

- protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2002, 277:3829–3835
35. Kawaguchi T, Veech RL, Uyeda K: Regulation of energy metabolism in macrophages during hypoxia. Roles of fructose 2,6-bisphosphate and ribose 1,5-bisphosphate. *J Biol Chem* 2001, 276:28554–28561
 36. Honda A, Hatano M, Kohara M, Arai Y, Hartalik T, Moriyama T, Imawari M, Koike K, Yokosuka O, Shimotohno K, Tokuhisa T: HCV-core protein accelerates recovery from the insensitivity of liver cells to Fas-mediated apoptosis induced by an injection of anti-Fas antibody in mice. *J Hepatol* 2000, 33:440–447
 37. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K: The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998, 4:1065–1067
 38. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, Cascavilla I, Fantasia L, Andriulli A: HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2363–2367
 39. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, La Civita L, Careccia G, Longombardo G, Lombardini F, Bombardieri S, Gentilini P: Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996, 124:31–34
 40. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Bernardi M, Zignego AL: Monoclonal gammopathy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 1996, 88:1122
 41. Sanyal AJ: Insulin resistance and tissue repair: a "feto-logical" phenomenon. *Gastroenterology* 2003, 125:1886–1889
 42. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, Gaggiotti G, Orlandoni P, Macarri G, Perego L, Benedetti A, Folli F: Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* 1999, 29:1743–1751
 43. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF: SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002, 277:42394–42398
 44. Zhang JG, Farley A, Nicholson SE, Willison TA, Zugaro LM, Simpson RJ, Moritz RL, Cary D, Richardson R, Hausmann G, Kile BJ, Kent SB, Alexander WS, Metcalf D, Hilton DJ, Nicola NA, Baca M: The conserved SOCS box motif in suppressors of cytokine signaling binds to elongins B and C and may couple bound proteins to proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:2071–2076
 45. Pessin JE, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000, 106:165–169
 46. Deprez J, Vertommen D, Alessi DR, Hue L, Rider MH: Phosphorylation and activation of heart 6-phosphofructo-2-kinase by protein kinase B and other protein kinases of the insulin signaling cascades. *J Biol Chem* 1997, 272:17269–17275
 47. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N: Impaired IRS-1/P13-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003, 38:1384–1392
 48. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A: Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993, 268:26055–26058
 49. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002, 277:50230–50236
 50. Oncul O, Top C, Cavuplu T: Correlation of serum leptin levels with insulin sensitivity in patients with chronic hepatitis-C infection. *Diabetes Care* 2002, 25:937

Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

YUMIKO NAGAO¹, TAKUMI KAWAGUCHI^{1,2}, TATSUYA IDE²,
RYUKICHI KUMASHIRO² and MICHIO SATA^{1,2}

¹Research Center for Innovative Cancer Therapy and ²Second Department of Medicine,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan

Received September 6, 2004; Accepted October 22, 2004

Abstract. Hepatitis C virus (HCV) induces extrahepatic manifestations such as oral lichen planus (OLP) as well as chronic liver diseases. The treatment of HCV-related chronic liver disease has evolved from the use of a single agent, mainly interferon (IFN), to the combination of IFN and ribavirin. We present a case of erosive OLP, cutaneous lichen planus (CLP), and leukoplakia of the vocal cord in a man with chronic hepatitis C infection treated with IFN and ribavirin. A 65-year-old man suffered from OLP before undergoing combination of IFN and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. He was initially treated with IFN β (6 million units (MU)/day for 2 weeks), then a combination of IFN α -2b (6 MU/day for 2 weeks and 3 times a week for 14 weeks) and ribavirin (400-600 mg/day). The OLP lesion was not aggravated by application of steroids during the 7 weeks after the treatment, but after 18 weeks, the combination of IFN and ribavirin was stopped because of aggravation of the OLP. Elevated aminotransferase levels returned to normal during the therapy. But 7 weeks after discontinuation, aminotransferase levels rose to 10 times the normal range. Five months after discontinuation, the papules of CLP appeared. Eight months after discontinuation, the OLP erosion had gradually

reduced, but some erosion remained. Aminotransferase levels were decreased, but serum HCV RNA had not disappeared. Caution should be exercised when IFN or ribavirin therapy is given to chronic hepatitis C patients with prior erosive OLP.

Introduction

It is thought that about 170 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide, and 2 million people in Japan (1,2). HCV is recognized as a main major threat to global public health. HCV is a major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC) (3,4). Moreover, HCV induces extrahepatic manifestations such as oral lichen planus (OLP) as well as chronic liver diseases (5,6). In some patients, treatment with a single agent, mainly interferon (IFN), or with a combination of IFN and ribavirin, leads to sustained eradication of the HCV (7). As regards the effects of IFN therapy on lichen planus (LP) lesions, there are several reports (8-22). We report the course of a patient with chronic hepatitis C who experienced the exacerbation of a severe OLP by combination therapy of IFN and ribavirin.

Materials and methods

On February 18, 2003, a 65-year-old Japanese man consulted the Digestive Disease Center of Kurume University for examination of chronic liver disease. He had chronic hepatitis at age 49, and had periodical blood tests and abdominal ultrasound exams by a family doctor, but did not receive treatment. Concerning his past history, the patient underwent an appendectomy at age 23. At ages 37 and 47, the patient underwent hemorrhoidectomy. Hypertension was noted at age 50, and antihypertensive treatment was started. There was no habitual alcohol drinking or smoking. The patient had discontinued smoking 13 years prior to presentation. There was no history of blood transfusion or tattoo, and his family history was not contributory. In 2002 (at age 64), the patient noted contact pain at in the left buccal mucosa, consulted a local otolaryngologic clinic and was treated under a diagnosis of ulcer, but there was repeated aggravation and resolution of the oral lesion without the patient ever recovering completely.

Correspondence to: Dr Yumiko Nagao, Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume 830-0011, Japan
E-mail: nagao@med.kurume-u.ac.jp

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; LP, lichen planus; OLP, oral lichen planus; CLP, cutaneous lichen planus; IFN, interferon; anti-HCV, antibodies to HCV; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HCC, hepatocellular carcinoma; MU, million units; RBC, red blood red cell; Hb, hemoglobin; WBC, white blood white cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ -GTP, gammaglutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase; ZTT, zinc sulfate turbidity test

Key words: hepatitis C virus, oral lichen planus, cutaneous lichen planus, interferon, ribavirin

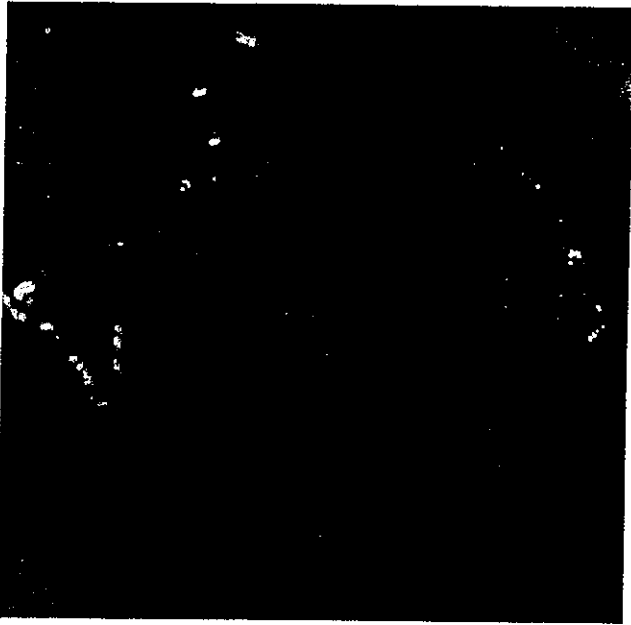


Figure 1. Lichen planus of the left buccal mucosa before administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5A.

Among his physical findings, characteristic observations were an erosive type with white papules on his bilateral buccal mucosae, lower lip, and gingivae of the upper and lower molars (Fig. 1). Contact with most of the lesions caused mild contact pain. A biopsy specimen of his left buccal mucosa showed LP with parakeratosis and band-like lymphocytic infiltration. A physical examination by a dermatologist indicated that he did not have cutaneous LP (CLP) and genital LP.

