

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

変遷する梅毒の血清学的検査方法 4, 梅毒診断における核酸検査 5, HIV 関連梅毒の特徴 6, 梅毒による口腔咽頭病変 7, 近年の梅毒の国外動向 8, 2014年 9~11月に発生したノロウイルスによる胃腸炎集団事例: 大阪市10, 保育所における疥癬集団発生事例2014年: 東京都11, 2014年のヘルパンギーナ患者からのウイルス検出状況: 仙台市13, 成田空港検疫所に対応した動物咬傷に関わる相談の検討2013年15, 中央アメリカで曝露し米国の収容施設で発症した狂犬病による死亡2013年: 米国16

月報

Vol.36 No. 2 (No.420)

2015年 2 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

<特集> 梅毒 2008~2014年

梅毒は細菌感染症であり、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*, 以下 *T. pallidum*) が病原体である。*T. pallidum* は直径0.1~0.2 μ m, 長さ6~20 μ m のらせん状である。活発な運動性を有し、染色法や暗視野顕微鏡で肉眼的に観察できる。試験管内培養ができないため、病原性の機構はほとんど解明されていない。

日本では1948年に性病予防法により、全数報告を求める梅毒患者届出が開始された。1999年4月からは、梅毒は感染症法により全数把握対象疾患の5類感染症に定められており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出ることが義務づけられている(届出基準は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-11.html>を参照)。

感染経路と症状: 早期感染者の患部からの滲出液などに含まれる *T. pallidum* が、主に性的接触により、粘膜や皮膚の小さな傷から侵入して感染する。また、感染した妊婦の胎盤を通じて胎児に感染した場合は、流産、死産、先天梅毒を生じる原因となる。なお、母乳による母子感染は通常成立しないと考えられている。

T. pallidum が感染すると、3~6週間程度の潜伏期の後に、感染箇所初期硬結や硬性下疳がみられ (I期顕症梅毒)、その後数週間~数か月を経過すると *T. pallidum* が血行性に全身へ移行し、皮膚や粘膜に発疹がみられるようになる (II期顕症梅毒)。これらI期顕症梅毒、II期顕症梅毒を早期顕症梅毒と総称する。

感染後数年~数十年経過すると、ゴム腫、心血管症状、神経症状などが出現する場合があります、これを晩期顕症梅毒という。早期と晩期顕症梅毒の間に症状が消える無症候期があり、これが、診断・治療の遅れにつながることがある。

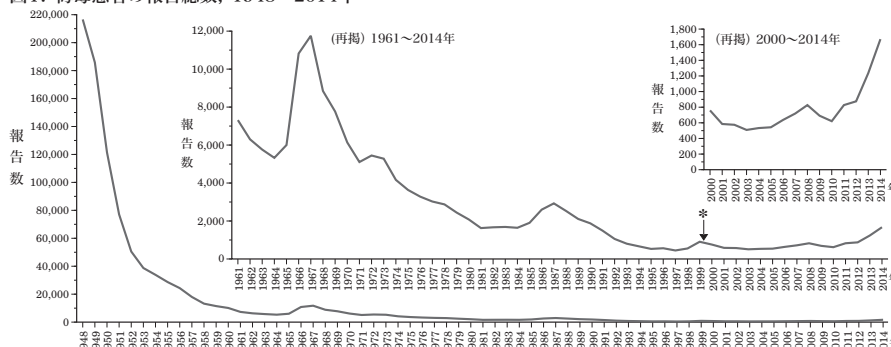
先天梅毒では、生後まもなく皮膚病変、肝脾腫、骨軟骨炎などが認められるものを早期先天梅毒と称する。乳幼児期は症状を呈さず、学童期以降 Hutchinson 3徴候(実質性角膜炎、内耳性難聴、Hutchinson 歯)を呈するものを晩期先天梅毒という。

検査と治療: 梅毒の起病菌である *T. pallidum* は培養ができない。患部の *T. pallidum* を顕微鏡で直接観察するか、患者血清中に菌体抗原およびカルジオリピンに対する抗体を検出することで診断する(本号4ページ)。抗体陽転前の早期には、PCRにより皮膚病変から *T. pallidum* 遺伝子を検出する方法が抗体検査の補助手段として検討されている(本号5ページ)。

治療にはペニシリン系抗菌薬が有効であり、耐性菌は報告されていない。

患者発生動向: 日本では、梅毒は1999年4月に性病予防法による届出から感染症法による届出に変わったことに留意する必要があるが、1948年以降、患者報告数は大きく減少した(図1)。1967年、1972年、1987年、1999年、2008年に小流行がみられるが、その原因は特定されていない。2008年以降の報告数に着目すると、2010年以降増加傾向に転じている。2008~2014年の患者報

図1. 梅毒患者の報告総数, 1948~2014年



*1948~1999年3月は性病予防法に基づく伝染病統計, 1999年4月~は感染症法に基づく感染症発生動向調査 (2015年1月15日現在報告数)

(特集つづき)

表1. 梅毒患者の報告数と病期別内訳, 2008~2014年

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
総報告数	831	691	621	828	875	1,228	1,671
早期顕症 (I期, II期)	456	393	341	433	475	692	950
晚期顕症	66	44	41	54	48	66	80
無症候	300	249	238	335	348	466	631
先天梅毒	9	5	1	6	4	4	10

(感染症発生動向調査: 2015年1月15日現在)

図2. 梅毒患者の病期別性別年齢群別報告数, 2008~2014年

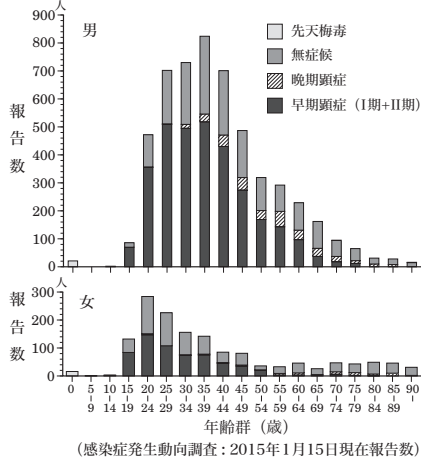
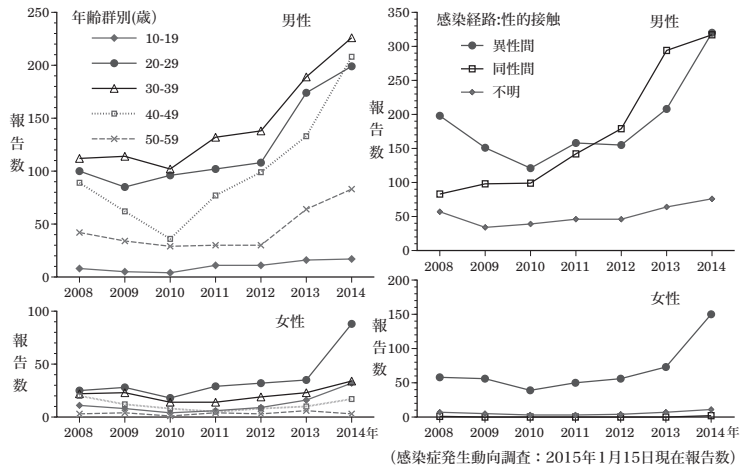


図3. 早期顕症梅毒 (I期, II期) 患者の年齢群別・感染経路別報告数, 2008~2014年



報告数は計6,745例 (男性は5,262例, 女性は1,483例) で (2015年1月15日集計暫定値), うち早期顕症梅毒が3,740例 (I期1,290例, II期2,450例。年平均人口10万対罹患率0.42), 晚期顕症梅毒が399例, 無症候が2,567例, 先天梅毒が39例であった (表1)。この間の年平均人口10万対罹患率は0.75である (次ページ表2)。都道府県別では, 東京, 大阪, 愛知, 神奈川, 福岡で全国の報告数の62%を占めた (次ページ表2)。

梅毒の病期別年齢分布を図2に示す。 *T. pallidum* 感染早期の患者動向を反映する早期顕症梅毒患者の年齢は20~44歳にかけて広いピークを持つ。早期顕症梅毒では, 男性は2012~2014年にかけて20~40代が増加し, 女性は2013~2014年にかけて報告が倍増し, 特に10~20代での増加が目立った (図3・左)。ちなみに, 18歳未満の早期顕症梅毒の報告数は, 2008~2014年まで計57例 (各年14, 4, 5, 4, 6, 10, 14例。男性21例, 女性36例) であった。感染経路として, 男性では同性間性的接触による感染が2008年以降増加を続けている (図3・右)。女性では異性間性的接触による感染が大部分であるが, 男性においても2012年以降異性間性的接触による感染が増加している。

先天梅毒は2014年に増加がみられた (表1)。2008~2014年までの出生10万当たり報告数は, 各年0.8, 0.5, 0.1, 0.6, 0.4, 0.4, 1.0 (出生数は人口動態統計による確定数, 2014年のみ推定値) であった。性感染症罹患による受診時, 献血, 妊婦健診, 手術前の検査などの機会に梅毒抗体検査を受けて発見された無症候患者も2013~2014年に増加している (表1)。

予防対策: 不特定多数の人との性的接触がリスク因子であり, その際のコンドームの非使用はそのリスク

を高める。梅毒の陰部潰瘍はHIVなど他の性感染症の感染リスクを高めるとともに, HIV感染症に梅毒が合併すると相互に影響を及ぼし, HIV感染症および梅毒の進行が早まり重症化する (本号6ページ)。過去には感染性のある患者の血液に由来する輸血による感染が問題となったが, 現在はスクリーニング技術の進歩により輸血による新規の患者発生は認められていない。一方, 針刺し事故や実験室感染等に対する注意が必要である。胎盤が形成される妊娠16週以降の胎児に *T. pallidum* 感染が起ると先天梅毒の発症リスクが増加する。その予防には, 妊娠早期の梅毒抗体検査と感染が認められた場合には早期の治療を行うこと, および妊娠中の梅毒感染の防止を図ることが重要である (IASR 34: 113-114, 2013)。

近年, 無症候性および早期顕症梅毒患者の増加がみられ, 国外でも患者数の増加が報告されていること (本号8ページ) から, ①オーラルセックスやアナルセックスでも感染すること (本号7ページ), ②終生免疫は得られず再感染すること, ③早期顕症期に診断されず, 長期の無症候期に治療を行わないと病態が進行して晚期顕症となる等の情報提供は, 若年層を中心とした梅毒に関する啓発上重要である。また, 診断した医師は届出を行うとともに, 患者ばかりでなく, 必要に応じてその性行為パートナーに対する教育, 検査等を行うことも必要である。

なお, 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づきホームページ等 (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/seikansenshou/) を通じて, 啓発活動が行われている。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

