

厚生労働省科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
（分担）研究報告書

ナショナルデータベースを用いた
HIV 感染者における梅毒の併存や診断遅延に関する全国コホート研究

大塚 文男

岡山大学医学部大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

HIV 感染症は診断の遅れにより治療困難な状態に陥ることがあり、また二次感染の予防のためにも早期の治療導入が重要である。しかしながら、本邦では他の性行為感染症のために受診した場合でも、HIV 感染症が適切に診断されていない。

我々は厚生労働省のレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて、本邦の HIV 感染者における梅毒の併存状況や診断遅延の可能性について研究を行った。2016 年に新規に HIV 感染症と診断され抗ウイルス薬を開始された 1,521 名を対象とした。この中で 646 名(42.5%) が 2011 年から 2018 年までの間に梅毒と診断されていた。HIV 感染の診断前に梅毒で受診した患者は 100 名いたが、この中で HIV 検査が実施されたのは 17 名 (17.0%)のみであった。HIV 感染症の診断後にも、年間 50 名以上が梅毒に罹患していた。

HIV 感染症の早期発見は重要であるが、梅毒感染者の多くで HIV 検査が行われていない現実が明らかになった。HIV 感染の判明後も梅毒に罹患する患者も多く、HIV 感染診断後にも適切な性感染症予防の啓発が必要である。

A. 研究目的

本邦では HIV 感染症が専任医によって拠点病院で集中して診療されており、地域のクリニックや一般病院における「早期診断」は適切に行われていない。地域に密着した医師（非専任医）も HIV 診療に参加することが効率的であり、かかりつけ医の協力が不可欠である。しかし、総合診療医/プライマリケア医の HIV 感染症の知識は不十分であり、その教育のための基盤データも整備されていない。

B. 研究方法

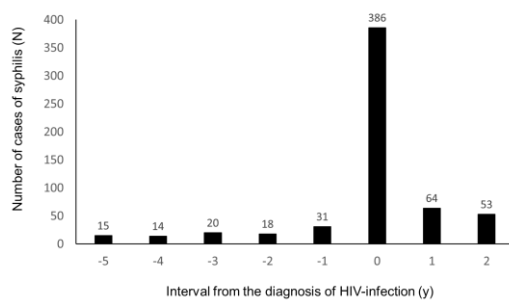
NDB とは、平成 18 年の医療制度改革を受け、全国医療費適正化計画及び都道府県医療費適正化計画の作成、実施及び評価に資するために収集されたレセプト情報・特定健診等情報データベースの事である。厚生労働省が保有し、現在レセプトデータは電子化されたデータのみで約 100 億件、特定健診保健指導データは全データの約 1 億件超を格納している。医療費適正化計画作成のための調査及び分析等の本来目的以外の利用においては、申請資格を有する者が、医療サービスの質の向上等を目指した正確な根拠に基づく政策の推

進に有益な分析・研究または学術研究の発展に資する目的で行う分析・研究に利用することを、有識者会議における審査において認められた場合に利用が認められている。

本研究では、NDB を用いて抽出した 2009 年から 2019 年までに治療開始された本邦のほぼ全ての HIV 感染者 (28,089 名) のデータについて、併存症や抗 HIV 薬以外の投薬状況などを詳細に解析し、非専任医が診療する際の留意事項を整理した基盤資料を作成した。

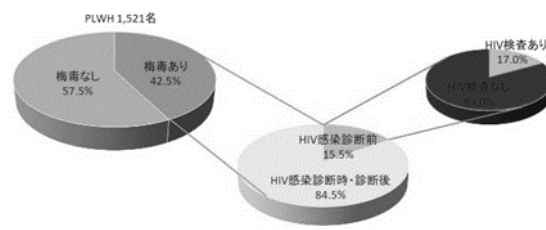
C. 研究成果

NDB を利用し、2016 年に新規に HIV 感染症と診断された 1,521 名 (男性 93.2%) の梅毒の感染状況について検討した。646 名 (42.5%) が 2011 年から 2018 年の間に梅毒に罹患していた。HIV 感染症の診断後も、全国で年間 50 名以上が梅毒に罹患していた(2017, n = 65 (4.3%); 2018, n = 58 (3.8%))。



