

日本産婦人科医会 記者懇談会
2023.1.11 @ 記者クラブ

先天性感染症から胎児を守る！

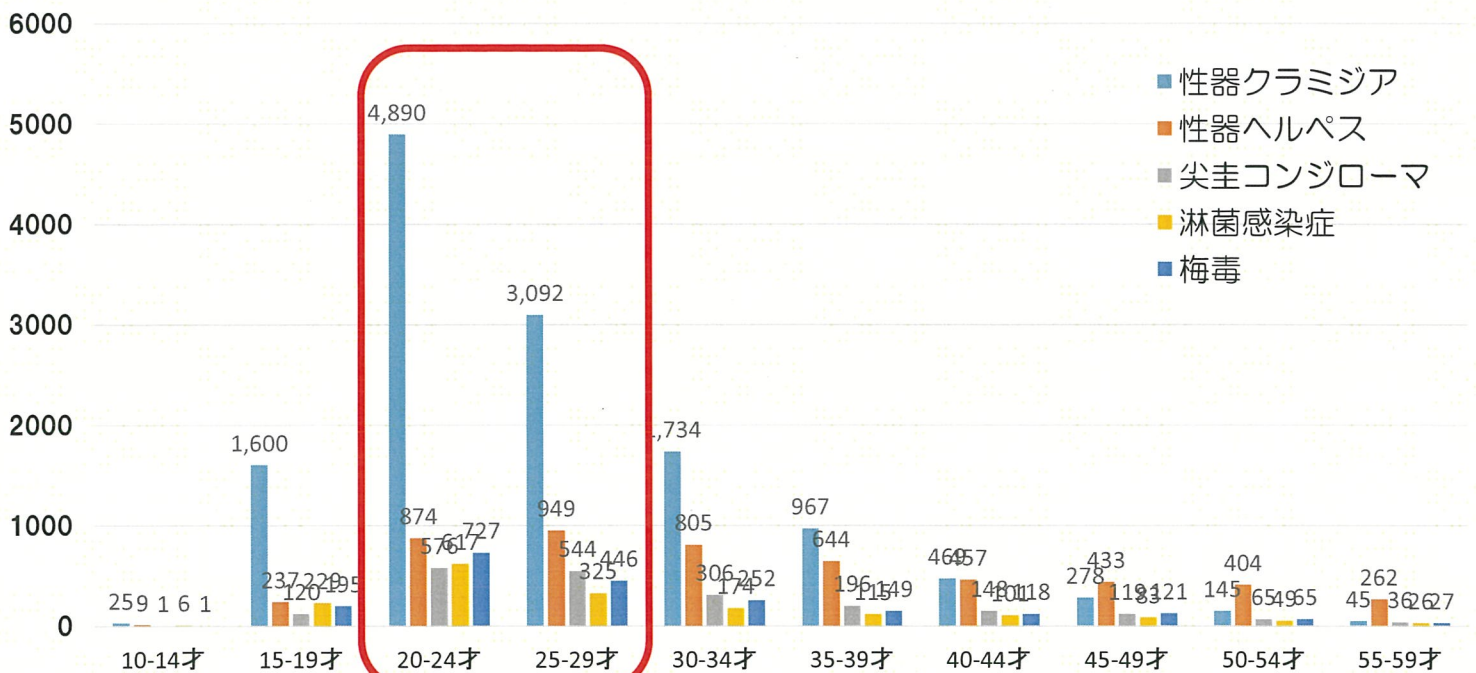
急増する梅毒！ 女性感染者の増加とその問題点

川名 敬

