数調査（以下、4県全数調査）

2016年から2018年の荒川班を基礎として人口が多い千葉県・兵庫県、人口が比較的少ない岐阜県・徳島県の4県を調査モデル県とし、各地区で性感染症診療を行っていると考えられた産婦人科、泌尿器科、皮膚科、性病科を標榜する医療機関に調査会社から調査票を発送し、毎年10月の性感染症に関する検査数、陽性検体数（Rカルジオリピンを抗原とする非トレポネーマ抗原検査で16倍以上）、症例情報を収集した（妊婦健診における検査を含む）。

2)感染症発生動向調査

2016年から2018年までの感染症発生動向調査年報において報告された梅毒報告を感染症サーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID）から抽出した。また、本研究班で例年実施している4県（千葉県、兵庫県、岐阜県、徳島県）全数調査で集められた、毎年10月に診断された梅毒症例の2016年から2018年までのデータを用いた。

3)人口推計

総務省統計局より公表されている人口推計より2016年から2018年における国内出産数を抽出し、USCDCが公表している妊婦数推計式⁶⁾を用いて妊婦数の推計値を算出した。

3. データの解析方法

4県全数調査と感染症発生動向調査（以下、NESID）はそれぞれ独立した調査であることからCapture-Recapture法⁷⁾⁸⁾を応用して梅毒症例数、妊婦梅毒症例数を推定し、その推定値からNESIDの梅毒症例捕捉率の見積もりを行った。各々の調査で報告された梅毒症例に対して医療機関名、診断日、年齢、性別、病型が一致している症例を同一症例とした。4県（千葉県、兵庫県、岐阜県、徳島県）合計の梅毒症例数を見積もりと95%信頼区間はnon-biased Chapman formulaを用いて算出した。

4. 倫理面への配慮

本研究で用いたNESIDのデータならびに4県全数調査における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。

C. 研究結果

1. 4県全数調査とNESIDにおける報告症例数の特徴の比較

NESIDでは、2016年から2018年にかけて各年10月1日から10月31日に診断され、4県（千葉県、岐阜県、兵庫県、徳島県）で報告された梅毒症例数は137例（2016年42例、2017年39例、2018年58例）であった。男性が99例（72%）であり、20歳未満18例（13%）、20歳～39歳69例（50%）、40歳～59歳43例（31%）、60歳以上20例（15%）であった。病期は、I期・II期梅毒95例（69%）、III期梅毒8例（6%）、無症状34例（25%）であった。

全数調査における4県合計の調査票の送付数（回収率）は2016年1,228/1,528件（80%）、2017年1,232/1,525件（81%）、2018年1,237/1,513件（82%）であった。梅毒は288例（2016年79例、2017年109例、2018年100例）が報告されていた。男性は173例（60%）であり、20歳未満14例（5%）、20歳～39歳157例（55%）、40歳～59歳95例（33%）、60歳以上21例（7%）であった。病期は、I期・II期梅毒200例（70%）、III期梅毒3例（1%）、無症状84例（29%）であった。

報告医療機関数に占める病院の割合は、4県全数調査では2016年18%、2017年16%、2018年15%、NESIDでは2016年38%、2017年51%、2018年50%であり、4県全数調査ではクリニックから多く報告されていた。

2. Capture-Recapture法を用いて算出された4県の梅毒症例推定数、NESIDにおける梅毒症例捕捉率、国内の梅毒症例推定数

4県の梅毒症例の推定数（95%信頼区間）は2016年171（139-203）例、2017年313（242-384）例、2018年268（220-317）例と見積もられた。

国内の梅毒症例推定数（95%信頼区間）は2016年18,300（14,758-21,786）例、2017年48,550（36,413-58,260）例、2018年33,367（28,028-41,218）例と推定された。

このことから、人口10万人あたりの梅毒罹患患者数（95%信頼区間）は2016年28（22-32）例、2017年38（29-46）例、2018年14（12-17）例と見積もられた。

4県のNESIDにおける梅毒症例捕捉率（95%信頼区間）は2016年25（21-31）%、2017年12（10-16）%、2018年21（17-25）%と推定された。