Other findings were as follows: blood pressure, 150/100 mm Hg; pulse, 60/min; no anemia in the palpable conjunctiva; no jaundice in the bulbus conjunctiva; no findings such as palmar erythema, vascular spider and pitting edema of either leg or foot; no abnormalities in the heart and breath sounds; and no distention or fluctuation of the abdomen. The liver was palpable by one finger's breadth below the right costal margin, the liver edge was blunt and smooth, and its consistency was soft. The spleen was not palpable and the area of splenic dullness was widened.

Clinical examinations were as follows: the results of peripheral blood examination included red blood cells (RBC), $448 \times 10^4/\text{mm}^3$; hemoglobin (Hb), 15.9 g/dl; hematocrit, 44.3%; white blood cells (WBC), $6000/\text{mm}^3$ (Seg, 59.7%); and platelets, $14.4 \times 10^4/\text{mm}^3$. Blood chemistry tests on serum showed aspartate aminotransferase (AST), 57 IU/l; alanine aminotransferase (ALT), 96 IU/l; γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), 44 IU/l; lactate dehydrogenase (LDH), 149 IU/l; zinc sulfate turbidity test (ZTT), 21.8; total bilirubin, 1.13 mg/dl; total protein, 7.68 g/dl; and albumin, 4.47 g/dl. Antibody to HCV (anti-HCV) was positive and serum HCV RNA was detected. The serum HCV RNA level quantified by Roche Amplicor Monitor assay and HCV genotype was 660 kIU/ml, and 1b, respectively. The serum was negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-nuclear antibody. Ultrasonographic examination, computerized tomography, and MRI scans of the abdomen performed in the outpatient clinic revealed a hepatic shape similar to that in chronic hepatitis, while multiple hemangiomas in segments eight (S8), five (S5), and six (S6), and liver cysts in S5 and S6 were observed as intrahepatic space-occupying lesions, but HCC was not observed. The spleen was enlarged. Regarding this patient who underwent liver biopsy, grading and staging of liver tissues were diagnosed as F2A1 according to the new Inuyama classification (23).

The patient was admitted to the Second Department of Medicine in our university hospital for treatment of chronic hepatitis C on April 9, 2003. The schedule of his treatment for chronic liver disease was as follows: initial administration of IFN β [Feron[®], at a dose of 6 million units (MU)/day] for 2 week, then administration of IFN α -2b (Intron A[®], at a dose of 6 MU/day for 2 weeks and thereafter 3 times a week for 22 weeks) and ribavirin (600 mg/day for 24 weeks). On April 18, 2003, the patient started to receive injections of IFN, and started to take ribavirin at a dose of 600 mg/day from May 2. The dose of ribavirin was reduced to 400 mg/day from May 15 because of vomiting and anorexia, and ribavirin was discontinued for 3 weeks, from May 27 to June 17, because of anemia. At the beginning of May, hoarseness developed and it was diagnosed histopathologically as leukoplakia of the right vocal cord. He underwent inhalation therapy by nebulizer. The erosive OLP lesion was not widely aggravated by application of steroids agent during the 7 weeks after IFN

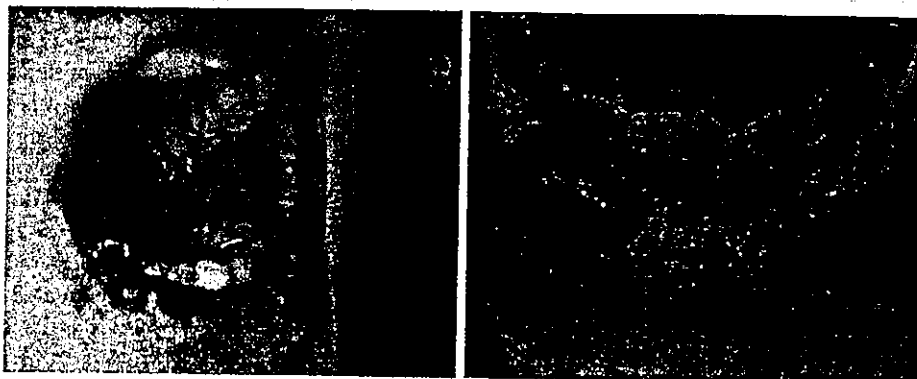


Figure 2. Exacerbation of lichen planus of the buccal mucosa and lip during administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5B. The patient's oral pain and hemorrhagic crusts on the lower lip became severe and impaired his intake of food.

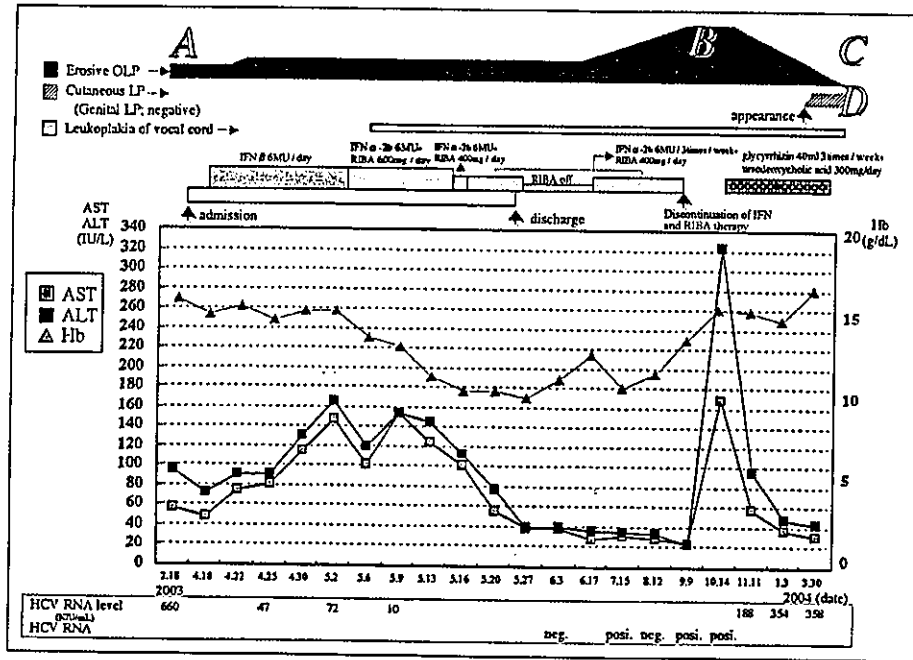


Figure 5. Clinical course of the patient. The photograph at point A shows oral lichen planus (OLP) before administration of interferon and ribavirin therapy (Fig. 1). The photograph at point B shows exacerbation of OLP during the therapy (Fig. 2). The photograph at point C shows reduced OLP after discontinuation of the therapy (Fig. 4). The photograph at point D shows the appearance of cutaneous lichen planus after discontinuation of therapy (Fig. 3).

pathologic examination. This finding resembles a histologic cure that has been confirmed in cases of chronic hepatitis C for which IFN treatment is markedly effective. The ability of IFN to eradicate HCV and improve liver damage may contribute to the improvement of OLP because histologic improvement of OLP was observed in our cases of OLP with chronic hepatitis C (21).

Dalekos *et al* prospectively evaluated dermatological side-effects during IFN therapy for chronic hepatitis B or C (15). Their study, which was done in northwestern Greece, demonstrated that IFN α only rarely (3.3%) induces immune-mediated dermatological disorders, especially LP in patients with chronic viral hepatitis. The authors reported that the development of these disorders may reflect a subclinical or covert autoimmune background of the patients. In our observations of oral lesions made before, during and after IFN treatment, OLP occurred in 16.7% (4/24 patients) of Japanese subjects (13). Some OLP lesions that appeared during IFN treatment and were aggravated temporarily were improved by symptomatic therapy, so that IFN treatment was continued. Two had OLP before treatment, 1 during treatment and 1 after treatment. Oral leukoplakia was seen in 4 patients before treatment and oral cancer in one patient 6 months after completing treatment (30).