日本産婦人科医会 情報技術(IT)委員会委員
日本大学医学部産婦人科学分野 主任教授

1

性感染症患者数の年齢分布（女性）

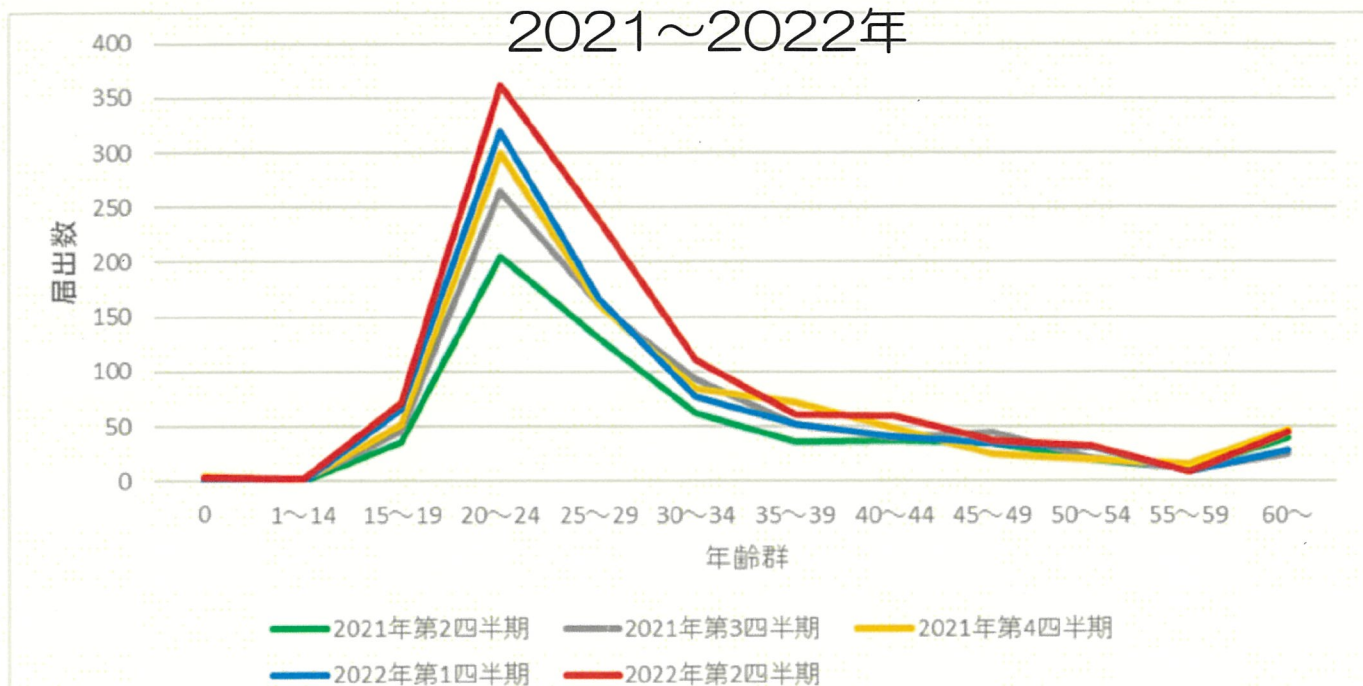


(2019年 感染症発生動向調査より作図)