3. 妊婦健診における梅毒陽性割合、妊婦梅毒症例数、NESIDにおける妊婦梅毒捕捉率

妊婦健診における梅毒陽性割合は4県の合計で2016年0.09%、2017年0.11%、2018年0.05%であった。

国内出産数とUSCDCの推定式を用いて算出された妊婦推定数は2016年737,265名、2017年713,819名、2018年692,844名であり、妊婦全例が妊婦健診で梅毒検査を実施していると仮定すると、国内の妊婦梅毒症例は2016年664例、2017年785例、2018年346例と推定された。全国のNESIDにおける妊婦梅毒捕捉率は2016年5.4%、2017年5.2%、2018年14.7%と算出された。

D. 考察

本研究により、国内の梅毒症例は2016年から2018年には、年2-5万例発生していた可能性が判明した。この数字はNESIDで把握されるより

はるかに多くの症例が発生しており、梅毒が近年の日本国内で主要な感染症であり、強力な対策を講じる必要があることが再確認された。

妊婦梅毒の25.8%が母子感染により先天梅毒を生じると報告されており¹⁰⁾、2016年～2018年の国内先天梅毒症例数は10万出生あたり10例～21例と推定された。WHOは2030年までに先天梅毒10万出生あたり50例以下を目標として掲げており¹¹⁾、日本はこの目標を達成しているが、NESIDの報告よりはるかに多くの梅毒母子感染が起こっている可能性があり、梅毒男女間感染防止対策を強力に推し進める必要があると考えられた。なお、本研究での妊婦梅毒検査陽性割合は0.05%～0.11%と、日本産婦人科医学会の報告(0.02%)より高かったが、後者は分娩母体のみ含まれていたことが原因の一つと考えられた。

NESIDの捕捉率は12%～25%と低かったが3年間安定した数字であった。低い捕捉率の理由としては、梅毒が5類感染症全数報告疾患で診断後7日以内に報告する義務があることを医師が知らない可能性、届け出疾患であることを医師が知っていたとしても多忙、煩雑な報告様式を理由に報告を行わない可能性、匿名で医療機関を受診、梅毒検査・治療をする者が一定数存在すること等が挙げられる⁹⁾。NESIDの捕捉率には著しい変化を認めず、最大で30%程度と考えられた。そのため、毎年国内ではNESID報告数の3-4倍の新規梅毒の発生があると概算することができ、この数字は定期的に確認していく必要があるが、国内では2-3万例の梅毒患者が発生していると考え、対策を推進していく必要がある。また、妊婦梅毒症例の5.2%～14.7%がNESIDで補足されていたと推定された。この数字も比較的安定しており、妊婦梅毒に関しても、男女間での梅毒感染状況が大きく変化がない状況であれば、国内の妊娠女性の数から梅毒母子感染数の見積もりが可能であると考えられた。

4. 制約

本研究の制約として、4県全数調査では地域で性感染症診療を行っていると考えられた医療機関に対して調査票を送付しているため、医療機関の選定に研究協力者の選択バイアスが影響すると考えられた。また、4県全数調査では東京都や大阪府などの大都市が選定されていないため、全国の梅毒発生状況を十分に反映していない可能性があると考えられた。

E. 結論

4県全数調査とNESIDに対してCapture-Recapture法を用いることで、全国の年間梅毒症例数(95%信頼区間)は2016年18,300(15,250-21,786)例、2017年48,550(36,413-58,260)例、2018年35,035(28,028-41,218)例と推定された。2016年から2018年のNESIDにおける梅毒症例の捕捉率は12%～25%と推定された。2016年から2018年の全国の妊婦梅毒は年346例～785例(捕捉率5.2%～14.7%)、先天梅毒は10万出生あたり10例～21例と推定された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし

参考文献

(1) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査における梅毒妊娠症例 2019年第1,第2四半期. (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/9176-syphilis-191023.html>, 閲覧2020年9月22日)

(2) 日本産婦人科医学会. 妊婦中の梅毒感染症に関する実態調査結果の報告. (<http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/baidoku-houkoku.pdf>, 閲覧2020年9月23日)

(3) Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, et al. Overview of Infectious Disease Surveillance System in Japan, 1999-2005. *J Epidemiol* 2007;17: S3-S13.

(4) Conte ID, Lucchini A, Contuzzi E, et al. Sexually transmitted infections in Italy: an overview. *Int J STD AIDS*. 2001 Dec; 12(12):813-8. doi: 10.1258/0956462011924452.

(5) 谷畑健生, 荒川創一, 伊藤晴夫ら. 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-. 性感染症に関する特定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) 平成27年度総括・分担研究報告書. 45-76, 2016.

