

**Table 3.** Results of univariate analysis (crude odds ratio).

		Number of patients		Crude odds ratio (95% confidence intervals)	P value
		Not accepted	Accepted		
Treatment facilities	Hospital	12	74	1.00	
	Clinic	35	18	11.99 (5.21–27.60)	<0.0001
Age	20–59	16	32	1.00	
	60–69	12	32	0.75 (0.31–1.84)	0.5286
	70 years or older	19	28	1.36 (0.59–3.13)	0.4742
Sex	Male	16	47	1.00	
	Female	30	45	1.96 (0.94–4.07)	0.0718
	No answer	1	0		
Diagnosis of liver diseases	Chronic hepatitis C alone	33	70	1.00	
	Other than chronic hepatitis C alone	14	22	1.35 (0.61–2.97)	0.4553
Concomitant medical complications	No	10	26	1.00	
	Yes	37	64	1.50 (0.65–3.46)	
	No answer	0	2		0.3383
Patient advocacy group for liver disease	Joined	46	80	1.00	
	Not joined	1	12	0.14 (0.65–3.46)	0.0677

**Table 4.** Acknowledgement by patients who did not agree to receive IFN therapy upon recommendation.

	Patients who did not agree to receive IFN therapy n=47 (%)	Treatment facilities		Sex			Complications	
		Clinic (non liver-specialist)	Hospital (liver specialist)	Male	Female	No answer	No	Yes
		n=35 (%)	n=12 (%)	n=16 (%)	n=30 (%)	n=1 (%)	n=10 (%)	n=37 (%)
To recommendation by physicians of IFN therapy								
Patients acknowledged it	30 (63.8)	20 (57.1)	10 (83.3)	11 (68.8)	18 (60.0)	1 (100.0)	8 (80.0)	22 (59.5)
Patients did not acknowledge it	13 (27.7)	13 (37.1)	0 (0.0)	5 (31.3)	8 (26.7)	0 (0.0)	2 (20.0)	11 (29.7)
Uncertain or no answer	4 (8.5)	2 (5.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)

The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test indicated that the model fits ( $P=0.6025$ ).

#### Reasons why patients declined IFN therapy

Of 47 patients who declined IFN therapy despite recommendation by their physicians, 30 (11 males, 18 female and 1 no answer) acknowledged that "IFN therapy was recommended to them by physicians" (Table 4).

Table 5 lists 17 reasons used by patients to decline IFN therapy. Of 29 patients (11 males and 18 females) who declined

IFN therapy, 2 (18.2%) out of 11 males and 6 (33.3%) out of 18 females mentioned "worries over adverse reactions" as the biggest reason for declining. A higher proportion of female patients worried over adverse reactions than the proportion of male patients who did. Ten reasons including "didn't want other people to know about my illness" were not selected as the most accurate reason for declining IFN therapy (Table 5).

#### Therapeutic effects of IFN

Of 92 patients who agreed to receive IFN therapy upon recommendation by their physician, 28 could not be eval-

**Table 5.** Reasons why patients who acknowledged that physicians recommended IFN therapy but patients did not agree to receive the therapy (the reason expressing their feelings most accurately).

	Patients who declined IFN therapy despite acknowledging recommendation of physicians n=30 (%)	Treatment facilities		Sex			Complications	
		Clinic (non liver-specialist) n=20 (%)	Hospital (liver-specialist) n=10 (%)	Male n=11 (%)	Female n=18 (%)	No answer n=1 (%)	No n=8 (%)	Yes n=22 (%)
Worries over adverse reactions	8 (26.7)	6 (30.0)	2 (20.0)	2 (18.2)	6 (33.3)	-	4 (50.0)	4 (18.2)
High cost	2 (6.7)	2 (10.0)	-	-	1 (5.6)	1 (100)	-	2 (9.1)
Seemed to be unnecessary because of being asymptomatic	2 (6.7)	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	-	-	-	2 (9.1)
Was busy	2 (6.7)	2 (10.0)	-	2 (18.2)	-	-	-	2 (9.1)
Was anxious	2 (6.7)	1 (5.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (5.6)	-	-	2 (9.1)
Didn't want other people to know about my illness	-	-	-	-	-	-	-	-
Seemed to be unsuitable because of old age	1 (3.3)	-	1 (10.0)	-	1 (5.6)	-	-	1 (4.5)
Seemed to be not urgent	2 (6.7)	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	-	-	-	2 (9.1)
Was reluctant to go to other hospitals or clinics	-	-	-	-	-	-	-	-
Was satisfied with current treatment	-	-	-	-	-	-	-	-
Family objection	-	-	-	-	-	-	-	-
Seemed to be unsuitable because of the presence of other illnesses	-	-	-	-	-	-	-	-
Seemed to be bothersome to go to clinics more often	-	-	-	-	-	-	-	-
Seemed to be ineffective	-	-	-	-	-	-	-	-
Did not like injection	-	-	-	-	-	-	-	-
Explanation by physicians was insufficient	-	-	-	-	-	-	-	-
Could not understand the explanation by physicians	-	-	-	-	-	-	-	-
Others	3 (10.0)	3 (15.0)	-	-	3 (16.7)	-	3 (37.5)	-
No answer	8 (26.7)	4 (20.0)	4 (40.0)	2 (18.2)	6 (33.3)	-	1 (12.5)	7 (31.8)

uated for the effect of IFN because the therapy was in progress. Therapeutic effects of IFN for the remaining 64 patients are as follows (Table 6). "Sustained virological response (SVR) (negative HCV RNA and normal transaminase in tests conducted 6 months after the completion of IFN therapy)" was found for 46.9% (30/64) of the patients; "biological response (BR) (positive HCV RNA and normal transaminase in tests conducted 6 months after the completion of IFN therapy)" for 14.1% (9/64); "no response

(NR)" for 34.4% (22/64); and "Unclear or no answer" for 4.7% (3/64).

Of 64 patients in whom therapeutic effects of IFN could be evaluated, 18 were treated at clinics (non liver-specialists) and 46 at a hospital (liver specialists). For these two groups, IFN therapy was evaluated as SVR in 44.4% (8/18) and 47.8% (22/46) of patients. This shows that effects of IFN therapy were comparable in the two groups despite

**Table 6.** Therapeutic effects of IFN to patients who agreed to receive IFN therapy upon recommendation by their physicians (excluding patients in whom the therapy is in progress).

	Patients who agreed to receive IFN therapy (excluding patients who could not be evaluated)	Treatment facilities	
		Clinic (non liver-specialist)	Hospital (liver specialist)
	n=64 (%)	n=18 (%)	n=46 (%)
SVR	30 (46.9)	8 (44.4)	22 (47.8)
BR	9 (14.1)	2 (11.1)	7 (15.2)
NR	22 (34.4)	7 (38.9)	15 (32.6)
Unclear or no answer	3 (4.7)	1 (5.6)	2 (4.3)

SVR – sustained virological response; BR – biological response; NR – no response.

their having attended different treatment facilities (clinics vs hospital).

## DISCUSSION

We have reported studies done in an HCV hyperendemic area [10–17]. In 1990, 10% (739 people) of the adult population (7,389) in the area were selected randomly, of whom 509 people were tested for liver disease. The positive rates of anti-HCV, HCV RNA and HBs antigen were, respectively, 23.6%, 17.9% and 2.6% [11].

Findings concerning the area obtained so far are as follows. Medical activities are regarded as the original source of HCV dissemination in the area [12]. Many HCV carriers die of HCC or cirrhosis [13]. Follow up from 1990 to 2002 found that the yearly onset rate of HCC from chronic hepatitis C was 1.7% and that of HCC from cirrhosis was 6.7% [14]. Nineteen percent of HCV carriers were under the care of liver specialists and 75% of residents with a history of IFN therapy were treated by liver specialists [15]. HCV carriers had extrahepatic manifestations including lichen planus and diabetes mellitus more frequently than non-carriers [16,17].

Telephone interviews were conducted to determine the reasons why some carriers who knew the facts did not participate in screenings or declined to receive treatment. Reasons included high medical cost, being asymptomatic, secrecy from families, and being busy [15].

In our previous reports of the same area [10], according to responses by physicians to questionnaires, 59.1% (150/254) of patients were recommended IFN therapy by physicians and 40.6% (103/254) of patients received IFN therapy. The proportions of these patients receiving IFN therapy were 78.2% for patients of liver specialists and 15.7% for patients of non liver-specialists, revealing that the two differed by approximately 5 fold. The difference was due to the intensity of the effort and the strength of the explanations or recommendations given by physicians to patients. It was also found that liver specialists offered to patients information on new therapies, influencing the decision by patients to receive IFN therapy. Liver specialists also explained and recommended IFN therapy to patients even though the patients were elderly with complications [10].