表2. 都道府県別梅毒患者報告数, 2008~2014年

Table 2. Syphilis cases, by prefecture, 2008-2014

都道府県	Prefecture	早期顕症(I期・II期)		晩期顕症	無症候	先天性		総数	
		Primary and secondary		Late symptomatic	Asymptomatic	Congenital		Total	
		報告数	人口10万対*	報告数	報告数	報告数	出生10万対**	報告数	人口10万対*
		Cases	Rate*	Cases	Cases	Cases	Rate**	Cases	Rate*
北海道	Hokkaido	79	0.20	11	67	2	0.7	159	0.41
青森県	Aomori	10	0.10	2	12	-	0.0	24	0.25
岩手県	Iwate	2	0.02	2	7	-	0.0	11	0.12
宮城県	Miyagi	71	0.43	5	61	3	2.2	140	0.85
秋田県	Akita	8	0.11	5	15	-	0.0	28	0.37
山形県	Yamagata	6	0.07	4	15	-	0.0	25	0.31
福島県	Fukushima	25	0.18	3	13	-	0.0	41	0.29
茨城県	Ibaraki	65	0.31	10	61	1	0.6	137	0.66
栃木県	Tochigi	28	0.20	12	53	1	0.9	94	0.67
群馬県	Gunma	27	0.19	4	30	1	0.9	62	0.44
埼玉県	Saitama	114	0.23	12	82	-	0.0	208	0.41
千葉県	Chiba	132	0.30	30	111	6	1.7	279	0.64
東京都	Tokyo	1,212	1.32	73	749	7	0.9	2,041	2.22
神奈川県	Kanagawa	221	0.35	19	132	2	0.4	374	0.59
新潟県	Niigata	21	0.13	2	18	1	0.8	42	0.25
富山県	Toyama	23	0.30	4	22	-	0.0	49	0.64
石川県	Ishikawa	17	0.21	5	12	-	0.0	34	0.42
福井県	Fukui	18	0.32	-	9	-	0.0	27	0.48
山梨県	Yamanashi	7	0.12	1	4	-	0.0	12	0.20
長野県	Nagano	20	0.13	1	26	-	0.0	47	0.31
岐阜県	Gifu	33	0.23	5	28	1	0.8	67	0.46
静岡県	Shizuoka	94	0.36	3	72	2	0.9	171	0.65
愛知県	Aichi	207	0.40	26	184	1	0.2	418	0.81
三重県	Mie	42	0.32	6	25	-	0.0	73	0.56
滋賀県	Shiga	21	0.21	3	10	-	0.0	34	0.34
京都府	Kyoto	38	0.21	9	18	-	0.0	65	0.35
大阪府	Osaka	473	0.76	33	264	2	0.4	772	1.24
兵庫県	Hyogo	81	0.21	20	66	1	0.3	168	0.43
奈良県	Nara	23	0.23	1	15	-	0.0	39	0.40
和歌山県	Wakayama	18	0.26	4	17	-	0.0	39	0.56
鳥取県	Tottori	6	0.15	-	7	-	0.0	13	0.32
島根県	Shimane	3	0.06	2	8	-	0.0	13	0.26
岡山県	Okayama	27	0.20	11	27	-	0.0	65	0.48
広島県	Hiroshima	37	0.18	6	21	1	0.6	65	0.32
山口県	Yamaguchi	17	0.17	4	10	-	0.0	31	0.31
徳島県	Tokushima	6	0.11	2	5	-	0.0	13	0.24
香川県	Kagawa	30	0.43	6	20	-	0.0	56	0.80
愛媛県	Ehime	20	0.20	3	3	-	0.0	26	0.26
高知県	Kochi	16	0.30	6	14	1	2.6	37	0.69
福岡県	Fukuoka	224	0.63	16	87	2	0.6	329	0.93
佐賀県	Saga	10	0.17	1	7	-	0.0	18	0.30
長崎県	Nagasaki	28	0.28	1	12	-	0.0	41	0.41
熊本県	Kumamoto	54	0.42	4	52	2	1.8	112	0.88
大分県	Oita	18	0.21	1	17	2	2.8	38	0.45
宮崎県	Miyazaki	37	0.47	2	18	-	0.0	57	0.72
鹿児島県	Kagoshima	29	0.24	8	26	-	0.0	63	0.53
沖縄県	Okinawa	42	0.43	11	35	-	0.0	88	0.90
総計	Total	3,740	0.42	399	2,567	39	0.5	6,745	0.75

(感染症発生動向調査: 2015年1月15日現在報告数)

*人口は2010年国勢調査, 年平均罹患率

**出生は2010年人口動態統計, 年平均報告数

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 15, 2015)

* Per 100,000 population (2010 Population Census of Japan)

**Per 100,000 live births (Vital Statistics of Japan in 2010)

＜特集関連情報＞

変遷する梅毒の血清学的検査方法に関して

梅毒の診断方法としては主に1) *Treponema pallidum* (TP) の検出, 2) 梅毒血清学的検査があげられる。このうちTPの検出方法としては暗視野法, パーカーインク法, 蛍光抗体直接法等があるが, これらの方法は熟練とやや特殊な手技を要し, 施行することのできる医師や技師のいる施設に限られる。また, TPの多い病変が無ければ施行はできず, このため血清学的検査が診断に最も汎用される。

梅毒の血清学的検査はカルジオリピンを抗原に用いる方法とTP抗原を用いる方法に分けられる。このうちカルジオリピンを抗原とする梅毒の血清学的検査の主流は, かつてはRPRカードテストやガラス板法といわれる検査方法(倍数希釈法)であった。これらは技師の煩雑な手技の操作ならびに目視による凝集反応の確認を要する。しかし, 感染症のスクリーニング検査として非常に多数の検体を扱う検査として, これら旧来の検査方法は非効率的であり, さらに技師が操作の手違いで病原体に曝露してしまう危険性も指摘されていた。

倍数希釈法に代わって, 現在主流になりつつあるのは自動分析器による自動測定が可能な方法(自動化法)である。自動化法は凝集反応による吸光度の変化を用いて抗体価を測定する。倍数希釈法は 2^n 乗の希釈系列のどこまで凝集反応を確認できたかで結果が示されるが(例:1倍未満, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64...倍), 自動化法では小数点第一位までの連続値で示される。

自動化法の試薬は「メディエースRPR」, 「ランリームSTS」, 「LASAYオートRPR」, 「イムノティクルスオート3RPR」等, 複数が国内で承認販売されており, 単位はR.U., U, SU/mlと異なる。どの試薬も1.0以上を陽性, 1.0未満を陰性として判定する。つまり倍数希釈法の1倍未満が1.0 R.U., UおよびSU/ml未満に対応する。定性検査としての性能に関していえば, 自動化法と倍数希釈法との一致率は高い。しかし定量値に関しては, 倍数希釈法と自動化法の抗体価には相関性はあるものの, 数値自体の一致はみない。言い方を変えれば, 同じ陽性検体を倍数希釈法と自動化法で抗体価を測定すれば, 倍数希釈法よりも自動化法の結果が高いこともあれば低いこともある¹⁾。

さて, 周知のごとく, カルジオリピンを抗原とする梅毒の血清学的検査は, 梅毒の診断のみならず, その治療効果判定や再感染の評価, 感染症法の無症状病原体保有者の届出にも関わる重要な検査である。ここで問題となるのは, 旧来の倍数希釈法と数値の一致をみない新しい自動化法の結果をどのように扱うべきかである。

まず初感染の診断に関しては, 従来と同等の定性の

性能を持つ自動化法は問題のない効果を発揮するであろう。次に治療効果判定や再感染の評価に関しては, 抗体価の変化を扱うこととなる。倍数希釈法では希釈系列で2管以上の変化, 比較して4倍以上の変化を有意な変化と考えていた(たとえば8倍が2倍以下になる, あるいは8倍が32倍以上になる)。では, 自動化法ではどの程度変化すれば有意とすべきなのか, いまのところ結論は出せていない。私見を述べれば, 自動化法の変化は鋭敏であり, 前後比較して2倍に満たない変化でも有意にとれるのではないかと考える。むしろ重要なのは, もしわずかな変化しかしない場合でも, その推移をみることである。つまり, 有意とすべきか疑問のある抗体価の変化が出た場合には, 通常よりも短い期間で再診, 再検査を促すべきである。

梅毒は感染症法で5類の全数把握疾患であり, 診断した場合には全例行政機関に報告する義務がある。梅毒の無症状病原体保有者の届出に関しては, 現在, 倍数希釈法では16倍以上, 自動化法では概ね16.0 R.U., 16.0 Uもしくは16.0 SU/ml以上のものとしている。この基準に関する妥当性の検討として, 150例程度の検体で倍数希釈法の16倍以上と自動化法の16.0 R.U., UおよびSU/ml以上を陽性判定基準とした一致率をみてみたところ, 試薬ごとに異なるが, 一致率は概ね80~90%であった(データは未投稿)。これを高いとみるか低いとみるかは意見が分かれるかと考えるが, あくまで「概ね16.0 R.U., 16.0 Uもしくは16.0 SU/ml」というのは「届出」の基準であり, 臨床的な制約を付与する基準ではない。つまり前述の通り, 同じ検体を倍数希釈法と自動化法で抗体価を測定すれば, 倍数希釈法よりも自動化法の結果が高いこともあれば低いこともあり, 自動化法で16.0 R.U., UおよびSU/mlより低い抗体価であったとしても無症状病原体保有者である可能性を否定するわけではない。また, 倍数希釈法は目視で凝集反応の有無を判定する試験であるがゆえに, 同じ検体でも技師により判定が異なることがままあるため¹⁾, 無症状病原体保有者の倍数希釈法の届出基準に関してもあくまでも「届出」の基準であると考えていることを勧める。

効率的で技師の感染の危険性も低く, 客観性の高い自動化法は倍数希釈法に代わり既に積極的に使用されつつあり, 今後もその傾向が強まることは想像に難くない。梅毒の血清学的検査を使用するに当たっては, 倍数希釈法も自動化法も病原体を検出する診断とは違い, あくまで抗体価の検査に過ぎないことを銘記されたい。常に臨床経過と合わせて使用すること, その推移を評価することが, いずれの検査方法を使用するにしても重要である。

参考文献

- 1) Onoe T, *et al.*, J Dermatol 39 (4): 355-361, 2012
慈恵医大葛飾医療センター皮膚科 尾上智彦

<特集関連情報>

梅毒診断における核酸検査

1. 応用とその意義

感染症診断において適切な検体中での病原体の存在を示すことは重要である。これは、分離培養を行う、または、病原体特異的抗原あるいは核酸の存在を示すことによる。しかし、梅毒の病原体である *Treponema pallidum* が試験管内培養不能であることから、他の細菌感染症診断とは異なる点が多い。梅毒診断は特有の病変による臨床診断と、病変部のらせん菌の存在を示す病原体検出、または血清抗体検査とを組み合わせることが基本となっている。しかしながら、現在では鏡検によるらせん菌検査はほとんど行なわれることはない。また、*T. pallidum* 特異的抗原検出法は定まった方法が開発されずに現在に至っている。病原体検出(抗原、核酸検出を含む)に比較し、抗体検査は、治療症例の残存抗体の可能性を必ずしも否定できないデメリットがある。それにもかかわらず、梅毒は抗体検査による診断が主流を占めているのが現状である。それは、病原体である *T. pallidum* が試験管内培養不能であること、さらに病期によっては、菌がある程度量存在する検体を得ることが難しいことによる。

しかし、特に抗体価上昇前のウィンドウ・ピリオドでの病原体検出は早期診断の点から重要であり、この時期では早期顕症梅毒を疑う皮膚病変のパーカーインク染色での菌体検出を行う、とされている。ところが、この染色法が煩雑で熟練を要することから、上述のように実施例が減少しているのが実態である。

そのため、より簡便な方法として核酸検出法としてのPCR法も活用されはじめている^{1,2)}。

このうち、文献1)の方法については主要特異抗原とされる産物のうち、TpN47をコードする遺伝子を *T. pallidum* 特異配列とする考えに基づき、文献2)の方法については細菌のDNA polymerase 遺伝子内の菌種特異領域を使う考えに基づく。

特異性については、文献1)は subspecies *pallidum* まで、文献2)は species *pallidum* までの特異性が検討されている。

文献1)の方法ではHSV検出PCRとのmultiplex系が機能することが確認されており、同時鑑別診断での有用性が期待される。

感度に関して、文献2)の方法ではforward, reverse primerをそれぞれ別の色素でラベルし、シークエンサーでフラグメント解析を行い、両色素が重なるピークを検出する方法を併用し、理論上の最高検出限界、1ゲノムコピー/反応を実現できたとしている(この検出限界は精製した *T. pallidum* DNAを鋳型とした条件である)。

我々は文献1), 2)のPCR系とその産物のゲル泳動

を用いた臨床検体での *T. pallidum* DNA検出を検討している。この検討では臨床検体にそのまま対応できるPCRキット、TaKaRa Mighty Amp DNA Polymerase Ver. 2を使用し、また、簡便、迅速な検査法開発を企図して、検体のTE懸濁液を直接PCRの鋳型としている。

