別紙３

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「梅毒の診療と予防の実践に関する研究」

研究報告書

感染症発生動向調査における先天梅毒報告の評価

研究代表者	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	永田瑞絵	同　実地疫学専門家養成コース(FETP)
	北岡政美	同　実地疫学専門家養成コース(FETP)
	折目郁乃	同　実地疫学専門家養成コース(FETP)
	高橋琢理	同　感染症疫学センター
	笠松亜由	同　感染症疫学センター
	鈴木　基	同　感染症疫学センター
	砂川富正	同　実地疫学研究センター
	島田智恵	同　実地疫学研究センター
	加藤博史	同　実地疫学研究センター

研究要旨

感染症発生動向調査における先天梅毒のサーベイランス評価を行った。梅毒の増加に伴って先天梅毒の報告数も増加しており、現状の感染症発生動向調査がサーベイランスで捉えるべき真の先天梅毒症例をどれだけ捉えられているか、また現状のシステムは啓発に必要な情報が十分に収集できているかを知ることを目的とした。Data quality、Sensitivity、PVP、Simplicity、Acceptability、Usefulness の 6 項目について、量的及び質的に評価した。量的評価では、感染症発生動向調査で 2021 年 1 月 1 日～2024 年 6 月 30 日に診断された梅毒のうち病型が先天梅毒の届出について分析し、また本研究班の新庄分担研究で収集した症例のうち、感染症発生動向調査の届出基準に合致する症例数を医療機関ごとに収集して、同医療機関における届出数と比較した。質的分析では先天梅毒の診療に携わる小児感染症学会の医師と、先天梅毒の届出に携わる県庁職員、地方衛生研究所職員、保健所職員にインタビューを行った。該当した 91 例の先天梅毒の届出では、届出に必要な情報の多くが備考欄に記入されていた。児と母両方の抗体価について記載があったのは 39 例（43%）、母親の ID の記載があったのは 58 例（64%）であった。母の情報が記載されていない届出は 11 例（12%）あった。新庄分担研究との比較において、届出基準を満たす症例があった 17 医療機関のうち、3 医療機関（合致症例計 8 例）で届出がなかった。インタビューでは、現行の届出基準は児の抗体価の経過を半年程度追う必要があり、届出漏れが生じる可能性がある、届出基準が具体的でなく分かりにくい、先天梅毒と梅毒の届出様式が同じで記入しにくい、備考欄記載のシステムをやめて欲しいとの意見があった。これらの結果から、先天梅毒の届出は真の先天梅毒症例を捉えられていない可能性があった。妥当性をあげるために簡潔かつ臨床医が判断をしやすい届出基準がどのようなものかを検討することについて議論が望まれる。また、啓発に必要な情報を十分に把握できていない可能性があった。届出システムとして先天梅毒を新たな届出対象疾患とすることで、必要な情報を包括的に収集することができると考えられた。

Ａ．研究目的

感染症発生動向調査における先天梅毒の届出は、梅毒の増加に伴い増加しており、2023年は前年比約1.8倍の37例となった。

先天梅毒の予防については、厚生労働省及びこども家庭庁より妊婦検診受診の啓発が行われているが、一部の妊婦は妊娠中に梅毒を疑う症状が出現したが診断に結び付いていない現状があり[1]母の診断や児の早期治療にとって、先天梅毒発生のリスクに関連しうる母親の背景要因を十分に認識することが必要である。一方、先天梅毒の全国の届出データを基にした情報発信は、現状報告数にとどまっている。

先天梅毒の届出基準は梅毒と異なるが、梅毒の病型の一つとして、梅毒と同一の届出様式によって届出される仕組みとなっており、先天梅毒についてはどの届出基準に合致したかを記載する項目が設けられていない。いずれの届出基準を満たしたかは、備考欄に記載するよう「先天梅毒の届出に関する手引き（2019年2月5日現在）」で求めており、また、感染症発生動向調査事業における届出の質向上のためのガイドラインでは、上記に加え、母親及び児の血清抗体価並びに母親の感染症発生動向調査 ID の記載を求めている。現状のシステムでこの備考欄記載がどの程度行われているかは不明である。