In general, it is has been reported that caution should be exercised when IFN therapy is applied to chronic hepatitis C patients with prior OLP manifestations (5). It is difficult to predict which HCV cases will show IFN/ribavirin-induced OLP or cutaneous LP. However, caution is required in administering IFN or ribavirin to the HCV carriers who already suffer from LP, especially severe OLP of the erosive type. A close inspection of LP is essential before administering antiviral drugs to HCV carrier patients. When oral or cutaneous symptoms are exacerbated during IFN or ribavirin therapy, even if an oral surgeon or a dermatologist treats OLP or

CLP, IFN or ribavirin should be reduced or discontinued immediately.

IFN may induce the expression of previously hidden surface antigens on keratinocytes, similar to the probable mechanism for achieving virus elimination from hepatocytes (19). Prolonged courses of IFN were reported to induce autoantibodies as well as autoimmune disorders (31). Garcia-Buey *et al* reported that 7 female patients developed features of autoimmunity during IFN therapy for chronic hepatitis C, suggesting a triggering by immune-stimulating effects of IFN (31). IFN contributes to the exacerbation of autoimmune phenomenon. HCV infection can be a trigger to an underlying immunologic abnormality that can worsen with IFN immunomodulation.

In conclusion, we report a case of chronic hepatitis C patient with exacerbation of prior erosive OLP, appearance of CLP and leukoplakia by treatment with IFN and ribavirin. The aggressive OLP has gradually diminished after discontinuation of the therapy, aminotransferase levels decreased, but serum HCV RNA levels remained elevated. Aggressive treatment with IFN or with a combination of IFN plus ribavirin for eradication of HCC may increase the chance of complications with various extrahepatic manifestations such as lichen planus. It is therefore important to examine oral membranes and skin before administering IFN or IFN plus ribavirin for patients with HCV infections. Accumulation of a larger study cohort and long-term follow-up is now needed to elucidate the therapeutic effects of IFN therapy on extrahepatic lesions.

Acknowledgements

This study was supported in part by grants as a project for establishing new high technology research centers and by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No. 14770256) from

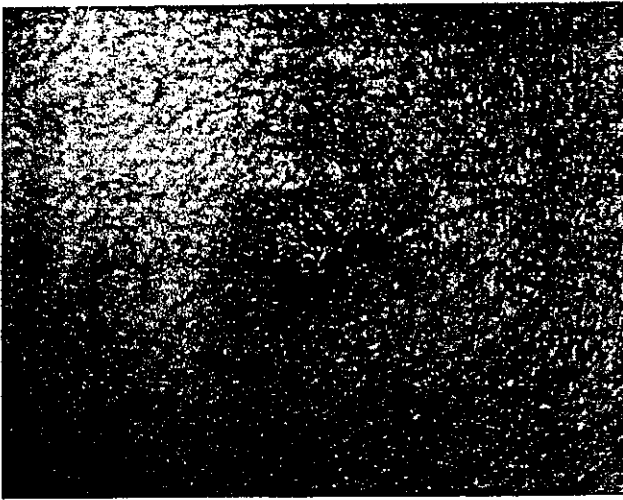


Figure 3. Cutaneous lichen planus of the legs and arms 6 months after stopping administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5D.

treatment, but aggravation began at the beginning of the 8th week of administration. Hence, after 18 weeks and 4 days (on August 25), IFN and ribavirin were stopped completely because of aggravation of the OLP (Fig. 2). His oral pain and hemorrhagic crusts on the lower lip became severe and impaired his intake of food. A steroid for external use (Salcoat[®]) and gargles with an enzyme drug (Elastase[®]) were used to treat the site showing severe inflammation. We also instructed him in tooth brushing. Elevated aminotransferase levels returned to normal during IFN and ribavirin therapy, then and serum HCV RNA disappeared. But during the 7th week after the discontinuation, aminotransferase levels increased to 10 times the normal range and the level of serum HCV RNA rose to 354 kIU/ml (on January 13, 2004). The patient then received the medication for his liver disease other than IFN treatment, such as glycyrrhizin (Stronger Neo-Minophagen C[®]) and ursodeoxycholic acid (Urso[®]) as conservative (anti-inflammatory) therapy, and his elevated aminotransferase levels decreased, but serum HCV RNA became positive. Papules of CLP with pruritic violaceous papules developed on the skin of his arms, legs, and trunk at the beginning of February 2004, and treatment

of CLP was started (Fig. 3). At this writing, eight months have passed since IFN and ribavirin therapy were discontinued, and the erosion of OLP has reduced gradually. The pain has relieved, but the erosion of the lower lip remains (Fig. 4). The leukoplakia of the vocal cord was resected under general anesthesia on May 6, 2004. Fig. 5 illustrates the results of liver function tests and the clinical course of the patient.

Discussion

Many studies have shown that IFN results in biochemical improvement, viral suppression, histologic improvement, regression of fibrosis and reduced incidence of HCC (24,25). Moreover, therapy with IFN and ribavirin for patients with chronic hepatitis C is more effective than IFN alone in inducing virologic and histologic improvement (26).

On the other hand, it is well known that HCV induces not only chronic liver diseases but also extrahepatic manifestations (5,6). Subsequently, it has been reported that therapeutic effects of IFN alone or IFN plus ribavirin have also been confirmed in the treatment of extrahepatic lesions such as membranoproliferative glomerulonephritis (27), cryoglobulinemia (28), and porphyria cutanea tarda (29). With regard to the effects of IFN therapy on the LP lesion, one of the extrahepatic manifestations, there are reports of improvement in LP lesions (8,9), reports of LP manifestations triggered by IFN (10-18), and reports of aggravation of LP (19,20). Recently, Harden *et al* reported 5 cases (4 with CLP, 1 with CLP and OLP) that were treated with IFN α and ribavirin for chronic hepatitis C (22). The authors reported that 3 patients who became HCV negative as a result of therapy of with IFN α and ribavirin after 4 weeks showed improvement in their LP. In the remaining two patients the eruption worsened initially, but improved later, near the end of therapy, and one of these patients was a non-responder. However, the clinical course of CLP or OLP and the details about the inflammation of chronic hepatitis are unknown because long follow-up on the 5 patients was not carried out. We observed long-term histologic changes in Japanese patients with OLP and chronic hepatitis C (21). Over 3 years or longer, some OLP lesions (all reticular types) were improved, not only macroscopically, but also on histo-



Figure 4. Lichen planus of the buccal mucosa and lip at the 7 months after stopping the administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5C. Exacerbation of the oral erosion was reduced gradually.

the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

1. Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 62 (Suppl 1): 8-17, 2002.
2. Higuchi M, Tanaka E and Kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. *Jpn J Infect Dis* 55: 69-77, 2000.
3. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, *et al*: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18: 47-53, 1993.
4. Niederau C, Lange S, Heintges T, *et al*: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28: 1687-1695, 1998.
5. Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, *et al*: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 19: 841-848, 1994.
6. Nagao Y and Sata M: Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1101-1113, 2004.
7. Hoofnagle JH and Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 336: 347-356, 1997.
8. Doutre MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P and Beylot J: Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon- α -therapy. *Dermatology* 184: 229, 1992.
9. Lapidot M, Arber N, Ben-Amitai D and Hagler J: Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Acta Derm Venereol* 77: 171-172, 1997.
10. Boccia S, Gamberini S, Dalla Libera M, Strumia R and Venturini D: Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 105: 1921-1922, 1993.
11. Barreca T, Corsini G, Franceschini R, Gambini C, Garibaldi A and Rolandi E: Lichen planus induced by interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 367-368, 1995.
12. Nunez M, Miralles ES, De las Heras ME and Ledo A: Appearance of oral erosive lichen planus during interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *J Dermatol* 22: 461-462, 1995.
13. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K and Kameyama T: Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 26: 1171-1174, 1996.
14. Schlesinger TE, Camisa C, Gay Jd and Bergfeld WF: Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon- α -2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 36: 1023-1025, 1997.
15. Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J and Tsianos EV: A prospective evaluation of dermatological side-effects during α -interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10: 933-939, 1998.
16. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A and Sanches M: Oral lichen planus induced by interferon- α -N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 39: 239-240, 2000.
17. Pinto JM, Marques MS and Correia TE: Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon- α -2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 193-195, 2003.
18. Guijarro B, Lopez Sanchez AF and Hernandez Vallejo G: Presence of lichen planus during a course of interferon- α -2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 6: 358-363, 2001.
19. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A and Holtermuller KH: Exacerbation of lichen planus during interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 104: 903-905, 1993.
20. Areias J, Velho GC, Cerqueira R, *et al*: Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of the lichen under interferon- α -2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 825-828, 1996.
21. Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Kameyama T and Ueno T: Histological improvement of oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology* 117: 283-284, 1999.
22. Harden D, Skelton H and Smith KJ: Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 49: 847-852, 2003.
23. Ichida F, Tsuji T, Omata M, *et al*: New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Int Hepatol Commun* 6: 112-119, 1996.
24. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, *et al*: Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 26: 780-785, 1997.
25. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, *et al*: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132: 517-524, 2000.
26. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, *et al*: Interferon- α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998.
27. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, *et al*: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int* 46: 1700-1704, 1994.
28. Misiani R, Bellavita R, Fenili D, *et al*: Interferon- α -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 330: 751-756, 1994.
29. Takikawa H, Yamazaki R, Shoji S, Miyake K and Yamanaka M: Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. *J Hepatol* 22: 249-250, 1995.
30. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Harada H and Kameyama T: Oral cancer and hepatitis C virus (HCV): Can HCV alone cause oral cancer? (a case report). *Kurume Med J* 43: 97-100, 1996.
31. Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S, *et al*: Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 108: 1770-1777, 1995.