In the present paper, factors were studied statistically that influenced the decision by patients with chronic hepatitis C whether or not to receive IFN therapy after it was recommended by their physician. We could collect unbiased answers from groups that have relatively homogenous medical environments and living customs, as many medical facilities in the subject area were cooperative. Of 139 patients to whom physicians recommended IFN therapy, 92 (66.2%) agreed to receive IFN therapy. Whereas 74 (86.0%) of 86 hospital patients (treated by liver specialists) agreed to receive IFN therapy, only 18 (34.0%) of 53 clinic patients (treated by non liver-specialists) did so.

Multivariate analysis demonstrated that treatment facilities, sex and the presence or absence of complications were factors associated with the risk that patients would decline IFN therapy. In other words, age (elderly) and stages of liver diseases which physicians answered as factors for which IFN therapy was not recommended did not influence the decision by patients. Analysis suggested that differences in sex influenced the decision by patients.

The most frequently mentioned reason for not receiving IFN therapy even though physicians recommended it and patients acknowledged the recommendation was "worries over adverse reactions." A higher proportion of females than males worried about adverse reactions (male: 18.2%, female: 33.3%), as shown in Table 5. Although the risk of HCC in males was higher than that in females, treatment of HCC in elderly females has become an issue because of HCC patients' aging [19]. It has been reported concerning IFN therapy for female patients that IFN monotherapy for females over 40 years old was not markedly effective [20], and caution should be exercised for hemolytic anemia as an adverse reaction of ribavirin [21]. It may be necessary for physicians to explain and recommend IFN therapy to female patients while keeping in mind that females are more anxious about the therapy than are males.

It is understandable that it is difficult for non-specialists to explain well to patients about diseases and treatments outside their specialties. However, there was no difference between treatment facilities in therapeutic effects of IFN therapy in patients who agreed to receive the therapy upon recommendation by physicians. In other words, therapeutic effects were not affected greatly whether attending phy-

sicians were liver specialists or not. Therefore, it is essential, in order to facilitate patients' decision to receive IFN therapy, for physicians to strive to explain it as thoroughly as possible.

## CONCLUSIONS

It is important, in order to facilitate patients decisions to receive IFN therapy, to improve communication between physicians and patients. It is also important for physicians and patients to strive to establish trust between themselves. It is hoped that specialists and non-specialists in all areas will hold discussions to create cooperation between hospitals and clinics.

## Acknowledgements

We are deeply in debt to Mr. Yoshindo Takahashi, Director, Mr. Fumio Suzuki, Research Fellow, and Mr. Haruhiko Nobayashi, Research Fellow, at OPIR in JPMA for their cooperation in the investigation by questionnaires and in building the database.

## REFERENCES:

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001; 94: 153-56
- El-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999; 340: 745-50
- Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology*, 2002; 62 (Suppl.1): 8-17
- Okita K: Clinical study on standardization of treatment of carriers of hepatitis B and C viruses; the current status of hepatitis virus screening and future problems of guidance for patients who require thorough examination. Research on Hepatitis. Health and Labour Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan, 2007; 204-7 (in Japanese)
- Muir AJ, Bornstein JD, Killenbeig PG: Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2265-71
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyma M et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. ITHI Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 174-81
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2002; 123: 483-91
- Okanoue T, Itoh Y, Minami M et al: Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group*. *J Hepatol*, 1999; 30: 653-59
- Mazzaferro V, Romero R, Schiavo M et al: HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*, 2006; 44: 1543-54
- Nagao Y, Sata M, Suzuki F et al: Toward more widespread use of novel drug therapies -Current status of interferon therapy in patients with hepatitis C and discussion of strategies to propagate its use. Office of Pharmaceutical Industry Research. Research Paper Series, 2006; 32: 1-81 (in Japanese)
- Sata M, Nakano H, Suzuki H et al: Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol*, 1998; 33: 218-22
- Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H et al: Hepatitis C virus seroconversion rate in a hyperendemic area of HCV in Japan: a prospective study. *Scand J Infect Dis*, 1997; 29: 345-47
- Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R et al: The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology*, 2003; 125: 628-29
- Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K et al: A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan: a prospective analysis for 12 years. *Int J Mol Med*, 2004; 13: 257-65
- Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K et al: Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. *Hepatol Res*, 2004; 28: 30-35
- Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K et al: High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*, 1997; 8: 173-77
- Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K et al: High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology*, 2000; 119: 882-83
- Hommer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2000; 91-116
- Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H et al: Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38: 894-900
- Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K et al: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 177-81
- Hung CH, Lee CM, Lu SN et al: Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response. *Liver Int*, 2006; 26: 1079-86

原 著

## HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査

久留米大学医学部消化器疾患情報講座

長尾由実子 川口 巧 井出 達也 佐田 通夫

(平成 19 年 11 月 22 日受付)

(平成 20 年 3 月 13 日受理)

Key words: hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), dental care, cross infection, self-disclosure

## 要 旨

C 型肝炎ウイルス (HCV) もしくは B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染を認識し、慢性肝疾患を治療する目的で久留米大学病院消化器病センターを受診した患者を対象に、歯科医療機関を受診した際に肝疾患の病歴を申告しているかどうかの有無を調査した。2006 年 10 月 24 日から 2007 年 4 月 24 日までに 209 名の患者が調査に参加した。そのうち、感染者であることをいつも申告する患者の割合は 59.8% (125 名)、申告することもあるが、しないこともある患者の割合は 12.0% (25 名)、申告しない患者の割合は 28.2% (59 名) であった。申告しない最大の理由は、「基礎疾患の有無を質問されなかったから」(71.2%) であった。「歯科医院で嫌がられるかもしれないから」という理由や (11.9%)、「肝疾患の罹患を知られたいくなかったから」という隠蔽理由は 10.2% であり、これらの理由を挙げる割合は、女性よりも男性の方が多かった。

以上の結果から、肝臓専門医は肝疾患患者が歯科治療に際し、どのように対処すればよいかなどの助言を行うべきだと考えられる。さらに何よりも重要なのは、歯科医療の安全を確保して感染を防止するために、歯科医療従事者が全患者にスタンダードプレコーションを実施することであり、また、歯科医による院内感染対策を奨励し、援助するために国が適切な措置を講じることが望まれる。

[感染症誌 82: 213-219, 2008]

## 序 文

現在、日本における肝細胞癌 (肝癌) の死亡者数は増加の一途をたどっている<sup>1)</sup>。日本では、肝癌の原因の約 8 割が C 型肝炎ウイルス (HCV) に起因し、約 1 割が B 型肝炎ウイルス (HBV) に起因している。HCV による肝癌患者の増加が、本邦における肝癌死亡者数の増加の原因である。

厚生労働省は、肝癌撲滅を目的として、2002 年 4 月より老人保健法に基づく保健事業における肝炎ウイルス検診 (節目検診と節目外検診) を開始した。しかしその一方で、検診受診率が低いこと、肝炎ウイルス検査で要精密検査と判断された者が医療機関を受診しないこと、またたとえ医療機関を受診しても、必ずしも適切な医療が提供されていないという問題点が指摘されている<sup>2)</sup>。そのため、2007 年より都道府県における肝疾患診療ネットワークの構築が推し進められている。

本邦における C 型肝炎患者の増加に伴い、歯科診療上、院内感染対策の再徹底が急務とされ、2001 年度より肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) として「歯科診療における C 型肝炎の感染リスク低減に関する研究」が開始された<sup>3)</sup>。歯科治療における HCV の水平感染を防ぐ方策が検討され、スタンダードプレコーションの考えに基づき歯科医療機関の院内感染対策ガイドラインが策定された<sup>4)</sup>。

一般歯科診療では、病原体を含む血液あるいは唾液に接触することで、患者から歯科医療従事者へ、歯科医療従事者から患者へ、あるいは汚染された器械・器具を通じて患者から別の患者へと病原体の伝播が拡大する可能性がある。歯科医療施設において、血液媒介病原体 (HBV もしくは HCV もしくはヒト免疫不全ウイルス: HIV) の院内感染が実際に起こった事例は少ない<sup>5)</sup>ものの、感染伝播の可能性を看過することはできない。歯科医師にとってまず求められるのは、患者の全身状態や既往疾患を認識して必要な情報を得るために、的確な問診と得られた資料を十分に考察することである。初診時の問診を丁寧に行うことは、感染