(図 1) 梅毒罹患患者数

100 名は HIV 感染症の診断前に梅毒と診断されていたが、その中で HIV 感染症の検査が実施されていたのはわずかに 17 名 (17.0%)であった。



(図 2) HIV 検査が行われた梅毒患者割合

D. 考察

2014 年の国連合同エイズ計画 (UNAIDS)では、HIV 感染者の 90%を診断し、その 90%以上に抗 HIV 療法を行い、その 90%以上でウイルス抑制を達成する”90-90-90”が診療の目標とされたている。しかしながら日本では 85.6% の感染者しか診断されていないとの報告もあり (Iwamoto A, et al., PLoS One 12: e0174360, 2017)、診断の遅れが問題となっている。

本研究からも本邦では梅毒患者の多くが HIV 感染症の合併を見逃されていることが明らかになり、非専任医による早期発見の啓蒙が重要であることが再度示された。早期発見と早期の治療開始により、2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。この活動を元に、日本医師会、東京都医師会でも同様の取り組みを行い、皮膚科医、泌尿器科医等、さらに多くの医療従事者の普及啓発を行う予定である。

E. 結論

HIV 感染症の早期発見は重要であるが、本邦の梅毒患者の多くが適切に HIV 検査を行われていないことが明らかになった。この結果は今後、皮膚科医や泌尿器科医も含め、非 HIV 専任医に広く周知を行う必要がある。HIV 感染症の診断後も梅毒に罹患する患者は多く、HIV 感染症診断時の患者教育も大切である。

研究発表

1. 論文発表
1. Jun Hamahara, Hiroyuki Honda, Koichiro Yamamoto, Kazuki Tokumasu, Yoshihisa Hanayama, Hideharu Hagiya, Mikako Obika, Keigo Ueda, Masayuki Kishida and **Fumio Otsuka**: Clinical Characteristics of Low Androgen Status in Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Med. Okayama 75: 1-8, 2021.
2. Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Takahiro Nada, Hiroko Ogawa and **Fumio Otsuka**: Involvement of clock gene expression, bone morphogenetic protein and activin in adrenocortical steroidogenesis by human H295R cells. Endocr. J. 68: 243-250, 2021.
3. Ko Harada, Hideharu Hagiya, Tomoko Funahashi, Toshihiro Koyama, Mitsunobu R. Kano and **Fumio Otsuka**: Trends in the nontuberculous mycobacterial disease mortality rate in Japan: A nationwide observational study, 1997-2016. Clin. Infect. Dis. 73: e321-326, 2021.
4. Yasuhiro Nakano, Toru Hasegawa, Chiaki Kashino, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Yoshiaki Soejima, Takahiro Nada and **Fumio Otsuka**: Aldosterone enhances progesterone biosynthesis regulated by bone morphogenetic protein in rat granulosa cells. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 203: 105738, 2020.
5. Yoshito Nishimura, Ko Harada, Toshihiro Koyama, Hideharu Hagiya and **Fumio Otsuka**: A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. Sci Rep. 10(1): 15509, 2020
6. Masaya Iwamuro, Takahide Takahashi, Natsuki Watanabe, Sizuma Omote, Katsunori Matsueda, Takehiro Tanaka, Daisuke Ennishi, **Fumio Otsuka**, Tadashi Yoshino and Hiroyuki Okada: Technique for single-step lymphocyte isolation from an endoscopic biopsy specimen for the diagnosis of gastrointestinal lymphoma. MethodsX. 7: 101095, 2020.
7. Yoshito Nishimura, Hideharu Hagiya, Mikako Obika and **Fumio Otsuka**: Comparison of the Clinico-Microbiological Characteristics of Culture-Positive and Culture-Negative Septic Pulmonary Embolism: A 10-Year Retrospective Study. Pathogens. 9(12): 995, 2020.
8. Jo Araki, Kosuke Oka, Koichiro Yamamoto, Yoshihisa Hanayama, Kazuki Tokumasu, Hideharu Hagiya, Hiroko Ogawa, Koichi Itoshima and **Fumio Otsuka**: Interrelationships between serum levels of procalcitonin and inflammatory markers in patients