(6) Estimating the Number of Pregnant Women in a Geographic Area. Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/emergency/pdfs/pregnacyestimatobrochure508.pdf>, 閲覧2021年1月18日)

(7) Rongsheng L, Boheng L, Ping Y, et al. A Study on the Capture-Recapture Method for Estimating the Population Size of Injecting Drug Users in Southwest China. *J Health Science*. 2005;51(4):405-409.

(8) Jalal P, Younes M, Farzad F. Using the capture-recapture method to estimate the human immunodeficiency virus-positive population. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017042.

(9) 砂川富正, 山岸拓也, 有馬雄三ら. 感染症発生動向調査から見たわが国の性感染症の動向、2015年. 性感染症に関する特定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) 平成27年度総括・分担研究報告書. 13-44, 2016.

(10) Jiabi Qin, Tubao Yang, Shuiyuan Xiang, et al. Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e102203. doi:10.1371/journal.pone.0102203.

(11) WHO. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 2016-2021. 2016 June.

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)
分担研究報告書

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
薬剤耐性菌の現状の解析

研究分担者：大西 真 国立感染症研究所
協力研究者：中山周一 国立感染症研究所
協力研究者：李 謙一 国立感染症研究所
協力研究者：有馬雄三 国立感染症研究所
協力研究者：錦 信吾 国立感染症研究所

アジスロマイシン耐性梅毒トレポネーマ *Treponema pallidum*、セフトリアキソン耐性淋菌の国内状況を検討した。また、国内外の *Mycoplasma genitalium* および淋菌の耐性状況について論文検索による情報収集を実施した。国内において感染伝播している梅毒トレポネーマのゲノム解析を実施した。国内において異性間性的接触で感染伝播している梅毒トレポネーマは90%以上がマクロライド耐性であることが遺伝学的に示された。マクロライドによる治療は効果が期待できない。また、国内の検体から *T. pallidum* ゲノム配列情報を取得しデータベース上にある既知の情報と比較した。アジスロマイシン耐性株は中国での伝播している株と遺伝的には同一系統（サブ系統1B（系統SS14Q-B）とされた東アジア系統）であることが示された。

A. 研究目的

本研究では性感染症原因菌の薬剤耐性動向を調査することを目的とした。

薬剤耐性関連では、国内外で問題となっている耐性菌について情報を収集し、現状を把握することを目的とした。アジスロマイシン耐性梅毒トレポネーマの国内動向、セフトリアキソン耐性淋菌の国内外の動向およびマイコプラズマの耐性について調査した。

B. 研究方法

アジスロマイシン耐性梅毒トレポネーマ

梅毒疑い患者からPCRによる診断補助を求められた検体から、正確な診断を実施するために複数の遺伝子領域のDNA断片を増幅し、塩基配列を決定した。そのうち、23S リボゾーム遺伝子の配列から、アジスロマイシン耐性・感受性を推測した [1]。

また、梅毒トレポネーマのゲノム情報と、公的データベースに公表されている既知のゲノム情報との比較解析を実施した。

セフトリアキソン耐性淋菌

2015年大阪で分離されたセフトリアキソン耐性淋菌株FC428の類縁株の分離報告について、AMEDにより補助されている研究班（薬剤耐性淋菌感染症の対策に資する研究：代表 大西真）の情報および文献・学会報告を元に情報をまとめた。

薬剤耐性 *Mycoplasma genitalium*

pubmedにより検索子” *Mycoplasma genitalium* ”を利用して一次スクリーニングし、タイトルおよび要約から耐性状況についての結果報告があるものを選択し、内容を集約した。

C. 研究結果

アジスロマイシン耐性梅毒トレポネーマ

2020年で解析した梅毒PCR陽性検体(n=47)のうち、26検体についてアジスロマイシン耐性

に關与する遺伝子(23 S rRNA遺伝子)の配列決定が可能であった。結果として、感受性と推定される検体が1検体のみで、感受性率は3.8% (1/26)であった。

2018年、2019年の感受性率と比較しても、低下していた(2018年が10.1 (6/59), 2019年が8.6% (5/58))。

ゲノム解析が可能であった検体からの解析からアジスロマイシン耐性株の全ては単一系統であることが示された。これらのアジスロマイシン耐性株は中国の *T. pallidum* と同様にSS14-cladeのsubclade 1Bと分類された。もっとも近縁はsubclade 1A (米国の *T. pallidum* の一部)であった(図1)。