2

梅毒患者数の年齢分布（女性）

2021~2022年

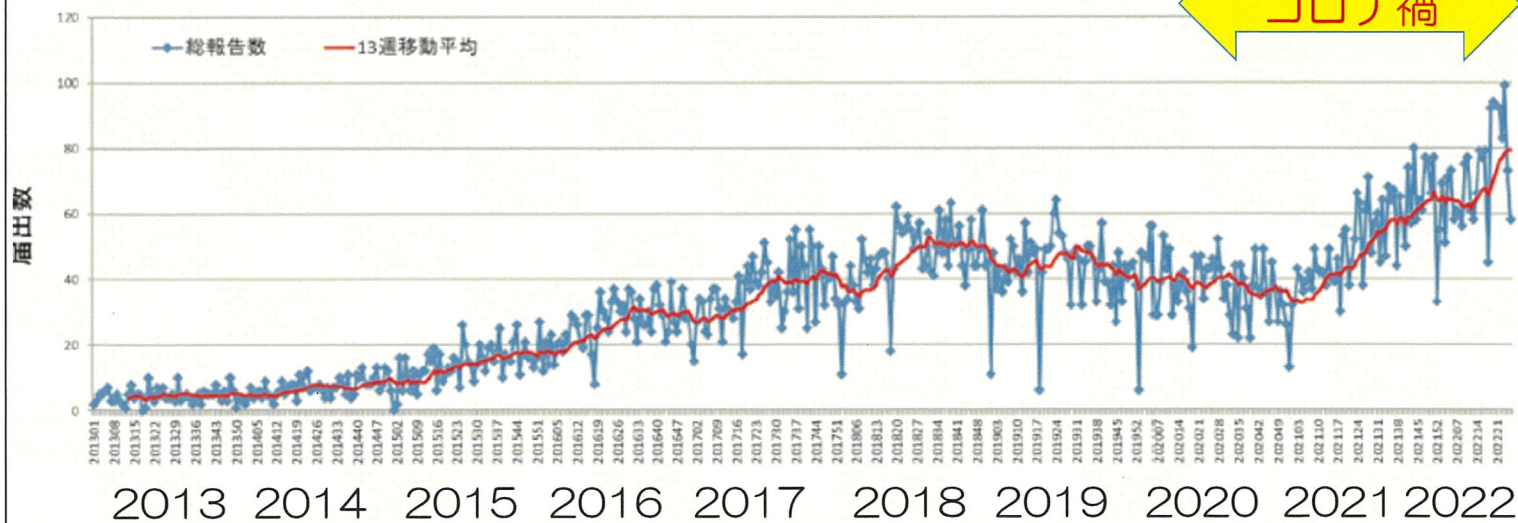


国立感染症研究所：全数調査報告2020第一四半期

3

梅毒患者数の年次推移（女性）

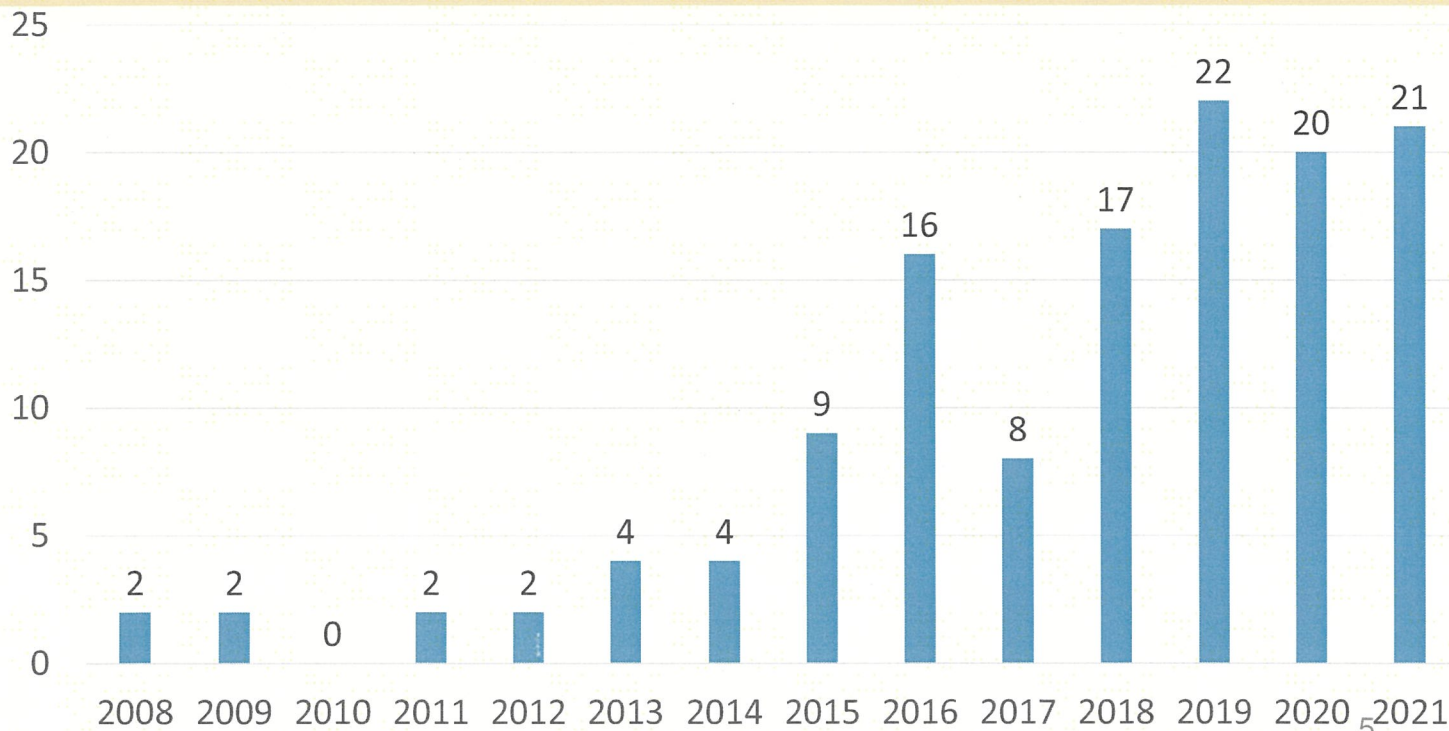
2013~2022年



国立感染症研究所：全数調査報告2020第二四半期

4

先天梅毒児の年次推移（0歳児罹患数）

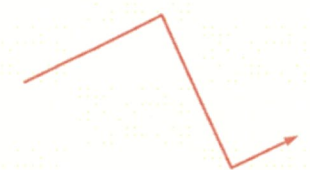


日本の梅毒症例の動向について、国立感染症感染症疫学センター、2022

梅毒の世界的流行～米国の例（米国CDC発表）

クラミジア

Chlamydia Cases



2017 1,708,569
2021 1,628,397

淋菌

Gonorrhea Cases



2017 555,608
2021 696,764

梅毒

Syphilis Cases



2017 101,590
2021 171,074

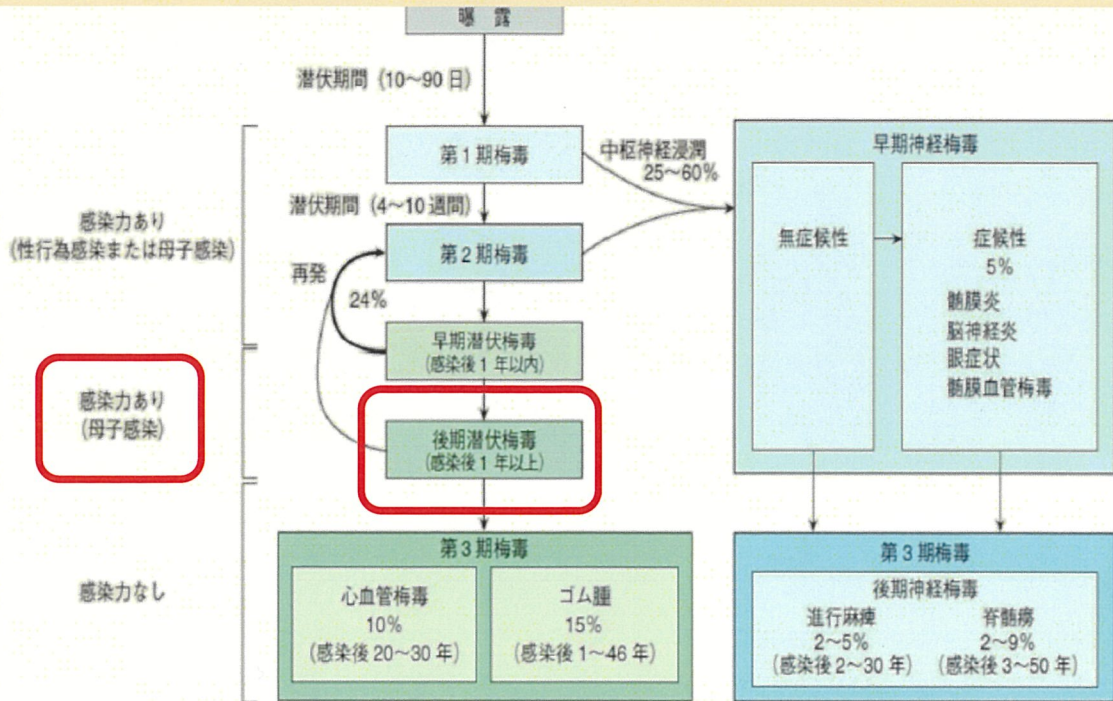
先天梅毒

Congenital Syphilis Cases



2017 941
2021 2,677

梅毒の母子感染リスク



Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on Syphilis: Resurgence of an Old Problem. JAMA. 2003;290:1510-1514

7

梅毒合併妊婦の取り扱い： 性感染症学会ガイドライン

- 活動性梅毒と診断したら、胎児超音波検査にて、**先天異常（胎児発育遅滞、肝脾腫、骨異常など）**をチェックする。
- 健診未受診妊婦および不定期受診妊婦は、**医療機関受診時に直ちに梅毒抗体検査（RPRと梅毒トレポネーマ抗体の同時検査）**の実施もしくは初期スクリーニング検査の確認を行う。
- 胎児への感染の成立や先天(性)梅毒の診断には、**新生児血のFTA-ABS-IgM抗体**が有用であるが、偽陰性・偽陽性の可能性があるため**梅毒抗体検査等の推移も踏まえて総合判断**する。
- 妊娠初期の梅毒抗体検査が陰性でも、**妊娠中に梅毒感染するケースもある（全妊娠期梅毒の5%程度）**ので、妊娠中の症状出現もしくは性的接触による感染が疑われる場合は、妊娠後期の追加スクリーニングについて検討が必要である。