- who visited a general medicine department. Acta Med. Okayama. 75(3): 299-306, 2021.
9. Hideharu Hagiya, Kazuki Tokumasu, Mikako Obika and **Fumio Otsuka**: De-escalation Concept and MIC Literacy among Medical Students and Clinical Residents. Postgrad. Med. J. postgradmedj-2020-139562, 2021.
 10. Yoshito Nishimura, Kanako Ochi, Kazuki Tokumasu, Mikako Obika, Hideharu Hagiya, Hitomi Kataoka and **Fumio Otsuka**: Impact of the COVID-19 Pandemic on the Psychological Distress of Medical Students in Japan: Cross-sectional Survey Study. J. Med. Internet Res. 23(2): e25232, 2021.
 11. Yuki Otsuka, Yasuhiro Nakano, Kazuki Tokumasu, Hiroyuki Honda, Mikako Obika, Kou Hasegawa, Yoshihisa Hanayama, Koichi Itoshima and **Fumio Otsuka**: Clinical utility of urinary ratio of free cortisol to aldosterone as an index for inflammatory and metabolic dysregulation. Ann. Clin. Lab. Sci. 51: 352-358, 2021.
 12. Yoshito Nishimura, Tomoko Miyoshi, Hideharu Hagiya, Yoshinori Kosaki and **Fumio Otsuka**: Burnout of Healthcare Workers amid the COVID-19 Pandemic: A Japanese Cross-Sectional Survey. Int J Environ Res Public Health. 18(5): 2434, 2021.
 13. Shinnosuke Fukushima, Yuki Otsuka, Hideharu Hagiya, Toshihiro Koyama and **Fumio Otsuka**: Trends in the Incidence and Mortality of Legionellosis in Japan: A Nationwide Observational Study, 1999–2017. Sci Rep 11(1): 7246, 2021.
 14. Ryosuke Takase, Hideharu Hagiya, Hiroyuki Honda, Yasuhiro Nakano, Hiroko Ogawa, Mikako Obika, Keigo Ueda, Hitomi Kataoka, Yoshihisa Hanayama and **Fumio Otsuka**: Clinical Manifestations of Patients with Influenza Differ by Age: A Prospective, Multi-centered Study at Setouchi Marine Area. Acta Med. Okayama 75: 567-574, 2021.
 15. Chiaki Kashino, Toru Hasegawa, Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Yasuhiko Kamada, Hisashi Masuyama and **Fumio Otsuka**: Involvement of BMP-15 in glucocorticoid actions on ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells. BBRC 559: 56-61, 2021.
 16. Keiko Fujii, Nobuharu Fujii, Takumi Kondo, Toshiharu Mitsunashi, Makoto Nakamura, Keisuke Seike, Yasuhisa Sando, Maiko Sakamoto-Kimura, Masayuki Matsuda, Shuntaro Ikegawa, Hiroyuki Sugiura, **Fumio Otsuka** and Yoshinobu Maeda: Effectiveness of supplemental oral calcium drink in preventing citrate-related adverse effects in