日本臨牀 62巻 増刊号7 (2004年7月28日発行) 別刷

ウイルス性肝炎(上)

—基礎・臨床研究の進歩—

I. C型肝炎ウイルス(HCV)

HCV感染に起因する肝外病変

肝外病変の主要病態とその対処法
その他の肝外病変

長尾由実子¹ 佐田通夫^{1,2}

I. C型肝炎ウイルス(HCV)

HCV感染に起因する肝外病変

肝外病変の主要病態とその対処法 その他の肝外病変

HCV and extrahepatic manifestations

長尾由実子¹ 佐田通夫^{1,2}

Key words : C型肝炎ウイルス(HCV), 肝外病変, 扁平苔癬, Sjögren 症候群, 糖尿病

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染における肝外病変の存在が指摘され, HCVが肝細胞以外の種々の細胞や臓器に感染し, 増殖していることが明らかにされた。大規模な疫学調査でも, HCVキャリアには肝外病変の合併率が高い。更に, 肝外病変に対するインターフェロン(IFN)やリバビリン投与の効果が示されているが, これもHCVと肝外病変とのかかわりを間接的に証明する結果と思われる。HCVが引き起こす肝外病変は多彩である。

本稿では, 皮膚口腔粘膜病変, Sjögren 症候群, 耐糖能異常の肝外病変を中心に供述する。

1. 扁平苔癬(lichen planus: LP)

慢性の角化異常を伴う炎症性疾患である扁平苔癬(lichen planus: LP, oral lichen planus: OLP)とHCV感染に関する報告は, 多数認められる(表1, 2)¹⁾。その感染率に差があるのは, 各国でのHCV感染率の地域差, 研究対象の選択の差などが影響していると考えられる。

LP発症には, 肝疾患の程度やウイルス側因子(HCV RNA量やHCV genotype)は関与しない。皮膚あるいは口腔粘膜上皮内において,

HCV増殖が証明され(*in situ* hybridization法あるいはRT-PCR法)²⁻⁴⁾, HCV特異的なT細胞の関与が証明されている⁵⁾。

HCV関連の難治性のOLP症例には, グリチルリチン製剤が有効であることもわかっているが, IFN療法についても報告されている。ただし, IFNやリバビリン投与によって, 皮膚や口腔病変が増悪する傾向があり, IFN投与は極めて慎重に行うことが肝要である。IFN療法を受けたC型肝炎患者の口腔内の病変を経時的に観察すると同時に, 組織学的長期予後と組織内・血中HCV RNAを検討すると, IFN治療終了後3年以上の経過観察で, 肉眼的にも病理組織学的にもOLPの寛解もしくは消失が確認された⁶⁾。IFN治療後1年以内の経過観察では, OLPの肉眼的変化はないが, 3年以上長期に観察すると肉眼的所見だけでなく病理組織学的にも上皮下のリンパ球浸潤が軽度になり, 改善する例のあることがわかった。これは, C型慢性肝炎のIFN治療著効例で肝組織所見が, 4-5年以上かけてgradingおよびstagingが改善し, 組織学的治癒を確認できる現象と類似している。また, IFN治療後の口腔粘膜から(+)鎖のHCV RNAが検出されたにもかかわらず, OLPの組織学的治癒が証明された症例も認められた。この結果

¹Yumiko Nagao, Michio Sata: Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University School of Medicine 久留米大学先端癌治療研究センター肝癌部門 ²Michio Sata: Second Department of Medicine, Kurume University School of Medicine 久留米大学医学部第2内科

表 1 扁平苔癬患者における HCV 感染率¹⁾

国	報告者	報告年	対象人数 (only OLP/only CLP/both)
日本	Nagao ら	1995	45 (45/0/0)
	Tanei ら	1995	45 (28/8/9)
イタリア	Divano ら	1992	46 (0/46/0)
	Rebora ら	1992	50 (50/0/0) (group 1: without CLD) 29 (29/0/0) (group 2: with CLD) 46 (46/0/0) (group 3: with or without CLD)
	Gandolfo ら	1994	105 (105/0/0)
	Carrozo ら	1996	70 (70/0/0)
	Mignogna ら	1998	263 (263/0/0)
	Mignogna ら	2002	600 (600/0/0)
	スペイン	Bagan ら	1994
	Sanchez-Perez ら	1996	78 (22/22/34)
	Bagan ら	1998	100 (100/0/0)
フランス	Cribier ら	1994	52 (4/48/0)
	Dupin ら	1997	102 (102/0/0)
	Dupond ら	1998	28 (28/0/0)
イギリス	Ingafou ら	1998	55 (55/0/0)
	Tucker ら	1999	45 (13/32/0)
スコットランド	Roy ら	2000	6 (6/0/0)
USA	Bellman ら	1995	30 (0/30/0)
	Chuang ら	1999	22 (0/22/0)
	Beaird ら	2001	24 (0/24/0)
	Chainai-Wu ら	2001	31 (31/0/0)
	Eisen	2002	195 (195/0/0)
ドイツ	Imhof ら	1997	84 (22/62/0)
	Grote ら	1998	24 (24/0/0)
オランダ	van der Meij ら	2000	55 (55/0/0)
トルコ	Ilter ら	1998	75 (0/75/0)
	Kirtak ら	2000	73 (27/46/0)
	Erkek ら	2001	54 (0/54/0)
ネパール	Garg ら	2002	64 (14/35/15)
ナイジェリア	Daramola ら	2002	57 (0/57/2)*
ブラジル	Figueiredo ら	2002	68 (63/0/5)

OLP: oral lichen planus, CLP: cutaneous lichen planus, both: oral and cutaneous lichen planus, CLD: chronic liver disease, *I inquired of the author about the data.

LP患者		controls
HCV抗体陽性率 (%)	HCV RNA陽性率 (%)	HCV抗体陽性率 (%)
62	60	no controls
37.8	not done	6.7% (3 of 45)
32.6	not done	no controls
4	not done	no controls
65	not done	no controls
24	not done	no controls
9.5	not done	no controls
27.1	21.4	4.3% (3 of 70)
28.8	not done	3% (3 of 100)
27.5	not done	no controls
15	not done	no controls
20	16.7	2.4% (2 of 82)
23	not done	5% (5 of 100)
3.8	not done	2.6% (3 of 112)
4.9	not done	4.5% (14 of 306)
28.6	17.9	no controls
0	not done	0% (0 of 110)
0	0	3.1% (1 of 32)
0	0	no controls
23	16.7	4.8% (2 of 41)
55	not done	25% (10 of 40) (control 1)
		0.17% (255 of 149,756) (control 2)
17	not done	5% (1 of 20)
45	not done	no controls
0	not done	no controls
16	14	1.1% (1 of 87)
4.2	not done	no controls
0	not done	no controls
0	not done	0% (0 of 75)
6.8	not done	1.36% (1 of 73)
12.9	9.3	3.7% (2 of 54)
0	not done	0% (unknown)
15.8	not done	25% (6 of 24) (control A)
		0% (0 of 24) (control B)
8.8	not done	0.6% (6 of 898)

control 1: psoriasis, control 2: volunteer blood donors, control A: dermatoses without lichen planus, control B: normal individuals