共通祖先解析からは、東アジア(日本・中国)サブクレード(subclade 1B)の共通祖先は2006年頃と推定され、単一系統であることが確認された。subclade 1B推定共通祖先は(MRCA)は2006年に存在したと推定され(95% Highest Posterior Density (HPD): 2003-2009)、その後、中国と日本の株は別々のクラスターを形成した。中国と日本の各国のクラスターのMRC Aは、それぞれ2006年頃(95% HPD: 2003-2009)と2007年頃(95% HPD: 2006-2012)に出現したと考えられる。中国のTPA11株(男性7名、女性2名、データ欠損2例)は、2000年代後半以降に遺伝的多様性が高まったと考えられる。日本で検出されたTPA株は、1株を除いてMSM感染者由来の株と異性感染者由来の株との間で異なるサブクラスターを形成していた。MSM由来のMRCAは2009年(2008年~2015年)に、異性間性的接触由来のMRCAは2013年(2010年~2016年)にそれぞれ存在している可能性が高いと考えられた。日本国内のTPA株のゲノムは、主に2010年代半ば以降に遺伝的多様性を拡大していた。

セフトリアキソン耐性淋菌

2017~2019年3ヶ年の国内の淋菌の薬剤感受性プロファイルを示した(図2)。セフトリアキソン耐性と評価される株が約5%

存在し、そのうちMIC が0.5mg/L以上を示す株が、各年0.3~0.5%の頻度で分離されている。これらは大阪で分離された*Neisseria gonorrhoeae* FC428株と同一のセフトリアキソン耐性に関与するモザイク型penA遺伝子 (penA-60.001) を保持する株であるが、急増は認められなかった。スペクチノマイシン耐性株の分離はなかった。アジスロマイシンのMICが0.5 mg/Lより高いものが約10%, セフィキシム耐性と評価される0.125 mg/Lより高い株が約30%存在した。シプロフロキサシンの耐性株が約75%存在したが、近年漸減傾向となっていた。

薬剤耐性 *Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma genitalium*の薬剤耐性に焦点を当てたスクリーニングを実施し、この3ヶ年に発表された論文リスト資料を作成した。

D. 結論・考察

アジスロマイシン耐性梅毒トレポネーマ

現在日本で拡散伝播する梅毒トレポネーマの90%以上はアジスロマイシン耐性株である。ペニシリンを治療に用いることができない症例では注意を要する。特に妊婦の梅毒治療は、胎児への影響を考えると時間的な制限がある。速やかに、梅毒検査陽性の妊婦の治療法について検討が必要である。

国内で拡散する梅毒トレポネーマ株の性状を詳細に検討するために、ゲノム情報を取得しその比較解析を行った。その結果、アジスロマイシン耐性株は単一の遺伝的系統に属することが明らかとなった。このことは、感染伝播の主要因に関して共通原因があることを示唆する。

世界の梅毒トレポネーマのゲノムの最尤系統解析とベイズ時間解析を行ったところ、先行研究同様、アメリカやヨーロッパ諸国のSS14系統の菌株のほとんどがSS14Q-A系統に分類されていた。

今回、日本で解析したTPA株の大部分(20株中16株)はSS14系統に分類され、中国の株を含む先行研究でサブ系統1B(系統SS14Q-B)とされた東アジア系統を形成していた。本研究によって、日本ではNichols系統とSS14系統の株が同時に流通していることが確認されている。これまでの分子タイピング研究では、男性同性間性的接触と異性間性的接触による症例由来の梅毒トレポネーマの違いを評価することはできなかった。今回のWGS研究ではそれぞれのコミュニティの菌株が別々の系統であることが示された。

地理的な観点からは、東京都と大阪府で採取された異性愛者の菌株の実験結果が混在しており、日本で最も人口の2つの都市の異性間性的接触の間で遺伝的に類似した菌株が流通していることが示された。

2011年から2018年までに採取された菌株を用いて系統解析を行ったところ、東アジア系統のうち、中国の菌株の推定共通祖先(MRCA)が2006年に出現し、次いで日本の菌株のMRCAが2007年に出現した。したがって、東アジア系統は2000年代半ば以降、中国と日本のクラスターに分離したことになる。その後、中国と日本のTPA株のゲノムは、それぞれ2000年代後半と