この方法で、これまで(2012年5月~2014年12月)94例の梅毒疑い皮膚病変を検査し、54例のPCR陽性例を経験した。これらのうち40症例はスワブ採取と同時期に採取した血清抗体価の測定でも梅毒の診断がなされた。また、12例は検査時の抗体検査では陰性であったが、PCRは陽性であった。12例中再診のあった5例のうち2例で、治療開始後の条件でも、その後抗体価の上昇が確認され、PCRが抗体価の陽性化する以前の早期診断に有効であることを示唆した(PCR陽性の残り2例は抗体データ不採取)。

一方、PCR陰性40例のうち、22例の抗体陽性/PCR陰性例を経験した。このうち3例はスワブ検体採取1週間または2週間からの抗菌薬服用歴があり、治療先行例でのPCR検査では陰性化している可能性を示した(なお、前述のPCR陽性例のなかで先行治療歴が確認されたのは1例で、3日前からであった)。また、この他に検体採取時に加え、その前後の抗体検査結果データも採られ、その推移から採取時には治療であったと判定された3例もこの22例に含まれている。残り16例の抗体陽性/PCR陰性例では、それらの疑い病変部には *T. pallidum* 遺伝子が存在しないか、あるいは微量であった可能性が考えられた(なお、残り18例のPCR陰性例は、PCR陰性/抗体陰性12例とPCR陰性/抗体データ不採取6例とであった)。

以上のことより、以下のことが考えられる。

(1) 検体中の *T. pallidum* 遺伝子のPCRでの検出による病原体診断は感度的に抗体検査に劣る場合があることが再確認され、抗体検査は今後も診断の必須項目である。

(2) 抗体陽転前の *T. pallidum* 遺伝子のPCR検出での陽性結果をもつての早期診断は、それによる早期治療、感染拡大の迅速防止に貢献できる。よって抗体検査の補助手段としてのPCR診断には重要な意義が有る。ただし、陰性結果の診断における信頼度は低いことを銘記することが必要である。

2. 分子疫学解析における意義

前段で述べたように、*T. pallidum* は試験管内培養不能菌であることから、感染経路推定、流行型の把握、リスク集団推定などに繋がる分子疫学が大きく立ち後れてきた。しかし上述のPCR法による検査に引き続き、*T. pallidum* の多型遺伝子増幅が可能となり、型別が可能となっている。海外における研究成果が公表されており、地域における *T. pallidum* 伝播様式、地域間比較が可能となっている。我々はこれまで *T. pallidum*

DNA 陽性例から31例でのタイピングに成功しており、文献3)の検討でも再頻型であった14d/fというタイプが日本でも主流であることを見出している⁴⁾。

引用文献

- 1) Orle KA, *et al.*, J Clin Microbiol 34: 49-54, 1996
- 2) Liu H, *et al.*, J Clin Microbiol 39: 1941-1946, 2001
- 3) Marra C, *et al.*, J Infect Dis 202: 1380-1388, 2010
- 4) 中山周一, 他, 日本性感染症学会第27回学術大会 2014年12月 神戸, 2014

国立感染症研究所細菌第一部
中山周一 大西 真

<特集関連情報>

HIV 関連梅毒の特徴

HIV 感染症は、主に性行為により感染することから、他の性感染症に罹患する可能性も高い。本稿では、HIV 感染症に合併した梅毒について、その動向と臨床的な特徴について概説する。

1. HIV 感染者にみられる梅毒の増加

現在、特に男性同性愛者 (MSM: men who have sex with men) の中で、HIV 感染症および梅毒の流行がみられている。感染症発生動向調査からみた国内の流行状況からは、梅毒感染者の約8割を男性が占めており、男性感染者の多くが同性間の性交渉による感染であることが明らかにされている¹⁾。

米国における梅毒罹患率は、2005～2013年の期間において、女性では概ね10万人当たり約1例と顕著な変動を認めなかったのに対し、男性は2005年5.1例から、2013年には9.8例と倍増していたことが示されている²⁾。中国における調査からは、MSMにおけるHIV感染症と梅毒の重複感染例の割合が、2005～2006年1.4%から、2007～2008年には2.7%と上昇したことが指摘されている³⁾。他の研究では、HIV感染症を有するMSMは、HIV感染症を有さないMSMと比較して、梅毒罹患率が約5倍であると報告されている⁴⁾。また、HIV感染症を有するMSMにおいて、無症候梅毒が診断される頻度が高いことも指摘されている⁵⁾。これらの点を踏まえて、HIV感染症を有するMSMに対して、積極的な梅毒のスクリーニングが推奨されている⁶⁾。

当院に通院するHIV感染者について、他の性感染症の合併または既往を調査するために、梅毒血清反応TPLA法、HBs抗体、HCV抗体の陽性率をみたところ、TPLA法48%、HBs抗体46%、HCV抗体5%であった。梅毒は、HBs抗体と同様に陽性率が概ね50%に達しており、梅毒がB型肝炎と並び、HIV感染者に広く伝播していることが示唆されている。

2. HIV感染症の梅毒への影響

HIV感染症に合併した梅毒の多くは、非HIV感染者

における梅毒と同様の臨床経過および身体所見を呈するが、時に非典型的な臨床像をとることが知られている。

HIV感染者において、梅毒感染早期より神経梅毒へ移行する症例がみられる。神経梅毒には、髄液所見の異常のみで無症候であるものから、髄膜炎、頭蓋内血管病変などを形成し臨床症状を呈するものまで含まれる⁷⁾。血清梅毒反応陽性であるHIV感染者には、常に神経梅毒の可能性を念頭に置く必要がある。HIV感染者における神経梅毒の危険因子として、CD4陽性リンパ球数350/ μ l未満、血清梅毒反応128倍以上、男性などがあげられている⁸⁾。抗HIV療法導入による免疫状態の改善は、神経梅毒の発生を抑制することが報告されている⁹⁾。

HIV感染者は、梅毒による中枢神経系病変とともに、眼病変の発生率も高い。眼病変には、乳頭様結膜炎、間質性角膜炎、虹彩炎、脈絡網膜炎、視神経炎などがあり、眼周囲の皮膚病変としては、丘疹落屑性病変、一過性の眉毛脱落などがあげられる¹⁰⁾。特に、CD4陽性リンパ球数200/ μ l未満の症例では、後部ブドウ膜炎(網膜炎、脈絡膜炎、視神経乳頭炎)を発症する可能性が高いとされる。

梅毒は、丘疹性梅毒疹、膿疱性梅毒疹、梅毒性バラ疹などの多彩な皮膚病変を呈するが、深い潰瘍形成、痂皮を認める皮膚病変は悪性梅毒と称され、HIV感染者に多く報告されている。悪性梅毒の出現には、著しい免疫不全が影響し、低栄養、ステロイド使用、薬物・アルコール依存などを背景に発症するが、近年はHIV感染症が最も頻度の高い基礎疾患とみられている¹¹⁾。悪性梅毒は、一般に血清梅毒反応高値を示し、治療導入後のJarisch-Herxheimer反応(治療開始後に認められる発熱、悪寒、全身倦怠感などの反応)の出現と速やかな病変の改善が特徴とされている¹²⁾。

梅毒への治療効果について、HIV感染者は非HIV感染者と比較して、治療が不成功となる可能性が高いことが知られている。治療失敗に関連する因子には、CD4陽性リンパ球350/ μ l未満、梅毒の既往歴、血清梅毒反応RPR法16倍未満などがあげられている¹³⁾。CD4陽性リンパ球数200/ μ l未満の症例は、神経梅毒の治療失敗例が多いとの報告がある。このため、HIV感染症に合併した梅毒は、治療を完遂した後にも、臨床症状、梅毒血清反応の推移を引き続き慎重に観察する必要がある。

HIV感染症の存在が、梅毒血清反応に影響を与える場合がある。特に重度の免疫不全を有する症例においては、梅毒に罹患しているにもかかわらず血清梅毒反応が陰性となることがある¹⁴⁾。臨床症状、病歴などから、梅毒が強く疑われる状況で、血清梅毒反応が陰性である場合は、梅毒血清反応の再検査、病変部の生検が考慮される。このような、HIV感染者にみられる血

清梅毒反応偽陰性例は、抗HIV療法の導入による免疫状態の改善により、約60%低下するとの報告がみられる¹⁵⁾。

梅毒血清反応において、プロゾーン現象（抗原が過剰に存在する際に血清反応が陰性となる現象）がみられることがあるが、HIV感染症合併例においても報告されている。プロゾーン現象が疑われる場合は、検体を希釈して再検査を行う必要がある。

3. 梅毒のHIV感染症への影響

HIV感染者において、梅毒の感染による一次的なHIV-RNA量の増加およびCD4陽性リンパ球数の低下が指摘されている。また、梅毒により、髄液中HIV-RNA量が増加する傾向が報告されている¹⁶⁾。しかし、抗HIV療法が導入される状況においては、梅毒の既往はHIV感染者の予後に影響を及ぼさないと報告がみられる¹⁷⁾。

梅毒の性器における潰瘍性病変の形成は、単純ヘルペス感染症などと同様に、HIV感染症の感染リスクに影響することが懸念される。梅毒の病変部では、HIVの感染に必要なコレセプターであるCCR5のmRNAが過剰に発現している点が指摘されており、これもHIVの感染を助長する一因となっている可能性がある¹⁸⁾。

参考文献

- 1) IASR 35: 79-80, 2014
- 2) MMWR May 9, 2014; 63: 402-406
- 3) PLoS One 2011; 6: e22768
- 4) Sex Transm Infect 2007; 83: 397-399
- 5) Sex Transm Dis 2009; 36: 84-85
- 6) PLoS ONE 2013; 8: e71436
- 7) Neurology International 2013; 5: e19
- 8) J Microbiol Immunol Infect 2012; 45: 337-342
- 9) AIDS 2008; 22: 1145-1151
- 10) Sex Transm Infect 2011; 87: 4-8
- 11) An Bras Dermatol 2014; 89: 970-972
- 12) Infect Dis Rep 2012; 4: e15
- 13) BMC Infect Dis 2013; 13: 605
- 14) Int J Infect Dis 2014; 18: 104-105
- 15) Clin Infect Dis 2008; 47: 258-265
- 16) J Neurovirol 2010 February; 16: 6-12
- 17) Int J STD AIDS January 2010; 21: 57-59
- 18) J Infect Dis 2007; 196: 1509-1516

がん・感染症センター
都立駒込病院感染症科 菅沼明彦

<特集関連情報>

梅毒による口腔咽頭病変

背景

梅毒は、*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*による、慢性の全身感染症である。わが国において、2012年より報告数が急増しており、2013年の報告数1,226例のうち、443例(36%)はmen who have sex with men (MSM)である¹⁾。梅毒による口腔病変は感染性が強く、オーラル・セックスによって感染が拡大している可能性がある。当院において経験した口腔咽頭梅毒の2症例を提示し、考察を加える。

症例1: 30歳 MSM

主訴: 咽頭粘膜病変

既往歴: 2008年 HIV陽性

現病歴: 2008年6月に保健所にてHIV陽性が判明し、当院紹介受診。初診時のCD4値 281/ μ l, HIVウイルス量 1.6×10^4 /mlであり、同年11月に抗HIV療法が導入された。2011年7月下旬に、当院にHIV感染症のための定期受診時、咽頭に粘膜斑(乳白斑)を認めた。本人の自覚症状は無かった。

現症: 両側の軟口蓋に沿って、弧状に広がる乳白斑を認めた。性器、肛門周囲、およびその他の皮膚に発疹を認めなかった。

検査: RPR 150.0 R.U. (メディエース® RPR, 積水メディカル株式会社), TP抗体法 36,050.0 T.U. (メディエース® TPLA®, 積水メディカル株式会社), CD4値 551/ μ l, HIVウイルス量 検出限界未満