表 2 HCV キャリアにおける扁平苔癬の合併率¹⁾

報告年	1997		2000		2002		2001	
報告者	Nagaoら		Nagaoら		Nagaoら		Mignognaら	
報告国 (場所)	日本 (福岡県, 筑後地域)		日本 (福岡県, 筑後地域)		日本 (広島県)		イタリア (ナポリ, 南イタリア)	
対象	H 町の検診住民		H 町の検診住民		O 町の検診住民		歯科治療受診患者	
人種 (%)	Japanese 100%		Japanese 100%		Japanese 100%		Italian 100%*	
扁平苔癬診断	clinical and histopathological findings		clinical and histopathological findings		clinical and histopathological findings		clinical and histopathological findings	
	total	OLP	total	OLP	total	OLP	total	OLP
	685*	10(1.5)*	190*	12(6.3)*	59	5(8.5)	300	5(1.6)
年齢(歳) (mean±SD)	56.1±16.1	60.8±11.6	59.3±13.9	60.5±9.1	70.7±7.2	74.8±5.2	56.4	56*
性別 (男性/女性)	295/390	8/2	74/116	9/3	21/38	1/4	130/170	2/3*
anti-HCV(+) (%)	84 (12.3)	4/84 (4.8) b	40 (21.1)	5/40 (12.5)	59 (100)	5/59 (8.5)	300 (100)	5/300 (1.6)
HCV RNA(+) (%)	61 (8.9)	4/61 (6.6) c	31 (16.3)	5/31 (16.1) a	57 (96.6)	5/57 (8.8)	unknown	unknown
anti-HCV(-) and HCV RNA(-) (%)	591 (86.3)	6/591 (1.0)	150 (78.9)	7/150 (4.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¹⁾p<0.05 SD: standard deviation chi-square test
²⁾p<0.01 (+): positive
³⁾p=0.001 (-): negative

からもわかるように、著者らは OLP の発症機序には、HCV の直接的関与ではなく、HCV 感染を契機にした宿主側の免疫機構が重要であると考えている。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda: PCT)

晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) は肝のウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (URO-D) 活性の低下による疾患であり、一般に日光過敏症などの皮膚症状と肝障害を認める頻度が高いこと

が特徴とされてきた。HCV と PCT の関連を示唆する報告が相次ぎ、HCV 感染が PCT 発症の誘因や増悪因子になっていると考えられるようになった。HCV の感染率には各国で差があるが、日本やイタリア、スペインでの感染率は 82-100% と高率である。しかし、今のところ HCV 感染による PCT の発症に関する機序は不明である。推測としては、HCV 感染やアルコール多飲が肝臓への鉄の沈着を助長し、その結果鉄の過剰が URO-D の活性低下を引き起こし PCT を発症するという仮説²⁾、HCV が直接 URO-D 濃

2000 Coates ち		2001 Henderson ち		1998 Bagan ち		2002 Figueiredo ち	
オーストラリア (アデレード)		イギリス (グラスゴー)		スペイン (ヴァレンシア)		ブラジル (サンパウロ)	
歯科治療受診患者		歯科治療受診患者		病院受診患者		病院受診患者	
Australia	81%	British	95%	unknown		unknown	
Europe	13.1%	Italian	2.5%				
Oceania	2.4%	Pakistan	2.5%				
SE Asia	2.4%						
other	1.2%						
unknown		clinical findings		clinical and histopathological findings		clinical and histopathological findings	
total	OLP	total	OLP	total	OLP	total	OLP
87	7(8.0)	40	8(20)	505	17(3.36)	126	6**(4.7)
unknown	unknown	35	unknown	46.09	unknown	48.5	unknown
42/45	unknown	29/11	8/0	286/219	unknown	56/70	2/4
87	7/87	40	8/40	505	17	126	6
(100)	(8.0)	(100)	(20)	(100)	(3.36)	(100)	(4.7)
unknown	unknown	38	7/38	unknown	unknown	unknown	unknown
		(95)	(18.4)				
0	0	0	0	0	0	0	0
(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

*The subjects included HCV-positive and -negative adult inhabitant received a mass health screening in a hyperendemic area of HCV infection.

**I inquired of the author about the data. ** One of six exhibited cutaneous lichen planus.

度の減少を引き起こしているのではないかという仮説などがある。

PCTに対する治療としては、IFNによる治療効果が相次いで報告されている。Okano ち⁹⁾は、PCTに合併したC型慢性肝炎患者にIFNを投与すると、トランスアミナーゼの正常化やHCV RNAの消失だけでなく、ポルフィリンやフェリチンも正常化し、それに伴い、皮膚の水疱形成や多毛症が消失したと報告した。また、Sheikh ち⁹⁾は、IFN投与によってHCV RNAは完全には消失しなかったが、トランスアミナー

ゼやポルフィリンは正常化し、水疱形成や皮膚の色素沈着といった皮膚症状は劇的に改善したと報告した。

3. Sjögren 症候群 (Sjögren's syndrome: SS)

報告者による違いはあるものの、SSには高率にHCV感染症を伴うことが報告され(表3)¹⁰⁾、HCVキャリアにおいてもSSの合併率が高いことが報告されている(表4)¹⁰⁾。SSのHCV感染率が、報告者により異なるのは、地域的なHCV

表3 Sjögren 症候群患者における HCV 感染率¹⁰⁾

国	報告者	報告年	対象者	HCV抗体陽性率		HCV-RNA陽性率		SS基準	
				ELISA	RIBA-2	%	%		
イタリア	Ferriら	1991	20	5	5	unknown	not provided		
	Marsonら	1991	20	10	0	unknown	Fox		
	Acetiら	1992	26	38.5	0	unknown	Fox		
	conclusion: no evidence of HCV infection								
	Vitaliら	1992	44	25	4.5	unknown	Vitali (European)		
			(Italian)	22	9	4.5	unknown	Vitali (European)	
			(Greek)						
スペイン	Rodriguez-Cuarteroら	1994	10	40	40	unknown	Fox		
	Garcia-Carrascoら	1997	90	14	14	14	Vitali (European)		
	Collら	1997	31	19	10	10	Vitali (European)		
	Selva-O' Callaghanら	1999	98	7	7	unknown	Vitali (European)		
フランス	Marietteら	1993	20	45	10	unknown	Fox		
	Vidalら	1994	28	14	—	unknown	Fox		
	Wattiauxら	1996	109	3	3	3	Vitali (European)		
	Jorgensenら	1996	62	19	19	18	Vitali (European)		
イギリス	Porterら	1996	18	0	—	unknown	Vitali (European)		
USA	Kingら	1994	48	—	2.1	0	not provided		
	Marroneら	1995	100	1	1	0	Fox		
スウェーデン	Verbaanら	1999	53	2	2	2	Manthorpe (Copenhagen)		
ハンガリー	Szodorayら	2001	213	6.1	—	6.1	Vitali (European)		

感染率の差やSSの診断と分類の違いによるものであると考えられる。

HCVによるSS発現の機序は、Koikeらの報告が非常に有用である。彼らは、HCVエンベロープ蛋白発現トランスジェニックマウスでは、肝の組織変化はみられないが、涙腺や唾液腺に唾液腺炎が出現することを証明した¹¹⁾。その他、RT-PCR法による唾液腺組織内でのHCVの検出だけでなく、唾液腺上皮内にHCVが感染し増殖していることも *in situ* hybridization法により証明されている¹²⁾。唾液腺におけるHCVの増殖自体が、腺組織に変性をもたらし唾液腺炎を引き起こすのか、あるいはウイルスが引き起こす免疫反応を介して唾液腺炎が引き起こされるのかは、明らかではなく、HCVが関連したSSに関する治療も含めた今後の研究が期待される。

4. 糖尿病(diabetes mellitus)