2010年代半ば以降に遺伝子の多様性を拡大しており、この時期は、それぞれの国で梅毒症例が増加した時期とほぼ一致していた。

中国株のゲノムについては、症例数の増加の開始が1990年代後半であったにもかかわらず、1990年代半ばから2000年代前半にかけて、その遺伝的多様性の増加が見られないという矛盾があった。この事実は、本研究に含まれるサンプル数が限られていたことによる検出バイアスに起因すると考えられる。最も単純な説明は、梅毒流行初期の中国におけるTPAのゲノムが十分に体系的に収集・解析されていなかったことである。

東アジア系統が比較ゲノム学的に明確にされたことは日本と中国の間で梅毒トレポネーマが国境を越えて伝播した例と言えるかもしれない。現在、日本で発生している梅毒の大流行の原因は定かではないが、中国から日本への旅行者の増加が指摘されている。日本政府観光局によると、中国から日本への旅行者数は2014年から急増しており、これは日本の異性間を中心に梅毒患者が増加した時期と一致する。しかし、今回の結果では、日本の異性間性的接触による感染者由来の菌株で形成されたサブクラスターに含まれるTPA菌株のMRCAは、2013年までには現存している可能性が高いことがわかった。また、TPA株15A011MMと日本の異性からの菌株のMRCAは、その系統から2007年には現存していた可能性がある。したがって、限られたサンプル数と広い(6~7年)95%HPDの値に基づいた解釈ではあるが、中国人観光客増加と日本での梅毒発生との関連性を示す仮説を裏付けることはできず、懐疑的である。

セフトリアキソン耐性淋菌

これまでセフトリアキソン耐性株は5種類存在していることが知られている。4種類は散発的な分離であったが、penA-60.001をもつFC428と遺伝学的に近縁の株は国内において、さらに国際的にも拡散した初めてのセフトリアキソン耐性淋菌である。penA-60.001を保持するFC428-likeのセフトリアキソン耐性淋菌は、国内では2015年以降、15株(FC428を含む)、国外で2016年以降、カナダ、オーストラリア、デンマーク、フランス、アイルランド、英国、韓国、中国、米国での分離が報告されている。(図3)中国では分離が継続して報告されており、すでに27株の分離報告がなされている。分離報告は北京、蘇州、杭州、湖南、成都、長沙、上海と地理的にも異なる都市からであり、中国全土での拡散が推察される(表1)。

Yeらの報告(Med Sci Monit. 2019; 25: 5657- 5665.)では中国での人口10万人当たりの淋菌症例数は増加傾向にあることが知られている。セフトリアキソン耐性株の増加との因果関係については不明であるが、今後注意していく必要がある。

また、米国においても2019年ネバダ州で初のpenA-60.001耐性株が分離されたことが本年公表された。penA-60.001の保有を検証した結果、米国内での拡散は否定されている。MMWR 20 20 Dec 11;69(49):1876-1877.

薬剤耐性 *Mycoplasma genitalium*

2020年にMachalek DA らによって*M. genitalium*のマクロライドおよびフルオロキノロン耐性に関するメタアナリシスの結果が報告された(Lancet Infect Dis. 2020, 20: 1302-1314)。それによるとマクロライド耐性は2010年以前の10%から、2016-17年の51.4%に急増していることが示された。また、フルオロキノロン耐性も7.7%とされマクロライド耐性と異なり増加傾向は認められていない。*M. genitalium*は現在、重要な細菌性感染症として認識されており、本感染症の治癒を確実にし、耐性株のさらなる拡大を防ぐために、世界的なサーベイランスと治療効果の最適化が求められる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

論文発表

1. Nishiki S, Arima Y, Kanai M, Shimuta K, Nakayama SI, Ohnishi M. Epidemiology, molecular strain types, and macrolide resistance of *Treponema pallidum* in Japan, 2017-2018. J Infect Chemother. 2020 Jul 2:S1341-321X(20)30185-9.
2. Kanai M, Arima Y, Shimada T, Horii N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K. Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. Sex Health. 2021 Apr 22. doi: 10.1071/SH21004. Online ahead of print.
3. Nishiki S, Lee K, Kanai M, Nakayama SI, Ohnishi M. Phylogenetic and genetic characterization of *Treponema pallidum* strains from syphilis patients in Japan by whole-genome sequence analysis from global perspectives. Sci Rep 2021 11: 3154