経過: 乳白斑および梅毒血清反応より、第II期梅毒による口腔咽頭病変が疑われた。受診10日後より、アモキシシリン 3g+プロベネシド 1.5g/日 2週間投与による駆梅毒療法を実施した。治療約1カ月後の再診時、乳白斑は消失していた。治療約6カ月後の採血にて、RPR 6.1 R.U., TP抗体法 725.0 T.U.であり、治癒と判断した。

症例2: 29歳 MSM

主訴: 口唇と咽頭の有痛性の粘膜病変

既往歴: 19歳 急性B型肝炎, 25歳 HIV陽性

現病歴: 2008年他院でHIV陽性判明。2012年1月のCD4値 194/ μ l, HIVウイルス量 1.0×10^4 /ml。2012年2月当院紹介受診。初診時、口腔内に多発する有痛性の潰瘍を多数認めた。梅毒血清反応が陽性であったため、駆梅毒療法を実施したところ、口腔内潰瘍が消失した。同月に抗HIV療法が導入された。同年8月に同性との性交渉があった。9月再診時、CD4値 417/ μ l, HIVウイルス量 検出限界未満, RPR 26.6 R.U., TP抗体法 1,615.0 T.U.であった。下口唇および咽頭に出現した、有痛性の粘膜病変を主訴に、12月再診となった。

現症: 下口唇に辺縁が軽度隆起した浅い潰瘍を認めた(次ページ図)。右咽頭にもびらん様の粘膜病変を



図. 下口唇の潰瘍性の粘膜病変

認めた。

検査: RPR 245.0 R.U., TP 抗体法 26,250.0 T.U., 下口唇粘膜病変擦過物の polymerase chain reaction (PCR) 法 梅毒 DNA 陽性

経過: 有痛性であること, 感染機会からの期間, 血清反応, および PCR 結果より, 第II期梅毒 (再感染) による口腔咽頭病変が疑われ, ドキシサイクリン 200mg 10日間による駆梅療法を実施したところ, 2週間後再診時には潰瘍性病変は消失していた。治療約3カ月後再診時, RPR 25.3 R.U., TP 2,775.0 T.U.と改善がみられた。

考 察

口腔咽頭梅毒は, 初期硬結, 硬性下疳 (第I期梅毒), 粘膜斑・乳白斑 (第II期梅毒, 症例1) といった梅毒特有の病変を呈することが多いが²⁾, HIV 陽性者の梅毒再感染の場合は, それに当てはまらない非定型的な臨床像を呈する (症例2)。

口腔咽頭梅毒の多くは第II期梅毒で発見されることが多く³⁾, 第II期梅毒の30%において, 有痛性の口腔内の浅い潰瘍形成がみられるとの報告がある⁴⁾。ただし稀ではあるが, 症例1のように, 口腔咽頭病変が唯一の症状である症例が存在する⁵⁾。

当院において2013年に診断した梅毒症例76例のうち, 6例 (7.9%) においてPCRによって証明された梅毒による口腔咽頭病変を認めた (2例: 第I期梅毒, 4例: 第II期梅毒)。梅毒による口腔咽頭病変の鑑別診断は多岐にわたる。診断は, 臨床症状, 血清反応, および生検による組織診によってなされる。ただし組織診の所見は非特異的で, 診断の決め手にならないことがあり, その有用性は意見が分かれる⁶⁾。プライマリ・ケアの現場で本症を疑うことは難しい。性感染症診療の現場では, 患者の sexual history を把握し, 口腔咽頭病変を呈する性感染症として, 梅毒を常に鑑別診断に含めておく必要がある。また HIV 陽性者の場合, 非典型的で多彩な口腔咽頭病変を呈することがある。PCR 法は将来, 診断および他疾患との鑑別の上で, 有用なツールになり得る。

MSMが主要な患者層である当院において2013年に診断された76例の梅毒症例は, 同年の東京都の報告数

の18%, 全国の6.2%を占めている。受診はしても診断されていない, あるいは診断はされても届出されていない症例が相当数あると考えられ, 医療機関における積極的な検査診断と届出を徹底することの重要性を再確認したい。

謝辞: 梅毒PCR法を施行頂いた, 国立感染症研究所細菌第一部の中山周一先生, 石原朋子先生, 志牟田健先生ならびに大西 真先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 高橋琢理, 他, IASR 35: 79-80, 2014
- 2) 余田敬子, 皮膚科サブスペシャリティーシリーズ, 本田まりこ, 他編, 文光堂, 東京, 2009, 33-36
- 3) Leuci S, *et al.*, Oral Diseases 2012; October: 1-9
- 4) Thomas RF, *et al.*, New Eng J Med 2010; 362: 740-748
- 5) Paz A, Potasman I, Travel Med Infect Dis 2004; 2: 37-39
- 6) Carneiro J, *et al.*, Clinics 2006; 61: 161-166

しらかば診療所

井戸田一朗 畑 寿太郎

国立国際医療研究センター

国際感染症センター 加藤康幸

<特集関連情報>

近年の梅毒の国外動向

梅毒はペニシリンによる治療が確立され, 第二次世界大戦後以降, 罹患数は大幅に減少した。しかしながら, 先進国を中心に男性と性交をする男性 (men who have sex with men: MSM) を中心とする報告が近年増加している。

世界保健機関 (WHO) は2008年性感染症報告で, 2008年における15~49歳における全世界の新規梅毒患者数は1,061万人と推定している¹⁾。同報告では, 性感染症として梅毒の他にクラミジア, 淋菌感染症, 脛トリコモナスが取り上げられており, それぞれ2005年と2008年の推定患者数が比較されている。梅毒では2005年と2008年では変化がみられず (どちらも1,061万人), クラミジア, 淋菌感染症, 脛トリコモナスはいずれも増加していた。WHOの6つの地域別発生率, 有病率を比較すると, 高い地域からアフリカ, アメリカ, 東南アジア, 東地中海, ヨーロッパ, 西太平洋の順であった。

一方, 世界の感染症アウトブレイク情報が収集・配信されるProMED-mail²⁾でキーワードを“syphilis”として検索した結果は, 2008年以降2014年まで各年2件, 1件, 1件, 2件, 14件, 15件, 32件であり, 増加傾向にある。なお, 報告のあった国・地域は米国が36例, カナダ13例, オーストラリア7例, 英国3例, ドイツ2例, ニュージーランド2例, ブラジル, キューバ, ハ

ンガリー, 日本, スウェーデンがそれぞれ1例であった。

米国における早期顕症梅毒の報告率は1990年に低下し, 2000年に1941年以降最低を示したが, 2001年から2009年にかけて増加した³⁾。2010年いったん低下し, 2011年は同率であったが, 2012年, 2013年にかけて再び増加した。2013年の梅毒報告数・発生率は1995年以降最大である。年齢群別では20~24歳と25~29歳が最も多い。男女比は2000年から2003年にかけて1.5から5.3に増加し, さらに2008年から2013年には5.0から11.3に増加した。MSMでの増加が報告されており, 早期顕症梅毒にMSMが占める割合の推定は2000年の7%から2004年には64%へと増加した。2013年の報告では早期顕症梅毒の75%がMSMから報告されている。2005~2008年のニューヨーク市での調査では, MSMはヘテロセクシャルと比較し, 梅毒について100倍以上の感染リスクがあることが報告されている⁴⁾

カナダでは2011年の梅毒報告数は2002年に対して482例から1,757例へ増加し, 人口10万人対発生率は1.5から5.1へ増加している⁵⁾。特に男性での増加が著しく, 2008年では全梅毒報告の86%を男性が占め, これはMSMでのアウトブレイクが反映されている⁶⁾

欧州疾病管理予防センター (ECDC) の報告によると, リヒテンシュタインを除く欧州経済領域参加30カ国から2012年に報告された梅毒は20,802例 (人口10万対5.1。男性7.7, 女性1.7) であった⁷⁾。国別ではルーマニア, マルタ, スペイン (それぞれ人口10万対8.5, 8.4, 7.8) が高く, 人口10万対発生率が2.5以下であったのはクロアチア, アイスランド, アイルランド, ノルウェー, スウェーデンであった。大部分が25歳以上であり, 25~34歳が30%, 35~44歳が28%を占めた。2003年と2012年の比較では, 25歳以下の年齢群が大幅に減少 (26%から15%) した。2008年から2012年にかけての傾向としては, 西ヨーロッパ諸国での急増がみられた。報告の約半数 (48%) がMSMであり, 西ヨーロッパ, 北ヨーロッパ諸国のみならず, スロベニア, チェコでも高い発生率がみられており, EU圏内のMSMでの流行が示唆された。また, オランダ⁸⁾, イギリス^{9, 10)}, ベルギー¹¹⁾などでもMSMにおける梅毒感染報告の増加が報告されている。

アフリカ南部および西部の11カ国についての調査ではHIV感染リスクに対する懸念から, 1990年から2005年にかけて梅毒発生率が低下していることが報告されている¹²⁾。北米やヨーロッパ諸国が増加傾向にあることとは対照的である。

オーストラリアでは2013年に1,765例の梅毒が報告された。これは過去最高の報告数であった。男性の発生率は2004年の5.0から2014年は14.0に増加し, 報告される男性の症例の多くをMSMが占めた。年齢は20~39歳が多くを占めた¹³⁾。ニュージーランドでの2013年

の傾向としては, 2009年から報告が減少している (135例から81例)。報告は男性がほとんど (93%) だが, 40歳以上の男性が36例と大多数を占めた点がオーストラリアの傾向と異なる¹⁴⁾。

中国ではMSMにおける梅毒とHIV感染の増加が報告されている¹⁵⁾。一方で, 性産業に従事する女性の梅毒罹患率が低下したとの報告¹⁶⁾がある。

今後, 世界的に報告されつつあるこれらのハイリスク群に対して, 予防や啓発をどのように行うかの検討と実行が大切である。

参考文献

- 1) WHO, Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf
- 2) ProMED-mail, <http://www.promedmail.org>
- 3) CDC, STD Surveillance 2013-Syphilis (December 16, 2014), <http://www.cdc.gov/std/stats13/surv2013-print.pdf>
- 4) Pathela P, *et al.*, JAIDS 58(4), 408-416, 2011
- 5) Public Health Agency of Canada, Executive Summary- Report on Sexually Transmitted Infections in Canada: 2011, <http://www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-surv-epi/rep-rap-2011/index-eng.php>
- 6) Public Health Agency of Canada, Report on Sexually Transmitted Infections in Canada: 2008, http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/report/sti-its2008/PDF/10-047-STI_report_eng-r1.pdf
- 7) ECDC, Sexually transmitted infections in Europe 2012, <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2012.pdf>
- 8) Koedijk, *et al.*, Emerging Themes in Epidemiology 2014, 11: 12
<http://www.ete-online.com/content/11/1/12>
- 9) PHE, Health Protection Report 8(24), 2014
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/345181/Volume_8_number_24_hpr2414_AA_stis.pdf
- 10) Simms I, *et al.*, Euro Surveill. 2014; 19(24): pii=20833, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20833>
- 11) Kenyon C, *et al.*, Euro Surveill. 2014; 19(45): pii=20958, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20958>
- 12) Kenyon CR, *et al.*, Int J Infect Dis 2014 Dec; 29: 54-61, doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.014. Epub 2014 Oct 24
- 13) The Kirby Institute, HIV, viral hepatitis and

sexually transmissible infections in Australia Annual Surveillance Report 2014
<http://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/hiv/resources/ASR2014.pdf>

14) The Institute of Environmental Science and Research Ltd, Sexually Transmitted Infections in New Zealand: Annual Surveillance Report 2013, https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/STISurvRpt/2013/2013AnnualSTIReportFINAL.pdf

15) Chow EPF, *et al.*, 2011, PLoS ONE 6(8): e22768, doi:10.1371/journal.pone.0022768

16) Yang Z, *et al.*, 2013, PLoS ONE 8(12): e82451, doi: 10.1371/journal.pone.0082451
<http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0082451&representation=PDF>