別刷請求先: (〒830-0011) 福岡県久留米市旭町 67  
久留米大学医学部消化器疾患情報講座

長尾由実子

防止対策の第一歩となるのと同時に、患者との信頼関係を築くことにもつながる。さらに、必要に応じて各専門医と対診し、治療方針を決定することもできるからである。しかし、日本の一般歯科外来診療の現状では、歯科医師が全患者の感染症の実態を把握することは不可能である。また、患者自身が自分の疾患に気づいていない場合も多く、いかにこれをスクリーニングするかが問題となる。したがって、感染対策についてはスタンダードプレコシジョンの適用が重要視される。

子どもが過去に報告した調査の中で、HCV感染者が医師からインターフェロン(IFN)治療を推奨されても拒否する理由として「他人に病気のことを知られたくないから」という理由が94%(3/32名)存在した<sup>7)</sup>。また福岡県X町における12年間の追跡疫学調査の中で、HCV持続感染者と認識しているにもかかわらず、12年間のうち検診も通院もしないと回答した感染者がいたが、その理由の1つは、HCV感染を家族に知られたくないからということが電話インタビューによってわかっている<sup>8)</sup>。つまり、子どもは、肝炎ウイルス感染患者が自分自身の感染を隠蔽する事態があり得るのではないかと考えた。

そこで、子どもは久留米大学病院消化器病センターを受診している肝炎ウイルス感染患者を対象に、歯科医療機関を受診した際に肝疾患の病歴を申告しているかどうかを調査した。

#### 対象と方法

##### 1. 対象

対象は、2006年10月24日から2007年4月24日までに、肝疾患の治療目的に久留米大学病院消化器病センターを受診したHCVもしくはHBVによる慢性肝疾患を有する患者で、自身の肝炎ウイルス感染を認識し、かつ歯科受診をしたことのある患者とした。ただし、肝炎ウイルス感染者であることを自覚していなかった患者、歯科受診の経験がない患者、肝疾患名が正確ではない患者、あるいは認知症を認める患者は対象外とした。全対象者は、社団法人日本肝臓学会が認定した肝臓専門医の診察を受けた後、本アンケートに無記名で回答した。

##### 2. 方法

患者が来院した際に、外来主治医が「歯科受診時のアンケート」への回答を依頼し、主治医が医師記入欄の診断名を記入したのち、患者は無記名でアンケートに回答し、アンケート回収ボックスに投函した。

下記の調査項目につき、アンケートを実施した。

##### 1) 患者背景

- ①年齢
- ②性別

##### ③肝疾患の診断名(医師のみアンケートに回答)

##### 2) 歯科受診時の肝炎ウイルス感染の申告有無

- ①申告する
- ②申告することもあるが、しないこともある
- ③申告しない

##### 3) 歯科受診時に肝炎ウイルス感染を必ずしも申告しない理由(複数回答可)

- ①肝臓の病気と歯科治療は、関係ないと思ったから
- ②歯科医院で、全身的な病気があるかどうか質問されなかったから

③肝炎ウイルスを持ってはいるが、肝機能の値が安定しているため、伝える必要はないと思ったから

④IFN治療によってウイルスを駆除でき、現在ウイルスは消えているため、伝える必要はないと思ったから

⑤歯科医院で、肝臓病を患っていることを伝えたら、嫌がられるかもしれないと考えたから

⑥歯科医院で、肝臓病を患っていることを伝えたら、過去に嫌がられた経験があるから

⑦肝臓の病気を伝えるのが面倒くさかったから

⑧肝臓の病気を知られたくなかったから

⑨その他

⑩無回答

##### 4) 自由回答(歯科治療について望むこと)

統計解析は、 $\chi^2$ 乗検定法を用いた。

#### 成績

患者自身がHCVもしくはHBVによる慢性肝疾患患者と認識し、歯科受診をしたことのある患者は209名(男性95名、女性114名)(59.5歳±12.7歳)であった(アンケート回収率は100%)。HCV感染者162名、HBV感染者46名、HCV並びにHBV感染者1名であった。肝疾患の内訳は、Table 1に示すようにHCV、HBV感染いずれも慢性肝炎が最も多く、各々67.9%(110/162名)、45.7%(21/46名)であった。

自身が肝炎ウイルス感染者であることを歯科医師に申告するかどうかの有無については、いつも「申告する」59.8%(125/209名)、「申告することもあるが、しないこともある」12.0%(25/209名)、「申告しない」28.2%(59/209名)であった(Table 2)。なお、「申告する」(125名)、「申告することもあるが、しないこともある」(25名)、「申告しない」(59名)の3グループにおいて、HCVもしくはHBVの感染別、あるいは性別には差異は認められなかった。

歯科医師に感染者であることを「申告しない」と答えた患者(59名)の理由をTable 3に示す。複数回答において、最大の理由は、「歯科医院で、全身的な病気があるかどうかを質問されなかったから」であり、71.2%(42/59名)を占めた。その他の理由として、「肝

Table 1 Liver disease among 209 patients

Diagnosis	n	HCV n = 162 (%)	HBV n = 46 (%)	HCV and HBV n = 1 (%)
Asymptomatic carrier	14	5 (3.1)	9 (19.6)	0 (0)
Chronic hepatitis (CH) alone	131	110 (67.9)	21 (45.7)	0 (0)
CH post-IFN SVR	17	17 (10.5)	n/a	0 (0)
Liver cirrhosis (LC)	35	20 (12.3)	15 (32.6)	0 (0)
Hepatocellular carcinoma (HCC)	6	5 (3.1)	1 (2.2)	0 (0)
CH and HCC	2	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)
CH post-IFN SVR and HCC	1	1 (0.6)	n/a	0 (0)
LC and HCC	2	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)
HBV asymptomatic carrier and CH-C post-IFN SVR	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)

IFN: interferon  
SVR: sustained virological response  
CH: chronic hepatitis  
LC: liver cirrhosis  
HCC: hepatocellular carcinoma  
n/a: not applicable

Table 2 Disclosure questionnaire of dental patients with liver disease

Disclosure	Subjects n = 209 (%)	Hepatitis virus			Gender	
		HCV n = 162 (%)	HBV n = 46 (%)	HCV and HBV n = 1 (%)	Male n = 95 (%)	Female n = 114 (%)
Yes	125 (59.8)	98 (60.5)	26 (56.5)	1 (100)	54 (56.8)	71 (62.3)
Depends on situation	25 (12.0)	18 (11.1)	7 (15.2)	0 (0)	16 (16.8)	9 (7.9)
No	59 (28.2)	46 (28.4)	13 (28.3)	0 (0)	25 (26.3)	34 (29.8)

臓の病気と歯科治療は、関係ないと思ったから」52.5% (31/59名)、「肝炎ウイルスを持ってはいるが、肝機能の値が安定しているので、伝える必要はないと思ったから」22.0% (13/59名)、「歯科医院で、肝臓病を思っていることを伝えたら、嫌がられるかもしれないと考えたから」11.9% (7/59名)、「肝臓の病気を知られたくなかったから」10.2% (6/59名)などが挙げられていた。

歯科医院で、全身的な病気の有無を質問されなかったために、自身の肝炎ウイルス感染を申告しない患者は、男女ともに高率であった(男性60.0%、女性79.4%)。しかし、「肝臓の病気を知られたくないから」という理由や「歯科医院で嫌がられるかもしれないから」という理由で申告しない患者は、各々男性8.0%・女性1.2%、男性16.0%・女性8.8%であり、女性よりも男性の方が多かった。

ウイルス感染別にみると、HBV感染者はHCV感染に比べて、歯科医院で申告すると嫌がられるかもしれないと考える患者が有意に多かった。肝疾患別では、肝疾患の病期が進化した肝硬変患者であっても申告しない患者が存在した。

考 察

わが国の歯科治療における感染予防では、特に感染者の多い肝炎ウイルス対策が重要となる。本邦には約

200万人のHCV持続感染者、約150万人のHBV持続感染者が存在すると考えられているからである。その中には自分自身が感染していることを自覚していない者も多い。

歯牙を切削する高速回転器機(エアタービン)は、毎分30~40万回転しており、摩擦熱を冷却するための水と空気の混合スプレーが放出される。注水下に歯や骨を切削すると、唾液や血液等の体液を周囲に飛散させる機会が多く、歯科医療従事者は自身への感染に注意するだけでなく、交叉感染を防止する院内感染対策にも留意する必要がある。HCV持続感染者の歯科治療では、HCV RNAが血液だけでなく唾液、歯肉溝滲出液、印象採得時の印象材、診療台の作業台、エアタービンのハンドピース、ホルダー、吸引嘴管、鉗子、デンタルミラー、切削バーからも検出されることが報告されている<sup>9-10</sup>。また歯石除去前後の唾液にHCV RNAが検出されることもわかっている<sup>10</sup>。ただし、唾液中に検出されるウイルス量は血中のウイルス量よりも少ないため<sup>10,11</sup>、唾液中のHCVによる感染が必ずしも成立するとは限らない。

