

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
(総合) 研究報告書

性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究

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、社会医学的研究を行い、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高い臨床的意義がある。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、ゲノム解析を実施することも目的とした。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

研究班と日本性感染症学会とが協調して進めてきた「Stop!梅毒プロジェクト」の効果、全国の梅毒発生动向調査による梅毒届け出数の推移から検討した。それによると2018年7002例をピークとし、2019年6590例、2020年5805例と減少しており、2018年4月に発出した本プロジェクトが効果をもたらしている可能性がある。また、2018年6月に「梅毒診療ガイド」を発刊し、医療者に正しい診断・治療を啓発(さらにそのダイジェスト版を日本医師会雑誌8月号に添付して、医師会会員に配布)したことが、正しい診断に基づいて治療をもたらす蔓延の抑制に結びついていることを想起させる。梅毒診療における抗菌薬の治療効果判定特に治療判定について、サロゲートマーカーである梅毒抗体のうち、RPRの低減の程度について、梅毒診療ガイドの記載を検証した。もうひとつの課題である中高生への性感染症予防教育に関しては、試行錯誤の中で、2012年に日本性感染症学会と日本思春期学会とが共作した啓発スライド、2016年に日本性感染症学会ホームページにアップロードした予防啓発スライド(中高生向け)が広く知られている。本研究班では、それらをもとに、中学3年生をターゲットとした標準啓発スライドを作成した。2013年以降女性梅毒罹患者数が急増し、その結果、妊娠中に梅毒に感染し母子感染(胎内感染)が発生してきている。本研究では梅毒合併妊婦が集まる医療機関に対して全国調査を実施し、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%)、2020年度の第2回追加調査により、回答率66%で、172例の梅毒合併妊婦のCRFを収集した。研究組入れ対象基準を満たす83例の解析では、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、20例の先天梅毒児(母子感染率24.1%)が発生した。

2011年～2018年で172例の梅毒合併妊婦、20例の先天梅毒児が発生したことは、梅毒流行期が周産期に大きく影響することを示している。詳細な解析の結果、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では母子感染が起こりやすい傾向があった。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。

日本性感染症学会に研究班で作成した啓発スライドやQA集を公開したことにより、学校等で性教育教材及び指導者向け講演会の資料として活用された。また、スマートフォンで閲覧可能として、インターネット検索から、若年者やその親や教師など関係者が、個人で啓発スライドから性感染症予防を学習することにつながった。さらに若者に効果的な性感染症予防方法を検討するために、予防啓発スライドを用いた性感染症予防講演の実践を大学生対象に行い、若者に有効な教育内容及び方法について調査を行った結果、若者の性に関する知識や予防意識の現状とともに、予防啓発ツールの活用について様々な意見が得られた。効果的な予防啓発のためには継続した教育の機会の必要性が示唆され、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、情報発信や予防対策に関して、提言をまとめた。

咽頭・喉頭内におけるHPV感染状況を知るために、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86例で、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135固形検体(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)調査したが、HPV感染は確認されなかった。

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を行った。研究班1年目に義務教育における性教育の現状に関する情報収集、新学習指導要領の勉強会を行い、2年目に学習指導要領に沿った性教育教材を作成し、3年目その教材を用いた性教育を実施して、生徒の理解度などをアンケートにて調査した。

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。平成30年度から令和元年度の2年間は、当科における口腔咽頭の性感染症検査希望者と性感染症疑い患者の計18人について、受診の目的および主訴、現病歴、前医の有無、臨床経過、当科初診時の咽頭所見、検査項目とその結果について後ろ向きに検討した。18例のうち性感染症と診断されたのは、梅毒第2期が2例、咽頭淋菌感染が1例で、うち男性1例は定期的に性風俗の利用があり、女性2例は性風俗従業女性であった。令和2年度は、日本耳鼻咽喉科学会の総会参加者と、会員への郵送で性感染症に関するアンケート調査を実施した。447名の会員から回答が得られ、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。性感染症領域でも薬剤耐性菌が問題になっている。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。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2018年586株、2019年は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、*Mycoplasma genitalium* 臨床分離株を入手し、さらに治療失敗症例の遺伝子変異について検討した。