国立感染症研究所感染症疫学センター
 高橋琢理 山岸拓也 有馬雄三 砂川富正

<速報>

2014年9～11月に発生したノロウイルスによる胃腸炎集団事例について — 大阪市

2014年9～11月に大阪市内の保育所を中心に多発したノロウイルスによる胃腸炎集団事例について報告する。

大阪市では、社会福祉施設等から感染症の集団発生が報告された場合に、原因究明および感染拡大防止のために保健所が調査を行い、当研究所で検査を行う体制をとっている。上述の期間中に大阪市内施設で発生したヒト-ヒト感染疑いの胃腸炎集団事例（患者数が10名以上の事例）のうち、当研究所の検査によってノ

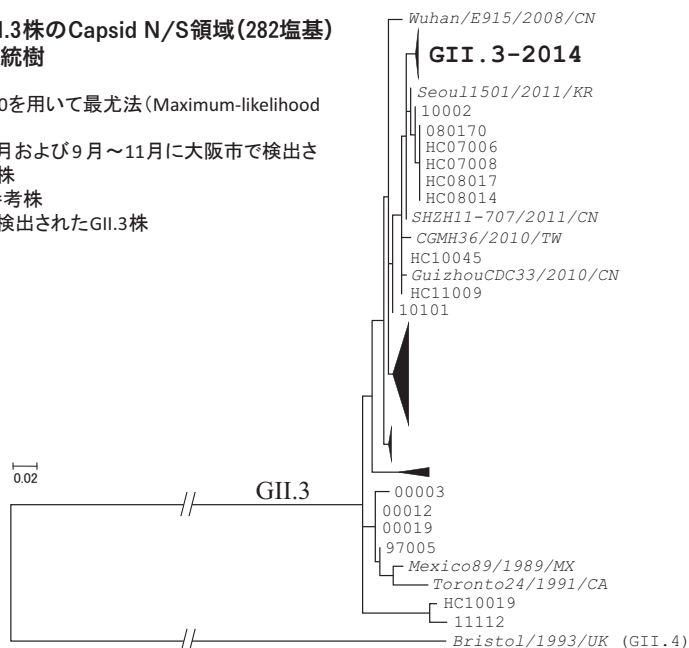
ロウイルスが検出されたのは、9月に3事例、10月に7事例、11月に20事例、計30事例であった。集団事例は主に保育所（26施設）で発生し、他に小学校（2）、中学校（1）、専門学校（1）で発生した。発生施設は大阪市24区中15区にわたり、1区あたり1～4施設で発生しており、地理的・時間的な偏りはなかった。疫学調査では、各事例間の関連性は認められなかった。いずれの事例においても患者の主な症状は嘔吐、下痢であった。なお、同期間に市内で発生したノロウイルス陽性の食中毒疑い事例は、11月に発生した2事例（GIが1事例、GIIが1事例）のみであった。

30事例から検出されたノロウイルスについて Capsid N/S 領域における遺伝子型別¹⁾を実施したところ、すべて GII.3 型に分類された。これらの GII.3 株は互いに非常に近縁であり（塩基配列相同性 $\geq 98.9\%$ ）（図, GII.3-2014）、最初の検出は2014年5月に発生した1保育所の集団事例からであった。本市で過去に検出された GII.3 株との塩基配列相同性は91.4～98.9%であった。BLAST (<http://blast.ddbj.nig.ac.jp/top-j.html>) による相同性検索では、Seoul1501/KOR/2011 (GenBank No. JX439802) および SHZH11-707/CHN/2011 (KC820473) に最も近縁であった（塩基配列相同性98.5～99.2%）。さらに、3事例から検出された本株の RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 領域 (ORF1の3'末端側約800塩基) について遺伝子型別したところ、3株すべてが互いに近縁な GII.P12 型に分類された ($\geq 99.6\%$)。この領域の BLAST 検索では、Wuhan/E915/CHN/2008 (JQ751018) および CGMH36/TW/2010 (KC464495) と最も近縁であった (98.5～99.6%)。

大阪市では2014年春季を中心に近縁な GII.6 株による胃腸炎集団事例が主に保育所や小学校で多発した²⁾。

図. ノロウイルス GII.3 株の Capsid N/S 領域 (282 塩基) における分子系統樹

分子系統樹は MEGA6.0 を用いて最尤法 (Maximum-likelihood analysis) で作成した
 GII.3-2014: 2014年5月および9月～11月に大阪市内で検出された GII.3 株
 斜体: ノロウイルス参考株
 他: 過去に大阪市内で検出された GII.3 株



夏季にはノロウイルスによる集団事例はほとんど発生しなくなったが、9月からみられるようになり、11月に急増した。遺伝子型別の結果、秋季に流行したノロウイルスはGII.P12-GII.3型のキメラウイルスであり、春季に流行したウイルスとは異なっていることが明らかとなった。この流行株の変化が、春季に続いて秋季にも同じ低年齢層で大きく流行したことに関連している可能性がある。さらに、今回検出したGII.3株の流行原因の一つとして、遺伝子の変異が関与しているかどうかを検討するために、今後Capsid全長等の長い領域の塩基配列やアミノ酸配列等の解析が必要である。

保健所では、各施設に感染拡大防止のため、施設内の消毒や患者の吐物・糞便の適切な処理、および手洗いやうがいの励行などの衛生指導を行っており、その後、各施設における患者発生は終息している。大阪市では、感染性胃腸炎患者の定点当たり報告数が第43週以降増加傾向にあり (<http://www.city.osaka.lg.jp/kenko/page/0000065847.html>)、これからの本格的なノロウイルス流行に備えて、施設などでは感染予防対策が特に重要となってくる。

最後に、疫学等の情報収集にご協力いただいた関係保健福祉センター各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) IASR 35: 173-175, 2014
- 2) 入谷ら, 第62回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 316, 2014

大阪市立環境科学研究所
 入谷展弘 山元誠司 改田 厚
 阿部仁一郎 久保英幸 西尾孝之
 大阪市保健所
 伯井紀隆 大平真由 安井典子
 榊田晴美 細井舞子 松本珠実
 坂本徳裕 廣川秀徹 半羽宏之
 国立医薬品食品衛生研究所
 野田 衛

<国内情報>

東京都の保育所における疥癬集団発生事例 2014年

疥癬は人の皮膚角質層に寄生するヒゼンダニ (疥癬虫, *Sarcoptes scabiei*) により引き起こされ、皮膚病変と掻痒を主症状とし、人から人へ感染する疾患である^{1,2)}。近年わが国では病院、高齢者施設などで集団発生の事例が増加しており¹⁾、感染拡大防止のため適切な介入を実施していくことが重要である。今回、当保健所は2014年9月に保育所での疥癬集団発生事例を経験したことから、その疫学調査について報告する。

集団発生の探知

2014年9月17日、保育所を所管する担当課より、「昨日、区内認証保育所に通う1歳児とその家族が疥癬と診断された。それ以外に発疹のあった1歳児1名とクラス担任にも受診勧奨したところ、本日疥癬と診断された。」との報告を受けた。区内において、2006年以降、疥癬事例の把握は2件のみで、保育所での発生例はなく、普段発生のない保育所で複数の疥癬患者が発生していることから集団発生と判断した。

症例定義

確定例は「2014年度現在在籍している園児と職員のうち、2014年4月1日以降に発疹を呈し疥癬と診断された者(①)、または①と接触があり疥癬と診断された者」とし、疑い例は「2014年度現在在籍している園児と職員のうち、一斉健診で体幹に孤立性紅色小丘疹を認めた者、または①と接触があり疥癬の疑いありと診断された者」とした。

施設概要

当該保育所の開所日時は月～土曜日の7時30分～20時30分(延長保育7時～7時30分, 20時30分～22時)、通所園児は、0～4歳児各7人、5歳児6人の計41人であった。職員数は、保育士7人、栄養士2人、その他子育てサポート員が10人であった。保育所は複合施設の一角にあり、同フロアで0歳児、1～2歳児、3～5歳児の3部屋に分かれて保育が行われ、延長保育時には全クラスまとめて混合保育を行っていた。また、8月25

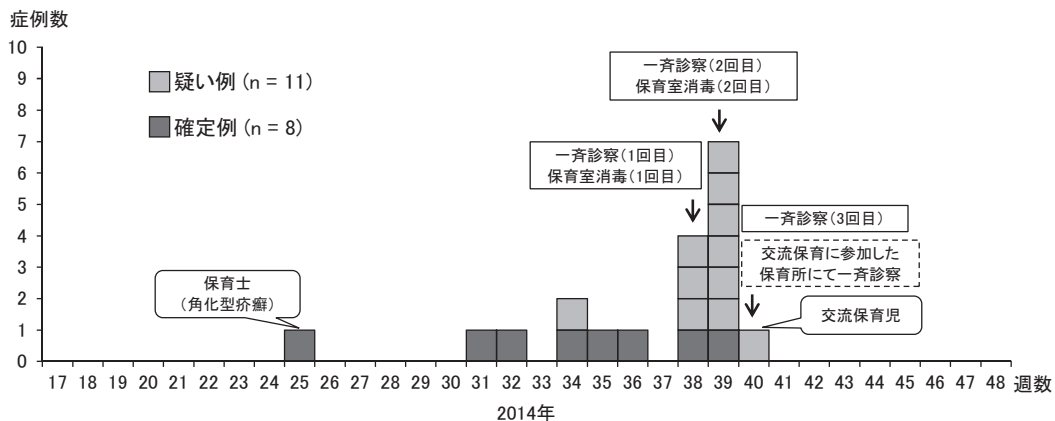


図1. 中央区内認証保育所における疥癬集団発生事例の流行曲線, 2014年第17～48週

表. 2014年に中央区内認証保育所で発生した疥癬集団発生事例における疥癬の発症リスク

	症例		非症例		相対危険度	95%信頼区間
	あり	なし	あり	なし		
1歳児クラス	6	7	1	27	4.2	2.0-8.6
皮膚疾患	4	9	0	28	4.1	2.3-7.3
おむつ着用	9	4	12	16	2.1	0.8-5.9
保育時間 10時間以上	10	3	19	9	1.4	0.5-4.2

注: コホート対象は認証保育所の園児

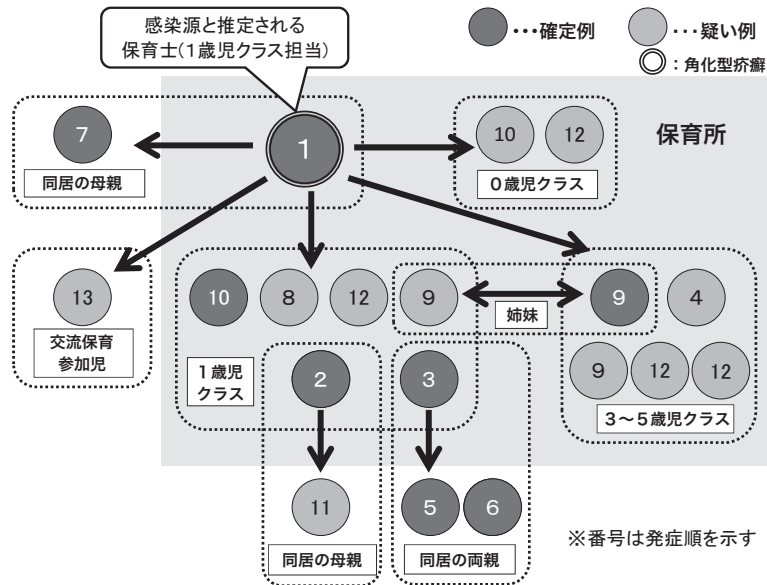


図2. 2014年に発生した中央区内認証保育所における疥癬集団発生事例の推定感染伝播経路

日、9月1日に他保育所の園児を招き、当該保育所にて交流保育を実施していた。

記述疫学

症例は19例(確定例8例、疑い例11例)確認され、性別は男性4例、女性15例であった。所属別にみると、0歳児クラス2例、1歳児クラス6例(うち確定例3例)、2歳児クラス0例、3歳児クラス1例、4歳児クラス2例(同1例)、5歳児クラス2例、保育士1例(同1例)、保護者4例(同3例)、交流保育児1例であった。症状としては掻痒感が17例、皮疹が19例(体幹と手の両方10例、体幹のみ8例、その他1例)にみられた。流行曲線を見ると、2014年第25週に初発例が発症し、第31週から他の症例が持続的に発生していた(前ページ図1)。第38~39週にかけてピークがみられるが、これは保育所で実施した一斉健診によって疑い例の多くが発見された結果と考えられた。第40週を最後に症例の発生はなかった。初発例と考えられた1歳児クラス担任保育士は、2014年6月中旬に湿疹が脇腹~腹部に出現し、強い掻痒感を自覚していた。医療機関で処方を受けていたが、8月中旬に手荒れが出現し、改善しないことから、9月上旬から手荒れに対しステロイド軟膏が処方された。その後急速に皮膚症状が増悪し、9月

