

も2011年8月に初回治療での使用が承認された。

RAL: 前回の改訂からRALは好ましいキードラッグに位置付けられているが、**BID**での投与が必要である。RALは比較的耐性が誘導されやすいと推定されるが、**EFV**と同等である。また、これまで**TDF/FTC**以外の組合せのデータがなかったが、**ABC/3TC**との組合せのデータが報告された。この試験は小規模であるが、48週時点で35名中32名(91%)でウイルス量が<50コピー/mLに達した²⁾。

RTV: RTVは、冷所保存不要の錠剤が承認された。

SQV: **SQV+RTV**をキードラッグとしたレジメンを「その他の好ましい組合せ」から削除した。これは、健康成人を対象にした試験において、**PR**および**QT**間隔の延長が報告され、**SQV**の添付文書が改訂されたことに基づく。

バックボンドラッグについて

ABC/3TC: **DHHS**ガイドラインでは、**ABC/3TC**はその他の好ましいバックボーンに位置付けられている。これは、**HLA-B*5701**保有率の高い外国人では過敏反応が問題視され、**ABC**含有製剤投与前の**HLA**検査が推奨されること、心血管系障害との関連性を示唆する報告があること、また**TDF/FTC**との比較試験の中間解析で、高ウイルス量(10万コピー/mL以上)の患者では**ABC/3TC**よりも**TDF/FTC**の方が効果が優れるとの報告があることが理由である。しかし日本人では、**HLA-B*5701**保有率

が極めて低く、また欧米人と比べ心血管系リスクが低いという特徴があり、さらに最近FDAで実施された**ABC**の無作為化比較試験を対象にしたメタ解析³⁾で**ABC**と心筋梗塞との関連性が否定され、高ウイルス量の患者でも十分な効果を認めた報告も多くあることなどから、ここでは従来通り、好ましいバックボーンと位置付けた。

AZT/3TC: **AZT**は骨髄抑制やリポアトロフィーを発現したり、まれに脂肪肝を伴う乳酸アシドーシスも発現しうするため、**AZT/3TC**を含むレジメンを「その他の好ましいレジメン」から削除した。

ddl: **ddl**使用においては非肝硬変性門脈圧亢進症に注意すること。

TDF/FTC: **TDF**では長期投与で腎機能が悪化する場合や骨密度が低下する場合があります。特に腎障害リスクの高い合併症(糖尿病など)や併用薬のある患者、高齢者では注意が必要である。

文献

- 1) Cohen MS et al: HPTN 052 Study Team: *N Engl J Med* 365:493-505, 2011
- 2) Young B et al: Shield Study Team: *HIV Clin Trials* 11: 260-269, 2010
- 3) Ding X et al.: *CROI* 2011 #0-1004

編集室注: 本記事中に登場する抗HIV薬の略号(アルファベット順)とその一般名:
ABC: アバカビル、**ATV**: アタザナビル、**AZT**: ジドブジン、**ddl**: ジダノシン、**DRV**:
ダルナビル、**EFV**: エファビレンツ、**FPV**: ホスアンブレナビル、**FTC**: エムトリシタビ
ン、**LPV**: ロピナビル、**MVC**: マラビロク、**RAL**: ラルテグラビル、**RTV**: リトナビル、
SQV: サネナビル、**3TC**: ラミブジン、**TDF**: テノホビル



HIV感染症のいま——支援をつなぐために知っておきたいこと

HIV感染症を知るための基礎

HIV感染症を取り巻く現状

木村 哲

KIMURA Satoshi

HIV感染症はかつて「死に至る感染症」として恐れられていたが、抗HIV療法(ART)の出現により「コントロール可能な慢性感染症」になった。1日1回の服用で済むようにもなったが、一生服薬を続けなければならず、副作用や毒性ウイルス出現のリスクにさらされている。何よりも感染予防行動が基本であるが、感染者の健康を守るためにも抗体検査による早期発見と早期治療が重要であり、検査が受けやすい差別・偏見のない社会を早く実現したいものである。

Key word AIDS, 抗HIV療法(ART), QD処方, 抗体検査, 早期治療, 薬剤耐性ウイルス

HIV感染症の疫学状況

1981年に、いまでいう「後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)」が新しい後天性の細胞性免疫不全症として報告され^{1) 2)}、1983年にはその原因がヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)であることが突き止められた³⁾。このHIV感染症はサハラ以南のアフリカを中心に古くから(1960年以前から)浸淫していたことが判明したが、それが交通手段の発達や人的交流の活発化により瞬く間に世界中に伝播され、途上国でも先進国でも主として異性間あるいは同性間の性的接触で広がり続けることとなった。これまでにグローバルレベルでは約7,000万人が感染し、そのうち約半数がすでに亡くなり、現在、約3,420万人がHIV感染症/AIDSをもちながら生活している(表1)。

新規感染者数は、啓発活動や抗HIV療法(antiretroviral therapy; ART)の普及により、世界全体としては1990年代半ばでプラトーに達し、1998年頃からは漸減傾向にある(UNAIDS調べ)。しかし、いった

ん減少した国でも東欧・中央アジア、中東・北アフリカ、オセアニアでは再び増加傾向がみられている。年間の新規感染者数は、従来から感染者/患者が多かったサハラ以南のアフリカ諸国(180万人)に加え、最近では中国、インドなどの人口大国を擁するアジア(36万人)で多い状態が続いている。

日本では1985年から、血友病患者を除く感染者/患者につきサーベイランスが実施されている(図1)。HIV感染症もAIDSも年々増えており、2004年からは新規の感染者/AIDSの合計で年間1,000名を超えるようになっ

表1 世界におけるAIDS流行の状況(2011年)

HIV感染者(生存者)	総計	3,420万人
	成人	3,080万人
小児(15歳未満)	340万人	
2011年の新規HIV感染者	総計	250万人
	成人	220万人
小児(15歳未満)	33万人	
2011年のAIDS死亡者	総計	170万人

(UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV and AIDS) より引用)

“What's new”と “HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理”を新設

日本エイズ学会の開催に合わせ、毎年刊行される『HIV感染症「治療の手引き」』は内容が正確で、簡潔かつビジュアルに編集されていることから好評を博し、広く活用いただいています。このことは作成にあたっているHIV感染症治療研究会のメンバーにとっても大きな励みとなっています。

今回の版ではガイドラインの改訂のほかに、新しい内容が2つ盛り込まれています。その1つは改訂のポイントを示す“**What's new**”のページです。これにより前版から変わったところが一目瞭然分るようになります。もう1つは“**HIV感染症に伴う長期の非感染性合併症の予防と管理**”のページです。これを新設した理由は、HIV感染症の治療にあたる医師は日和見感染症に関する知識を持っておられるので、日和見感染症に対する記載よりは、治療の長期化に伴い表面化してきた高血圧や高脂血症、糖尿病、腎機能障害など、非感染性の合併症に着目する方が、実用的と考えたからです。

実はこの「治療の手引き」(第15版)の原稿がほぼ固まった2011年10月14日になって、**DHHS**のガイドラインの改訂版が出されました。幸い、大きな改訂はありませんでしたが、数カ所、関係する部分が見つかり、新しい情報を盛り込みました。このような訳で、「治療の手引き」(第15版)は大変 up to dateなものになっています(木村 哲)



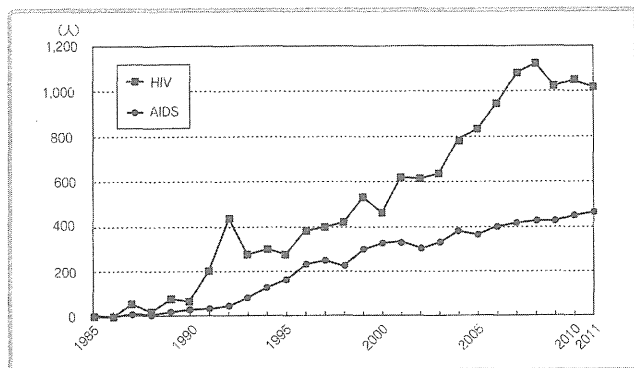


図1 国内におけるHIV感染者およびAIDS患者報告数の年次推移

た。これまでの累積のHIV感染者/AIDS患者数は2005年4月の集計で1万名を超え、感染予防啓発、受検の呼びかけなどの対策にもかかわらず、その後も増え続けた。しかも、この数字は報告された感染者/AIDS患者の数であって、実際はその数倍の感染者/AIDS患者がいるものと考えられる。1985~2007年末までの実測値に基づいた最新の橋本ら⁴⁾の推計によると、2007年における未報告(未検査)の日本人感染者は6,400名であり、一方、同年に報告された日本人の新規HIV感染者数は969名であったことから、その補足率はわずかに13%であるとされている。