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、定点の機能を果たしていなかった。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。

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、国内外のマイコプラズマの耐性

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、日本の検体から *T. pallidum* ゲノム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であることが示された。梅毒の増加要因について、東京の医療機関を受診した女性に焦点を当ててリスク要因を解析した。2015年に大阪で分離されたセフトリアキソン耐性淋菌が国内外で伝播していることが認められている。国内事例を含む、世界の状況とまとめた。国内での拡散は限定的であるが中国からは継続して分離報告がなされている。マクロライド耐性 *Mycoplasma genitalium* の世界的な分布を集計した。性器クラミジア感染症の発生動向調査で得られたデータの解析を行った。5歳毎の年齢階級別定点当たり報告数は、男性では2018年は20代後半が多かった。また、2009年以降、各年齢階級で概ね横ばいであったが、2016年から20前半の、2018年から20代後半の若年者で増加してきていた。女性の年齢階級別定点当たり報告数は、20代前半が最も多い状況が続いていた。2009年以降、各年齢階級で概ね横ばいであったが、2016年から20代で、2017年から30代前半で増加してきていた。一方、10代後半では2014年から減少していた。

D. 考察

3年間の本研究班の活動の中で、梅毒増加への歯止めには疫学上一定の効果が現れているように見受けられる。この傾向を維持できるか、新たな3年間の本研究班での検討で実証していくことが肝要である。中高生への出前授業に関して、教材スライドの改良が今後も持続的になされていく必要がある。

経口ペニシリン剤による梅毒の母子感染予防効果は、早期梅毒合併妊婦に対しては有効であると考えられた。一方、後期梅毒合併妊婦に対しては、経口ペニシリン剤では完全に母子感染を予防することはできない。その中で、アモキシシリン (AMPC)の方がアンピシリン (ABPC)よりも母子感染予防効果が高い傾向があった。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。

日本性感染症学会に研究班で作成した啓発スライドを公開したことにより、学校等は性教育資料及び指導者向け講演会の資料として活用していた。また、スマートフォンで啓発資料を公開閲覧可能として、インターネット検索から、若年者やその親や教師など関係者が、個人で啓発スライドから性感染症予防を学習することにつながった。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。

中咽頭がん1例を含む咽頭扁桃手術症例における摘出検体86検体を用いたHPV疫学調査を実施したがHPV検出例は認めなかった。アンケート調査では口腔性交の実施率がアンケート回答者の8割以上で認められ特に女性に多い傾向があることが示された。本研究のLimitationとして症例数が少ないこと、2施設に限って行われた研究であること、本調査対象に若年性再発性呼吸器乳頭種症(juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis; JORRP)が含まれていないことがあげられた。義務教育における性感染症予防教育のための教材として、小学生用13本、中学生用7本のP.Pと指導案の作成を行った。中学生用は生徒の理解度もよく、活用できる教材である。小学生用は実際の生徒に使用して評価する必要がある。自ら口腔咽頭の性感染症を心配して耳鼻咽喉科を受診する人が少なくないこと、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では自施設での性感染症検査の実施率が低くはないこと、があらかになった。一方で、受診者側からの性感染症検査の要求に応じられる耳鼻咽喉科医が100%ではない実態も示された。全ての耳鼻咽喉科医が積極的に性感染症診療に携わるようにするべく、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、啓発活動および情報の発信を今後も継続していくことが必要と考える。2018~2019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。

4県で実施した全数調査センチネルサーベイランスから以下の状況が明らかになった。

(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。

(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、*Micobacterium genitalium* 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. genitalium* である可能性が極めて高い。*M. genitalium* の治療は抗菌薬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。妊婦健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健診で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いなかった。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。