どんなに詳細で丁寧な問診を行っても、患者自身が感染者であることを自覚していない症例も存在するため、全患者をスクリーニングすることはできない。問診によって患者から得られる情報と事実には、どれほ

Table 3 Reasons why infection-aware patients did not disclose medical histories (multiple answers allowed)

Reasons	Gender		hepatitis virus					Diagnosis of liver diseases					p	
	Non-disclosure n = 59 (%)	Male n = 25 (%)	Female n = 34 (%)	P value	HCV n = 46 (%)	HBV n = 13 (%)	p	Asymptomatic n = 9 (%)	Chronic hepatitis (CH) n = 36 (%)	CH post IFN SVR n = 3 (%)	Liver cirrhosis n = 9 (%)	Hepatocellular carcinoma (HCC) n = 1 (%)		CH post-IFN SVR and HCC n = 1 (%)
Liver disease seemed unrelated to dental treatment	31 (52.5)	16 (64)	15 (44.1)	NS	25 (54.3)	6 (46.2)	NS	5 (55.6)	20 (55.6)	1 (33.3)	5 (55.6)	—	—	NS
Not asked to provide information about medical history including systemic disease	43 (71.2)	15 (60.0)	27 (79.4)	NS	32 (79.4)	10 (76.9)	NS	6 (66.7)	26 (72.2)	2 (66.7)	7 (77.8)	—	1 (100.0)	NS
Seemed to be unnecessary to disclose because the liver function was stable	13 (22.0)	5 (20.0)	8 (23.5)	NS	9 (19.6)	4 (30.8)	NS	4 (44.4)	5 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	—	—	NS
Seemed to be unnecessary to disclose because able to get rid of hepatitis virus by IFN therapy	4 (6.8)	4 (16.0)	—	NS	4 (8.7)	—	NS	—	1 (2.8)	2 (66.7)	1 (11.1)	—	—	NS
Seemed to receive negative reaction from dental health-care workers if disclosed	7 (11.9)	4 (16.0)	3 (8.8)	NS	3 (6.5)	4 (30.8)	< 0.05	2 (22.2)	3 (8.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	—	—	NS
Received negative reactions from dental healthcare workers when disclosed	1 (1.7)	—	1 (2.9)	NS	1 (2.2)	—	NS	—	1 (2.8)	—	—	—	—	NS
Nuisance to disclose illness	3 (5.1)	—	3 (8.8)	NS	2 (4.3)	1 (7.7)	NS	1 (11.1)	2 (5.6)	—	—	—	—	NS
Did not want dentist or staff to know about illness	6 (10.2)	2 (8.0)	4 (11.2)	NS	5 (10.9)	1 (7.7)	NS	—	4 (11.1)	1 (33.3)	1 (11.1)	—	—	NS
Other	4 (6.8)	3 (12.0)	1 (2.9)	NS	3 (6.5)	1 (7.7)	NS	—	3 (8.3)	—	—	1 (100.0)	—	< 0.01
No response	2 (3.4)	—	2 (5.9)	NS	2 (4.3)	—	NS	—	2 (5.6)	—	—	—	—	NS

どの差があるのだろうか？ 増田らは、ある一定の期間に病院歯科口腔外科を受診した975名、延べ1,657件における梅毒、HBV、並びにHCV感染症の有無について、血液検査、および他の医療機関での検査、問診によって調査した<sup>17)</sup>。彼らによると、感染症の有無を把握できたのは、対象者の約60% (581/975名)に留まっている。梅毒感染者7名、HBV感染者4名、HCV感染者20名のうち、問診での判明率は、各々14.3% (1/7名)、50.0% (2/4名)、40.0% (8/20名)であり、病院歯科でさえ問診のみで患者の感染症を把握することは困難である。まして一般歯科診療所では、全患者の感染症の有無を把握することは不可能であろう。岸本らによると、大学病院口腔外科外来を受診した270名の患者のうち、問診上は問題なしと考えられた輸血歴、透析歴、肝疾患の既往、肝疾患の家族歴を認めない227名において、梅毒・HBV・HCV感染症いずれかの保有率は4.1% (9/227名)であったと報告している (梅毒1名、HCV感染8名)<sup>18)</sup>。また今井らは、対象患者2,198名のうち、問診にて判明したHBVもしくはHCV感染者等を除外した、問診上では感染症を認めない2,167名について検索を行ったところ、感染者は103名 (4.8%)認められたと報告している<sup>19)</sup>。HBs抗原陽性率0.78%、HCV抗体陽性率3.97%であった。これらのデータから、問診だけでは把握できない潜在感染者が予想以上に多いことがわかり、院内感染対策の重要性を認識させられる。

本調査における対象患者は、大学病院で肝臓専門医による診察を受けている患者であり、先進的医療を希望して受診しているため、肝疾患の病態についての知識も高いと思われるが、歯科医院を受診する際に、肝炎ウイルス感染者であることを必ず申告すると答えた患者の割合は、約60%であった。約30%は、自らの感染を自覚しているにもかかわらず、申告するわけではなかった。つまり、肝臓専門医のいない医療機関に通院している患者では、歯科医院で感染の申告を行っていない割合が、もっと高い可能性がある。よって、歯科治療の現場では、患者自身が感染者であることを自覚していない場合以外に、感染者であっても申告しない場合があることを念頭に置く必要がある。肝炎ウイルス感染者が、自分自身の感染を自覚しながら、歯科治療受診時に申告しないと答えた59名 (28.2%、59/209名)のうち、その理由として最も多いものは、歯科医院で全身的な病気があるかどうか質問されなかったからだと答えている (71.2%、42/59名)、はたしてこの事実は正しいのだろうか？

本稿のアンケートは、患者と歯科医師双方を対象に実施したものではないため、患者と歯科医師の認識の一致度を正当に評価したものではない。私どもが2007

年1月20日に実施した福岡県南地区歯科医学会に参加した開業医の歯科医師を対象に行った調査によると、必ず基礎疾患の問診を行う歯科医師は89.7% (61/68名)に留まっていた。基礎疾患に対する問診実施率を上げる工夫も必要である。歯学部学生における肝炎ウイルスの知識や器具の消毒と滅菌に関する理解は、必ずしも高くないこともわかっており<sup>20)</sup>、歯科医療の安全と感染防止対策を図るために患者全員に対するスタンダードプレコシジョンの実施に取り組むと同時に、歯科医師の生涯教育が大切であると考えられる。

昨今、スタンダードプレコシジョンの実施が重要視されているが、一般歯科診療所における院内対策のための保険点数は認められていない。感染防止対策に対する歯科診療報酬は「再診料」38点 (380円)の中にしか含まれておらず、歯科医療の安全・感染防止対策が適切に行われるとは考えがたい。患者が安心して治療を受けられるためにも、院内感染対策として国が十分な措置を講じる必要がある。

一方、あえて肝炎ウイルス感染者であることを申告しない患者の中には、肝臓の病気を知られたくない、病気を伝えることが面倒くさい、歯科治療とは関係ないと思ったと認識している患者も存在していた。このような認識による感染の未申告は、歯科医院での交叉感染のリスクを上げるだけでなく、観血処置や投薬等に影響を及ぼすため、危険である。HBV感染者の方がHCV感染者よりも、嫌がられるかもしれないからという理由で感染者であることを申告しない患者が有意に多かった。このことは、患者自身がHCVよりもHBVの方が感染力が強いという事実を認識している可能性がある。肝臓専門医は肝疾患を有する患者が歯科治療を受ける際にどのように対処すればよいかなどの助言を日常診療の中で患者に行うことも大切であろう。

今回の結果より、歯科治療を受ける際にHCVあるいはHBV感染を認識しているにもかかわらず、申告しない患者が存在する実態が明らかとなった。このことを解決するには、歯科治療を受ける際の肝臓専門医による患者への助言、歯科医療の安全と感染防止対策のための歯科医療従事者によるスタンダードプレコシジョンの実施、歯科医療に関する院内感染対策を援助するための国による支援と措置が必要と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究のアシスタントとしてご協力いただいた当講座研究補助員 松岡久子氏に深謝致します。