2009年に新型インフルエンザの流行があり、保健所などがその対応に追われHIV抗体検査を行うゆとりがなくなり、また予防啓発活動も自粛を迫られた。その結果、抗体検査件数が2008年より16%も減少し、見かけ上、新規感染者数は頭打ちとなった(図1)。新規感染者数が本当に頭打ちとなったのか、検査件数が減ったためなのかは、もう少し推移をみる必要がある。検査件数は2010年にはさらに落ち込み、2008年の30%減で、まだ元のレベルに戻っていない。検査が減った影響で、AIDSを発症してしまった人が増えている(図1)。

感染経路別では男性同性間性的接触によるHIV感染症/AIDSの新規発生が1990年代後半から急激に増加し、HIV感染者数では1999年に、AIDS発症者数では2004年

に、それぞれ異性間性的接触によるものを追い抜いた。これを契機に「エイズ予防のための戦略研究」(5年間に対象層における抗体検査を倍増し、発症者を25%減少させる)が首都圏と阪神圏のmen who have sex with men (MSM)を対象として実施され、首都圏ではほぼ当初の目標が達成された(研究代表者:鳥尾忠男・木村哲、研究リーダー:市川誠一)⁵⁾。研究者、行政、NGOが連携しそれぞれの役割を果たせば、AIDS発症者を有意に減らすことができることを証明できたといえる。

HIV感染症/AIDSの臨床像

HIVに感染すると、急性期に半数以上の症例で一過性の発熱や頭痛、咽頭炎、頸部リンパ節炎などの急性期症状を呈するが、特異的徴候はなく、ほかのウイルス感染症と区別がつかない。感染後、数年~数十年の間、無症状の時期が続く。最近では進行が相当早くなっていて、その期間が短くなっているとの知見が報告されている⁶⁾。ヒトの体内ではいくつかのヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)亜系がHIVの増殖を抑えているが、その免疫学的圧力からエスケープしたHIVミュータントが出現すると、それは抑制を受けないので増殖が早く自ずと優位となる。その国で頻度の高いHLAでエスケープが起こるとそのミュータントが伝播

表2 AIDS発症の診断根拠となる指標疾患

真菌症	1. カンジダ症(食道、気管、気管支、肺) 2. クリプトコッカス症(肺以外) 3. コクシジオイデス症(①全身播種、②肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの) 4. ヒストプラズマ症(①全身播種、②肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの) 5. ニューモシスチス肺炎
原虫症	6. トキソプラズマ脳症(生後1カ月以後) 7. クリプトスポリジウム症(1カ月以上続く下痢を伴ったもの) 8. イソスポラ症(1カ月以上続く下痢を伴ったもの)
細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症(13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌などにより次のいずれかが2年以内に2つ以上あるいは2回以上)①敗血症、②肺炎、③髄膜炎、④骨関節炎、⑤中耳・皮膚粘膜以外の部位の膿瘍 10. サルモネラ菌血症(再発性、チフス菌以外) 11. 活動性結核(肺結核または肺外結核) 12. 非定型抗酸菌症(①全身播種、②肺・皮膚・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
ウイルス感染症	13. CMV感染症(生後1カ月以後で、肝・脾・リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症(①1カ月以上持続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの、②生後1カ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの) 15. 進行性多巣性白質脳症
腫瘍	16. カボジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫(①大細胞型・免疫芽細胞型、②Burkitt型) 19. 浸潤性子宮頸がん
その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成 22. HIV脳症(痴呆または亜急性脳炎) 23. HIV消耗性症候群(全身衰弱またはスリム病)

するために、増殖の早いHIVをもつ患者が増えるとの説明が成り立つ。

それはさておき、表面上、無症状であっても、この間にCD4陽性リンパ球への感染が広まり、CD4陽性リンパ球が次第に枯渇していく。末梢血中のCD4陽性リンパ球数が絶対数で200個/ μ L(成人正常値:700~1,300個/ μ L)、あるいはリンパ球のなかに占める割合が14%以下にまで下がると、免疫力の低下のためにさまざまな日和見感染症やリンパ腫が生じやすくなっていく。

それらの合併症のなかで、AIDS発症の目安とされている23の指標疾患を表2に示す。最も多いのがニューモシスチス肺炎(PC肺炎)で、食道カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症がこれに次ぐが、発症前にARTを開始するとCD4陽性リンパ球数が回復するので、これらの発症を予防できる。

抗HIV療法(ART)の歩み

抗HIV薬の最初の薬はジドブジン(AZT)で1987年に米国で上市され、日本でも同年末に承認された。その後、日本ではジダノシン(ddI)やザルシタビン(ddC)など核酸系の逆転写酵素阻害薬が承認されたが、長期にわたり血中HIVが抑制できるようになったのはプロテアーゼ阻害薬が開発され、かつ核酸系逆転写酵素阻害薬2剤とプロテアーゼ阻害薬1剤、計3剤を同時併用するレジメが考案⁷⁾されてからのことであった。これがいわゆるHAART(highly active anti-retroviral therapy:最近ではARTといわれることが多い)の始まりで、米国では1995年から、日本では1997年から可能となった⁸⁾。「不治の病」から「コントロール可能な慢性感染症」への過渡期であった。

はじめの頃はいずれの薬も副作用や服用回数、服用回数が多い、服用を継続することは容易ではなかったが、

表3 抗HIV薬の開発状況 (2012年7月現在)

逆転写酵素阻害薬		プロテアーゼ阻害薬	インテグラーゼ阻害薬	進入阻害薬 (CCR5阻害)
核糖系	非核糖系			
ジドブジン ソダノシン ザルシタピン* サニルブジン ラミブジン アパカビル テノホビル エムトリシタピン	ネビラピン デラビルジン エファビレンツ エトラビルン リルピビルン	サキナビル リトナビル インディナビル ネルフィナビル アンブレナビル ロピナビル/リトナビル アタザナビル ホスアンブレナビル ダルナビル	ラルテグラビル	マラビロク

上記以外に固定用量の配合剤がある。

*：現在発売中止

AZTのように日本人にあった服薬量・回数が工夫され⁹⁾、あるいは副作用、服薬回数、服薬回数の少ない薬剤が次々と開発され、治療がしやすくなった。作用機序の面でも、インテグラーゼ阻害薬やCCR5阻害薬などまったく新しいものも登場してきている(表3)。初期のARTは長期継続に不向きであったため、CD4陽性リンパ球数が200個/ μ L近くになるまでART開始を待機することが勧められたが、抗HIV薬の発達に伴い、後述するようにCD4陽性リンパ球数が350個/ μ L未満となったら開始することとなり、最新のガイドラインでは500個/ μ L未満となったら開始することが勧められるようになった^{10),11)}。

ARTの最大の課題は耐性ウイルスの出現である。これを防止するために非常に高い服薬アドヒアランスが要求されるが、長期間の治療中には飲み忘れや飲み疲れのため耐性ウイルスが生じてしまうことがある。それを克服するために、新たなプロテアーゼ阻害薬などが次々開発されてきた。それらのなかで最も期待され注目されているのがダルナビル(2007年承認)で、従来のプロテアーゼ阻害薬の大部分に耐性のHIVにも有効である。

第二の課題は長期投与による副作用で、特に脂質異常症と糖質代謝異常には注意が必要であり、これに続発する虚血性心疾患も懸念されている。Lipodystrophy(抗HIV薬長期服用患者にみられる副作用で、脂肪組織の萎縮や異常沈着など分布異常を来す)も深刻である。新しく開発承認されたインテグラーゼ阻害薬(ラルテグラビル)はこのような副作用がなく期待されている。

このほか、HIV感染症が老化を早めるとの知見があり、治療法の進歩に伴って患者の高齢化が起きているので、介護などの社会的支援体制も考慮する必要が生じつつある。抗HIV薬には薬剤相互作用を呈するものも多く、結核や高脂血症などさまざまな合併症・併発症の治療に際しても特別な配慮が欠かせない。血友病患者など血液凝固因子製剤による感染者ではC型肝炎ウイルス(HCV)との、また性的接触による感染者ではしばしばB型肝炎ウイルス(HBV)との重複感染があり、肝炎の経過が修飾されることや、治療薬の選択・相互作用に配慮しなければならないことなど、たいへん複雑な課題を含んでいる。

ARTの現状——QD時代へ

現在のARTではHIVを強力に抑えることはできるものの、HIVを体内から完全に除去することができないため、薬を中断するとたちまちHIVが増殖し、治療前の状態に戻ってしまう。HIVのリザーバーは不詳であるが、HIVがリンパ球のDNAに取り込まれた後、長期間潜伏するサブセットがあるため、ARTは70年以上続けなければならない¹²⁾とされており、実質的に一生にわたる服薬が必要である。