一方、性感染症定点医療機関数が観察した3年で非常に大きな差があり、正しく定点患者数を算出していなかったと考えられる。2018年はあまりに少なかったため、2019年に性感染症定点医療機関数を恣意的に増加させ、2020年には2019年ほどの低点数は必要ないと判断され減少させたと同わせる。これでは正しい定点から得る性感染症患者数は果たして信じていることができるのであろうか。本研究は全数調査であり、このような恣意的な操作が入ることではない。今後性感染症定点について、いかに正しい患者数を得るための議論が必要である。

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动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性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。

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。

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存在する。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SS14 Ω -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SS14 Ω -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(MRC A)が2006年に出現し、次いで日本の菌株のMRC A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(https://www.jnto.go.jp/jpn/statistics/visitor_trends/index.html)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2)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。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。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 Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Dec 11;69(49):1876-1877.米国、英国、欧州は2010年以降、セフトリアキソン250 mgあるいは500 mgにアジスロマイシンを併用する推奨してきた。しかしながら、アジスロマイシン耐性株が世界的に増加していること、比較的低用量(日本は1 gを投与)のセフトリアキソンとアジスロマイシンの併用療法の治療失敗率が存在することが知られてきたこと、セフトリ

アキソン耐性とアジスロマイシン高度耐性株が出現したことから、米国、英国、欧州は推奨療法を2019年以降変更した。それぞれ、セフトリアキソンを1g (英国、欧州) か500 mg (米国) の投与を推奨し、さらに英国、米国はアジスロマイシンの併用の推奨を取りやめた。欧州は、併用の推奨を継続した。Fifer, H, Saunders J, Soni S et al. (2020) 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS*. 31, 4-15.

Unemo M, Ross JDC, Serwin AB, et al. (2020) 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* doi: 10.1177/0956462420949126

St Cyr S, Barbee L, Workowski KA et al. (2020) Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:1911-1916.

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。

性器クラミジア感染症の発生動向調査：感染症発生動向調査における性器クラミジア感染症の人口当たりの報告数が20歳代から30歳代の男性や20歳代の女性で増加してきており、これらの年齢層の男女で罹患率が増加してきている可能性がある。クラミジア感染症の有病率や報告率は、先進国の中でも増加している国と減少している国があるが、その見積りはサンプリングのバイアスを大きく受けるため、国々のデータを一概に比較することは困難である。ただ、国内では、NAAT導入以降検査法やスクリーニング法（国内では妊婦健診で実施）について、大きな変化を認めておらず、トレンドに関してはそのとおり解釈できると考えられた。クラミジアの人口当たり報告数が増加してきているこれらの年齢層や若い世代で、コンドーム使用や不特定多数を相手にした性交渉を避けることについての啓発が重要であると考えられた。クラミジア感染症のコントロールには骨盤内炎症疾患の予防が大きな目的の一つとして挙げられる。骨盤内炎症疾患は国の患者調査で3年おきの情報が公開されているが、2011年以降減少傾向にある (ICD-10 : N71, N73-77)。クラミジア感染症の増加傾向と骨盤内炎症疾患の減少傾向とのギャップの原因は不明であり、更なる検討を要すると考えられた。本研究の制限として、感染症発生動向調査は原則として定点医療機関を受診した有症状患者が対象であるため、無症候の患者が必ずしも補足されていないということが挙げられる。また、クラミジア感染症は無症候が多いため、スクリーニングを含めた国内の検査数が動向把握の解釈に重要だが、国内の検査数と検査陽性率の推移が不明である。また、咽頭感染など、陰部外のクラミ

ジア感染症については報告されていない可能性がある。

女性の梅毒感染リスク因子：昨今の女性における異性間性的接触による梅毒感染に関し、過去6ヶ月以内の性風俗産業従事歴がリスクの1つとして示唆された。また本研究では、性風俗産業従事歴の有無により異なるリスク因子が確認された。今後の梅毒流行への対策には、それらの差異をふまえた上で、特に若年者を対象に、対象者毎に適した包括的なアプローチを検討していくことが重要と考える。また2019年以降、発生動向調査において性風俗産業従事、あるいは利用について情報を収集することとなった。これらのデータを効果的に還元することが重要である。また、山岸らの報告にある通り、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。妊婦梅毒は捕捉率5.2%~14.7%と推定されている。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性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押し進める必要があると考えられた。