- peripheral blood progenitor cell collection. Transfus. Apher. Sci. 60(4): 103147, 2021
17. Satoshi Fujisawa, Motoshi Komatsubara, Naoko Tsukamoto-Yamauchi, Nahoko Iwata, Takahiro Nada, Jun Wada and **Fumio Otsuka**: Orexin A enhances pro-opiomelanocortin transcription regulated by BMP-4 in mouse corticotrope AtT20 cells. Int. J. Mol. Sci. 22(9): 4553, 2021
18. Atsuhito Suyama, Nahoko Iwata, Yoshiaki Soejima, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Takahiro Nada and **Fumio Otsuka**: Roles of NR5A1 and NR5A2 in the regulation of steroidogenesis by Clock gene and bone morphogenetic proteins by human granulosa cells. Endocr. J. 68(11): 1283-1291, 2021.
19. Eriko Yasutomi, Toshihiro Inokuchi, Sakiko Hiraoka, Kensuke Takei, Shoko Igawa, Shumpei Yamamoto, Masayasu Ohmori, Shohei Oka, Yasushi Yamasaki, Hideaki Kinugasa, Masahiro Takahara, Keita Harada, Masaki Furukawa, Kouichi Itoshima, Ken Okada, **Fumio Otsuka**, Takehiro Tanaka, Toshiharu Mitsunashi, Jun Kato and Hiroyuki Okada: Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of mucosal healing in inflammatory bowel disease. Sci. Rep. 11(1): 11086, 2021.
20. Hideharu Hagiya and **Fumio Otsuka**: Ivermectin for COVID-19; yet to be well evaluated before clinical use. Ivermectin for Coronavirus Disease 2019: Yet to Be Well Evaluated Before Clinical Use. Clin Ther. 43(9): 1622-1623, 2021.
21. Masao Takami, Koichiro Yamamoto, Yoshihisa Hanayama, Yasuhiro Nakano, Kou Hasegawa, Mikako Obika, Hideharu Hagiya, Masanori Furukawa and **Fumio Otsuka**: Aging-related characteristics of subclinical hypothyroidism detected in general practice. Acta Med. Okayama (in press).
22. Yoshito Nishimura, David C. Fajgenbaum, Sheila K. Pierson, Noriko Iwaki, Asami Nishikori, Mitsuhiro Kawano, Naoya Nakamura, Koji Izutsu, Kengo Takeuchi, Midori Filiz Nishimura, Yoshinobu Maeda, **Fumio Otsuka**, Kazuyuki Yoshizaki, Eric Oksenhendler, Frits van Rhee, Yasuharu Sato: Validated International Definition of the TAFRO clinical subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. Am. J. Hematol. 96(10): 1241-1252, 2021.
23. Hideharu Hagiya, Koji Fujita, Shinya Kamiyama, Kazuki Ocho, Haruto Yamada and **Fumio Otsuka**: Deployment of Infectious Disease Experts and Prevalence of Antimicrobial Resistance in Okayama: A Call for Training of Specialists. Cureus. 13(7): e16643, 2021.

24. Rika Takemoto, Haruhito A. Uchida, Hironobu Toda, Ken Okada, **Fumio Otsuka**, Hiroshi Ito and Jun Wada: Total Vascular Resistance, Augmentation Index and Augmentation Pressure increase in patients with peripheral artery disease. Medicine (Baltimore). 100(32): e26931, 2021.
25. Koichi Keitoku, Yoshito Nishimura, Hideharu Hagiya, Toshihiro Koyama and **Fumio Otsuka**: Impact of the World Antimicrobial Awareness Week on public interest between 2015 and 2020: A Google Trends analysis. Int. J. Infect. Dis. 111: 12-20, 2021.
26. Kazuyoshi Gotoh, Makoto Miyoshi, I Putu Bayu Mayura, Koji Iio, Osamu Matsushita, **Fumio Otsuka** and Hideharu Hagiya: In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae. J. Med. Microbiol. 70(10), 2021.
27. Yoshito Nishimura, Hideharu Hagiya, Koichi Keitoku, Toshihiro Koyama and **Fumio Otsuka**: Impact of the World Hand Hygiene and Global Handwashing Days on Public Awareness between 2016 and 2020: Google Trends Analysis. Am. J. Infect. Control. S0196-6553(21)00687-8, 2021.
28. Manami Fujita-Yamashita, Koichiro Yamamoto, Hiroyuki Honda, Yoshihisa Hanayama, Kazuki Tokumasu, Yasuhiro Nakano, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya, Mikako Obika, Hiroko Ogawa and **Fumio Otsuka**: Gender-Dependent Characteristics of Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D/25-Hydroxyvitamin D Ratio for the Assessment of Bone Metabolism. Cureus. 13(9): e18070, 2021.
29. Masaya Iwamuro, Takahide Takahashi, Natsuki Watanabe, Takehiro Tanaka, Toshihiro Inokuchi, Sakiko Hiraoka, **Fumio Otsuka** and Hiroyuki Okada: Enriched CD45RA-CD62L+ central memory T and decreased CD3+CD56+ natural killer T lymphocyte subsets in the rectum of ulcerative colitis patients. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. (in press).
30. Krixie Silangcruz, Yoshito Nishimura, Torrey Czech, Nobuhiko Kimura, Hideharu Hagiya, Toshihiro Koyama and **Fumio Otsuka**: Impact of the World Inflammatory Bowel Disease Day and Crohn's & Colitis Awareness Week on Population Interest between 2016 and 2020: Google Trends Analysis. J. Med. Internet Res. (in press).
31. Hideharu Hagiya and **Fumio Otsuka**: Therapeutic Drug Monitoring for Aminoglycosides: Not Yet Readily Available in Japanese University Hospitals. JMA J (in press).
32. Yuki Otsuka, Kazuki Tokumasu, Yasuhiro Nakano, Hiroyuki Honda, Yasue Sakurada, Naruhiko Sunada, Daisuke Omura, Kou Hasegawa,