肝臓病および糖尿病はそれぞれ推定患者数1,500万人、700万人を有する現代の'common disease'である。日常臨床上、肝臓病に糖尿病を合併した症例に頻回に遭遇するにもかかわらず、両者の関係については検討が始まったばかりである。近年、疫学的調査によりC型肝硬変症患者にはインスリン非依存性糖尿病が高率に合併することが報告された¹³⁾。更に糖尿病の合併は肝細胞癌の発症の危険因子¹⁴⁾ならびに肝硬変症患者の予後因子¹⁵⁾であることも明らかになった。このように糖尿病はHCV感染者におけるlife-threateningな合併症であるが、HCVによる糖質代謝異常の発症機序は不明であり、現時点では十分なエビデンスに基づく治療法も確立されていない。

表4 HCVキャリアにおける Sjögren 症候群の合併率¹⁰⁾

国	報告者 (報告年)	対象人数 (男性/女性)	平均 年齢	SS or sicca syndrome n (%)	精査の方法
フランス					
	Haddad ら (1992)	28(9/19)	60	16(57) lymphocytic sialadenitis; 16(57)	全員; ドライマウスとドライアイの自覚 症状の質問と口唇腺の生検 6人; Schirmerテストとローズベンガル テスト
	Pawlotsky ら (1993)	49(不明)	不明	7(14) lymphocytic capillaritis; 24(49) lymphocytic sialadenitis; 7(14)	全員; 口唇腺の生検
		34(不明)	不明	positive Schirmer's test; 9(26)	34人; Schirmerテスト
	Poet ら (1994)	22(17/5)	39	positive Schirmer's test; 5(22.7) lymphocytic sialadenitis; 0(0)	全員; Schirmerテスト 10人; 口唇腺の生検
	Loustaud -Ratti ら (2001)	45(23/22)	49.6	European criteria; 24(53) Manthorpe criteria; 25(56) Fox criteria; 4(8)	全員; Schirmerテストとローズベンガル テスト, 唾液分泌テスト, 唾液腺 シンチ, 口唇腺の生検
イタリア					
	Almasio ら (1992)	22(1/21)	48	positive Schirmer's test; 3(14) tear break-up time; 7(32) corneal epithelial damage; 10(45)	全員; Schirmerテスト, 涙液層破時間測 定, フルオレセイン染色テスト or ローズベンガルテスト
	Pirisi ら (1994)	22(13/9)	54	17(77.3)	全員; ドライマウスとドライアイの自覚 症状の質問と口唇腺の生検 Schirmerテストと涙液層破時間測定
スウェーデン					
	Verbaan ら (1999)	21(15/6)	47	Manthorpe criteria; 2(9.5)	全員; Schirmerテスト, 涙液層破時間測 定, ローズベンガルテスト, 唾液 分泌テスト, 口唇腺の生検, 自己 抗体測定(ANA, SMA, AMA) 少なくともドライマウスかドライアイの他覚所見を認めたもの; 14(67) ドライマウスならびにドライアイが認められたもの; 8(38)
日本					
	Nagao ら (2002)	81(42/39)	57.0	European criteria; 21(25.9) Japanese criteria; 17(21.0)	全員; ドライマウスとドライアイの自覚症 状の質問, 唾液分泌テスト(Saxon test), 自己抗体測定(SS-A and SS- B) 23人; Schirmerテスト, フルオレセイン 染色テスト, ローズベンガルテス ト, 涙液層破時間測定

おわりに

HCVは肝外病変の成立にも重要な役割を演じていることが指摘されるようになった。まだ明らかにされていない肝外病変の発見と成立機

序の解明に関する研究の進展が期待される。臨床医は、HCV感染者の診察に際して肝外病変の存在に十分注意を払う必要があることを強調したい。

■ 文 献

- 1) Nagao Y, Sata M: Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)
- 2) Nagao Y, et al: Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol* 93: 850, 1998.
- 3) Nagao Y, et al: Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 29: 259-266, 2000.
- 4) Arrieta JJ, et al: Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 32: 97-103, 2000.
- 5) Pilli M, et al: Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 36: 1446-1452, 2002.
- 6) Nagao Y, et al: Histological improvement of oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology* 117: 283-284, 1999.
- 7) Fargion S, et al: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 16: 1322-1326, 1992.
- 8) Okano J, et al: Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatogastroenterology* 44: 525-528, 1997.
- 9) Sheikh MY, et al: Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 43: 529-533, 1998.
- 10) Nagao Y, et al: Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with HCV infection. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 258-266, 2003.
- 11) Koike K, et al: Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 233-236, 1997.
- 12) Arrieta JJ, et al: In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary gland. *Am J Pathol* 158: 259-264, 2001.
- 13) Mehta SH, et al: Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 133: 592-599, 2000.
- 14) Hassan MM, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 36: 1206-1213, 2002.
- 15) Bianchi G, et al: Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 20: 119-125, 1994.

THE JOURNAL OF THE JAPANESE ASSOCIATION
FOR INFECTIOUS DISEASES
July, 2004, p554—565
0387—5911

歯学部並びに歯科衛生士学校の学生を対象に実施した
B型及びC型肝炎に対する意識調査

¹⁾久留米大学先端癌治療研究センター・肝癌部門, ²⁾北海道医療大学歯学部口腔衛生学講座,
³⁾久留米大学医学部第2内科学講座

長尾由実子¹⁾ 千葉 逸朗²⁾ 佐田 通夫¹⁾³⁾

歯学部並びに歯科衛生士学校の学生を対象に実施した B型及びC型肝炎に対する意識調査

¹⁾久留米大学先端癌治療研究センター・肝臓部門, ²⁾北海道医療大学歯学部口腔衛生学講座,

³⁾久留米大学医学部第2内科学講座

長尾由実子¹⁾ 千葉 逸朗²⁾ 佐田 通夫¹⁾³⁾

(平成16年4月9日受付)

(平成16年5月11日受理)

Key words: hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), dental treatment, standard precautions

要 旨

現在, わが国では, 輸血に起因するB型肝炎ウイルス (HBV) やC型肝炎ウイルス (HCV) の感染はほとんど見られなくなった。しかし, 全国調査によると散発性のB型やC型急性肝炎例の発生が毎年報告され, 医原性感染によるウイルス肝炎も報告されている。私共は, 歯科診療時の肝炎ウイルスに対する感染予防対策についての教育や啓発が重要であると考え, 某大学歯学部と歯科衛生士学校の学生全352名を対象にB型肝炎やC型肝炎に関連した知識や感染予防についての認識度についてアンケート調査を実施した。全体の35.5%の学生が, 交叉感染の防御よりも術者自身の感染防御を重要視していた。さらに, デイスポーザブルの手袋や局所麻酔薬のカートリッジを再使用してもよいと考える学生の割合は, 各々13.1% (46/352名), 14.8% (52/352名)であった。HBVやHCVが血液だけでなく唾液などの体液からも検出されるという認識を持つ学生は65.3%に留まっており, 肝炎ウイルスの知識や器具の消毒と滅菌に関する理解が低い実態が明らかになった。

国内の歯科治療における院内感染防止の標準化を目指したガイドラインの早急な作成と歯科医療に従事する学生に対する感染のリスクマネージメントを重視したカリキュラムの導入と教育が必要である。

さらに, 歯科医療にスタンダードプレコーションの考えを普及することが重要な課題であると思われる。

[感染症誌 78: 554~565, 2004]

序 文

B型肝炎ウイルス (HBV) やC型肝炎ウイルス (HCV) は, 肝細胞癌 (以下肝癌) の発生要因として最も重要であることが明らかにされている¹⁾。現在, わが国では肝癌撲滅をめざして2002年4月からHBs抗原とHCV抗体の測定によるウイルスキャリアの同定, 精密検査と治療による肝炎癌

リスクの低下を目標とした肝癌撲滅のための国家的事業が推進されている。HBVやHCVの感染は, 血液を介して起こることから, 日本赤十字社では, 1999年より全献血血液のスクリーニング検査に世界に先駆けて核酸増幅検査 (NAT) を導入した。したがって現在, わが国では, 輸血によってHBVやHCV感染が起きる頻度は極めて低い。一方, 急性肝炎の全国調査によれば散発性のB型やC型急性肝炎例の発生は毎年報告されており²⁾, 平成14年度の厚生労働省「C型肝炎ウイル