このようなことから、長期にわたり服薬しやすい1日1回(quaque die; QD)もしくは2回で済むレジメが好まれるようになってきた。現在、米国で初回療法とし

て推奨されているのはラルテグラビルを除き、すべてがQDである^{10),11)}。日本でも初回治療はほとんどQDの組み合わせで開始され、継続中の症例でも飲みやすいQDに切り替える場合が増えている。従来のプロテアーゼ阻害薬に耐性となったHIVに有効なプロテアーゼ阻害薬ダルナビルも、はじめは治療経験症例に対する1日2回投与のみであったが、2009年9月からは日本でも初回治療の1日1回処方承認され、使い勝手が良くなった。

AIDS発症前にHIV感染症の治療であるARTを受ければ、ウイルスは測定できないほどの量に減少し、低下していたCD4陽性リンパ球が増加して免疫力が回復するので、免疫再構築症候群を除けばAIDSを発症することはほとんどない。現在のARTはHIV感染症を治癒させることはできないものの抗ウイルス効果は強力で、HIV感染者/AIDS患者の生命予後は著しく改善されている。

早期発見と早期治療の時代に突入——波及効果にも期待

厚生労働省AIDS動向調査委員会にAIDS患者として報告される事例の多くは、HIV感染を知らないまま放置されていて発症した事例である。AIDSになってしまうとそこから回復することは容易ではなく、命を失うことも少なくない。ARTの効果も限定的になってしまう。このような事態を防ぐには、早めに抗体検査を受けることが大切である。HIV感染症の進行が早くなっているとの知見があること⁹⁾、ART開始の推奨時期が早まってきたこと^{10),11)}を考慮すると、早期発見の重要性が一段と高まってきたといえる。

2011年、早期発見・早期治療の意義を後押しする成績が発表された¹³⁾。これはカップルの片方のみが陽性(CD4陽性リンパ球数350~550個/ μ L)で他方が陰性のペアを対象として、ARTをただちに開始する群とCD4陽性リンパ球数が250個/ μ L未満になってから開始する群に分けて比較したところ、前者ではパートナーへの感染率が96%少なかったというものである。早期治療により、感染者本人の予後が改善するのみならず、波及効果として伝播予防にもつながることが示された。

検査の遅れを解消するために多様な検査方法を

日本でAIDS発症を防止できるARTが普及しているにもかかわらず、AIDSを発症してしまう患者が後を絶たないのは、感染者のなかで抗体検査を受けている人が少ないからであることは先に述べたとおりである。自発検査は保健所で無料・匿名で受けられることになっているが、自治体の抗体検査では通常、電話で予約し、検査日の指定を受けるのが原則となっている。指定された日時に入目を忍びながら保健所まで行き、検査を受ける。結果を知るために、後日、再び保健所に行かなければならない。

検査を受けられる時間も1カ月~1週間に1回、それぞれ1時間程度に限定されているところが多い。努力している一部の保健所を除いては、お役所仕事の典型でクライアントの都合や事情は考慮されていない。これでは、仕事をもっている人や学生など主たる対象となる人にはとても不便といわざるをえない。すべての保健所がそうする必要はないが、もう少し多くの保健所がクライアントの利便性を考慮した受付時間を設定したり、即日検査法を選ぶようにするなどの工夫をしてもらいたい。

また、受検の機会は行動変容を促す好機といわれているが、保健所のカウンセリングは説教調であったり、リスク行動を一時的に禁止するなど、クライアントの意識とのズレがあまりにも大きく、共感も得られず、行動変容につながらないとの指摘もある。

他方、目目に触れず検査を受けたいと考える人も少なくない。海外では郵送による検査や自己検査が普及しており^{14),15)}、目目につかず検査を受けたい人が検査を受けられるシステムが働いているのに対し、日本ではまだ慎重論が主流である。日本でもAIDSが増え続けている点をもっと深刻に考え、郵送検査で陽性であった場合の支援方法、医療への結びつけ方法などを工夫し、郵送検査や自己検査の方法も選択できるようにすべきときに至っているのではないだろうか。実際には、承認されていない郵送検査が年間5万件も行われているとの情報がある。それだけニーズのある方法なので、きちんとした

表4 一般内科でよくみられるHIV感染を疑う疾患

HIVの感染による症状	<ul style="list-style-type: none"> 発熱、頭痛、咽頭炎 頸部リンパ節炎 髄膜炎 慢性的下痢、体重減少
免疫低下による症状	<ul style="list-style-type: none"> 带状疱疹（特に、繰り返す既往） カンジダ感染症（口腔内、膈、爪） 繰り返す細菌性肺炎 間質性肺炎 結核
感染経路を同じくするSTD	<ul style="list-style-type: none"> 梅毒・尖圭コンジローマなどのSTD（既往、疑いを含む） A型・B型肝炎（既往、疑いを含む） 赤痢アメーバ症（既往、疑いを含む）

精度管理のもとに合法的に行うほうが現実的なのではないだろうか。

医療現場での検査も重要である。感染者・患者が増えているにもかかわらず、臨床現場ではHIV感染症が忘れられがちで、忙しい外来では鑑別が必要な疾患としてなかなかあがってこない。結果として疾患を見落としている。「いきなりAIDS」を発症した事例を調べてみると、B型肝炎や梅毒、アメーバ赤痢・肝臓病を含む各種性感染症（STD）、带状疱疹、カンジダ症などで度々医療機関を訪れているものの、HIV感染症が疑われず見落とされたために、後でAIDSを発症してしまった例が少なくない。これらの症例が的確にもっと早期に診断されれば、AIDSを発症しなくてすんだはずなのである。

2012年4月の診療報酬改定で長年の要望がやっとかない、HIV感染症が疑われる自覚症状がある場合およびSTDが認められる場合に加え、STDの既往がある場合やSTDが疑われる場合でHIV感染症を疑う場合は（自覚症状がなくても）抗体検査が認められるようになった。表4に、日常診療で比較的好くみられる疾患・症状でHIV感染症を疑う必要のあるものを例示した。表の上段は主にHIVの感染による症状であり、中段は免疫の低下によるもの、下段は感染経路を同じくするSTDである。本人のために、さまざまな機会をとらえ抗体検査を勧める必要がある。

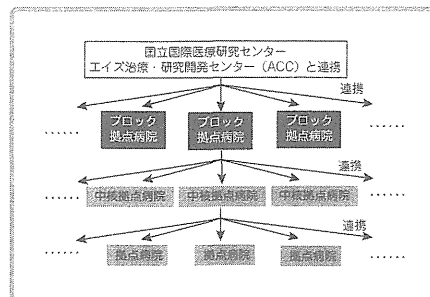


図2 HIV/AIDSの医療体制

医療体制の充実と感染者/患者支援NGOの育成

感染者・患者の多い地域では、医療機関が最新情報に基づき多数の感染者・患者を診療し臨床経験が蓄積できているため、レベルの高いHIV診療と支援の実践が可能である。一方、感染者・患者の少ない地域ではブロック拠点病院を除いては臨床経験の蓄積が難しい。しかも、ブロック拠点病院は8つの道府県にしかないで、それ以外の県の患者は県を越えて通院しなければならなかった。2006年の「AIDS予防指針」の見直しにより、新たに「中核拠点病院」制度を創設し、各都道府県に少なくとも1カ所の中核拠点病院を指定し、都道府県内における総合的な診療体制の確保と診療の質の向上を図ることになった（図2）。

2011年の見直しでは、行政や研究者と連携したNGOの関与の必要性が随所で強調された。特に個別施策層については、NGOの活動が欠かせない。なかでも感染者、患者の増加が著しいMSMと青少年層に対する予防啓発と受検促進には、NGOとの連携が重要である。日本のNGOの経済基盤はまだ脆弱なので、NGOを正しく理解し支援することも大切である。

2011年の見直しの2点目は、検査の促進を強調した点である。HIVの感染拡大の防止には感染予防の啓発とともに、抗体検査の促進が重要な柱であることは先に述べたとおりである。これまで「発生の予防及びまん延の防

止」のなかに包含されていた検査・相談関連事項を「検査・相談体制の充実」として独立した新しい章を作り、内容を充実させた。保健所、検査相談所、NGO、医療機関などによる検査機会と相談・支援機会の拡充が重要である。

陽性者の手術や歯科治療、透析、介護の受け入れを躊躇する施設が少なくない。これらが是正され、地域による格差のない支援と検査、ケア・治療が可能になっていくことに期待したい。