E. 結論

3年間の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。しかし、特に若者に対する啓発方法についてSNSの利用などを考慮する必要もあることも明らかにできた。

F. 研究発表

1. 論文発表

古林敬一、荒川創一：梅毒で免疫は形成されるか？日本医事新報 No. 4920 (8月2週号) : 66, 2018

荒川創一：性感染症の動向と対策 急増している梅毒を中心に。医学のあゆみ 267(3) : 185-192, 2018

荒川創一：巻頭言 梅毒の増加を抑制するために。性の健康 17(3) : 巻頭 2018

荒川創一：性感染症の発生動向。臨床泌尿器科 72(12) : 954-961, 2018

荒川創一：日本における性感染症の現状。感染症通巻 284号 2018. 11 : 197-208, 2018

荒川創一：特集 性感染症—実態と問題点を探る—性感染症の疾患別に見た現状と問題点 梅毒梅毒診療ガイドを日常臨床に活かす。日本臨床 77(2) : 56-262, 2018

荒川創一：1月1日から梅毒の発生届が変更 報告数の増加を受けてより詳細に。日本医事新報 No. 4944(1月4週号) : 2019

荒川創一：性感染症の現状—急増している梅毒の診断・治療を中心に—。愛知医報 第2087号(2月1日) : 2019

- 荒川創一、有馬雄三、大西真：梅毒：その増加の現状と正しい診断・治療について 日本化学療法学会雑誌 Vol. 67 No. 4 July 2019 : 466-482, 2019
- 荒川創一：感染と抗菌薬 外来における性感染症の現況 ―診療時に心得ておくべき市中動向― ヴァン メディカル Vol. 22 No. 3 sept. 2019 : 180-188, 2019
- 荒川創一：梅毒診療ガイド 日本内科学会雑誌 108 巻 12 号 December 10 2019 : 2518-2523, 2019
- 荒川創一：見て学べる 性感染症検査 1. 性感染症の現況を学ぶ Medical Technology 48(3) : 別刷 240-250, 2020
- 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
- 川名 敬、HPV ワクチン 小児内科 50(8) 1283-1287 2018, 8
- 新井洋一、荒川創一、川名 敬、大曲貴夫、性感染症―今、何が問題か― 日本医師会雑誌 146(12) 2018, 3
- 川名 敬、HPV 感染症についての問題点 日本医師会雑誌 146(12) 2018, 3
- 川名 敬、HPV ワクチン問題はこのままでよいのか Phama Medica 36(5) 37-41 2018, 2
- 川名 敬、【産婦人科感染症の最前線】拡がり続ける感染にどう対策するか HPV、梅毒 産婦人科感染症の最前線 日本産科婦人科学会雑誌, 71(5), 652-659, 2019
- 川名 敬、【性感染症-実態と問題点を探る-】性感染症の疾患別に見た現状と問題点 尖圭コンジローマの診断と治療、そしてヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの有害事象の総括と今後、日本臨床. 77(2), 294-300, 2019
- 川名 敬、【実践的感染症診療】内科医が知っておくべき予防接種 子宮頸癌ワクチン、Medical Practice 36(臨時増刊)、369-373. 2019
- 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 Infect Dis, 26(6) : 1192-1200, 2020
- 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
- 白井千香、若者の性感染症の現状と課題、健康教育 Vol. 69 No16, 20-3, 2018
- 白井千香、性感染症の拡大を防ぐには一公衆衛生の視点から―日本臨床 Vol177.No2, 332-7, 2018
- 白井千香、性感染症予防啓発の現状と課題、日本医師会雑誌 Vol. 146 No12, 2515-8, 2018
- 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投稿中 2021年3月
- 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, 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, 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
- 谷野絵美、余田敬子：扁桃に生じる性感染症 (STI) の診断と治療 耳鼻・頭頸外科 90: 1100-1109, 2018.
- 余田敬子：その粘膜病変、STI は否定できるか―確定診断と拡散防止― MB ENT 223: 115-126, 2018.
- 余田敬子：耳鼻咽喉科領域における性感染症 日食会報 69(2) : 58-65, 2018.
- 余田敬子：「性感染症―今、何が問題か」口腔・咽頭に関連する性感染症の問題点 日本医師会雑誌 89: 437-444, 2018.
- 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.
- 余田敬子：フローチャートと検査一覧でひと目でわかる耳鼻咽喉科診療 3. 口腔・咽頭編 急性の口腔・咽頭の痛み 耳鼻・頭頸外科 92 suppl: 154-164, 2020.
- 谷野絵美、余田敬子：咽頭症状から診断に至った性感染症 3 症例 日耳鼻感染症エアロゾル会誌 8: 151-155, 2020.
- Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K. Sociodemographic characteristics and clinical description of congenital syphilis patients and their mothers in Japan: a qualitative study, 2016. Sex Health. 2018 Nov;15(5):460-467.