16日には保育所で疥癬患者が発生したことから、9月17日に確認のため受診し、状況を主治医に伝えたところ、疥癬と診断され、翌日の再診で角化型疥癬と診断された。

対策と経過

9月18日に1歳児クラス担当保育士が角化型疥癬と診断されたことから、翌日より10月6日まで就業制限となった。9月19日に、当該保育所近隣の皮膚科医の協力を得て全園児と職員を対象に一斉健診を実施した。実施にあたり、保護者には保育所から個別に説明を行った。シーツ、寝具類の一斉交換を実施し、9月20日には専門業者による全室消毒を行った。9月26日に2回目の一斉健診を実施し、翌日の27日に再度専門業者による全室消毒と清掃を行った。10月3日に3回目の一斉健診を実施し、新たな患者が確認されなかったことから、健診対応を終了とした。また、10月1日に交流保育所に疑い例が発生したことから、10月2日交流保育所においても一斉健診を実施した。この間、症例の同居家族に対する健康観察を実施したほか、掲示、口頭、文章にて保護者への説明を逐次実施した。12月1日、潜伏期間(1カ月)の2倍を経過しても新たな症例の発生を認めず、終息と判断した。

解析疫学

本集団感染について、感染源は1歳児クラスの担任保育士で、園児への保育ケア（接触感染）を通して、1歳児クラスを中心に感染が拡大したと仮定し、おむつ着用、皮膚疾患、保育時間が危険因子と考え、後ろ向きコホートデザインで研究を行った。

保育所の園児を対象として発症リスクを算出したところ、1歳児クラスに所属する者、皮膚疾患を有する者の発症リスク（相対危険度）は高く、有意な関連がみられた（前ページ表）。

考察

初発事例は6月中旬に発症した1歳児クラス担任保育士で、手荒れが出現した8月中旬頃より感染力の強い角化型となっていたと考えられる。この保育士は、発症後確定診断がつくまでの13週間にわたり勤務を続けていたことから、接触者への持続的な曝露があったものと考えられた。初発の保育士が担当する1歳児クラスに発症者が続出し、最終的には同クラスに6症例が発生した（前ページ図2）。また、1歳児クラスの一部の症例から家族（3～5歳児含む）へも感染が広がった。続いて接触頻度は少ないものの、混合保育や交流保育を通じ、保育士から0歳児クラス、3～5歳児クラス、さらに交流保育の園児へも感染が拡大したと考えられた。

一斉健診による症例の早期発見・早期治療、非症例の予防的処置、発症者の隔離、保護者への適切なリスクコミュニケーションが患者発生抑制につながったと考えられた。疫学解析においても、1歳児クラスの発症リスクが高いことが証明され、また、皮膚疾患の既往は、疥癬感染のリスク要因と考えられた。

提言

今回の事例では、職員である保育士から感染が広がったことから、保育所等集団生活を行う場においては、日頃からの職員の健康チェックが重要である。発疹や掻痒感が長期間続いたり、ステロイド薬の塗布で改善がみられない、あるいは増悪するような場合は、所属の看護師へ相談することが望ましい。また、一斉健診や消毒、職員の予防内服など、積極的な対応により早期の終息を図ることができたことから、集団感染対応には施設と関係者の十分な協力を得ることが重要である。疥癬が保育施設内で発生することはまれであるが、万一の場合に備え、発生時の対応を決めておくことが大切である。また、早期の探知を図る上で症候群サーベイランスの一つである保育園サーベイランスが役立つと考えられる³⁾。

参考文献

- 1) 石井則久, 他, 疥癬診療ガイドライン (第2版), 日皮会誌 117 (1): 1-13, 2007
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/1372913831_4.pdf

- 2) 石井則久, 他, 疥癬とは, 国立感染症研究所
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/380-itc-intro.html>
- 3) 症候群サーベイランス, 国立感染症研究所感染症疫学センター
<http://www.syndromic-surveillance.net/hoikuen/>
 中央区保健所健康推進課
 左近士美和 杉下由行 阿部真悠子
 あさの皮フ科
 浅野祐介 浅野さとえ

<国内情報>

2014年のヘルパンギーナ患者からのウイルス検出状況 — 仙台市

2014年, 仙台市におけるヘルパンギーナの定点当たりの患者報告数は, 第27週から増加し始め, 第36週でピークに達した後, 減少した (図1)。ピーク時の定点当たり患者報告数は5.69人で, 2013年の3.73人に比べ1.96人の増加となり, 過去5年間では2011年以来の流行となった。また, 患者報告数は全国平均より7週遅れてピークを形成した。

一方, 手足口病の定点当たりの患者報告数は, 第27週から増加し始めたが, その後1.0を超えることはないまま推移し, ピーク時の患者報告数は0.77人 (2013年は6.46人) で, 手足口病の流行はほとんどみられなかった (図2)。

ウイルス分離・同定は, 病原体定点で採取された咽

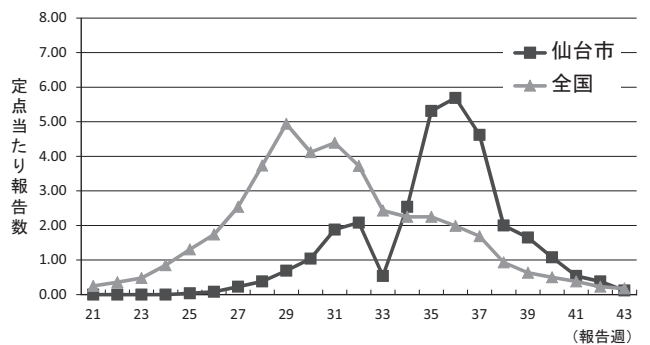


図1. 仙台市内におけるヘルパンギーナ発生状況 (2014年)

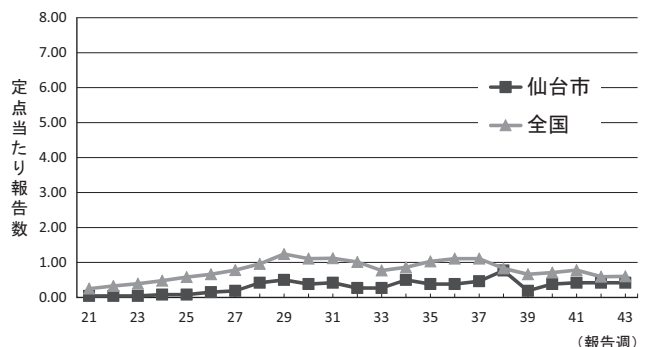


図2. 仙台市内における手足口病発生状況 (2014年)

頭ぬぐい液 (以下, 検体) を, RD-A 細胞 [国立感染症研究所 (感染研) から分与] に接種し, 37°C 1 週間培養し, 2 代目まで継代した。細胞培養にて CPE が認められた検体については, 培養上清を精製後, 感染研から分与された抗血清で中和試験を試みた。また, 検体もしくは CPE が観察された培養上清から, 市販のキットを用いて RNA を抽出し, CODEHOP PCR 法¹⁾により VP1 領域の遺伝子を増幅した。増幅産物を精製後, ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し, エンテロウイルスの遺伝子配列による型別分類 web サービス (http://www.rivm.nl/mpf/enterovirus/typing_tool) により血清型の同定を行った。

2014 年 7 ~ 10 月に感染症発生動向調査の病原体定点から, ヘルパンギーナ患者の検体は 16 検体搬入され, 細胞培養によるウイルス分離を試みた 15 検体中 11 件で, RD-A 細胞で 2 代目までに CPE が認められた。分離されたウイルスは, 中和試験により 8 検体がコクサッキーウイルス A 群 4 型 (以下, CVA4), 3 検体が CVA5 と同定された。そのうち, CVA5 が分離された 1 検体からは, 遺伝子検査においてエンテロウイルス, アデノウイルスの 2 種類の遺伝子が検出されたことから, A549 細胞にも接種し, 34°C 1 週間培養したところ, 2 代目で CPE が認められ, 中和試験においてアデノウイルス 1 型と同定された。

また, 同時期にヘルパンギーナ, 手足口病とは別の診断名で病原体定点から搬出された検体 (咽頭ぬぐい液) の中で, 3 検体から PCR 検査によってエンテロウイルスの遺伝子が検出された。RD-A 細胞に接種したところ, 2 件については CPE を認め, 中和試験によりそれぞれ CVA4 と同定され, CPE を認めなかった 1 件は, 検体から抽出した RNA の遺伝子解析において, ライノウイルスが検出された。

以上により, 2014 年に仙台市内でヘルパンギーナ患者から検出されたウイルスは CVA4 が中心で, 全国的な傾向と同じと考えられた²⁾。また, 近県では報告がない CVA5 が仙台市においては分離されていることが特徴的であった。

2012 年および 2014 年に仙台市で分離された計 13 株の CVA4 について, CVA4 標準株およびその他過去に国内で検出された株とともに VP1 領域 (376bp) の系統樹解析を行った (図 3)。解析には ClustalW (<http://clustalw.ddbj.nig.ac.jp/>) を用いた。その結果, 2014 年株の多くは 2012 年株とは異なる系統を示し, 10 株中 8 株が一つのクラスターを形成した。2014 年分離株のクラスター外に位置した 2 株のうち, SendaiEV060_2014 は 2012 年分離株と近いクラスターに属した。2014 年の仙台市における分離株の相同性が必ずしも高くなかったことは, 2012 年, 2014 年の鳥取県内における CVA4 分離株の相同性が同一年においては極めて高かったとする佐倉らの報告³⁾とは状況が異なっている。

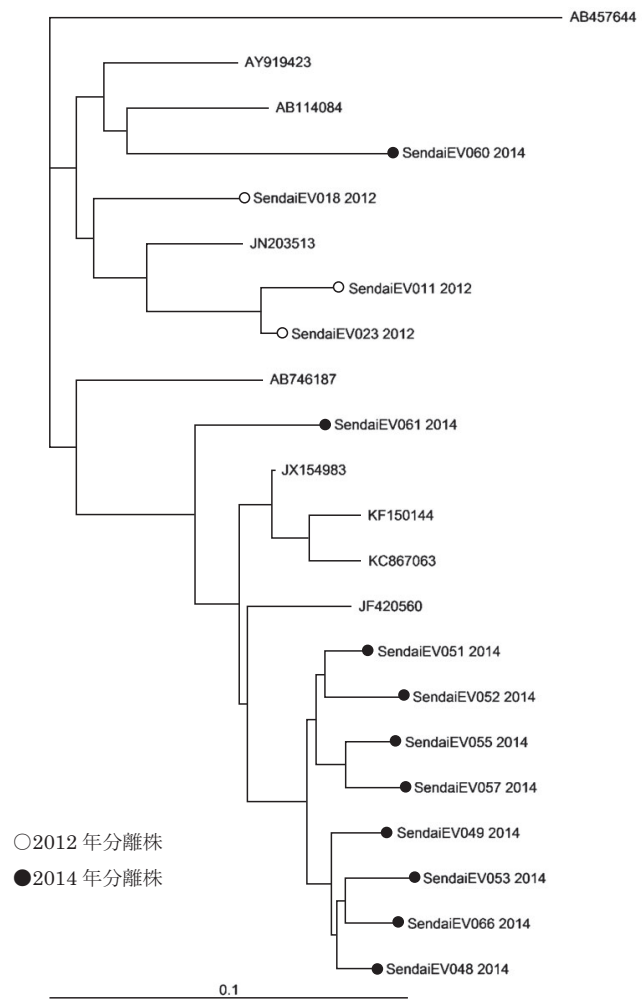


図 3. CVA4 の VP1 領域 (376bp) を用いた系統樹

検体搬入と併せて提出された検査票によると, 仙台市内で搬入されたヘルパンギーナ 16 件のうち, 発生の状況は散発ととらえられているものが 14 件と大半を占め, 分離された CVA4 のうち SendaiEV049_2014 のみが保育園における集発事例の患者検体由来であった。