先天梅毒の届出基準は、梅毒の届出基準と独立しており、3つの検査基準（ア：母体の血清抗体価に比して、児の血清抗体価が著しく高い場合、イ：児の血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続する場合、ウ：児の *Treponema pallidum*（TP）を抗原とする IgM 抗体陽性）のいずれかを満たすか、もしくは、エ：早期先天梅毒の症状を有する場合、又は、オ：晩期先天梅毒の症状を呈する場合とされている。つまり無症状症例の場合はア～ウの検査基準のいずれかを満たす必要がある。ア及びウの検査は出生時に診断が可能だが、いずれも梅毒母子感染を否定する根拠にはならない。このため、無症状症例でア及びウが否定された場合は、基準イにより抗体価の推移を確認する必要がある。

先天梅毒は稀な疾患であることもあり、これまで系統立った治療の指針なるものがなかったが、2023年に小児感染症学会をはじめとする複数学会の監修の元「先天梅毒診療の手引き 2023」[2]がフリーアクセス可能な形で公開され、今後の診療はこの手引きに沿った対応が行われていくことが予想される。

先天梅毒の年間症例数は数十例程度と少なく、実態把握にはなるべく取りこぼしの少ないサーベイランスが行われることが望まれるが、現状のシステムがどの程度の感度・特異度で先天梅毒症例を捉えられているのか分かっていない。

そこで、①感染症発生動向調査が真の先天梅毒症例をどれだけ捉えられているか、②現状のシステムは啓発に必要な情報が十分に収集できているか、の2点について評価を行った。

Ｂ．方法

評価手法は、米国 CDC が公表しているサーベイランスシステム評価のガイドライン[3]を用いた。attribute は Data Quality、Sensitivity、Acceptability、Simplicity、Acceptability、Usefulness とした。質的評価では、届出に必要項目が記載されている割合（Data quality）、厚生労働科学研究補助金新興・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：梅毒の診療と予防の実践に関する研究（24HA2011）（以下、関連研究とする）で確認された症例と、感染症発生動向調査の届出症例の比較(Sensitivity)、感染症発生動向調査の届出症例における無症状症例の割合の年次推移（Sensitivity、Acceptability)、母親に関する情報の内容とその記載割合(Usefulness)を確認した。質的評価は、先天梅毒の診療に携わる小児感染症学会の医師及び先天梅毒の届出に関わる自治体職員に対して半構造化インタビュー（2024年7月～12月実施）を行った。

質的評価は全ての評価項目の評価に用いた。

量的分析は、感染症発生動向調査にて、2021年1月1日～2024年6月30日に診断された梅毒のうち、病型が先天梅毒であった症例を対象とした。他の病型で備考欄に母子感染と記載のある症例は分析対象から省いた。上記届出の内、母の感染症発生動向調査IDの記載があったものは、母の届出も分析に用いた。同期間において届出削除となった症例も分析に用いた。届出からは、年齢、性別、症状、届出都道府県、感染地域、推定感染日、母児抗体価、母の情報、届出基準への該当について収集した。データ解析については、各備考欄に様々な記載があったが、いずれの基準を満たしたかが明確に記載されていない届出も多かった。また診断方法の欄にも届出合致判断に必要な情報が記載されていた。そのため、備考欄を含む全ての届出内容を項目ごとに分類して分析した。さらに1例ずつ合致する届出基準を判断し、分析に用いた。今回の分析では、感染症発生動向調査システムから、中央感染症情報センターに送信された初回届出データ（以降、initial reportとする。）と、2024年11月22日時点に抽出したデータ(以降、final reportとする。）の2時点のデータを分析に用いた。

量的評価に用いた関連研究は、全国45医療機関の梅毒陽性妊婦から出生した症例について、母と子の各種検査結果や転帰等を調査した研究であり、各医療機関の届出基準合致症例数を評価に使用した。

なお、本研究は2024年8月28日国立感染症研究所倫理審査委員会にて承認済みである（受付番号1810)。

C.研究成果

Initial reportは95例で、内4例がその後取下げとなったためfinal reportは91例であった。Final reportは、無症状症例が20%（18/91例)、届出時点の年齢は0歳0か月が93%（85/91例）であった。各種届出基準への合致は、アが13例(14%)、ウが45例（49%)、エが70例（77%)、イ及びオは共に0例（0%）であった（重複あり)。

Data Qualityについては、母親及び児のカルジオリピン抗体価の記載があった届出は、initial reportで14%（13/91例)、Final reportで43%(39/91例)であった。母親の感染症発生動向調査IDの記載があった届出は、initial reportで24%(22/91例)、final reportで64%（58/91例）であった。Initial reportの時点でこれらの項目が未記載の症例については、FETPが全例自治体あてに確認の問合せを行っており、この増加はその影響を反映していると考えられた。また、医師へのインタビューでは、「母親のIDや母児抗体価の記載が求められていることを知らなかった」との意見が