#### 文 献

- 1) Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. Jpn J In-

- fect Dis 2000 ; 55 : 69—77.
- 2) 沖田 極 : 肝炎ウイルス検診の実態と要精検査指導に対する今後の問題点。「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成16年度—平成18年度。総括・分担研究報告書 2007 : 204—7.
  - 3) 古屋英毅 : 「歯科診療におけるC型肝炎の感染リスク低減効果に関する総合研究」肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成13年度。総括・分担研究報告書 2002 : 1—19.
  - 4) 佐藤田鶴子 : 「歯科診療におけるB型及びC型肝炎防止体制の確立に関する研究」肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成16年度。総括・分担研究報告書 2005 : 1—27.
  - 5) 佐藤田鶴子, 鈴木哲朗, 石橋克禮, 荒木孝二, 佐藤 聡, 鶴本明久, 他 : 日本歯科医学会認定歯科診療ガイドライン1 解説書 エビデンスに基づく一般歯科診療における院内感染対策 実践マニュアル. 永末書店, 京都, 2007 ; p. 1—108.
  - 6) Kohn WG, Collins AS, Cleveland JL, Harte JA, Eklund KJ, Malvitz DM : Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for infection control in dental health-care settings—2003. MMWR Recomm Rep 2003 ; 19 : 1—61.
  - 7) 長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上 裕 : 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察—。医薬産業政策研究所リサーチペーパー 2006 ; 32 : 1—81.
  - 8) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M : Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. Hepatol Res 2004 ; 28 : 30—5.
  - 9) Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R : Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. J Hepatol 1987 ; 4 : 37—44.
  - 10) Komiyama K, Moro I, Mastuda Y, Morshed SA, Nishioka M, Hayashi N, *et al.* : HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. Lancet 1991 ; 338 : 572—3.
  - 11) Piazza M, Borgia G, Picciotto L, Nappa S, Cicciarello S, Orlando R : Detection of hepatitis C virus-RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. J Med Virol 1995 ; 45 : 40—2.
  - 12) Maticic M, Poljak M, Kramar B, Seme K, Brinovec V, Meglic-Volkar J, *et al.* : Detection of hepatitis C virus RNA from gingival crevicular fluid and its relation to virus presence in saliva. J Periodontol 2001 ; 72 : 11—6.
  - 13) 古屋英毅 : C型肝炎疑い症例の歯科診療実態調査。「歯科診療におけるC型肝炎の感染リスク低減に関する研究」肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成14年度総括・分担報告書 2003 : 6—11.
  - 14) Nagao Y, Seki N, Tamatsukuri S, Sata M : Detection of hepatitis C virus in saliva before and after scaling of dental calculus. Kansenshogaku Zasshi 2000 ; 74 : 961—5.
  - 15) Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE : Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. J Infect Dis 1987 ; 156 : 299—307.
  - 16) Pastore L, Fiore JR, Tateo M, De Benedittis M, Petruzzi M, Casalino C, *et al.* : Detection of hepatitis C virus-RNA in saliva from chronically HCV-infected patients. Int J Immunopathol Pharmacol 2006 ; 19 : 217—24.
  - 17) 増田千恵子, 中島 博, 岡田とし江, 大橋端己, 村井英俊 : 歯科口腔外科診療における労働災害防止の視点からみた患者の感染症の実態について。日職災医誌 2006 ; 54 : 268—72.
  - 18) 岸本裕光, 清水典子, 松本寿和子, 有本貴晶, 名取 淳, 柳澤高道, 他 : 口腔外科外来小手術患者に対する感染症(梅毒, B型およびC型肝炎)スクリーニング調査。日口外誌 1995 ; 41 : 540—2.
  - 19) 今井隆生, 久野 均, 神谷祐二, 木下靖朗, 稲本 浩, 倉内 惇, 他 : 歯科口腔外科を受診した患者のHBs抗原, HCV抗体の臨床統計的考察。日口外誌 1996 ; 42 : 326—8.
  - 20) 長尾由実子, 千葉逸朗, 佐田通夫 : 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型肝炎に対しての意識調査。感染症誌 2004 ; 78 : 554—65.

## HCV or HBV Infection Self-disclosure to Dentists

Yumiko NAGAO, Takumi KAWAGUCHI, Tatsuya IDE &amp; Michio SATA

Department of Digestive Disease Information &amp; Research, Kurume University School of Medicine

We distributed a questionnaire to 209 patients who visited the Digestive Disease Center of Kurume University for liver disease treatment from October 2006 to April 2007 to determine whether patients with hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV) disclosed their disease status to dental clinics personnel. We found that 59.8% (125/209) always did so, 12.0% (25/209) sometimes did so, and 28.2% (59/209) never did so. The main reason (71.2%) for nondisclosure was failure of dental healthcare workers to ask whether patients had systemic disease. Other reasons included fear of negative reactions from healthcare workers (11.9%) and not wanting dentists or staff to know their specific liver ailment (10.2%). Men were less likely than women to disclose status for these reasons.

It thus cannot be over emphasized that liver disease patients be advised by medical specialists to make known their HCV or HBV status when undergoing dental care. Above all, it is important for dental workers to take standard precautions with all patients to ensure medical safety and to prevent infection in dental practice. The government should take appropriate measures to encourage and support dentists who use precautions to prevent nosocomial infection.

# 臨床と研究

顧問 奥村 恂 内野 誠 千々岩 一男 奥田 誠也 岸川 哲典  
兼松 隆之 長澤 浩平 中島 康秀 愛甲 孝 瀧下 修一  
編輯 加地 正郎 杉町 圭藏 柏木 征三郎 久保 千春 大石 了三

平成 20 年 7 月  
July 2008

7 月

第 85 卷 第 7 号  
Vol. 85 No. 7

## 特集 日常診療に必要な ウイルス肝炎の知識と対策

わが国における急性ウイルス肝炎の動向	八 橋 弘
ウイルス肝炎の感染経路	清 澤 研 道
ウイルス肝炎から肝癌への進展	沖 田 極
ウイルス肝炎の劇症化	持 田 智
A型肝炎の現況と予防	佐 田 通 夫
B型肝炎ウイルス(HBV) —	
急性・慢性B型肝炎	溝 上 雅 史
HBV変異株の臨床的意義	横 須 賀 收
HBV 治 療 薬	林 紀 夫
B型肝炎治療ガイドライン	岡 上 武
C型肝炎ウイルス(HCV) —	
急性・慢性C型肝炎	泉 並 木
C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法	林 純
インターフェロン少量長期投与	野 村 秀 幸
C型肝炎治療ガイドライン	熊 田 博 光
輸 血 と E 型 肝 炎	池 田 久 實
ウイルス肝炎と生活習慣病	坪 内 博 仁

対 談 肝がん治療の新時代……………兼松隆之・林 純

臨床講義 — 初心者のための炎症性皮膚疾患のみかた	戸 倉 新 樹
私の診療経験から — 院内感染で注目すべき病原体と対策	渡 邊 浩
私の診療経験から — 低血圧・ショックの簡単な心エコー診断	尾 辻 豊
青 べ — ジー 少子超高齢化社会の高齢者への負担増大と未病の重要性	都 島 基 夫
赤 べ — ジー ちょっと ストレス? (7)	田 中 正 敏

## A 型 肝 炎 の 現 況 と 予 防

長 尾 由 実 子<sup>①</sup> 佐 田 通 夫<sup>②</sup>

## は じ め に

A 型肝炎は、A 型肝炎ウイルス (HAV) に経口感染することによって起こり、衛生環境が改善された今日でも散発性急性肝炎の中で最も多いウイルス性肝炎である。HAV は、ピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類される。主として患者の糞便中に排泄されたウイルスに汚染された食物、飲料水を介して経口感染すると、約4週間の潜伏期を経て、通常発熱を伴った感冒様症状を前駆症状として発症する。最近、A 型肝炎の感染動向に変化がみられるようになり、さらにA 型肝炎ワクチンによって感染予防が確実にできるようになった。

## I. 疫 学

体内に侵入した HAV は、主に肝細胞で増殖した後、胆管、胆汁を経由して腸管内に排出され、糞便と共に体外に排出される。したがって、大規模な集団発生には上下水道などの衛生環境の不備が関与していることが多く、わが国では、第2次世界大戦前まで常在伝染病であった。その後、環境が整備されたことによって爆発的な発生は見られなくなった。このことは、40歳未満の一般住民では HAV 抗体保有率が1%以下で、その後保有率が上昇し、65歳以上になるとほぼ90%以上が保有者であるという調査結果からも推測できる。しかし、現在でも散発例は多く、最近の A 型肝炎の特徴として、罹患年齢の上昇とそれに伴う重症例の増加などを挙げることができる<sup>1)</sup>。