学会発表

1. 大西 真。性感染症領域の今日的課題と今後の展望 “何故今、これからどうなる”梅毒。第94回日本感染症学会学術講演会、2020年、8月 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

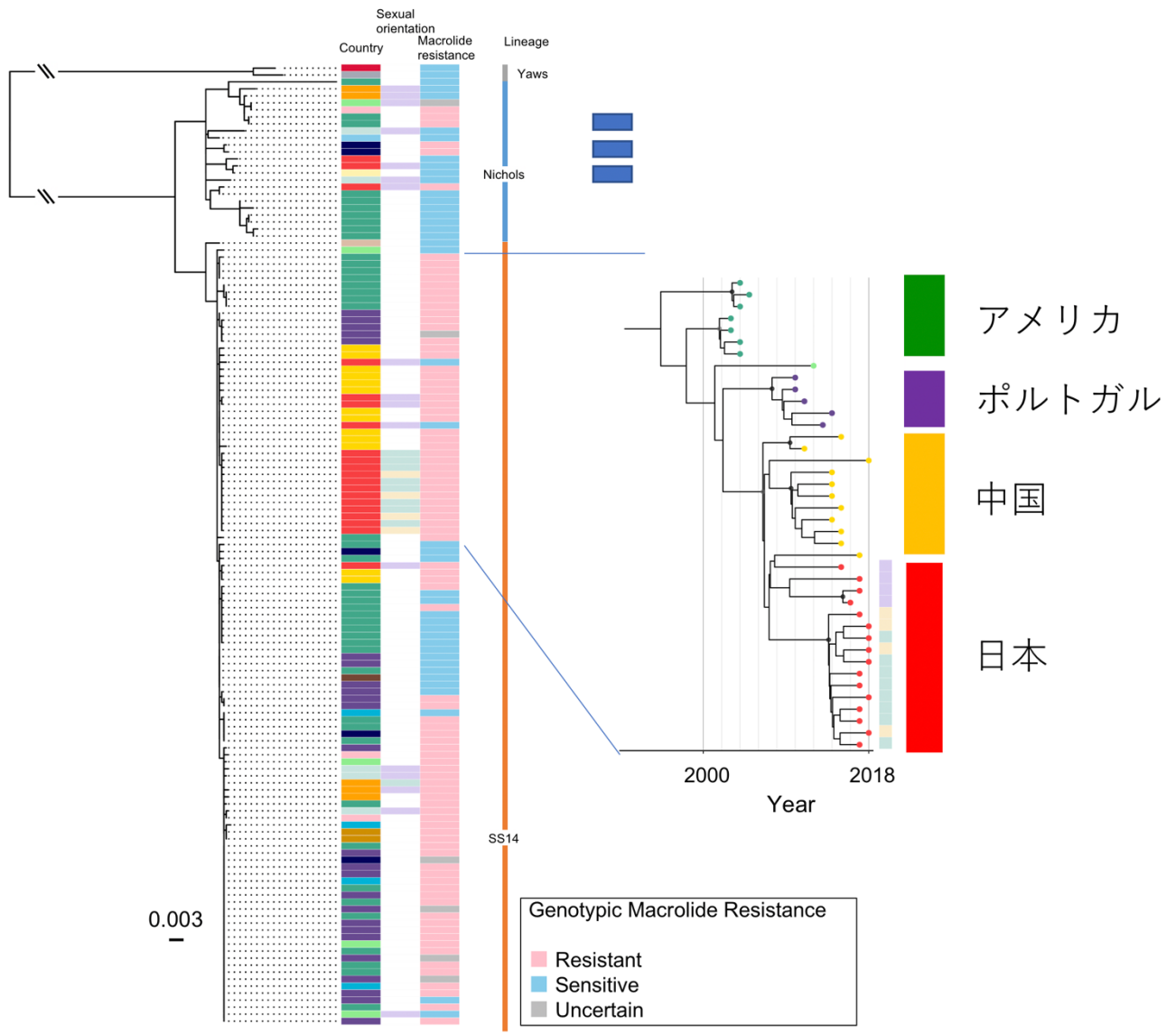


図1 梅毒トレポネーマのゲノム解析
 日本株は赤で示した。また、アジスロマイシン耐性と推定される（23S rRNA遺伝子のマクロライド耐性変異に基づく）株はピンク、感受性は水色で示した。