- Hideharu Hagiya, Mikako Obika, Keigo Ueda, Hitomi Kataoka and **Fumio Otsuka**: Clinical characteristics of Japanese patients who visited COVID-19 aftercare clinic for post-acute sequelae of COVID-19 / long-COVID. Cureus. 13(10): e18568,2021.
33. Hiroyuki Honda, Hideharu Hagiya, Tsukasa Higashionna, Yuto Haruki, Mai Haruki, Shiho Kajita, Kengo Mukuta, Yuji Yokoyama, Yasuhiro Nakano, Hiroko Ogawa, Yasuyo Morimoto, Yoshihisa Hanayama, Setsuko Kanda, Hitomi Kataoka, Hitomi Muguruma and **Fumio Otsuka**: Impact of the day of the week on the discontinuation of broad-spectrum antibiotic prescriptions; a multi-centered observational study at Setouchi Marine Area. Sci. Rep. 11(1): 20784, 2021.
34. Hideharu Hagiya, Hitoshi Osada, Hana Iguchi, Kotaro Takahashi, Kazuki Tokumasu, Mikako Obika and **Fumio Otsuka**: Quality, as well as Quantity, of Universal Masking Matters amid the COVID-19 pandemic: A Comparison of Appropriate Masking between Healthcare Workers and Non-medical Personnel. J Hosp Gen Med (in press).
35. Naruhiko Sunada, Yoshihisa Hanayama, Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Takahiro Nada, Hiroyuki Honda, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya and **Fumio Otsuka**: Clinical utility of urinary levels of catecholamines and their fraction ratios related to heart rate and thyroid function. Endocr J. 2021 (in press).
36. Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Takahiro Nada and **Fumio Otsuka**: Biphasic roles of clock genes and bone morphogenetic proteins in gonadotropin expression by mouse gonadotrope cells. Int. J. Mol. Sci. 22(20): 11186, 2021.
37. Kazuyoshi Gotoh, I Putu Bayu Mayura, Yusaku Enomoto, Koji Iio, Osamu Matsushita, **Fumio Otsuka** and Hideharu Hagiya: Detection of in-frame mutation by IS30-family insertion sequence in the phospholipid phosphatidylglycerol synthase gene (pgsA2) of high-level daptomycin resistant *Corynebacterium striatum*. Eur. J. Clin. Microbiol. 2021 (in press).
38. Tomoharu Ishida, Hideharu Hagiya, Hiroyuki Honda, Yasuhiro Nakano, Hiroko Ogawa, Mikako Obika, Keigo Ueda, Hitomi Kataoka, Yoshihisa Hanayama and **Fumio Otsuka**: Antimicrobial Prescription Practices for Outpatients with Acute Respiratory Tract Infections: A Retrospective, Multicenter, Medical Record-based Study. Pros ONE. 16(11): e0259633, 2021.
39. Yoshito Nishimura, Tomoko Miyoshi, Asuka Sato, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya,

Yoshinori Kosaki and **Fumio Otsuka**: Burnout of Healthcare Workers amid the COVID-19 Pandemic: A Follow-up Study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 18(21): 11581, 2021

- 1 Hideharu Hagiya and **Fumio Otsuka**: Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for

patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study. Comment on: Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study. J. Antimicrob. Chemother. dkab464, 2021