感染症予防に関する法律が改正され、ウイルス性肝炎は発生動向の把握・提供をすべき疾患となったが、正確な A 型肝炎の年間患者発生数や発症要因を知ることは困難である。国立病院急性

肝炎研究班の調査によると、1980年から2007年までの28年間におけるわが国での散発性急性肝炎の発生状況は、総計4,191例で、その中で A 型急性肝炎が37.7% (1,578例) と最も多くを占め、続いて B 型27.5% (1,152例)、C 型8.4% (351例) そして非 A 非 B 非 C 型が26.5% (1,110例) であったと報告されており、散発性急性肝炎の中では A 型肝炎の占める割合が最も多い<sup>2)</sup>。最近の5年間 (2003~2007年) とそれ以前の5年間 (1998~2002年) では、A 型肝炎の有意な減少と B 型肝炎の増加が観察されている。

A 型肝炎の特徴に、集団発生や他のウイルス性肝炎には見られない季節発生が挙げられる。しかし最近では、大流行は観察されなくなった。従来日本では冬から春にかけて多発していたが、現在では季節発生は見られるものの以前ほどははっきりした季節性がみられない印象がある。その理由の1つに次のような状況が関連していると推察される。

わが国の輸入食品に対する依存度は、以前にも増して増加しているが、A 型肝炎の原因として輸入魚介類の関与が明らかになっている。わが国の2000年の輸入海産物は貝類136,000 tで、そのうち二枚貝が129,000 t、巻き貝類が7,000 t、エビ類は157,000 tと膨大な量が輸入されている。二枚貝の主な輸入先は、HAV の濃厚汚染地区 (東南アジア) である。国立感染症研究所によると、輸入二枚貝244件中3件 (1%) から RT-PCR 法による HAV の検出が報告されている。このような生鮮輸入食品に関係する A 型肝炎の発生が季節性の特徴を少なくしているのかもしれない。

一方、欧米諸国では1990年代に入り、A 型肝炎の危険因子として男性同性愛者・両性愛者 (men who have sex with men; MSM) の性行為が指摘されるようになり、MSM における A 型肝炎の流行が指摘されている。アトランタでの A 型

①久留米大学医学部消化器疾患情報講座

②久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

肝炎流行の報告によると、A型肝炎患者の75%が、男性同性愛者であったと報告されている。MSM間では、oral-anal-contactによる感染経路が疑われている。東南アジアをはじめとする熱帯、亜熱帯地域は、A型肝炎の高浸淫地域であり、このような地域への海外渡航者が増加し続けていること、海外との食糧流通がさかんになってきたことなどが、最近のA型肝炎の発生動向に変化をもたらしている要因の一つになっているのかもしれない。

## II. 感染予防・病態に関連する基礎知識

HAVは、直径27nmの正20面体粒子であり、ウイルスゲノムは、1個のオープンリーディングフレームを持つ約7,500塩基の一本鎖のプラス鎖RNAである。ウイルスゲノムの基本構造は、5'非コード領域に接してウイルスの構造蛋白(P1)、非構造蛋白(P2, P3)をコードする領域が存在し、さらにその下流の3'非コード領域、polyAへと連なっている。5'非コード領域には、ウイルスゲノムやリボゾームへ進入する際に必須の領域や蛋白合成シグナルなどが存在する。3'非コード領域は、マイナス鎖RNAの合成に関与する部位である。ウイルス関連蛋白は、コード領域全体の翻訳により形成されたポリ蛋白よりプロテアーゼ的作用により順次必要な蛋白が切り出される。

HAVは脂質を有さないことからエーテル、クロロホルム処理では不活化されず、またpH3.0~10.0までの広い範囲にわたり安定である。また乾燥にも耐性である。高圧滅菌処理、ホルマリン処理、UV処理などで失活する。

HAVの糞便中への排泄期間についてYotsuyanagiらは<sup>3)</sup>、散発性A型肝炎患者10例について糞便中からHAV RNAが検出される期間をRT-PCR法を用いて検討し、発症後3ヵ月を経過しても、検出される例があったことを示した。またChitambarらは、67例のA型肝炎患者(インド人)のうち40%に便中にHAV RNAが検出され、1例の便をHAV非感染アカゲザルに投与したところ、血清ALT値は正常であったが、3日~50日後まで便中にHAV RNAが認められたことを示した。血清学的にIgM型HAV抗体がアカゲザルに認められたのは31日目であった。

我々も、発症後2ヵ月目の糞便検体から培養細胞を用いてHAVの分離培養に成功し、また腸管

内に存在するHAVの中和抗体と考えられる分泌型IgA HAV抗体が胆汁中に発症後2週目から少なくとも6ヵ月目までは検出されることを報告した<sup>4)</sup>。また、分泌型IgA抗体は、唾液中にも出現する<sup>5)</sup>。一方、DeSerresらは<sup>6)</sup>、HAVが井戸水への混入の元になった糞尿保存場所から60m離れた井戸水からもHAV RNAが検出され、6ヵ月後の大腸菌が検出されなくなった時期にもHAV RNAが検出されたとの報告をしている。このように患者から排出されたHAVは長い期間自然界に留まっているようであり、これがHAVの感染拡大や患者発生に関与する可能性も考えねばならないであろう。A型急性肝炎の経過中にみられる各種HAV関連抗体<sup>4)5)7)</sup>とHAV RNAの出現状況を図1に示す。

A型肝炎における肝細胞障害機序の主役は、細胞障害性Tリンパ球(CTL)とナチュラルキラー(NK)細胞などである。またA型肝炎は、内因性インターフェロン(IFN)の誘導が他のウイルス肝炎に比較して強いことも明らかにされている。A型肝炎では、エンドトキシン血症が高頻度に認められる。このような現象は、肝網内系機能、とくに肝のクッパー細胞機能の低下が著しいことを示唆している。このことは、A型肝炎にみられる急性腎不全、高IgM血症など種々の肝外病変の出現に関与すると考えられている。

A型肝炎の特徴として、罹患年齢の上昇とそれに伴う重症例の増加があげられる。A型肝炎の重症化は二つに分類できる。一つはA型肝炎そのものの重症化、劇症化であり、他の一つは肝外合併症<sup>8)</sup>の出現による全身状態の悪化である。A型肝炎に合併する肝外合併症の認識とその対処は、熟知しておくべき重要事項である。

HAVの遺伝子型の検索が、疫学や臨床的検討に有用である可能性が指摘されている。わが国のHAVは、genotype I Aが大部分であるため、臨床像とgenotypeとの関連はまだ明らかではない。

## III. 肝外合併症とその問題点

A型肝炎の臨床経過は劇症化<sup>9)</sup>、肝内胆汁うっ滞、治癒遷延そして急性腎不全をはじめとする肝外合併症<sup>8)</sup>を認める例以外は良好であり、慢性化もない。特に劇症化や肝外病変の出現は、生命予後に重大な影響を及ぼすので、注意が必要である(図2)。

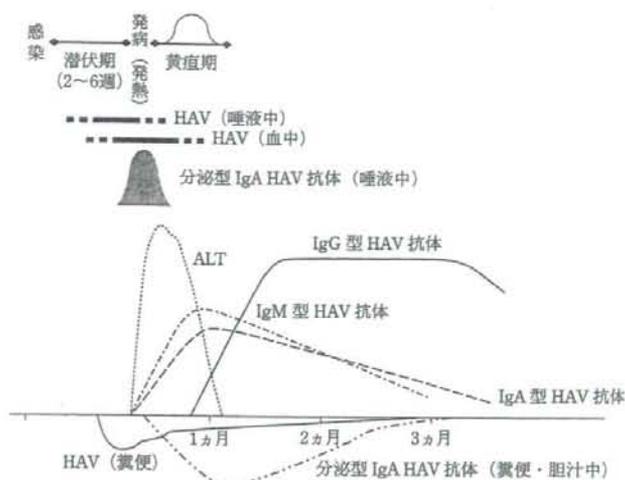


図 1 A型急性肝炎の経過とHAV, HAV抗体の出現状況

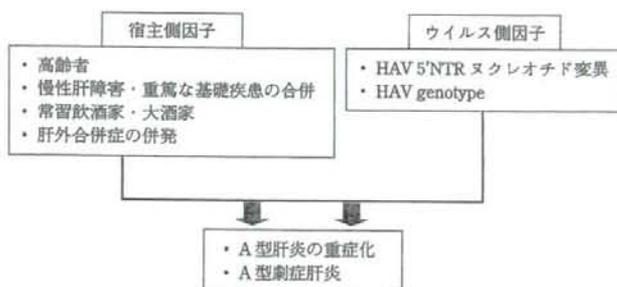


図 2 A型肝炎の重症化因子

腎障害はA型肝炎患者の20~30%にみられるとされているが、蛋白尿、BUN、クレアチニンの上昇のみで気づくものから、透析治療を必要とする急性腎不全の状態まで様々である。急性腎不全は、重症肝炎例に合併することが多いが、A型肝炎の1%前後に出現すると言われる。発症機序はまだ明らかにされておらず、障害部位も腎糸球体値と急性尿細管壊死の両方が報告されている。この障害部位の違いは、同じA型肝炎であっても発症要因の違いに起因しているであろう。今までに腎障害の原因としては免疫複合体、エンドトキシン血症、ウイルスの直接障害、循環障害、肝障害によって出現する種々の代謝産物、解熱剤の使用などが挙げられている。