8

日本産科婦人科学会 女性ヘルスケア委員会
「本邦における産婦人科感染症実態調査」小委員会

**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
(2016年)**

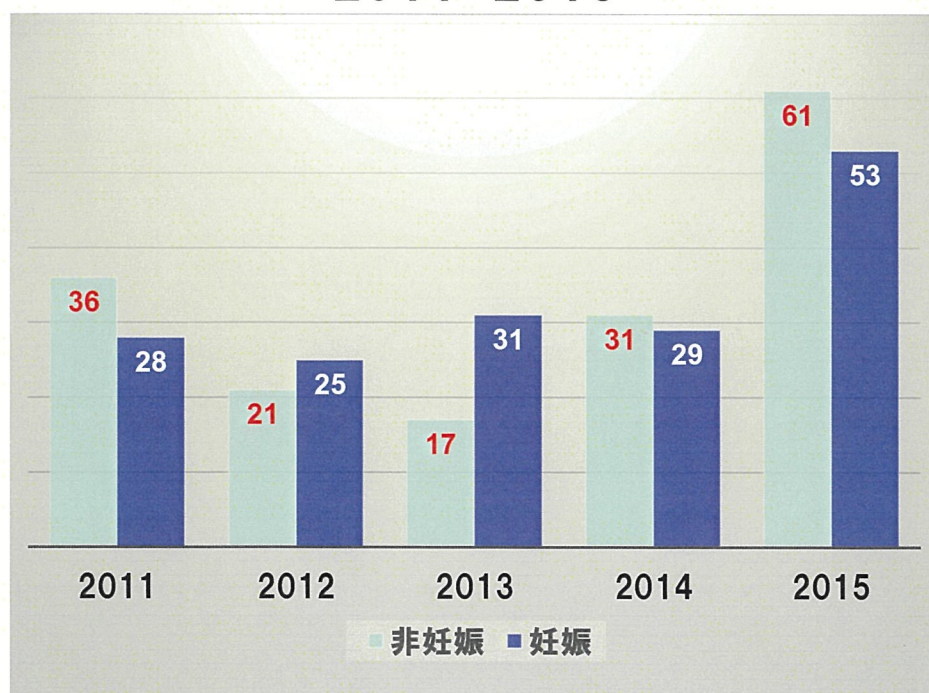
調査対象： 全国の産婦人科基幹施設
対象数： 628 施設

回答施設： 257 施設（回収率 41%）

分娩総数： **144,427 件**

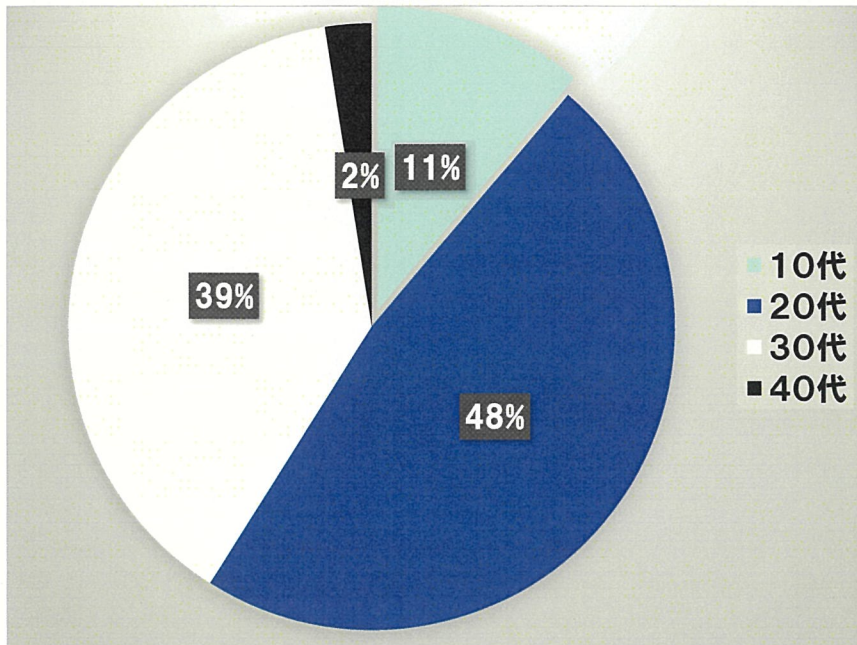
9

**梅毒合併妊婦の年次推移
2011-2015**



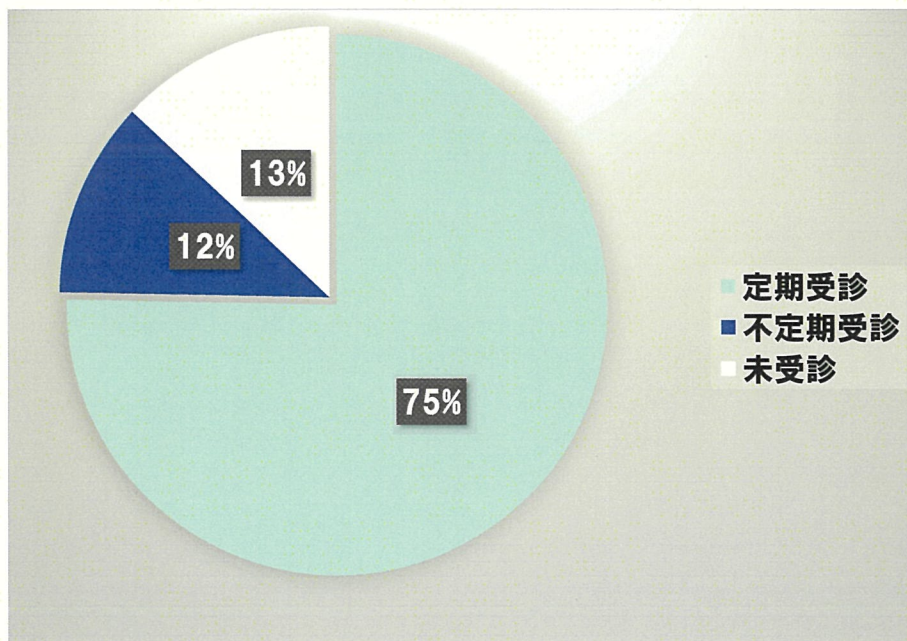
10

妊娠梅毒と若年妊婦



11

妊娠梅毒と未受診妊婦



12

梅毒合併妊婦の世界の現状

- 世界保健機関（WHO）の推計では988,000人の活動性梅毒患者、611,000人のCSの症例が2016年に全世界の妊婦で発生したと推定される。
Korenromp EL, et al., PLoS One. 2019;14:e0219613
- 注射用ベンザチンペニシリンG（BPG）は、WHOおよび米国疾病対策センターで推奨されている唯一のレジメンである。
WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016
Workowski KA, et al, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137