あった。自治体へのインタビューでは、「記載項目として記入欄がないため書けない」「医療機関、保健所、地方感染症情報センター、FETP 間の問合せのラリーが面倒でデータが来ないことがありそう」「備考欄記載の入力内容は、入力担当者の熱意によるところもあると思う」「先天梅毒の届出の手引きは正直知らなかった」との意見があった。

感度については、3 つ（１：関連研究との比較による届出漏れ症例の確認、２：awareness の変化によるバイアスの確認、３：インタビュー）の評価を行った。

１：関連研究において届出基準を満たす症例があったのは 17 病院（38 症例）あり、17 医療機関の届出状況を確認したところ内 3 医療機関（届出基準合致症例計 8 例）では同期間に届出がなく、1 医療機関では基準合致症例数よりも届出症例数が 2 例少なかった。このことから、少なくとも 10 例で届出漏れの可能性が考えられた。

２:awareness の変化によるバイアスの確認

先天梅毒の届出数は 2021 年 20 例、2022 年 20 例、2023 年 37 例であった。一方、届出に占める無症状症例の割合は、20%、35%、14%と推移しており、2023 年は総症例数が多かったにも関わらず、2021 年 2022 年よりも無症状届出の割合が少なかった。このことから、2023 年は awareness が低かった可能性があり、潜在的に見逃されている無症状症例がある可能性が考えられた。

３：インタビュー

届出に携わる医師からは、「出生時に症状がなく、後に抗体価が陰性化しないことで確定するケースが多い」、つまり届出基準イにあたるケースが多いとの意見があった。しかし本研究の対象症例で届出基準イに該当する症例はなかった。また、「イで届け出るためには、通常どれくらいで消えるかを知っている必要があるが、珍しい疾患のため分からず、届出せず終わると思う」「基準ウの IgM 抗体検査は、保険未収載のためしたことがない」「そもそも病院受診につながらずに届出されていない症例がある可能性もある」との意見があった。これらから、届出漏れの症例が一定存在し、特に無症状で経過したがイにあてはまる症例が届出漏れている可能性が考えられた。

PVP について、届出基準ウに着目して述べる。TP を抗原とする抗体検査は、*Treponema pallidum* Hemagglutination 法、*Treponema pallidum* latex agglutination（TPLA）法、*Treponema pallidum* latex agglutination 法、Fluorescent Treponemal Antibody-absorption（FTA-ABS）法があり、FTA-ABS 法には、主に IgG を検出するものと、IgM のみを検出する方法がある。この内届出基準ウを満たすのは FTA-ABS-IgM のみである。一度 First report として届出されたが最終的に取下げとなった届出は 4 例あり、このうち 2 例の取下げ理由は IgM と IgG の誤りによるものであった。さらに、医師へのインタビューでは、「*T. pallidum* を抗原とする IgM 抗体というと、普通の医者は TPLA と思う。暗に FTA-ABS の IgM のことを言っていると思うが、そうならそう書いてほしい。FTA-ABS-IgM のことを言っているということは、多くの小児科医は分からないと思う」との意見があった。届出基準ウのみに合致するとして届け出られた症例は 91 例中 14 例（15%）だが、この中に実際は基準を満たしていない症例が含まれる可能性が考えられた。

Simplicity について、届出基準の分かり

やすさをインタビューしたところ、医師からは「具体性を欠くところがあり、届出しにくい」「診療の手引きとセットであればそんなに迷わない」、自治体職員からは「届出基準は分かり辛く、保健師でもはっきり分からない」「診療の手引きと届出の手引きで書きぶりが違うため混乱している。間違いを減らすためにも診療している先生方が分かりやすいのが一番」との意見があった。システムの入力しやすさについては、医師からは「先天梅毒は別の届出の方が絶対いい。成人の届出に先天梅毒の情報を入れるのは記入しにくく無理がある」、自治体職員からは「備考欄記入は入力、確認、解析、還元の全行程で大変。備考欄記入のシステムはやめるべき」「聞きたい項目を羅列してもらったほうが記入しやすく、やりとりのラリーが減る」との意見がった。