引用文献

- Centers for Disease Control (CDC): *Pneumocystis pneumonia*: Los Angeles. MMWR, 30: 250-252, 1981
- Gottlieb MS, et al: *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 305: 1425-1431, 1981
- Barré-Sinoussi F, et al: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science, 220: 868-871, 1983
- 橋本修二, 他: エイズ発生動向調査の報告・未報告のHIV感染者数とAIDS患者数における近未来予測の試み、日本エイズ学会誌, 11: 152-157, 2009
- 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業エイズ予防のための戦略研究（研究代表者：市川誠一）：首都圏および阪神圏の男性同性愛者を対象としたHIV抗体検査の普及強化プログラムの有効性に関する地域介入研究（研究成果報告書概要版）, 2011
- Nakamura H, et al: Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. Intern Med, 50: 95-101, 2011
- Gulick RM, et al: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med, 337: 734-739, 1997
- 木村 哲, 他: HIV感染症に対するindinavir sulfate ethanolate (MK-639)の臨床試験成績。化学療法領域14: 1821-1834, 1998
- Kimura S, et al: A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. Intern Med, 31: 871-876, 1992
- DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Oct 14, 2011 (<http://AIDSinfo.nih.gov>)
- DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Mar 27, 2012 (<http://AIDSinfo.nih.gov>)
- Siliciano JD, et al: Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells. Nat Med, 9: 727-728, 2003
- Cohen MS, et al: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med, 365: 493-505, 2011
- Branson BM: Home sample collection tests for HIV infection. JAMA, 280: 1699-1701, 1998
- Wright AA, et al: Home testing for HIV. N Engl J Med, 354: 437-440, 2006

<原 著>

HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性

曾山 明彦 江口 晋* 高槻 光寿
日高 匡章 村岡いづみ 兼松 隆之

要旨:【背景】Highly active anti-retroviral therapy による HIV コントロールの改善により、HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として、HCV による肝疾患の割合が増加している。【目的】HIV/HCV 重複感染者に肝予備能評価を含めた検査を行い、個々の患者の肝障害の程度を明らかにする。【方法】一般肝機能検査に加え、肝予備能評価、画像評価を施行。【結果】全例男性、血友病症例 30 例が対象。Child-Pugh 分類 A が 90% であったが、約 40% の症例で予備能が低下、腹部 CT では、肝硬変を 11 例に認めた。【考察】今回の患者群では、一般肝機能は正常範囲内の症例が多いものの、約 40% の患者で肝予備能が低下し、また画像上肝硬変を呈している症例を約 30% に認めた。HIV/HCV 重複感染者では、肝予備能も含め評価する事で、病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える。

索引用語： 非硬化性門脈圧亢進症 HAART 非加熱血液製剤 血友病
肝移植

はじめに

Highly active anti-retroviral therapy (HAART) の登場により、HIV のコントロールが改善し、1995 年以降、HIV 感染例の死亡数は減少するとともに、死因に大きな変化がみられた。Weber らが報告した多施設共同研究の結果によると、HIV 感染者における AIDS 以外の死亡の原因で最も多いのは、肝疾患であり、それらの患者群のうち、70% 以上が HCV に感染していた¹⁾。米国では、1997-2000 年に死亡した 135 人の HIV 患者のうち、AIDS 関連死(日見感染による死亡)は約 50%、残りの約半数のうち、約 90% は肝疾患関連死であり、多くは HCV 感染症による死亡であった²⁾。

本邦においても平成 22 年度厚生労働省の調査で、HIV/HCV 重複感染患者における死因の 1/3 は肝疾患であることが報告された³⁾。一般的に末期肝疾患への有効な治療法として、肝移植がオプションとなるが、本邦における HIV/HCV 重複感染者への実施例は、平成 22 年度までに、生体肝移植施行例が 10 例と限られている⁴⁾。本邦における HIV 感染者の 19.2% が HCV に重複感染しており、その原因で最も多いのは、過去の HIV/HCV

混入血液製剤投与であり、全症例の 85% にのぼる。血液製剤による HIV 感染者の HCV 抗体陽性率は約 97% と極めて高く¹⁾。このように薬害による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植は、救済医療としても、今後その重要性が増すと考えられる⁵⁾。

我々は、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群に特徴的な病態を把握することにより、これらの症例に対する、より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とし、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業、兼松班「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」(以下、兼松班)の一環として、検査プログラムを設立し実施した。

対象と方法

2009 年 9 月より、日本全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、肝機能検査(血算、凝固因子・凝固能、生化学検査)、肝予備能評価(ICG15 分停滯率、アジアロ肝シンチ)、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)、HCV-RNA を測定、また腹部造影 CT、上部消化管内視鏡を施行。その他、肝線維化の指標として、ヒアルロン酸を測定した。

結 果

2011 年 10 月までに、30 名に検査を施行。全例 HIV

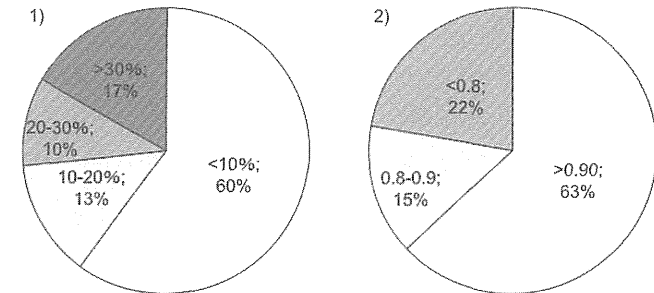


Fig. 1 Evaluation of hepatic function reserve; 1) Indocyanine green retention rate at 15 minutes, 2) The ratio of liver to heart-plus-liver radioactivity of Tc-99m-GSA 15 minutes after injection (LHL15) in 99mTc-GSA liver scintigraphy.

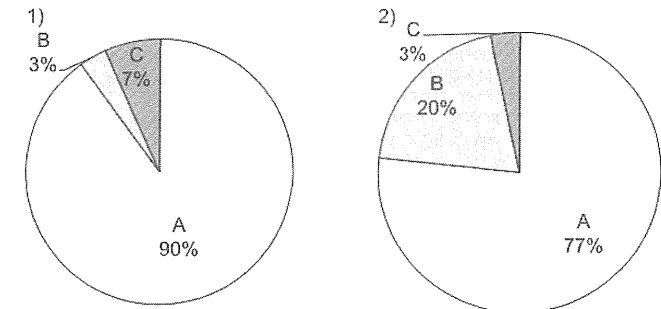


Fig. 2 1) Child-Pugh classification, 2) Liver damage classification

抗体・HCV 抗体陽性の血友病男性、年齢 39 (30-68) 歳 (以下、中央値と範囲)。症例総数 30 例中 27 例において、HIV-RNA は、HAART により検出感度未満に増殖が抑制されていた。HCV-RNA は、検出 14 例、非検出 16 例であり、インターフェロンによるウイルス排除効果がみられた症例を半数以上に認めた。血液検査では、血小板数 $17.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (4.9-34.8) であり、 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満を 6 例認めた。一般肝機能検査項目は、総ビリルビン値 0.9 (0.4-4.3) mg/dl、PT 85 (43-116) %、血清アルブミン値 4.5 (3.1-5.5) g/dl、ALT 49 (11-127) IU/l と肝機能が保たれている症例の割合が多かった。腫瘍

マーカーは AFP 3.3 (2-654) ng/ml、PIVKA-II 21 (8-128) AU/ml であった。予備能評価では、ICG15 分停滯率 (以下 ICG15) 7 (2-62) %。アジアロ肝シンチ LHL15 0.907 (0.692-0.971) であった。ICG15 では、10% を超える症例が 40%、またアジアロ肝シンチ LHL15 は 0.90 未満の症例が 37% であり、一般肝機能検査では正常範囲内のデータを示す症例の中にも予備能は低下している症例が相当数含まれていた (Fig. 1)。

上記結果を基に重症度分類を行うと、Child-Pugh 分類におけるスコアは A 27 例、B 1 例、C 2 例と重症度 A の症例が殆どであった (Fig. 2. 1)。一方、Child-Pugh

長崎大学大学院移植・消化器外科

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<受付日2011年8月28日><採択日2012年5月9日>

分類の脳症の項目を除き、他の4項目とICGR15で評価される肝障害程度では、ICGR15を反映し、肝障害度A 23例、B 6例、C 1例と中等度以上の肝機能障害を認める例の割合が増加した (Fig. 2. 2)。PT、総ビリルビン値、クレアチニン値、透析導入の有無にて評価されるModel for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは中央値 8、範囲 6-15 であった。

線維化の指標であるヒアルロン酸は 100 ng/ml 以上の高値の症例を 48% に認めた (Fig. 3)。腹部 CT では、肝硬変が 11 例、慢性肝炎 11 例、正常肝 8 例であり、脾腫 (原則として頭尾方向に 10 cm 以上であり、脾臓

の大きさとして CT にて正常とされる、「軸位断で脾臓下端は肝下端を越えない」、「前断は中腋下線を越えない」という基準を逸脱するような症例で、放射線診断専門医により診断) を 17 例 (57%) に認めた (Fig. 4)。ミラノ基準外の肝細胞癌を 1 例に認め、また胆管細胞癌を 1 例に認めた。また門脈血栓を 2 例に認めた。2 例ともに門脈本幹から肝内までに達する広汎な門脈血栓であった (Fig. 5)。