A型肝炎にみられる造血器障害は稀な合併症とされているが、生命予後を左右する状況にもな

るため、その診断と加療には細心の注意が必要である。合併する血液疾患としては、赤芽球癆(PRCA)、再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などが報告されている。1955年、Lorenzoらは、ウイルス性肝炎に罹患後4週目に発症した再生不良性貧血の一例を報告した。造血器障害の機序も不明であるが、Bushらは、HAVと骨髓細胞を混合培養することによって、progenitor cellの分化増殖をHAVが抑制することを証明した。この中でIFNやTNFなどのサイトカインはこの現象に関与しておらず、HAVの骨髓細胞への感染が直接関与している可能性を示した。一方、我々が経験したPRCAにはブレドニゾロンが奏功していることから<sup>9)</sup>、PRCAの発症機序にはHAVの直接的な関与と共にウイルス感染によって惹起される何らかの免疫異常が関与

している可能性がある。我々は赤芽球低形成と自己免疫機序による血小板減少、そして急性腎不全を合併して死亡したA型肝炎の一例を経験した。骨髓所見はPRCAに類似し、PA IgGの高値と免疫複合体の上昇を認め、自己免疫機序の関与による血小板減少が考えられた。また貧血の進行には溶血の合併が示唆された。A型肝炎に合併する造血異常の発症機序を考える上で興味深い一例である。

#### IV. 最近の動向

A型肝炎の重症化は、宿主側因子とウイルス側因子により規定される。宿主側因子として、加齢、飲酒、慢性肝障害の存在などを挙げることができる。我々は、高齢者ほどA型肝炎が重症化する率が高くなることを指摘し、A型肝炎の病態と罹患年齢には密接な関連があることを報告した。ウイルス側因子としては、細胞変性効果(CPE)を示す増殖速度の速いHAV変異株の存在が示されている。

Fujiwaraらは、A型劇症肝炎(3名)とA型急性肝炎(3名)から得られたHAVの全塩基配列を解析し、HAV 5' NTRの違いがあることを報告し、更にHAV 5' NTRの中央部におけるヌクレオチド変異が、A型肝炎の重症度を左右する因子の1つである可能性を示した<sup>10)</sup>。一方、彼らは、東北地区・関東地区・信越地区・中国地区の4つの地区から採取された47名のA型肝炎患者の血清(劇症肝炎8名、急性肝炎重症型11名、急性肝炎28名)についてHAV genotypeと重症度を分析しているが、genotypeと重症化との間には関連はなく、劇症肝炎と急性肝炎重症型全例並びに急性肝炎25名がgenotype I A、急性肝炎2名がgenotype I B、急性肝炎1名がgenotype III Aであったと報告している。

#### V. 感染予防

HAVは、60℃10時間処理でも全く不活化されず、80℃10分処理(1M塩化マグネシウム存在下)下でも感染性が保持され、100℃5分処理下で完全に不活化されるという特徴がある。高圧滅菌、ホルマリン処理、紫外線照射、塩素処理などによって失活し感染性を失う。

特異的な感染予防としては、ヒトγグロブリン(ISG)やHAVワクチンを用いた方法が確立されている。ISGによる予防効果はすでによく知られて

表1 A型肝炎ワクチンによる予防が必要と考えられるハイリスク者

1. HAVの高浸淫地域に渡航あるいは移住する人
2. 個人の衛生管理が十分に行い得ない状況あるいは環境にいる人(例えば心身障害者などの施設で共同生活をしている人や職員)
3. 食品とくに生鮮食品を取り扱う職業の人や調理師
4. 糞尿処理施設で働く人
5. A型肝炎患者の同居家族
6. HAV抗体陰性の高齢者あるいは慢性肝障害者

ているが、わが国のA型肝炎対策ガイドラインでは、ウイルスに暴露される以前の予防法としてISG 3.0~5.0mlを基準に0.05ml/kgを適宜減量する筋注接種法が行われている。HAV発症2週以上前に接種すれば、感染や発症予防が可能である。2週以降に行われても特に有害となる事象は観察されず、ISG投与後に発症しても軽症で経過が短い者がいることも知られている。

今日ではすでに、HAVワクチンによる予防が行える状況にある。わが国で開発されたワクチンはアジュバントが含有されていないにもかかわらず中和抗体の誘導能が高い。通常0.5ml(0.5μg)を2~4週間隔で2回筋肉あるいは皮下に接種し、初回接種24週後に0.5mlを追加接種する。この方法であれば感染防御に必要な10mIU/ml以上の抗体価をほぼ全員に誘導することが可能で、感染防御効果は少なくとも5年以上持続する。ワクチンによる抗体獲得率や抗体価の上昇程度には年齢や性差が関連しており、高齢者では抗体獲得率、抗体価ともに低くなるといわれている。我々の検討によると、HAVワクチンは、年齢が若いほど、そして女性は男性より獲得した抗体価は高いことが分かった。しかし、感染防御に必要な抗体の獲得率には年齢による差があまり見られないことも明らかになった。したがって重症化の傾向が高い高齢者にも、このワクチンを接種すれば感染予防が可能である。最近HAVが経口感染型のウイルスであることから腸管内での局所免疫機構を誘導することを視野に入れた生ワクチンの開発が検討されている。細胞培養馴化ウイルスとサル由来ウイルスのキメラの研究も行われ、生ワクチン株としての可能性が検討されている。

タイは、A型肝炎の高浸淫地域であり、幼児期にすでに多くの者が罹患することが知られている。タイでの大規模なワクチンの感染予防効果試験によると、ワクチン接種者は非接種者に比べ明

らかな感染予防効果がみられ、副作用にも問題がなかったことが示されている。今後、わが国においてもワクチンによる感染予防対策を積極的に取り入れる必要がある。特に、①HAVの高浸淫地域に渡航あるいは移住する人、②個人の衛生管理が十分に行い得ない状況あるいは環境にいる人、例えば心身障害者などの施設で共同生活をしている人、③調理師や生鮮食料品を取り扱う職業の人、④糞尿処理施設で働く人、⑤A型肝炎患者の同居家族、⑥HAV抗体陰性の高齢者あるいは慢性肝障害者といったハイリスクグループには、積極的な接種を行っていく必要があると考えられる(表1)。

#### 文 献

- 1) 村岡晴雄: A型肝炎の重症化因子に関する臨床病学的研究. 日消誌, 87: 1383-1391, 1990.
- 2) 矢野公士: 本邦における急性感染の疫学調査および欧米型B型(genotype A)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究. 平成19年度研究報告書, 1-7, 2008.
- 3) Yotsuyanagi, H., Koike, K., Yasuda, K. et al.: Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*, 24: 10-13, 1996.
- 4) Tokeshi, S., Sata, M., Suzuki, H. et al.: Secretory IgA anti-HAV in bile of hepatitis A patients. *Hepatology Res*, 10: 167-174, 1998.
- 5) Setoyama, H., Sata, M., Suzuki, H. et al.: Secretory IgA anti-HAV in saliva of hepatitis A patients. *Hepatology Res*, 11: 112-118, 1998.
- 6) De Serres, G., Cromeans, T. L., Levesque, B. et al.: Molecular confirmation of hepatitis A virus from well water: epidemiology and public health implications. *J Infect Dis*, 179: 37-43, 1999.
- 7) Sata, M., Nakano, H., Tanaka, E. et al.: Analysis of serum hepatitis A virus antibody response in different courses of hepatitis A virus infection. *J Gastroenterol*, 31: 812-817, 1996.
- 8) Sata, M., Nagao, N.: Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. 6. Hepatitis virus and extrahepatic manifestations-skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs. *Intern Med*, 40: 185-189, 2001.
- 9) Ide, T., Sata, M., Nouno, R. et al.: Clinical evaluation of four cases of acute viral hepatitis complicated by pure red cell aplasia. *Am J Gastroenterol*, 89: 257-262, 1994.
- 10) Fujiwara, K., Yokosuka, O., Ehata, T. et al.: Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' non-translated region of hepatitis A virus RNA: strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut*, 51: 82-88, 2002.