別刷請求先: (〒830-0011) 福岡県久留米市旭町67
久留米大学先端癌治療研究センター・肝臓部門
長尾由実子

スの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班」の報告によると、その感染ルートの30%が医原性感染に起因している可能性がある」と報告されている³⁾。歯科治療もその一つにあげられている。歯牙を切削する高速回転の器具は、唾液や血液を周囲にまき散らすことが多く、医療従事者自身が感染に留意するだけでなく、交叉感染が起きないように留意することも非常に重要である。しかし、平成15年1月～2月に実施された日本歯科医師会員の無作為抽出法による全国アンケート調査では、歯科治療時に患者毎に手袋を交換する歯科医師は、24.6%(87/361名)に過ぎず、午前午後の一泊2回のみしか手袋を交換しない歯科医師の存在も明らかにされている⁴⁾。そこで、歯科診療時の肝炎ウイルスに対する感染予防対策に対する啓発、教育が重要であるとの認識を持ち、某大学歯学部と大学付属歯科衛生士学校の学生を対象に、HCV並びにHBVとその感染予防対策に対する認識度や現状を明らかにするために、調査を行った。

対象と方法

某大学歯学部の学生253名(3年生;93名,4年生;76名,6年生;84名)と大学付属歯科衛生士学校の学生99名(1年生;58名,2年生;41名)の計352名を対象に、HCV並びにHBVに対する知識や認識度及びその感染予防対策に対する認識度についてアンケート調査を行った。アンケートは、「はい」か「いいえ」による無記名による回答方式で、2003年11月13日(歯学部学生3年生)、同年11月28日(歯学部学生4年生と6年生、歯科衛生士学校の学生1年生)、2004年1月8日(歯科衛生士学校の学生2年生)に実施した。下記がアンケートの設問内容である。

1. C型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルスは、血液中だけでなく体液(たとえば唾液)からも検出されると思う。

2. 歯科治療中に手袋を着用する目的は、術者の感染防御よりも交叉感染の防止の方が重要であると思う。

3. 局所麻酔用のカートリッジ(通常1.8ml/本)を半分しか使用しなかった場合、次の患者には、

通常新しい針に変えて残りを使用する。

4. 感染症ではない患者にディスポーザブルの手袋を使用するとき、血液が付着しなかったり、穴があいていなければ、手袋を洗い再使用した方がコスト削減に有効であると思う。

5. 次の患者を診察する時に、新しい手袋をして診察するのなら、とくに毎回の手洗いはしなくてもよいと思う。

6. C型肝炎の患者を診察した後では、グルタールアルデヒドで手洗いをするとう水平感染を防ぐことができる。

7. クロルヘキシジンは、ウイルスに対しては効果がない。

8. C型肝炎やB型肝炎の患者に使用した器具のうち、プラスチック製やゴム製のもので、オートクレーブにかけることのできないものは、消毒用エタノール(100%)を使用すればよいと思う。

9. 患者が感染症(肝炎ウイルスキャリアやAIDS患者など)でなければ、治療用のピンセットで直接綿球をつかみ、薬液ビンにつける行為はとくに問題にはならないと思う。

10. 自分の血液にC型肝炎ウイルスの抗体が検出されれば(HCV抗体陽性)、C型肝炎に罹患する心配はないと思う。

11. インターフェロン療法によって、C型肝炎ウイルスの持続感染が駆除できた患者の歯科診療では、「感染症」として取り扱う必要性はない。

12. スタンダードプレコーションという言葉を知っていますか?

成績

HCVやHBVが血液だけでなく唾液などの体液からも検出されるという認識を持つ学生は、全体の65.3%(230/352名)で、6年生でも75%(63/84名)に留まっていた(Fig.1)。全体の64.5%(227/352名)の学生が、歯科治療における手袋着用の目的を術者自身の感染防御よりも交叉感染の防御として重要視していた。つまり35.5%の学生は自己の感染防御を重要視していることになる(Fig.2)。歯科治療で使用する麻酔注射薬はディスポーザブルのカートリッジに入っているが、Fig.3に示すように6年生でも6%(5/84名)が廃棄せ

Fig. 1 Question 1 : "You think that HCV and HBV are detected from body fluid such as saliva as well as blood."

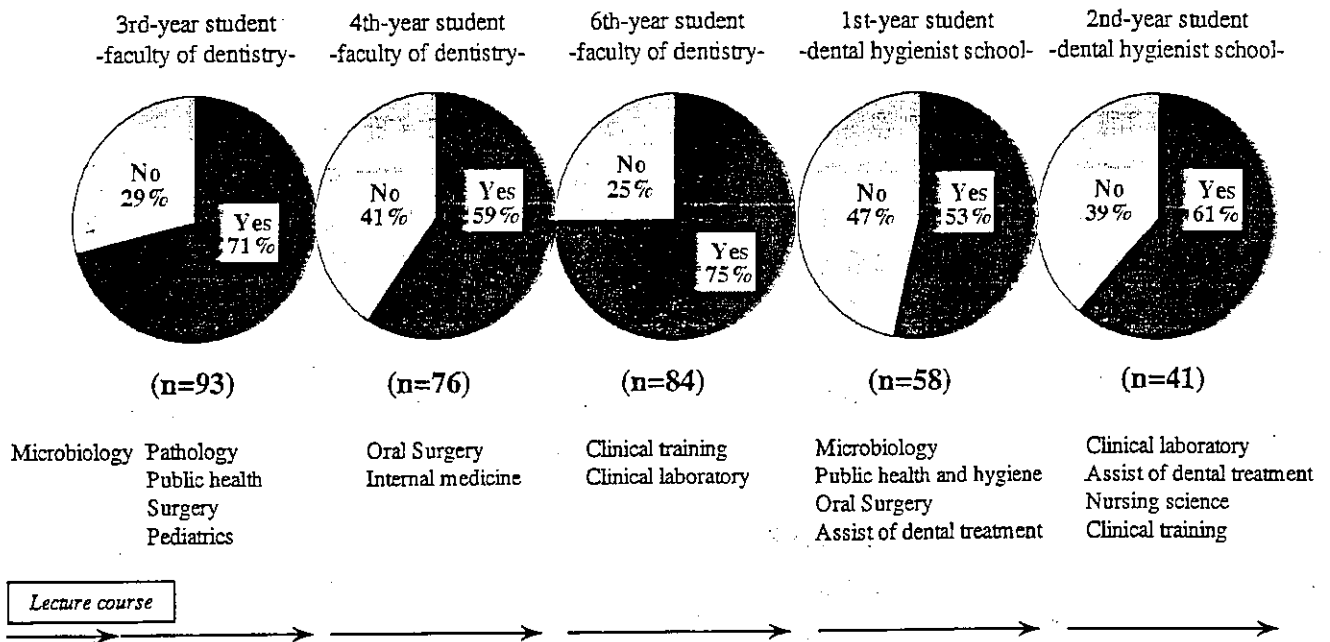
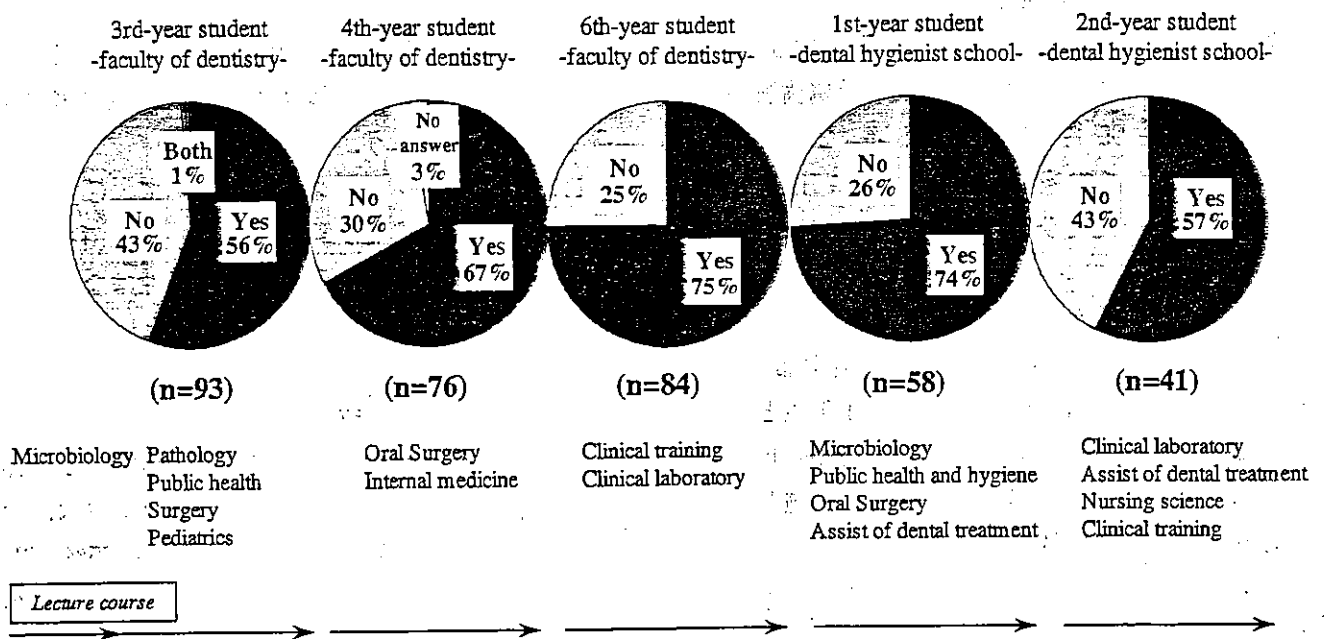