コクサッキーウイルスの流行は, 毎年異なる型により起きている。今後もその動向に注意し, 株分離, 遺伝子情報の収集を行うことが必要である。

参考文献

- 1) Allan W, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 2) IASR HP: 夏の疾患 ヘルパンギーナ患者から分離・検出されたウイルス
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4892-iasrgnatus.html>
- 3) 佐倉千尋, 他, IASR 35: 217-218, 1014

仙台市衛生研究所

菅原瑤子 牛水真紀子 関根雅夫
中田 歩 勝見正道 小林正裕
長谷川小児科医院 長谷川純男
かやば小児科医院 萱場 潤

<国内情報>

成田空港検疫所に対応した動物咬傷に関わる相談に関する検討 2013年

発症するとほとんどが死亡する狂犬病については、動物咬傷後にワクチンを接種する予防策 (rabies postexposure prophylaxis: RPEP) が有効であり、検疫所は国外で動物咬傷を受けた渡航者に対し、必要に応じてRPEPを勧奨している。今回、2013年に成田空港検疫所に対応した国外での動物咬傷に関わる健康相談について検討したので報告する。

対象および方法

2013年に成田空港検疫所健康相談室で帰国時に健康相談を行った有症者 (n=5,254) の中で、動物咬傷に関して対応した日本国籍者 (健康相談群: n=192, 全相談件数の3.65%), 同一期間に対応した電話相談 (n=1,523) の中で動物咬傷に関する相談を受けた例 (電話相談群: n=50, 全相談件数の3.28%) を対象とした。健康相談群については、年齢、国外滞在期間、帰国月について、帰国日本国籍者の政府統計¹⁾と比較し、単位帰国者数当たりの動物咬傷数を算出し、特徴を把握した。また、動物咬傷を受けた国、RPEPの状況について検討した。電話相談群については、加えて検疫所によるRPEP対応施設の紹介状況について検討した。

結果

健康相談群を年齢10歳ごとに分け、全国帰国者統計による各年齢層10万人当たりの動物咬傷数を算出すると、20代および30代の旅行者が他の年代に比して多かった (図1)。国外滞在期間をみた場合、5日以内の短期旅行者では動物咬傷数が少なく、滞在日数が10日を超える旅行者で多い傾向がみられた (図2)。月別に成田空港帰国者10万人当たりの動物咬傷数を算出すると、8月、9月、12月、1月で多い傾向がみられた (図3)。動物咬傷の頻度の高い国は上位から、タイ、フィリピン、インド、インドネシアの順で、この4カ国で全体の43%を占めた。RPEPが必須と考えられる、WHOによる狂犬病罹患リスク²⁾が中等度、高度の国で動物咬傷を受けた者は、全体の81%を占めた。その中で渡航中にRPEPを受けていなかった旅行者は56%に上

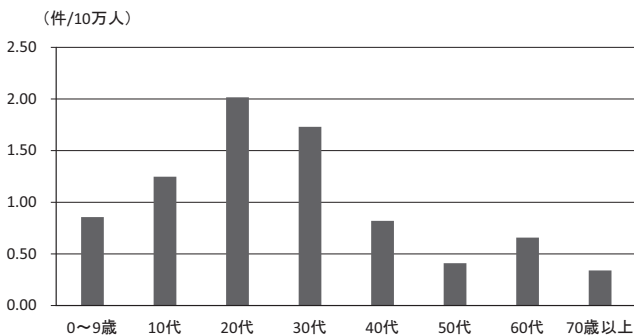


図1. 動物咬傷の帰国者 (全国) 10万人当たりの年齢別発生件数

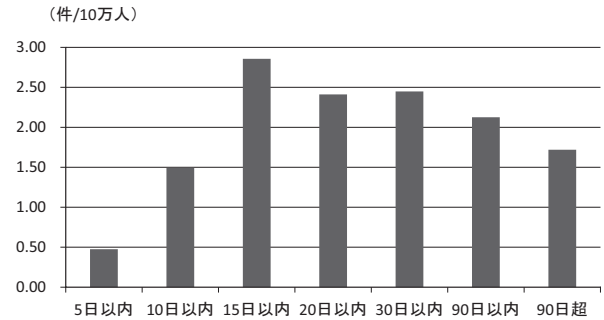


図2. 動物咬傷の帰国者 (全国) 10万人当たりの国外滞在期間別発生件数

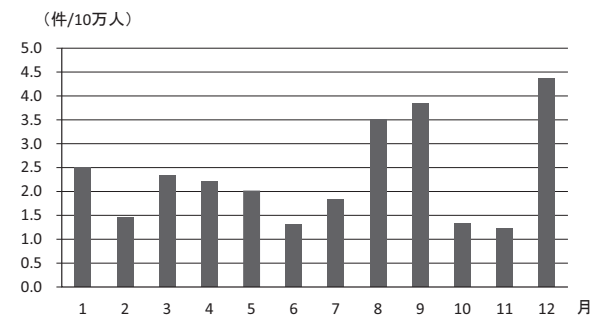


図3. 動物咬傷の成田空港帰国者10万人当たりの月別発生件数

り、RPEPを受けた者の中でも、接種回数の不足が27%にみられた。また、咬傷後1日以上経過してから接種を受けた者が58%みられた。

電話相談群において、動物咬傷が生じた月、国は健康相談群と同じ傾向を示した。狂犬病罹患リスクが中等度、高度の国でRPEPを要する咬傷を受けた40例中、電話相談時にRPEPを受けていなかった例が14例 (35%) みられた。この中の4例は相談時に受傷から5日以上が経過していた。これらRPEPを受けていなかった14例全例に、検疫所は速やかなRPEPを勧めるか、帰国が迫っていた者には帰国日にRPEPが可能な施設を紹介していた。

考察

狂犬病リスクにつながる国外での動物咬傷は、成田空港検疫所が関わった相談だけでも3日当たり2件で、実数はさらに多いと考えられる。相談に至った例においても渡航先でRPEPが必要であったがRPEPを受けなかった例は多く、また、RPEPを受けたが接種までの日数がかかったり、接種回数が不足したりする例がみられたことは、一般に狂犬病のリスクが過小評価されていることを示唆している。

20~30代の青年層で動物咬傷が多かったことは、この年代が動物とより接触しやすい旅行形態を取っている可能性を示唆している。滞在期間が10日を超える旅行者で動物咬傷は多く、滞在期間に比例した増加に加え、長期旅行に特徴的な旅行形態に動物との接触機会を増やす要因がある可能性がある。8月、9月、12月、1月で動物咬傷が多いことは、年末年始や夏季休暇と

いった観光シーズンの国外旅行者に動物咬傷の頻度が高いことを示唆している。

検疫所は、狂犬病への罹患リスクを伴う動物咬傷の重大性を強調するとともに、動物咬傷の起きやすい条件について国外旅行者に積極的に広報し、動物咬傷を受けた旅行者がRPEPを受けやすいように各国の医療情報について積極的に情報提供しなければならないと考えられた。

参考文献

- 1) 法務省 出入国管理統計統計表
http://www.moj.go.jp/housei/toukei/toukei_ichiran_nyukan.html
 - 2) WHO, Global distribution of risk to humans of contracting rabies, 2011
http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2011.png
- 成田空港検疫所
 検疫課 磯田貴義 足立玄洋 廣島満子
 御手洗 葵 牧江俊雄 古市美絵子
 所長 原 徳壽
 名古屋検疫所中部空港検疫所支所
 支所長 本馬恭子

<外国情報>

中央アメリカで曝露し米国の収容施設で発症した狂犬病による死亡, 2013年 — 米国テキサス州

症例報告: 2013年5月, 28歳のグアテマラ人男性が米国への不法入国により国境警備隊に逮捕された。7日後の米移民税関捜査局の収容施設において、不眠、不安、悪心、嘔下障害、流涎過多、喀痰を示した。その後入院した病院で、精神状態および呼吸状態は悪化していった。著しい末梢白血球数増加(好中球82%)、発熱(39.8°C)、血圧不安定、流涎過多、風に対する異常な恐れなどが認められた。脳のMRTでは異常所見はなかった。

血清検査で狂犬病ウイルス抗体が検出されたため、Milwaukee protocol (version 4.0) (実験的狂犬病治療プラン)により治療が開始された。CDCの確定検査では、血清中と脳脊髄液中に狂犬病ウイルス特異的中和抗体が認められた。

入院22日目に脳死が宣告された。皮膚、唾液、死後の脳組織から検出されたウイルスは、中米からのイヌの狂犬病ウイルス変異株と一致していた。患者は本国で犬を飼育していた(2011年に原因不明で死亡)が、家族からの報告や入院時や検死報告からも、動物による咬傷はなかった。家族からの希望により、遺体は感染予防対策を強化した防腐処置が施され本国へ送られた。

公衆衛生対応: ヒトでは十分な報告がないため、狂犬病発症10日前から唾液や涙からウイルスを排出するというイヌやネコなどでの研究結果をもとに、感染

性を有する期間は発症14日前からとし、CDCとテキサス州の保健部門は接触者調査を開始した。感染性期間のうち、最初の7日間はメキシコにいたと推測され、8日目に逮捕、接触者調査を開始したのは37日目であった。収容施設4カ所、収容所の診療所、病院2カ所において、患者と接触があったと考えられる人がリスク評価の対象とされた。患者の唾液・涙と、皮膚の開放創や粘膜と直接接触した可能性が高い者には曝露後予防(PEP)が勧告された。調査では、ユニークなリスクのスコアリング(収容施設への入退出時の接触:スコア1, 飲食物の共有がある所にいた場合:スコア2, 発症時の患者との接触:スコア3とし、スコアを累積)を用いた。

リスク評価対象の収容者のうち、多くはすでに中南米の本国に送還されていたため、汎米保健機構(PAHO)の協力のもと、国際保健規則(IHR)に報告した。最終的には収容者、捜査取締官、医療従事者等の接触疑い例742人中、25人がPEPを勧告され受けた(収容施設でリスクありの37人中15人がPEP勧告。捜査関係者185人の調査では、実際の逮捕に関わった3人がPEP勧告。医療関係者44人の調査で、5人がPEP勧告され、曝露の根拠はなかったが2人が自発的にPEPを受けた)。

狂犬病は進行性の脳炎によりほぼ100%死亡し、世界では毎年約5万5千人が死亡している。米国では2003~2013年に34例の狂犬病の報告があり、そのうち10例(29%)は海外での曝露であった。今回は強制収容中という初めてのケースで、収容施設は密接な接触のある閉鎖空間であり、狂犬病に限らず、感染症の伝播や潜在的な病気に接触する環境である。法の執行官と公衆衛生担当官が協力することで迅速に潜在的リスクのある者を特定し、救命措置が行える。また、原因不明の急性進行性脳炎の入院患者で、特に狂犬病の常在地からきた患者で動物に曝露歴がある場合など、狂犬病の診断も考慮するべきである。