Acceptability については、インタビューにて母親の情報を届出票の記載項目とすることへの意見を伺ったところ、医師からは「その人の尊厳を変に曲解するような書き方にはなって欲しくないと思う。」「婚姻の有無や性産業従事などは、重要だとは思うが議論の余地があると思う。項目とする場合、不明を含めて選択肢があると良い」、自治体職員からは「子の届出に母の情報を求めることについて個人情報的に懸念がある。法的な裏付けがないと出してよいものか判断に迷う」「３類感染症では、接触者検診で元患者の ID 書くことはよくあるし、感染経路は母子感染なので、母の ID を書くことにそんなに違和感がない」との意見があった。

Usefulness については、届出に何かしらの母親の情報が書いてある届出は 91 例中 80 例（88%）であり、妊婦検診受診有無や治療歴、年齢、出産週数、症状の有無、飛び込み・墜落分娩、性風俗産業従事歴、他の性感染症の合併などの情報が記載されていた。また、インタビューでは、啓発に有用な情報として、母の情報は治療歴、他の性感染症の合併・既往、妊婦検診、性産業従事歴、婚姻歴、児の情報は症状、レントゲンが上がった

これらの結果から、各 attribute の評価は Data quality は Low、Sensitivity は Low、PVP は Moderate、Simplicity は Low、Acceprability は Low、Usefulness は Low とした。

D. 考察

感染症発生動向調査は真の先天梅毒症例を捉えられていない可能性があった。届出基準を満たすが届出されていない症例が存在しており、理由として届出基準の煩雑さ、検査実施のハードル、届出疾患としての認識不足、そもそも医療につながらない症例がいること等が考えられた。

現状のシステムは啓発に必要な情報が十分に収集できていない可能性があった。予防啓発に求められる情報は、母の情報（治療歴、他の性感染症の合併・既往、妊婦検診、性産業従事歴、婚姻歴）や児の症状等であったが、現状入力割合は十分ではない。入力割合は医療機関や自治体担当者の熱意に依存していた。

届出基準について、検査基準（検体、検査項目、数値）の具体的な記載が望まれた。そうすることで、医療機関、保健所、地方衛生研究所で単純・簡潔で統一的な判断が可能になると考えられる。また、届出基準を診療の手引きに沿った記載にすることで、医療現場の Simplicity が向上するため Acceptability が向上し、届出に結び付きやすくなると考えられた。確認が難しい無症

状症例の把握には、基準イが重要であり、児の経過観察と報告がしやすい体制が重要である。また、基準ウの検査が正しく実施されるようになると、非感染例の届出を減らすことができる可能性がある。症状のみの基準に合致する症例には他の TORCH 症候群の紛れ込みが一定生じている可能性があり、できるだけそれらを除外することも重要である。

届出システムについて、先天梅毒を新たな届出対象疾患として梅毒から分離して設けることが望まれた。必要項目を示すことで、届出のデータの質が向上し、入力やデータ確認の手間を軽減することができること、また、児の情報や啓発に必要な情報がより包括的かつ正確に収集でき、梅毒の他の病型への紛れ込みも防ぐことができると考えられた。具体的な収集項目としては、母の情報（治療歴、他の感染症の合併・既往、性風俗産業従事歴、婚姻歴）、児の情報（症状、レントゲン検査結果）があがったが、母の情報を児の届出で収集することについて、現状も母の NESID ID から収集しているものの、疾患背景から母への配慮を求める声があった。

E．制限

小児感染症学会に関わる医師にインタビューをしており、より感染症に対する意識が高い集団を対象とした結果となっている。また、インタビュー先は全体の一部であり、全国の現状を示す内容ではない可能性がある。また、各届出基準が独立して判断されていないため、各基準の正確な感度や陽性的中度は不明である。

F．結論

現状の感染症発生動向調査の届出基準による届出では、真の症例数を捉えられていない可能性がある。妥当性を上げるために、簡潔かつ臨床医が判断をしやすい届出基準がどのようなものかを検討することについて議論が望まれる。現状の感染症発生動向調査の届出票では、啓発に必要な情報を十分把握できていない可能性がある。届出システムとして先天梅毒を新たな届出対象疾患とすることで、必要な情報を包括的に収集することができる。

G．健康危険情報

該当なし

H．研究発表

該当なし

I．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. 先天梅毒児の臨床像および母親の背景情報に関する研究報告(2016～2017年). Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-iasrd/8437-465d03.html
2. 先天梅毒の手引き 2023 第2版. Available from: https://www.jspid.jp/news/guideline/sentensei-baidoku_2/
3. MMWR. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.html