監修：佐田 通夫先生 (久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 内科学講座消化器内科部門 教授)

長尾 由実子先生 (久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 准教授)

## C型肝炎ウイルス感染者に対する インターフェロン治療の状況

患者と医師のアンケート調査から

### Topics

有効性が高いにもかかわらず受療率は低い

実地診療におけるインターフェロン治療の受療状況を調査

医師の回答からみたインターフェロン治療の状況

患者の回答からみたインターフェロン治療の状況

調査結果が示す課題(1) 求められる専門医と非専門医の連携

調査結果が示す課題(2) 患者の不安をどう解消するか



中外製薬

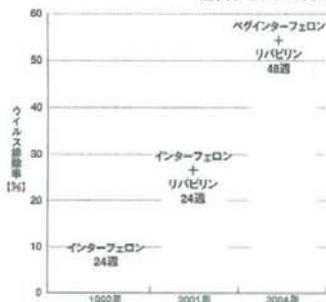
Rohto ロシュグループ

### 有効性が高いにもかかわらず 受療率は低い

日本人の死亡原因で最も頻度が高いのは高ですが、そのなかでも肝癌が年々増加しており、最近では肺癌、胃癌に次いで死因の第3位を占めています。肝癌はいろいろな原因から発症しますが、その約80%はC型肝炎ウイルス(HCV)に起因することから、HCV感染の治療は肝炎の発症だけでなく、将来予想される肝癌の発症を抑制するためにも重要です。

かつては持続感染したHCVを排除する手段がなく、慢性肝炎を発症すると肝硬変、肝癌への進行を抑えることはほとんどできませんでしたが、1990年代前半にインターフェロン(IFN)治療が導入されてからHCV感染の治療は大きく変化しました。当初は有効率が低かったものの、最近では長時間作用型IFNの登場、他の抗ウイルス薬との併用などにより、従来は薬物治療の効果が及ばなかった難治性HCV感染(ゲノタイプ1型・高ウイルス量)においても、約半数でウイルス排除が可能になりました【図1】。ゲノタイプ2型や低ウイルス量のHCV感染例における有効率がさらに高いことを考えると、今日、インターフェロンはHCV感染の治療に必須といえるでしょう。ところが、平成14年度～平成17年度までの肝炎ウイルス検診の集計によると、発見されたHCV感染者が二次医療機関を受診し、何らかの治療を受けた者のうち、IFN治療を受けた割合は、16%と報告されています。

【図1】ゲノタイプ1型・高ウイルス量例におけるウイルス排除率の推移  
出典:リサーチ・ナバー・シリーズ No.02.2006



### 実地診療におけるインターフェロン治療の 受療状況を調査

C型肝炎に対するIFN治療の有効性が確立しているにもかかわらず、それが十分に活用されないのはなぜでしょうか。その疑問に答えるには、臨床現場でIFN治療を阻害している要因を探る必要がありますが、このほどそれを目的とするIFN治療の実態調査が、久留米大学医学部消化器疾患情報講座と日本製薬工業協会医薬産業政策研究所の協力により実施されました。

本調査は2005年10月1日から2006年2月28日にかけて、九州のある地区において医療機関に通院している20歳以上のHCV感染患者(無症候性HCVキャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌の患者を含む)とその診療を担当する医師を対象として実施されました。

調査対象はIFN治療中および治療終了後の患者を含んでいます。調査をおこなった医療機関は肝臓専門医が常勤する病院1施設と、肝臓専門医のいない診療所7施設です。これらの医療機関にアンケート調査票を送り、担当医師を介して患者用アンケートへの回答を依頼するとともに、担当医師にもその患者に関する医師用アンケートへの回答を依頼、2つのアンケートを合わせて返送してもらいました。主な調査項目は患者背景、IFN治療の受療状況、IFN治療をおこなわなかった要因などです。

アンケートの有効回答数は254例でした。すなわちHCV感染患者254人と同数の担当医からの回答が集計されました。以下に紹介するのは、その集計結果の概要です。

### 医師の回答からみた インターフェロン治療の状況

担当医師の回答によれば254例中155例(61.0%)に対してIFN治療の説明がおこなわれ【図2】、150例(59.1%)に同治療が推奨されました【図3】。医師がIFN治療を推奨した150例のうち、実際に受療した患者は103例(68.7%、256例全体の40.6%)、受療しなかった患者は47例(31.3%)でした。IFN治療について「推奨せず」と回答されたものは96例(37.8%)、「不明」とされたものは7例(2.8%)でしたが、これらの患者はすべてIFN治療を受けていませんでした。したがって、非受療例を合計すると150例(59.1%)になります。

医師がIFN治療を推奨しなかった理由を探るため、「推奨せず」と回答された96例の背景因子を解析したところ、年齢や肝疾患の進行度、合併症の影響が明らかになりました。医師がIFN治療を推奨しなかった患者の比率(非推奨率)を年代別にみると、50歳未満では0%でしたが、50歳代16.3%、60歳代25.4%、70歳代50.0%、80歳代84.0%と高齢になるほど上昇しました。また、診断名がC型慢性肝炎のみの患者における非推奨率は25.9%でしたが、診断名に肝硬変あるいは肝癌を含む場合の非推奨率はそれぞれ48.9%、68.2%と著明に上昇しました。また、肝疾患以外の合併症(高血圧、糖尿病、心疾患、脳血管疾患など)の有無によっても非推奨率は異なり、「合併症なし」の27.6%に対し「合併症あり」では40.2%でした。

254例のうち101例は肝臓専門医の常勤する病院(1施設)に通院し、153例は専門医のいない診療所(7施設)を受診していました。それぞれにおけるIFN治療の受療率を集計したところ、病院78.2%、診療所15.7%と顕著な差が認められました【図4】。病院と診療所の受療率については、患者アンケートからも同様の結果が得られました。

調査対象にはIFN治療中および治療終了後の患者が含まれています。IFN治療の経験(治療中を含む)のある患者は103例(40.6%)であり、そのうち69例について治療効果に関する回答が得られました。69例の効果判定別にみた内訳は著効33例(47.8%)、有効10例(14.5%)、無効25例(36.2%)、不明1例(1.4%)であり、著効と有効を合わせた有効率は62.3%でした。

【図2】 インターフェロン治療の説明/医師の解答 (n=254)



【図3】 インターフェロン治療報酬の有無/医師の解答 (n=254)



【図4】 自宅通院先別みたインターフェロン治療の受療状況/医師の解答



IFN治療未経験の患者の約30%は、医師に推奨されたにもかかわらず受療しなかったこととなります。残りの97例(67.8%、全体の38.2%)は、医師から推奨されたとはうけとめていませんでした。

IFN治療を推奨された144例のうち治療を断った32例について、不同意の理由を集計した結果を【図8】に示します。最も多かったのは「副作用が心配」という回答で、複数回答では患者の75%が、単一回答(最もあてはまる理由)では37.5%がこの理由を選びました。そのほかで高頻度であった回答は「不安だから」(複数回答56.3%、単一回答6.3%)、「今すぐ治療する必要なし」(同34.4%、同12.5%)、「お金がかかる」(同31.3%、同6.3%)、「症状がなく必要と思わない」(同25.0%、同12.5%)などでした。

【図5】 インターフェロン治療の説明/患者の回答 (n=254)



【図6】 インターフェロン治療推奨の有無/患者の回答 (n=254)



### 患者の回答からみた インターフェロン治療の状況

患者の回答の集計から次のことが明らかになりました。まずIFN治療に関する説明を受けた患者は254例中156例(61.4%)、説明を受けなかった患者は82例(32.3%)でした【図5】。IFN治療を推奨されたと回答した患者は144例(56.7%)、推奨されなかったと回答した患者は85例(33.5%)でした(残りは「わからない」または無回答)。IFN治療を推奨された144例のうち治療を受諾した患者は102例(70.8%、全体の40.2%)、断った患者は32例(22.2%、全体の12.6%)でした【図6】。

IFN治療の経験(治療中、治療予定も含む)のある患者は254例中102例(40.2%)、経験のない患者は143例(56.3%)でした。IFN治療の経験のない143例のうち、医師から推奨されたと回答したものは42例(29.4%、全体の16.5%)でした【図7】。したがって、

【図7】 インターフェロン治療の結果と医師の推奨の有無/患者の回答 (n=254)