- 妊婦の代替療法に関するシステマティックレビューでは、BPG以外のレジメンで治療された妊婦は21名のみであった。
Roberts CP, Raich A, Stafylis C, Klausner JD. Alternative treatments for syphilis during pregnancy. Sex Transm Dis. 2019;46:637-40.
- 2014年から2016年にかけて、不足またはBPGの不足または在庫切れが、調査した95カ国・地域中39カ国・地域から報告された。
Nurse-Findlay S, et al, PLoS Med. 2017;14:e1002473

日本産科婦人科学会 女性ヘルスケア委員会
「本邦における産婦人科感染症実態調査」小委員会

梅毒感染妊婦における経口抗菌剤の有効性に関する研究に関する実態調査（2018年）

日産婦学会
(JSOG)



世界保健機関
(WHO)



厚労科研（三鴨班）

「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」

全登録症例172例の背景

- 当研究の定義による先天梅毒例は43例で、感染症法による2010-2019年の先天梅毒報告103例の半分近くの登録を受けた。
- 治療日時・出産日時のデータがある149例中、24例（16%）が出産後に梅毒の治療を受けており、また43例（29%）が出産前60日以内もしくは出産後に治療を受けていた。
- 飛び込み出産、未受診妊婦などの理由により、早期の妊婦梅毒の診断・治療が困難となっている現状が示唆された。