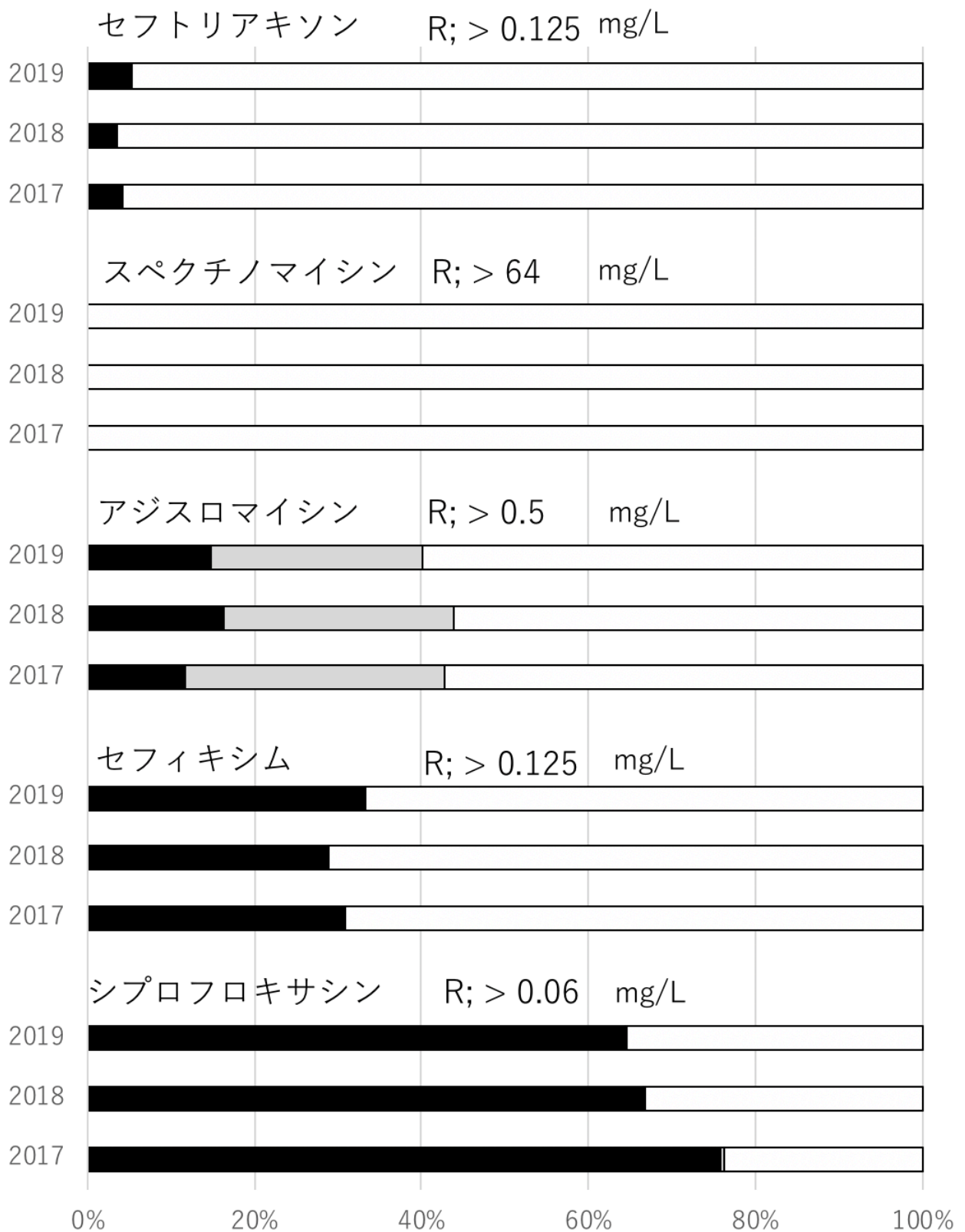


図2 2017-2019年の国内分離淋菌の感受性プロファイル

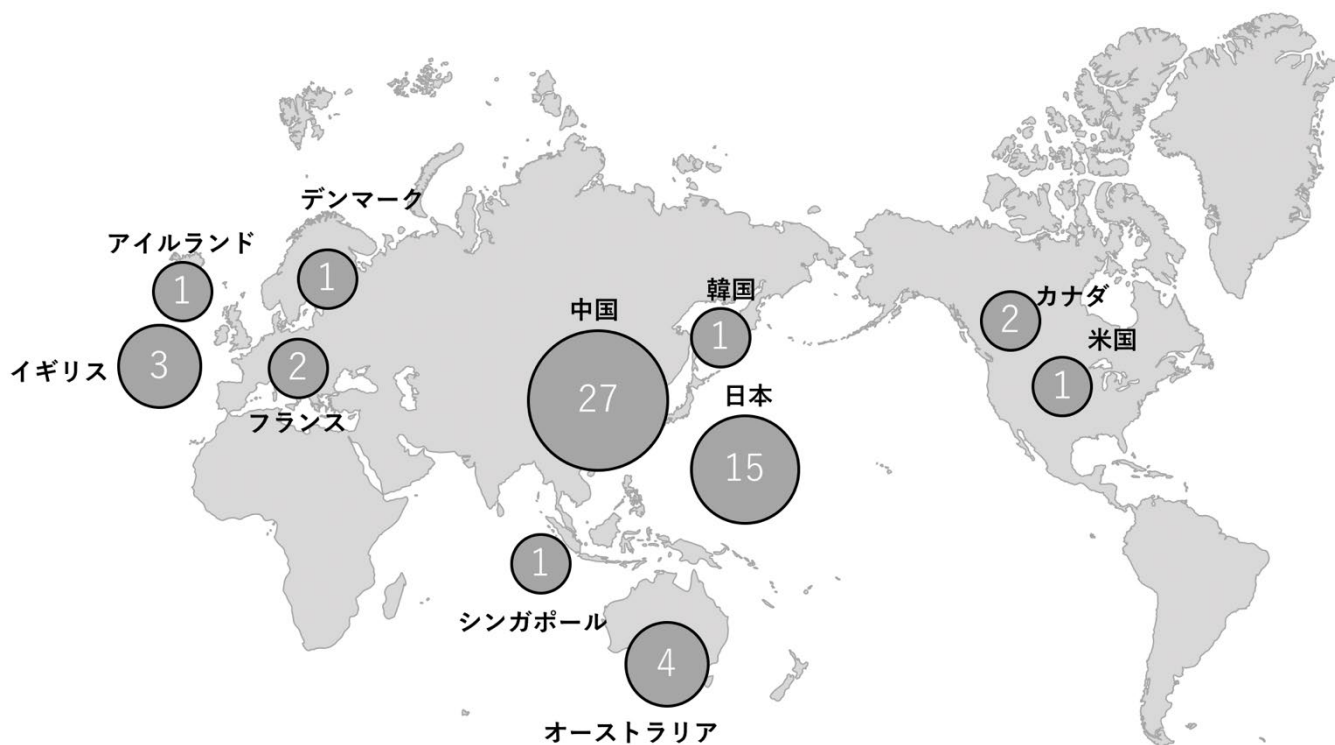


図3 2015年大阪で分離された、*penA*-60.001を持つFC428と類似のセフトリアキソン耐性淋菌の分離数

		2016	2017	2018	2019
Identification of Internationally Disseminated Ceftriaxone-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Strain FC428, China	Chen SC, et al. Emerg Infect Dis. 2019 25:1427-1429.	1			
Detection and analysis of two cases of the internationally spreading ceftriaxone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> FC428 clone in China	Yang F, et al. J Antimicrob Chemother 2019 74:3635-3636.	1	1		
Identification of multidrug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates with combined resistance to both ceftriaxone and azithromycin, China, 2017-2018	Yuan Q et al. Emerg Microbes Infect. 2019 8:1546-1549.		3	2	
NG-STAR genotypes are associated with MDR in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates collected in 2017 in Shanghai	Yang Y, et al. J Antimicrob Chemother 2020 75:566-570.		3		
Sustained transmission of the ceftriaxone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> FC428 clone in China	Chen SC, et al. J Antimicrob Chemother 2020 75:2499-2502.		4	2	
Emergence and genomic characterization of the ceftriaxone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> FC428 clone in Chengdu, China	Wang H, et al. J Antimicrob Chemother 2020 75:2495-2498.			3	
High percentage of the ceftriaxone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> FC428 clone among isolates from a single hospital in Hangzhou, China	Yan J et al. J Antimicrob Chemother 2021 76:936-939.				7
	計	2	11	7	7

表1 中国におけるC428と類似のセフトリアキソン耐性淋菌の分離報告