- Yahara K, Nakayama SI, Shimuta K, Lee KI, Morita M, Kawahata T, Kuroki T, Watanabe Y, Ohya H, Yasuda M, Deguchi T, Didelot X, Ohnishi M. Genomic surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* to investigate the distribution and evolution of antimicrobial-resistance determinants and lineages. *Microb Genom*. 2018 Aug; 4(8). doi: 10.1099/mgen.0.000205.
- Takahashi T, Arima Y, Yamagishi T, Nishiki S, Kanai M, Ishikane M, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K. Rapid Increase in Reports of Syphilis Associated With Men Who Have Sex With Women and Women Who Have Sex With Men, Japan, 2012 to 2016. *Sex Transm Dis*. 2018 45(3):139-143.
- Lahra M, Martin I, Demczuk W, Jennison A, Lee KI, Nakayama SI, Lefebvre B, Longtin J, Ward A, Mulvey MR, Wi T, Ohnishi M, Whiley D. Rapid recognition of the international dissemination of a ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis*. 2018 Apr;24(4).
- Sánchez-Busó L, Golparian D, Corander J, Grad YH, Ohnishi M, Fleming R, Parkhill J, Bentley SD, Unemo M, Harris SR. The impact of antimicrobials on gonococcal evolution. *Nat Microbiol*. 2019 Nov;4(11):1941-1950.
- Shimuta K, Nakayama SI, Takahashi H, Ohnishi M. A Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay Targeting *Neisseria gonorrhoeae* penA-60.001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Dec 20;64(1). pii: e01663-19.
- Shimuta K, Igawa G, Yasuda M, Deguchi T, Nakayama SI, Ohnishi M. A real-time PCR assay for detecting a penA mutation associated with ceftriaxone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Dec;19:46-49.
- Lee K, Nakayama SI, Osawa K, Yoshida H, Arakawa S, Furubayashi KI, Kameoka H, Shimuta K, Kawahata T, Unemo M, Ohnishi M. Clonal expansion and spread of the ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain FC428, identified in Japan in 2015, and closely related isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jul 1;74(7):1812-1819.
- Kanai M, Arima Y, Nishiki S, Shimuta K, Itoda I, Matsui T, Oishi K, Ohnishi M, Nakayama SI. Molecular Typing and Macrolide Resistance Analyses of *Treponema pallidum* in Heterosexuals and Men Who Have Sex with Men in Japan, 2017. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 2;57(1). pii: e01167-18.
- Ishikane M, Arima Y, Itoda I, Yamagishi T, Takahashi T, Matsui T, Sunagawa T, Ohnishi M, Oishi K. Case-control study of risk factors for incident syphilis infection among men who have sex with men in Tokyo, Japan. *Western Pac Surveill Response J*. 2019 Dec 9;10(4):1-8.
- 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 26(10):1042-1047
- 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
- G. 知的所有権の取得状況
該当なし