上部消化管内視鏡では、8 例に食道静脈瘤を認めた。食道静脈瘤の程度としては全例 F1 であったが、3 例では RC 陽性であり、治療の適応と考えられた (Fig. 6)。

検査を行った 30 名のうち、2 名が観察期間中に死亡した。1 名は腹部造影 CT にて肝細胞癌を認めた症例で、肝細胞癌の進行による死亡であった。1 名は、門脈血栓を認めた症例であり、急速に進行する肝不全にて死亡した。

考 察

検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者の中には、一般肝機能検査の結果からは、Child-Pugh 分類 A という症例が殆どであるが、実は肝予備能の低下や門脈圧亢進を認める症例が含まれている事が判明した。HIV/HCV 重複感染者は HCV 重複単独感染者に比して、肝の線維化の進行が早く⁶⁾、また HCC を早期に発症する事が報告されている⁷⁾。HCV 混入血液製剤を投与された血友病患者の肝疾患による死亡率に関するイギリスからの報告では、HCV 単独感染者に比べて、肝疾患による死亡率が 16.7 倍高く、肝細胞癌による死

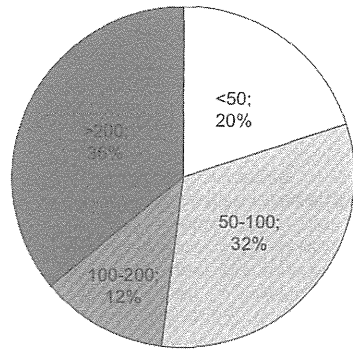


Fig. 3 Serum levels of hyarutonic acid (ng/dl)

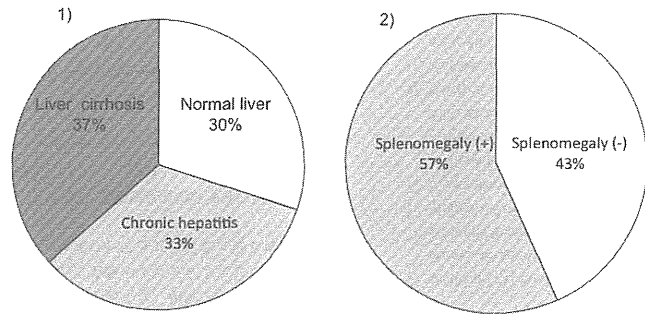


Fig. 4 Contrast enhanced abdominal CT; 1) appearance of the liver, 2) Presence of splenomegaly.

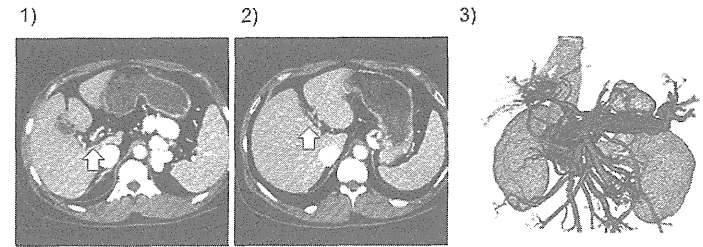


Fig. 5 A case of portal venous thrombosis. 1) 2) Right branch and umbilical portion of the portal vein were not clearly depicted due to the decreased portal from as a result of portal venous thrombosis. 3) Reconstructed image of discontinuation of portal system at the level of portal vein.

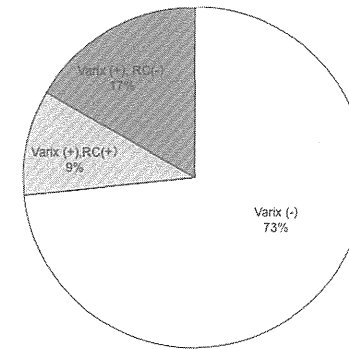


Fig. 6 Esophageal varix evaluated by gastroduodenoscopy

リスクを警告する勧告が出されている。また、本邦においても国立医薬品食品衛生研究所から 2010 年 3 月 4 日に同様の情報を発信している。我々は、兼松班から、エイズ予防情報ネットに健康危険情報として Didanosine 服用による NCPH 発症のリスクについて報告した¹⁰⁾。

今回の検査プログラムにて 2 例の門脈血栓を認めたが、どちらも Didanosine の服用歴を認め、1 例は Child-Pugh 分類は A と肝機能は保たれていた。HIV/HCV 重複感染者における門脈血栓の成因として、C 型慢性肝炎による肝線維化、門脈圧亢進症に加えて、HAART に伴う NCPH の関与の可能性が考えられる。NCPH は、非代償性の門脈圧亢進症所見や消化管出血などの臨床所見で明らかになる事が一般的であるが、現在施行中の検査プログラムに含まれる画像診断 (腹部造影 CT)、上部消化管内視鏡検査にて症状出現前に異常を指摘することが可能であった。

上記のような病態を考慮し、長期的な方針として、肝移植も含めた治療法の提示が望ましいと思われる。しかしながら、現在、肝移植の保険適応は、非代償期の肝硬変となっており、重複感染者の大部分が Child-Pugh 分類 A であるため、実は肝予備能が低下していたり、門脈圧亢進が進行していたりする場合でも、フォローアップ中になかなか肝移植が検討されない事が多いと考えられる。

Pineda らは、HIV/HCV 重複感染者が、hepatic decompensation のエピソードを認めた後の予後が、同条件の HCV 単独感染者に比し、著明に不良であるという結果から、HCV 単独感染者とは異なった肝移植適応を設定すべきだと主張している。本研究の対象患者におい

死亡率が 5.6 倍とされている⁸⁾。

近年、HIV 感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension, NCPH) の発症が報告されている。これらの患者に共通することは、HIV 感染歴が長く、HAART 服用歴が長いという事である。この二点において、本邦のウイルス混入血液製剤使用による HIV 感染者は NCPH 発症のリスクを有していると考えられる。また HAART 療法の中でも、Didanosine と NCPH が関連するとの報告がされている⁹⁾。2010 年 1 月 29 日には、米国 FDA から Didanosine に関し、「頻度は稀であるが重篤な副作用」として NCPH 発症の

でも、Child-Pugh 分類 A であっても肝予備能は低下していることから、一旦、消化管出血や肝性脳症などのエピソードが生じた後は、Pineda らの報告のように予後不良の経過をたどる可能性がある¹¹⁾。以上のように HIV/HCV 重複感染者においては、単独感染者に比し、線維化の進行が早く、また潜在的な NCPH の存在や予備能低下の可能性があるので、単独感染者よりも早い時期から、将来的な治療のオプションとしての肝移植を念頭に置いたフォローアップが必要となる可能性がある。

今後も HIV-HCV 重複感染者の肝予備能評価を含む体系的な検査プログラムを施行し、綿密にフォローアップする事で、病期に合った適切な治療の選択に繋がると考える。

本論文は厚生労働省厚生労働科学研究 H21-エイズ一般-004 により執筆した。

文 献

- 1) Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632-1641
- 2) Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1487-1493
- 3) 「血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業：平成 22 年度報告書」エイズ予防財団

- 4) 「HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン」平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班. 2005
- 5) 江口 晋, 日高匡章, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植. *移植* 2010; 4: 46-53
- 6) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058
- 7) Garcia-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179-183
- 8) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425-1431
- 9) Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 12-18
- 10) エイズ予防情報ネット <http://api-net.jp/orj/1library/MeaRelDoc/nagasaki/index.html>
- 11) Pineda JA, Romero-Gómez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789

Analysis of hepatic functional reserve in HIV/HCV co-infected patients

Akihiko Soyama, Susumu Eguchi*, Mitsuhsisa Takatsuki, Masaaki Hidaka, Izumi Muraoka, Takashi Kanematsu

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of highly active antiretroviral therapy, mortality due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To establish the appropriate therapeutic strategy for HIV/HCV co-infected patients, evaluation of liver function including hepatic functional reserve was conducted. **Patients and Methods:** In addition to liver function tests by blood examinations, hepatic functional reserve of the patients was evaluated by indocyanine green retention rate and liver asialo scintigraphy. **Results:** In spite of relatively maintained general liver function tests, approximately 40% of the patients with HIV/HCV co-infected patients had impaired hepatic functional reserve. **Conclusion:** This fact must be taken into account to establish therapeutic strategy with considering the appropriate timing of liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: non-cirrhotic portal hypertension highly active antiretroviral therapy contaminated blood products hemophilia liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 403-408

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

<原 著>

血液製剤による HIV-HCV 重複感染者の予後—肝移植適応に関する考察—

高槻 光寿¹⁾ 江口 晋^{1)*} 曾山 明彦¹⁾ 兼松 隆之¹⁾ 中尾 一彦²⁾
 白阪 琢磨³⁾ 山本 政弘⁴⁾ 湯永 博之⁵⁾ 立川 夏夫⁶⁾ 釘山 有希⁷⁾
 八橋 弘⁷⁾ 市田 隆文⁸⁾ 國土 典宏⁹⁾