(CDC, MMWR, 63 (20): 446-449, 2014)
 (担当: 感染研・木下一美, 砂川富正)

<IASRコンテンツについて>

日頃より、病原微生物検出情報月報(IASR)をご利用いただきありがとうございます。2014年3月号(Vol. 35, No. 3 通号409号)までIASR巻末に掲載しておりました集計表<病原細菌検出状況><ウイルス検出状況>は、IASRホームページ <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>に掲載しております<速報集計表・細菌><速報集計表・ウイルス>をご参照くださいますようお願いいたします。毎日更新された最新の集計表をお届けしております。

また、隔月(奇数月)に掲載しておりました「チフス菌・パラチフスA菌フェージ型別成績」および四半期ごと(3月, 6月, 9月, 12月)に掲載の「日本のHIV感染者・AIDS患者の状況」もホームページへの掲載に変更させていただきました。

特集, 特集関連情報, 速報, 国内情報, 外国情報については内容をさらに向上させ、皆さまへのタイムリーな感染症情報提供の一層の改善を図ってまいりますので、今後ともよろしく願い申し上げます。

2015年2月 IASR 編集委員会

Evolving serological tests for syphilis diagnosis	20	Norovirus gastroenteritis outbreak in Osaka city, in September to November 2014	26
Application of nucleic acid tests for syphilis diagnosis and its implication	21	Scabies outbreak in a nursery in Tokyo, 2014	27
Characteristics of HIV-associated syphilis: epidemiology, clinical picture and diagnosis	22	Virus isolation/detection from herpangina patients in Sendai city, 2014	29
Oropharyngeal lesions caused by syphilis	23	Consultations for animal bite cases at the Narita Airport Quarantine, 2013	31
Current global trends in syphilis	24		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Syphilis 2008-2014

Syphilis is a bacterial infectious disease caused by *Treponema pallidum*. *T. pallidum* is a highly motile spirochete bacterium sized 0.1-0.2 µm in diameter and 6-20 µm in length. It can be observed microscopically by staining or by using dark field microscopy. The pathogenicity of *T. pallidum* has not been fully elucidated.

In Japan, notification of all detected syphilis cases began in 1948 under the Venereal Diseases Prevention Law. In April 1999, syphilis was classified as category V notifiable infectious disease under the Infectious Diseases Control Law. A physician who diagnoses a syphilis case must notify it to the nearby health center within 7 days (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/36/420/de4201.pdf> for notification criteria).

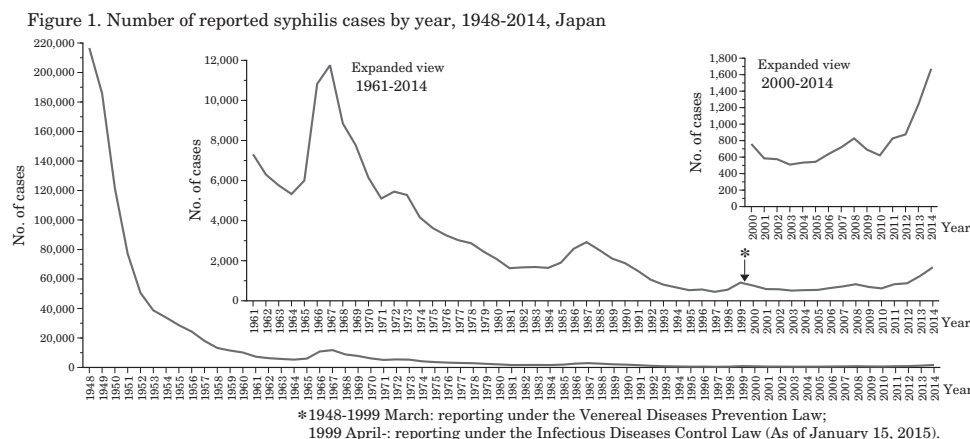
Routes of infection and clinical manifestations: Generally, the infection is acquired through sexual contact with a person in the early stage of syphilis. Transmission occurs when *T. pallidum* present in lesion exudate penetrates the skin through mucous membrane or damaged skin. Placental infection of a fetus from the infected mother causes abortion, stillbirth or congenital syphilis. There is no evidence of transmission of syphilis through breast-feeding.

Three to six weeks after infection, an infected person usually develops initial sclerosis and hard chancres at the infected sites (primary symptomatic syphilis). During the latency period of a few weeks to months that follows, the bacteria spreads via blood circulation, and the infection becomes generalized giving rise to rashes appearing on the skin or on the mucous membrane (secondary symptomatic syphilis). Primary and secondary symptomatic syphilis are collectively called “early symptomatic syphilis”. A few years to some decades after infection, gummas, cardiovascular and/or neurological symptoms characteristic of “late symptomatic syphilis” appear. Infected persons are often asymptomatic during the period between the early and late symptomatic phases, which often results in delayed diagnosis and treatment.

Congenital syphilis consists of early and late congenital syphilis. Early congenital syphilis is characterized by development of skin lesions, hepatosplenomegaly and osteochondritis, shortly after birth. After a latent period without clinical manifestations, late congenital syphilis, characterized by development of Hutchinson’s triad, parenchymatous keratitis, inner ear deafness and Hutchinson teeth, appear during childhood.

Laboratory diagnosis and therapy: Laboratory diagnosis consists of direct identification of the causative agent, *T. pallidum*, under an optical microscope and/or detection of antibodies against Treponemal antigen or cardiolipin antigen (see p. 20 of this issue). PCR detection of the bacterial genome from skin lesions is used as a test to supplement the antibody tests when the patients have yet to seroconvert (see p. 21 of this issue). Penicillin is the first choice for therapy, and no penicillin-resistant strains have been yet reported.

National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: The law governing surveillance of syphilis was switched from the Venereal Diseases Prevention Law to the Infectious Diseases Control Law in April 1999 (indicated by an asterisk in Fig. 1). Overall, the number of reported syphilis cases continuously decreased from 1948 until 2010, though with slight fluctuations (Fig. 1). Since 2010, however, notification has been on the rise (Fig. 1). The total number of reported syphilis cases in 2008-2014 was 6,745, which consisted of 5,262 males and 1,483 females (as of 15 January 2015). Among them, 3,740 were early symptomatic syphilis (1,290 primary and 2,450 secondary; average annual notification rate: 0.42 per 100,000 population), 399 late symptomatic syphilis, 2,567



(Continued on page 18')

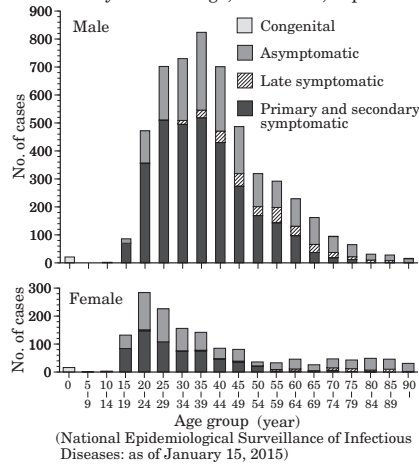
(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table1. Number of reported syphilis cases, Japan, 2008-2014

Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total	831	691	621	828	875	1,228	1,671
Primary and secondary symptomatic	456	393	341	433	475	692	950
Late symptomatic	66	44	41	54	48	66	80
Asymptomatic	300	249	238	335	348	466	631
Congenital	9	5	1	6	4	4	10

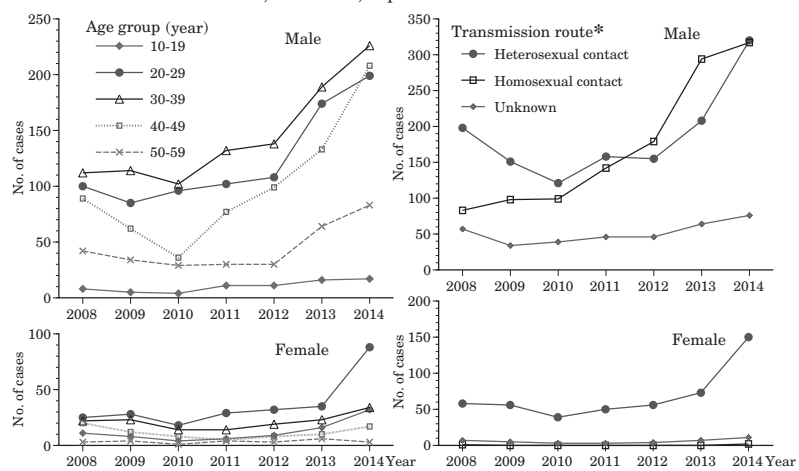
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 15, 2015)

Figure 2. Age distribution of syphilis cases by clinical stage, 2008-2014, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 15, 2015)

Figure 3. Reported number of primary and secondary symptomatic syphilis cases by age group & transmission route, 2008-2014, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 15, 2015)

asymptomatic syphilis, and 39 congenital syphilis (Table 1). The average annual notification rate of total syphilis cases in 2008-2014 was 0.75 per 100,000 population. Cases from Tokyo, Osaka, Aichi, Kanagawa and Fukuoka prefectures occupied 62% of cases (Table 2 in p.19).

Fig. 2 shows the age distribution of cases. The age distribution of early symptomatic syphilis showed a broad range from 20 years to 44 years. Among the early symptomatic syphilis cases, the number of male patients in their 20's-40's increased from 2012 to 2014, while the number of female patients, particularly in their 10's-20's, doubled from 2013 to 2014 (Fig. 3 left). The number of early symptomatic syphilis cases under the age of 18 years was 57 from 2008 to 2014 (14, 4, 5, 4, 6, 10, and 14 in respective years); among them 21 were males and 36 females. As for transmission routes, among males, there was a notable increase in cases associated with homosexual contact since 2008, though heterosexual contact have also been increasing; among females, the main transmission route was heterosexual contact (Fig. 3).

In 2014, the incidence of congenital syphilis (per 100,000 live births) was 1.0, which was the highest in the last 7 years (Table 1). From 2008 to 2013, the annual incidence was 0.8, 0.5, 0.1, 0.6, 0.4 and 0.4 per 100,000 live births, respectively (birth data derived from Vital Statics, the Ministry of Health, Labour, and Welfare's demographic survey; 2014 data based on tentative estimate).

Reported number of asymptomatic syphilis increased, which was detected during such times as clinical consultations on ailments related to other sexually transmitted diseases, blood testing before blood donation, prenatal checkups, and laboratory tests before surgical operations (Table 1).

Prevention and control: Frequent sexual contact with casual partners, particularly without using condoms, is a high risk behavior. Genital ulcers caused by syphilis increase the risk of infection by other sexually transmitted diseases including HIV. The co-infection of HIV and syphilis enhances the progress of both infections (see p. 22 of this issue). Infection through blood transfusion, which was a serious problem in the past, has almost disappeared owing to the advancement of blood screening technology. Needle-stick injury- or laboratory-acquired infection risks persist, however.

The risk of congenital syphilis increases when a fetus is infected after the formation of placenta, i.e., the 16th week of gestation. It is therefore important to instruct expectant mothers to receive a syphilis test in the early stage of pregnancy, and receive appropriate therapy if she is found to be infected. It is also important that women take measures to prevent syphilis infection during pregnancy (IASR 34: 113-114, 2013).

In recent years, increase in asymptomatic and early symptomatic syphilis have been reported not only in Japan but also from abroad (see p. 24 of this issue). Providing young and sexually active people with appropriate information is a crucial public health measure. Such information should include: (i) transmissibility of syphilis through oral or anal sex (see p. 23 of this issue); (ii) absence of life-long immunity to syphilis; and (iii) progression of the disease when the infected are not treated during the asymptomatic phase between the early and late symptomatic phases. Physicians who have diagnosed syphilis should not only notify and treat the case but also educate and/or test his/her sexual partner(s). National guidance on the prevention of sexually transmitted infections emphasizes the importance of early detection and early treatment as effective measures for preventing infection and spread of sexually transmitted diseases.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.