

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
総括研究報告書
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

研究代表者 三嶋廣繁 愛知医科大学医学部 教授

A. 研究目的

公衆衛生学的疫学研究、基礎的研究、臨床的研究を行い、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あたっての課題を抽出し、性感染症減少に向けた政策提言につなげることを目的とした。特に、近年増加傾向にある梅毒について感染の現状を基礎的・臨床的に把握し、梅毒患者減少に向けた政策提言につなげることは極めて意義があると考えた。また、薬剤耐性淋菌およびマイコプラズマ属による感染症の疫学を把握することも目的とした。

C. 研究結果

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。

2013年以降女性梅毒罹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ABPCでは母子感染が起りや

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。

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。

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・喉頭検体52例78検体におけるHPV保有状況に関する検討を行なったが、固形検体からはHPVは検出されなかった。令和元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。

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。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。

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CTRX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。

センチネルサーベイランス全数調査を実施した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。

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。

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SS14Ω-B)とされた東アジア系統)であることが示された。

研究の実施経過：研究班1年目から3年目まで4県全数調査センチネルサーベイランスを実施した。梅毒に関しては、センチネルサーベイランスとNESIDとの比較を実施し、NESIDの改善点を明らかにした。梅毒の母子感染の現状を調査し、妊婦梅毒の治療法に関する知見を得た。口腔咽頭の性感染症に関して固形検体内のHPVの感染について検討した。口腔咽頭を診察する耳鼻咽喉科医のSTIについての認識および診療実態を調査した。薬剤耐性淋菌、*Mycoplasma genitalium*を収集し、ゲノム解析を継続している。若者に対する啓発資材の実践評価を実施し、より効果的な教育啓発活動について検討を継続している。

D. 考察

研究班1年目から3年目まで4県全数調査センチネルサーベイランスを実施した。梅毒に関しては、センチネルサーベイランスとNESIDとの比較を実施し、NESIDの改善点を明らかにした。梅毒の母子感染の現状を調査し、妊婦梅毒の治療法に関する知見を得た。口腔咽頭の性感染症に関して固形検体内のHPVの感染について検討した。口腔咽頭を診察する耳鼻咽喉科医のSTIについての認識および診療実態を調査した。薬剤耐性淋菌、*Mycoplasma genitalium*を収集し、ゲノム解析を継続している。若者に対する啓発資材の実践評価を実施し、より効果的な教育啓発活動について検討を継続している。

E. 結論

研究により得られた成果の今後の活用・提供：研究成果から発信した政策提言は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の改訂に有益な情報を提供できると考える。特に、梅毒に関しては、NESIDの問題点が抽出でき改善に有益な情報を提供できたと考えている。さらに、研究班の啓発活動が、梅毒感染者の減少傾向の一助になったと確信している。口腔咽頭の性感染症の啓発、若者に対す

る啓発活動の重要性も明らかにできたと考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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.

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.

Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori 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.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
該当なし