要旨:【背景】anti-retroviral therapy により, HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として, HCV による肝疾患の割合増加に加え, 非硬変性門脈圧亢進症の報告が増えている。【目的】本邦での血液製剤による HIV/HCV 重複感染者での門脈圧亢進症の実態を検証し, 肝移植適応の再評価を考える。【方法】国内 HIV 診療主要 4 施設での血液製剤による HIV/HCV 重複感染者で Child 分類 A の 184 例のデータを解析し, 門脈圧亢進症の指標としての血小板数で生存率を比較した。【結果】HIV/HCV 重複感染患者内では, 血小板数 15 万/μL の分類にて患者生存に有意差がみられた。同じ Child 分類 A で, HIV/HCV 重複感染患者のなかで血小板数 15 万/μL 未満の症例と HCV 単独感染患者の症例と予後を比較したところ, HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であった。【考察】HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者よりも門脈圧亢進症進行例では予後不良で, Child 分類 A でも肝移植待機リストへの登録を考慮しようと考えられた。

索引用語: HIV/HCV 重複感染 非硬変性門脈圧亢進症 HAART 血友病 肝移植

はじめに

Anti-retroviral therapy (ART) による HIV コントロールの改善により, HIV/HCV 重複感染者の死亡の原因として, HCV による肝疾患の割合が増加している¹⁾。その原因として, C 型慢性肝炎による非代償性肝不全に加えて, 海外より HIV 感染者の非硬変性門脈圧亢進症の報告がなされてきている^{2,3)}。究極的には, これらの患者は肝移植の適応となる可能性があり, その成績の報告もみられるが, HCV 単独感染に対する移植成績と比較して芳しくない, とするものが多い⁴⁾⁵⁾。HIV/HCV 重複

感染者に対する肝移植の適応は, 大きく 2 つの病態, 1. 非代償性 C 型肝炎, 2. ART など薬剤性肝障害などによる非硬変性門脈圧亢進症, に分けられると考えられる。実際には, ほぼ全例が ART を施行されているため, これらの病態が混在するため, 肝移植の適応とタイミングを困難なものにしている。

我々は以前, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の肝機能検査を施行し, 見かけの肝機能検査では Child A の患者の中にも, 門脈圧亢進症の患者が含まれていることを報告した⁶⁾。血液製剤による HIV/HCV 重複感染者には, Child A であるにもかかわらず, 内視鏡所見にて Red-Color sign 陽性の食道静脈瘤が発見された患者もあり, 通常の HCV 肝硬変とは異なる病態が存在することが示唆されていたが, 国内での HCV 単独感染者との予後の差異ははっきりとは報告されていない。

今回, HIV/HCV 重複感染者の肝不全以外の門脈圧亢進症の状態にて, その生命予後を解析し, さらに, HCV 単独感染者との予後を比較することにより, HIV/HCV 重複感染者の肝移植適応についての再評価をすることを目的に本検討を行った。

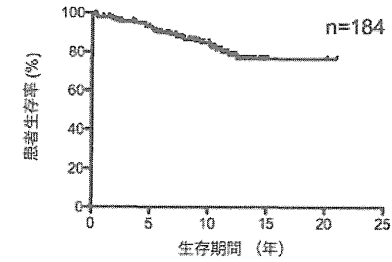


Fig. 1 Overall survival rate of patients with HIV/HCV co-infection.

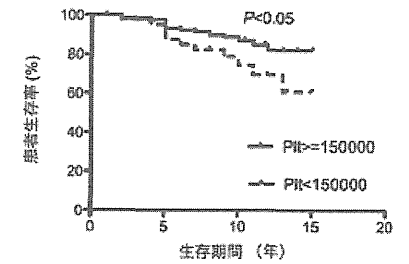


Fig. 2 Patient survival rate of patients with HIV/HCV co-infection according to the value of platelet counts.

患者と方法

エイズ診療拠点病院である国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター (ACC), 国立病院機構大阪医療センター, 横浜市立市民病院, 国立病院機構九州医療センターの 4 施設にて, 施設での倫理委員会の承諾を得て, 血友病に対して過去に使用された汚染血液製剤にて HIV/HCV 重複感染した患者の現在の血液生化学データ, および死亡者については死亡日を調査した。AIDS での死亡を可及的除外するため ART が確立した 1997 年以降に HIV/HCV 重複感染の診断された患者 (n=184) を対象とした。血友病患者という特性上, プロトロンビン時間は測定されていないことが多く, Child-Pugh 分類ではなくプロトロンビン時間を項目に含まないオリジナルの Child 分類を採用した。最終的に計 184 例に関するデータを収集し, 解析し, 門脈圧亢進症の程度を簡便に反映できる血小板数が確認できた 171 例を 15 万/μL にて群別し, 生存率を比較した。対象 707 例の血小板数の中央値が 15.6 万であったことに基づき, また, ROC 解析によると F0.1.2VS F3.4 の識別能力は血小板数 15 万であったことより, 血小板数 15 万以下を中等度以上の肝線維化 (F3.4) を疑う肝病変の指標として用いた⁷⁾。両群ともに診断日よりの生存期間を比較した。さらに国立病院機構長崎医療センターでの同時期初診 (n=707) 中 Child 分類 A の HCV 単独感染例 (n=326) を対照とし, その予後を比較した⁸⁾。

生存期間は Kaplan-Meier 法にて解析し, log rank test にて統計学的な比較を行い, p<0.05 を有意差と判定し

た。

本研究は, 被験者からのインフォームドコンセント及び各施設内倫理委員会による研究計画の承認を得ている。

結果

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の全体 (n=184) の Child 分類 A 患者生存率は 10 年生存率約 85% であった (Fig. 1. 5 年 91.7%, 10 年 84.7%, 15 年 76.3%)。特に血小板数数が確認できた 15 万/μL 以上 (n=46) と未満 (n=125) で分別したところ, 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者の生存率は血小板数 15 万/μL 未満の症例で有意に不良であった (Fig. 2)。(血小板数 15 万/μL 以上: 5 年生存率 93.4% 10 年 87.0% 15 年 82.1%, 血小板数 15 万/μL 未満: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%) さらに, この HIV/HCV 重複感染/Child 分類 A/血小板数 15 万/μL 未満の症例 (n=46) と, 国立病院機構長崎医療センターにおける HCV 単独感染患者 Child 分類 A の症例 (n=326) との間で予後を比較したところ, HIV/HCV 重複感染患者の予後は有意に不良であった (Fig. 3)。(HCV 単独感染: 5 年 96.7% 10 年 86.2% 15 年 72.4%, HIV/HCV 重複感染: 5 年 87.7% 10 年 74.5% 15 年 60.1%)。つまり HIV/HCV 重複感染では HCV 単独感染に比べて, 若年にて死亡率が上昇していることが明らかになった。

考察

最近 HIV/HCV 重複感染者では Child 分類 A にも関わらず門脈圧亢進症による脾腫 (汎血球減少), 胃食道

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科
 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科消化器内科
 3) 国立病院機構大阪医療センター
 4) 国立病院機構九州医療センター
 5) 国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
 6) 横浜市立市民病院
 7) 国立病院機構長崎医療センター
 8) 順天堂大学静岡病院消化器内科
 9) 東京大学大学院肝臓学・人工臓器外科

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp
 <受付日 2012 年 6 月 6 日> <採択日 2012 年 9 月 5 日>

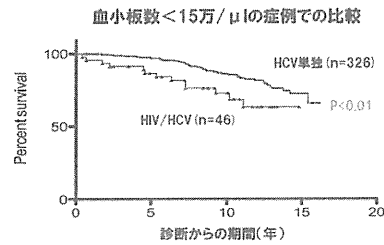


Fig. 3 Comparison of survival rate between HIV/HCV co-infected patients and HCV mono-infected patients, whose platelets counts were less than 150,000/ μ L.