Fig. 2 Question 2 : "You think that prevention of cross transmission is more important than defense yourself against infection in terms of purpose to wear gloves during dental treatment."



ずに再使用すると答えていた。また、ディスプレイの手袋を再使用するかという設問は、学年が進むにつれて「はい」と答えた学生の割合が高くなっていった(Fig. 4)。手袋をはずした際に毎回の

手洗いを励行する意識は強いが (Fig. 5), HCV 感染者の診察後にはグルタールアルデヒドで手洗いをすると答えた学生が過半数を占め (54.5%, 192/352名, Fig. 6), クロルヘキシジンがウイルス

Fig. 3 Question 3 : "You think to permit recycle of a disposer cartridge of a local an-esthesia if even a new needle is changed"

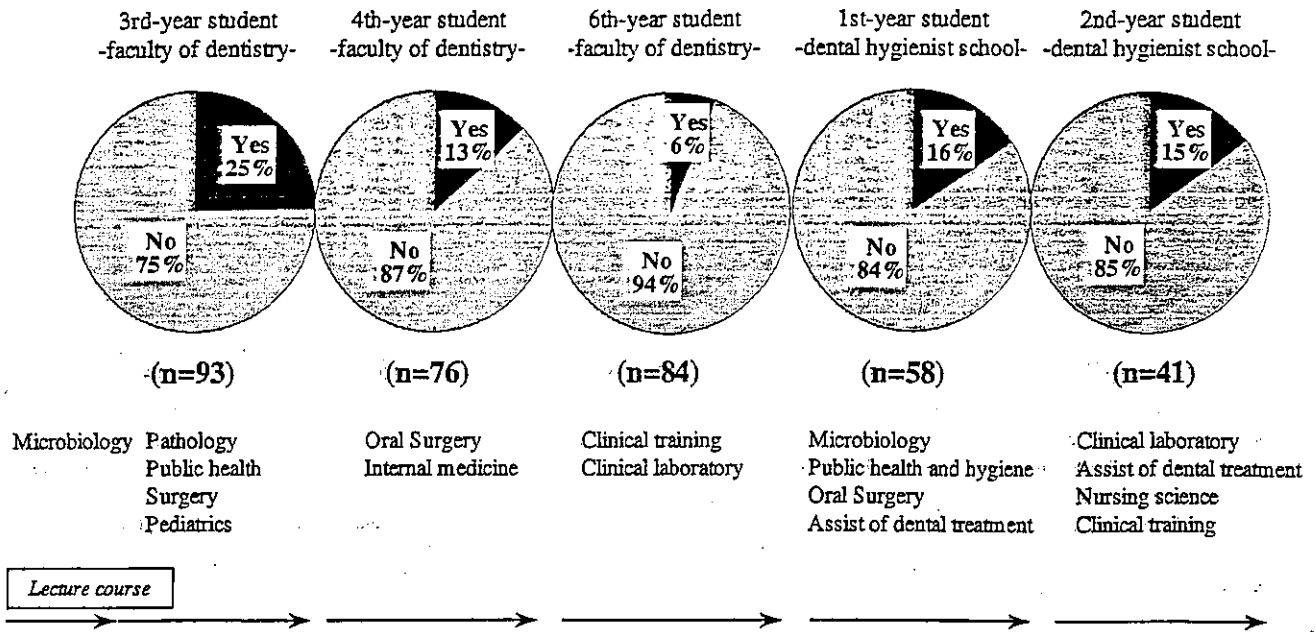
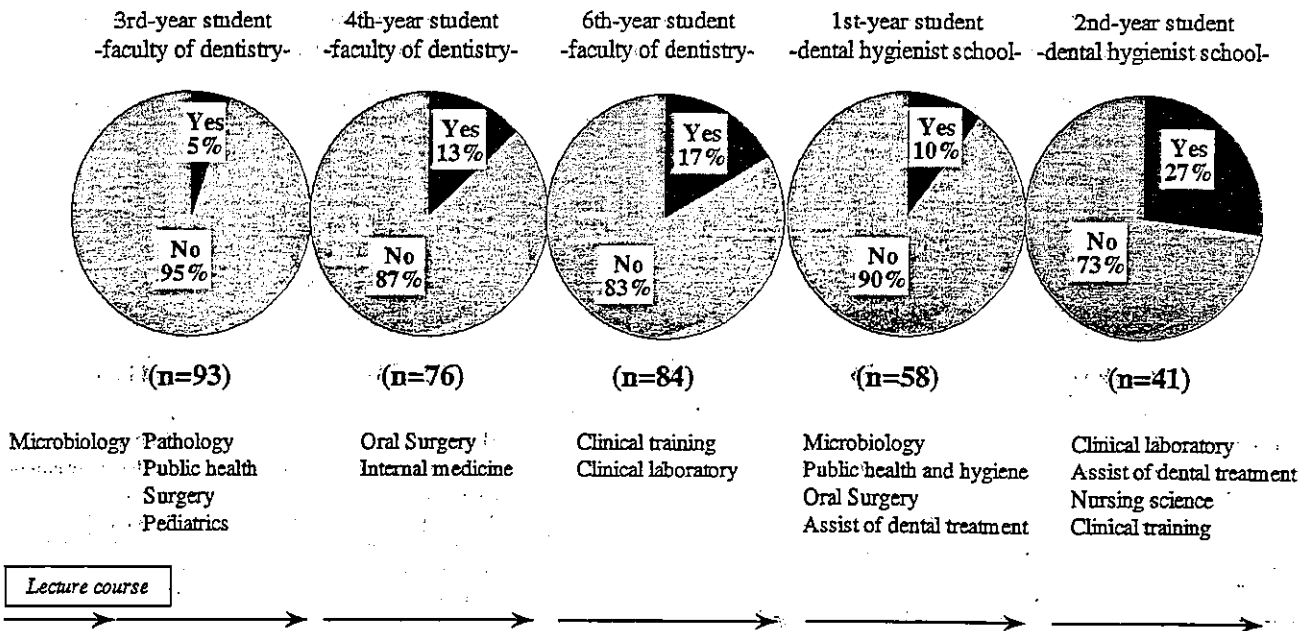


Fig. 4 Question 4 : "You think that recycle of disposer gloves is useful as cost reduction if you don't attach blood to gloves or you don't puncture a hole in gloves."



に効果を示すと答えた学生も 40.3% を占めた (142/352 名, Fig. 7). HCV や HBV に汚染した器具のうちオートクレーブによる高圧滅菌が不可能なプラスチック製の器具について, 22.7% (80/352 名) の学生がエタノールを使用すればよいと

考えていることも明らかになった (Fig. 8). 実際に器具の消毒や滅菌操作を行う歯科衛生士の学生では, 17.2% (17/99 名) の学生がエタノールを使用すればよいと考えていた. また 10.2% (36/352 名) の学生は, 感染症ではない患者であれば, 治