15

梅毒感染妊婦から出生した児の母子感染率（n=92）

全症例 (n=80)	n	非母子 感染例	生産・ 先天梅毒例	流産	死産	母子感染率	欠損
全症例	92	65	15	2	1	22% (95%CI 14.1-31.7)	9
早期梅毒	33	28	0	0	0	0% (95%CI 0-12.1)	5
後期梅毒・感染時期 不明	58	36	14	2	1	32% (95%CI 21.1-45.5)	5
アモキシシリン	78	57	10	2	1	18.6% (95%CI 11.2-29.2)	8
アンピシリン	14	8	5	0	0	38.5% (95%CI 17.7-64.5)	1
日本人	86	63	11	2	1	18.2% (95%CI 11.2-28.2)	9
日本人以外	6	2	4	0	0	66.7% (95%CI 30-90.3)	0

(Nishijima T, Kawana K, et al, Emerging Infect Dis, 2020) 16

出産から60日以前に治療開始妊婦の母子感染率 (n=64)

出産から60日以前に治療開始例 (n=57)	n	非母子感染例	生産・先天梅毒例	流産	死産	母子感染率	欠損
全症例	64	54	9	0	0	14% (95%CI 7.7-25)	1
早期梅毒	22	22	0	0	0	0% (95%CI 0-14.9)	0
後期梅毒・感染時期不明	41	32	8	0	0	20% (95%CI 10.5-34.8)	1
アモキシシリン	53	46	6	0	0	11.5% (95%CI 5.4-23)	1
アンピシリン	11	8	3	0	0	27.3% (95%CI 9.7-56.6)	0
日本人	61	53	7	0	0	11.7% (95%CI 5.8-22.1)	1
日本人以外	3	1	2	0	0	67% (95%CI 20.8-93.9)	0

17

母子感染例の属性 (n=18)

妊婦年齢	人種	治療開始時週数	治療前RPR値	抗菌薬	抗菌薬用量/日 (mg)	出産までの抗菌薬使用期間 (日)	抗菌薬使用期間 (日)	出生時週数	出生時体重 (g)	児の予後	先天梅毒診断根拠	新生児血清RPR値
29	日本人	41w 6d	55.0	AMPC	1,000	4	60	42w 3d	1,145	先天梅毒	極低出生体重、肝脾腫、血小板減少	Not available
22	日本人	12w 2d	225.0	ABPC	1,500	167	167	38w 1d	3,120	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
23	日本人	12w 4d	105.0	ABPC	1,500	70	70	38w 4d	2,518	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
17	タイ	36w	125.0	AMPC	1,500	34	101	40w 6d	3,050	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	4.6
27	日本人	34w 2d	28.0	AMPC	1,500	6	27	35w 1d	2,524	死産	Not applicable	Not available
23	日本人	29w 3d	91.4	AMPC	1,500	2	33	29w 5d	1,214	先天梅毒	極低出生体重、FTA-ABS IgM陽性	5.6
26	ベトナム	13w 4d	32.0	ABPC	1,500	106	106	38w 4d	3,500	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
19	日本人	14w	15.4	AMPC	1,500	98	98	44w	2,845	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
20	ペルー	18w 1d	16.0	AMPC	1,500	93	93	Not available	Not available	先天梅毒	Cardiac anomaly	Not available
25	日本人	24w 6d	256.0	AMPC	1,500	66	66	40w 4d	2,704	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
26	日本人	13w 4d	64.0	AMPC	1,500	84	84	40w	3,140	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	4
41	日本人	9w	64.0	AMPC	3,000	Not available	28	Not available	Not available	流産	Not applicable	Not available
22	日本人	34w	58.0	ABPC	1,500	1	37	34w	976	先天梅毒	超低出生体重、聴力低下	135
26	日本人	36w	28.0	AMPC	1,500	1	57	36w	2,380	先天梅毒	血清RPR値が母の4倍以上、FTA-ABS IgM陽性	1220
24	日本人	18w 2d	34.5	AMPC	1,500	105	105	41w	2,936	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	陰性
22	日本人	17w 5d	9	ABPC	1,500	42	42	25w 1d	175	流産	Not applicable	Not available
22	日本人	8w 5d	32	AMPC	750	Not available	Not available	40w 4d	3752	先天梅毒	FTA-ABS IgM陽性	4
21	韓国	36w	64	AMPC	1,500	1	1	36w	1526	先天梅毒	病変からPCR陽性	64