静脈瘤、肝性脳症が前面に現れる病態が存在し、非硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension: NCPH) と呼ばれる病態が多く報告されてきた¹²⁾。我々も厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」内で、当該患者の最近の肝機能、肝予備能、門脈圧亢進症を検討したところ、肝機能自体は Child 分類 A であるにもかかわらず、門脈圧亢進の所見を呈する症例が約 60% に存在した²⁾。このことは健康危険情報として API NET (AIDS Prevention Information Network) でも報告している⁸⁾。原因としては、比較対照研究にて ART によるもの、特に didanosine が推測されている⁹⁾。薬剤性の、いわゆる veno-occlusive disease (VOD) や sinusoidal obstruction syndrome (SOS) といわれる病態と類似しているものと思われるが¹³⁾、HCV による肝障害にこれらの病態が加わることにより、一度でも消化管出血や脳症などのエピソードが出現すると極めて予後不良となることも報告されており^{10,11)}、通常の HCV 肝硬変よりも適応を早期に考慮する必要がある。今回の検討で、Child 分類 A の患者であっても、HIV/HCV 重複感染者で門脈圧亢進症が進行する例では、自然予後は不良であり、感染時期 (生下、幼少時) からの年数を考慮すると若年での死亡も考えられた。

そこで、肝移植適応を検討する必要があるが、HIV/HCV 重複感染者の肝移植適応基準について、上記研究班では、門脈圧亢進症の所見 (内視鏡検査による食道静脈瘤、造影 CT 検査による門脈血栓) を項目に入れた

modified Child-Pugh score を提案し、Child 分類 A でも門脈圧亢進症のある症例は移植適応とすべき、と主張した。つまり、C 型肝硬変は一般的にはいわゆる非代償期が肝移植適応となるため、肝硬変の指標である Child-Pugh score では 7 点以上、つまり Child 分類 B となった時点で移植適応とされることが多い。しかし HIV/HCV 重複感染患者においては、HCV が HIV 感染症に及ぼす影響は不明だが、HIV 重複感染により、C 型肝硬変による線維化の進行は明らかに早いことが知られており¹⁴⁾、前述した NCPH と併せて、HCV 単独感染の場合よりも早めに肝移植を考慮すべきと推測していたが、本邦での科学的データが存在しなかったため、今回の検討を行った。結果、やはり Child 分類 A であっても HIV/HCV 重複感染患者においては、早期に移植適応を考慮、待機リストへの登録を考慮する必要があることが示された。

今回検討中、患者群が血友病という血液凝固障害を有しているため、プロトロンビン時間が測定されていないことが多く、Child-Pugh 分類での点数化が困難であった。そこでプロトロンビン時間の代わりに脳症を用いたオリジナル Child 分類を用いたが、ほとんどの患者が外来患者であるため、脳症なしで本項目は 1 点であった。

前述の如く、現在脳死肝移植の適応としては Child 分類 B 以上が国内の待機リスト候補者として審議される。しかし、今回の検討で、HIV/HCV 重複感染者で門脈圧亢進症が進行する例の自然予後は不良であり、いくら Child 分類 A の患者であっても、若年での死亡も考えられるため、早期の肝移植待機を進めた方がよいと考えられる。病態的にも HIV/HCV 重複感染患者では、C 型肝硬変と ART による非硬変性門脈圧亢進症の 2 つの病態が混在する。本研究での調査結果より Child 分類 A でも食道静脈瘤や血小板数減少 (15 万 n/μ L 未満) のみられる症例は肝移植適応と考えられる。また、Child 分類 B 以上の症例では通常の肝移植適応に別ポイントを考慮し、緊急度を上げるような工夫が必要と推測された。

HIV 陽性患者に対する肝移植の適応に関しては、欧米では、最新の US National Institutes of Health で、以下のように定めている¹⁵⁾。1. 一般的な肝移植の適応を満たしている 2. CD4 陽性 T 細胞数 >100 個/ μ L (日和見感染の既往がある場合は >200 個/ μ L)。3. HIV-RNA 検出感度以下 (viral load <50 copies/mL (超高感度 amplicor monitor PCR 使用))。4. AIDS を発症して

いない。特に進行性多巣性白質脳症、慢性クリプトスポリジウム腸炎 (1 カ月以上)、原発性中枢神経リンパ腫の既往がない。もちろん、活動性の感染症があれば絶対禁忌であるが、日和見感染の既往に関しては、術後に対策可能な状況であれば適応としてよいとされている。禁忌となるのは、ART で制御できない多剤耐性 HIV、慢性クリプトスポリジウム腸炎、進行性多巣性白質脳症、そしてリンパ腫である。以前は、CD4 陽性 T 細胞数 250 個/ μ L 以上とする、という厳しい条件が求められていたが、門脈圧亢進症による脾機能亢進症が存在する病態下では 100 個/ μ L 以上としても許容される、ということが現在では一般化されている¹⁶⁾。また、特に肝硬変の症例では脾機能亢進に伴い T 細胞の絶対数は減少するため、CD4/CD8 比も参考にする。CD4/CD8 <0.15 で腹部手術後合併症や日和見感染の発症が上昇するとのデータがあり^{15,16)}、これを基準としたガイドラインは前述研究班より上梓している。

HIV 陽性患者に対する肝移植成績としては通常の肝移植患者の 5 年生存率が約 70%、HCV 感染者に対する肝移植での 5 年生存率が約 60% とすると、HIV/HCV 重複感染患者では 5 年生存率約 50% と低下することが報告されている¹²⁾。しかし、この 5 年生存率は国際的にも許容されており、また特に血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者では救済医療の側面もあるため、本邦でも十分治療手段の一つとして掲げられてよいものと考えられる。本邦でも既に生体肝移植が 10 例ほどに施行されているが、元來血友病の家系であり、親族にも適格ドナーが存在しないことも多い。疫学的には、血液製剤による HIV-HCV 重複感染患者で既に肝硬変となっている患者約 50 例、また慢性肝炎患者 400 例が今後本邦でも肝移植適応となってくる可能性があり、十分な情報集約が必要となる。概数では今のところ年間 2-3 名の患者が肝移植の適応になると考えられる。Child 分類 A でも今後の早期増悪可能性を考慮し、希望があれば肝移植待機患者登録を考慮してもよいと考えられた。

結論として、HIV/HCV 重複感染患者は HCV 単独感染患者と同様の適応では救命は難しいと思われる。門脈圧亢進症がみられれば Child 分類 A でもその時点で肝移植を考慮すべきと思われる。また、Child 分類 B、C の患者においても、HCV 単独感染患者より予後不良であることから、今後肝移植待機リストのポイントを検討する必要があると考えられる。

本論文は厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 H24-エイズ-指定-003 により執筆した。

文 献

- 1) 「血液凝固異常症全国調査 厚生労働省委託事業平成 20 年度報告書」エイズ予防財団
- 2) Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2536-2540
- 3) API net. エイズ予防情報ネット. 2010. <http://api-net.jp/ap.or.jp/library/MeaRelDoc/nagasaki/ind ex.html>
- 4) Moreno A, Cervera C, Fortún J, et al. OLT-HIV FIPSE Cohort Investigators. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl* 2012; 18: 70-81
- 5) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl* 2011; 17: 881-890
- 6) 曾山明彦, 江口 晋, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性. *肝臓* 2012; 53: 403-408
- 7) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 92-100
- 8) Sandrine PF, Sylvie A, André E, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a new serious antiretroviral drugs side effect? *AIDS* 2007; 21: 1498-1499
- 9) Maida I, Núñez M, Ríos MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 177-182
- 10) Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20: 49-57
- 11) Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-789
- 12) Bonnard P, Lescure FX, Amiel C, et al. Docu-

- mented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting with HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat* 2007; 14: 806–811
- 13) 江口 晋, 日高匡章, 高槻光寿, 他. HIV-HCV 重複感染患者に対する肝移植. *移植* 2010; 45: 46–53
- 14) 江口 晋, 高槻光寿, 曾山明彦, 他. 外科医が知っておくべき徴候と症候群 後天性免疫不全症候群 (AIDS). *外科* 2011; 73: 1282–1287
- 15) Xia XJ, Liu BC, Su JS, et al. Preoperative CD4 Count or CD4/CD8 Ratio as a Useful Indicator for Postoperative Sepsis in HIV-Infected Patients Undergoing Abdominal Operations. *J Surg Res* 2012; 174: e25–30
- 16) Vento S, Di Perri G, Garofano T, et al. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342: 24–25

Evaluation of portal hypertension and prognosis of patients with HIV/HCV co-infection through contaminated blood product

Mitsuhsa Takatsuki¹, Susumu Eguchi^{1*}, Akihiko Soyama¹, Takashi Kanematsu², Kazuhiko Nakao², Takuma Shirasaka³, Masahiro Yamamoto⁴, Hiroyuki Gatanaga⁵, Natsuo Tachikawa⁶, Yuki Kugiyama⁷, Hiroshi Yatsuhashi⁷, Takafumi Ichida⁸, Norihiro Kokudo⁹

Background: As survival of HIV-infected persons has improved due to widespread use of antiretroviral therapy, mortality rate due to HCV-related liver disease has increased in HIV/HCV co-infected patients. **Aim:** To investigate the real status of portal hypertension and their prognosis in HIV/HCV co-infected patients. **Patients and Methods:** The data of 146 patients of HIV/HCV coinfection through blood product were extracted from 4 major HIV centers in Japan. In addition to liver function tests, platelet counts (PLT) were evaluated as a marker of portal hypertension. **Results:** In spite of maintained liver function tests such as albumin and bilirubin, platelet count was lowered less than 150,000/ μ l in 17 patients. The prognosis was those lowered PLT patients were worse than that of patients with normal PLT. When compared with HCV mono-infected patients with PLT less than 150,000/ μ l, the prognosis of HIV/HCV co-infected patients were shorter. **Conclusion:** This fact must be taken into account to consider appropriate treatment including liver transplantation in HIV/HCV co-infected patients.