18

全国実態調査のまとめ

- アモキシシリンもしくは経口アンピシリンで治療された妊婦梅毒例の22%が母子感染した。
- 出産から60日以前に治療を開始された例においても14%が母子感染した。
- 出産から60日以内に治療を開始された例では44%が母子感染した。
- アモキシシリンもしくは経口アンピシリンで治療された妊婦梅毒においては、母子感染予防効果が不十分であることが示唆された

RESEARCH

Effectiveness and Tolerability of Oral Amoxicillin in Pregnant Women with Active Syphilis, Japan, 2010–2018

Takeshi Nishijima, Kei Kawana, Ichio Fukasawa, Naoko Ishikawa, Melanie M. Taylor, Hiroshige Mikamo, Kiyoko Kato, Jo Kitawaki, Tomoyuki Fujii, Women's Health Care Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Emerging Infect Dis, 26(6) :1192-1200, 2020

19

ヤーリッシュヘルクスハイマー反応と流早産

Jarisch-Herxheimer Reaction

梅毒治療開始後24時間以内に起こりうる、頭痛、筋肉痛、発熱を頻繁に伴う急性の発熱反応；これは治療に対する反応であり、ペニシリンに対するアレルギー反応ではない。この可能性のある有害反応について、また発生した場合の対処法について、患者に説明する必要がある。

初期の梅毒患者の間で最も頻繁に起こるが、これはおそらく、これらの段階では細菌量が多いため。解熱剤は症状を抑えるために使用できるが、この反応を予防することは証明されていない。ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応は、妊婦に早期分娩を誘発したり、胎児の苦痛を引き起こしたりすることがあるが、治療を妨げたり遅らせたりしてはならない。

TABLE 1

Frequency of JHR in spirochetal infections in prospective studies, randomized trials of antimicrobial drugs, surveys, and meta-analyses

Clinical condition	Frequency as percent of treated patients who developed a JHR	Reference
Syphilis		
Primary, secondary, and early latent treated with penicillin		
RPR titer ≥ 1:32	41	11
RPR titer < 1:32	16	11
HIV positive	35	11
HIV negative	25	11
Penicillin	56	10
Azithromycin	14	10
Secondary syphilis treated with penicillin	9	12
Syphilis in pregnancy	40–45	13,14
Neurosyphilis	8–75	15–17

(Butler T, Am J Trop Med Hyg, 2017) 20

ヤーリッシュヘルクスハイマー反応と流早産

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4

July 23, 2021

Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021

Women treated for syphilis during the second half of pregnancy are at risk for premature labor or fetal distress if the treatment precipitates the Jarisch-Herxheimer reaction (590). These women should be advised to seek obstetric attention after treatment if they notice any fever, contractions, or decrease in fetal movements

“妊娠後期に梅毒の治療を受けた女性は、治療によってヤリッシュ・ヘルクスハイマー反応が促進されると、早産または胎児苦痛のリスクがある。これらの女性は、治療後に発熱、子宮収縮、または胎動の減少に気づいた場合は、産科の診察を受けるよう助言されるべきである”

21

ヤーリッシュヘルクスハイマー反応と流早産

ベンジルペニシリン持続性筋注製剤「ステルイズ®水性懸濁筋注シリンジ」について

日本性感染症学会
梅毒委員会

「[性感染症診断・治療ガイドライン2020](#)」の梅毒の項を一部改訂 (2022.03.24)

5. 本剤投与後、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（一時的な発熱、頭痛、倦怠感など）をきたす可能性があるため、あらかじめ説明しておくこと。
特に、妊婦がヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応を発症した場合は、子宮収縮が誘発され早産を引き起こす可能性があるため産科医の診察をうけることが望ましい。

22

まとめ

- ◆若年女性の梅毒感染者増加とともに、妊婦の梅毒患者が増加している。
- ◆ガイドライン等で推奨されてきた経口ペニシリン剤内服治療を受けても、母子感染は14%で成立してしまう。（適切な治療をしても先天梅毒は完全には防げない）
- ◆妊婦への注射用ベンザチンペニシリンG（BPG）投与は、入院管理下での実施することが望ましい。
- ◆梅毒の流行は、女性に拡がり、さらにはその女性から生まれる児にまで影響している。
- ◆妊娠可能な女性に対する梅毒の啓発と早期発見が重要である。