Key words: HIV/HCV coinfection non-cirrhotic portal hypertension highly active antiretroviral therapy haemophilia liver transplantation *Kanzo* 2012; 53: 586–590

- 1) Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 3) AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital
- 4) Department of Immunology and Infectious Diseases, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center
- 5) AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine
- 6) Yokohama Municipal Citizen's Hospital
- 7) Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center
- 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Shizuoka Hospital, University of Juntendo
- 9) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

*Corresponding author: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

© 2012 The Japan Society of Hepatology

Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis

Shintaro Yanagimoto · Hiroshi Yotsuyanagi · Yoshimi Kikuchi · Kunihsa Tsukada · Michio Kato · Junki Takamatsu · Shuhei Hige · Kazuaki Chayama · Kyoji Moriya · Kazuhiko Koike

Received: 14 January 2012 / Accepted: 10 May 2012 / Published online: 4 July 2012
© Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2012

Abstract A nationwide survey in Japan revealed that about 6 % of human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients are coinfecting with hepatitis B virus (HBV). To further analyze the features of liver disease in HIV/HBV-coinfecting patients, we analyzed 252 patients from six hospitals in the HIV/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) Network of Japan. The mean age was 39.5 years, and the proportion of male patients was very high (243 of 252; 96 %). The main transmission route was male homosexual contact (186 of 252; 74 %), followed by heterosexual contact. The HBV genotype was determined in 77 patients. Among them, genotype A HBV was the

most frequent (58 of 77; 75 %) and was detected almost exclusively in homosexual patients. Acute hepatitis B was documented in 21 patients (8 %). Three of the 252 HIV/HBV-coinfecting patients developed advanced liver disease with the complication of ascites, hepatic encephalopathy, or hepatocellular carcinoma. A comparison between patients not treated and those treated with antiretroviral drugs including anti-HBV drugs revealed that the baseline liver function was worse in treated patients. However, the serum albumin levels and platelet counts in both groups increased after treatment and were similar. Liver disease-associated death was not observed. Here, we characterize the clinical features of liver disease in HIV/HBV-coinfecting patients in Japan for the first time. The findings suggest that antiretroviral therapy with anti-HBV drugs may retard the progression of a liver disease and prevent liver disease-associated death in such patients.

S. Yanagimoto · H. Yotsuyanagi (✉) · K. Moriya · K. Koike
Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan
e-mail: hyotsu-ky@umin.ac.jp

Y. Kikuchi · K. Tsukada
AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan,
Tokyo, Japan

M. Kato
Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital,
Osaka, Japan

J. Takamatsu
Division of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital,
Nagoya, Japan

S. Hige
Department of Gastroenterology and Hematology, Hokkaido
University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

K. Chayama
Department of Medicine and Molecular Science,
Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Keywords Acquired immunodeficiency syndrome · Chronic liver disease · HBV DNA · Genotype

Introduction

The number of human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients is growing in Japan [1]. Although combination therapy with antiretroviral agents has made HIV infection itself somewhat controllable in many cases since its introduction in 1996, and mortality from opportunistic infection has decreased, existing comorbidities are the focus of current patient care. In fact, more than 50 % of deaths in HIV-1-infected patients are not related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); the mortality from liver disease is second only to AIDS-related mortality [2]. Risk factors related to significant liver

diseases among HIV-positive patients include a diagnosis of viral hepatitis [3], nonalcoholic fatty liver disease [4], and excessive alcohol consumption [5]. Among these factors, hepatitis B and hepatitis C are of particular importance because they can often lead to life-threatening diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma by themselves.

The estimated prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in Japan is less than 1 %, or 0.9 million carriers [6]. However, about 6 % of HIV-positive patients are coinfecting with HBV [7]; this coinfection rate is more than six times higher than that in the non-HIV population. In the United States, the HIV/HBV coinfection rate is reported to be in the range of 6–14 % [8–10].

Several issues make the management of HIV/HBV coinfection complicated. HBV infection tends to be persistent in HIV-positive patients [9, 11, 12]. Chronic HBV infection may lead to hepatitis, cirrhosis, or hepatocellular carcinoma. The progression of a liver disease associated with chronic HBV infection is more rapid in HIV/HBV-coinfecting patients than in HBV-monoinfecting patients [13].

Combination regimens of antiretroviral therapy (ART) for coinfecting patients should be carefully determined. Initial combination regimens of ART for HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfecting patients are basically the same as those for HIV patients without HCV infection. However, because some nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) used in HIV treatment have activity against HBV, and some NRTIs mainly used in HBV treatment have partial activity against HIV [14], careful choice of treatment agents is necessary in HIV/HBV coinfection. Abrupt discontinuation of NRTIs that are active against HBV may aggravate viral hepatitis. Administration of entecavir, which has a weak activity against HIV, to HIV/HBV-coinfecting patients without simultaneous effective HIV treatment may cause the accumulation of drug-resistant HIV strains [15–17]. In such cases, drug resistance of HBV may occur as well [18].

Drug-induced liver injury following ART is another concern. HIV/HBV-coinfecting patients show an increase in transaminase level at a higher rate [19, 20]. However, it is often unclear whether this increase is caused by drug hepatotoxicity because the treatment of HIV infection causes immune reconstruction in patients, which alone could contribute to the transaminase level increase in viral hepatitis.

The objective of this study is to clarify the clinical features of HIV/HBV coinfection in Japan and to clarify the impact of ART on liver function among HIV/HBV-coinfecting patients. The estimated prevalence of chronic HBV infection among the general population in Japan is decreasing yearly, but it remains much higher than that in the United States [21], where universal hepatitis B

vaccination is introduced. Thus, the detailed analysis of HIV/HBV coinfection in Japan is of particular importance.

Patients and methods

We have conducted a multicenter retrospective study based on the data from a nationwide survey in 2006 conducted by sending questionnaires to 372 member hospitals of the HIV/AIDS network of Japan as of January 2006, and part of the results was reported earlier [7]. Following the survey, 6 of the 207 hospitals that responded to the survey—Hokkaido University Hospital (Hokkaido, Japan), University of Tokyo Hospital (Tokyo, Japan), Nagoya University Hospital (Aichi, Japan), International Medical Center of Japan (currently, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan), Osaka National Hospital (Osaka, Japan), and Hiroshima University Hospital (Hiroshima, Japan)—were chosen for further studies because more than two-thirds of the HIV/HBV-coinfecting patients identified in the survey went to these hospitals, and because both HIV experts and hepatologists were following up those patients there.

The questionnaire sent to the hospitals included items regarding the number of patients who visited the hospitals at least once between January and December in 2006 as follows: (1) the number of HIV-positive patients; (2) the number of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients among (1); (3) the number of patients among (2) who were determined at least once to have a serum alanine aminotransferase (ALT) level higher than 100 IU/l; (4) the number of HIV-positive patients who contracted HIV from blood products; (5) the number of HBsAg-positive patients among (4); (6) the number of patients among (5) who were determined at least once to have a serum ALT level higher than 100 IU/l; (7) the number of HIV-positive patients whose presumed transmission route is through homosexual contact; (8) the number of HBsAg-positive patients among (7); (9) the number of patients among (8) who were determined at least once to have a serum ALT level higher than 100 IU/l; (10) the number of HIV-positive patients who presumably contracted HIV through injection drug use; (11) the number of HBsAg-positive patients among (10); (12) the number of patients among (11) who were determined at least once to have a serum ALT level higher than 100 IU/l; (13) the number of HIV-positive patients whose transmission routes were classified as “others”; (14) the number of HBsAg-positive patients among (13); and (15) the number of patients among (15) who were determined at least once to have a serum ALT level higher than 100 IU/l.

We defined confirmed HIV infection with positivity for serum HBsAg as the criterion for HIV/HBV coinfection.

After identifying HIV/HBV-coinfecting patients, medical records including laboratory data of these patients were reviewed between the date of the oldest available record for these patients and the final date of the record acquired by the end of the study. The laboratory data at the diagnosis or first recognition of HBV infection and the latest data in the study period were compared for analysis unless otherwise noted. HBV genotypes (A through D) were determined serologically by enzyme immunoassay (EIA) using commercial kits (HBV GENOTYPE EIA; Institute of Immunology, Tokyo, Japan) on the basis of the pattern of detection using monoclonal antibodies of a combination of epitopes on preS2-region products, each of which was specific for each genotype [22, 23].

Ethical issues

The respective ethics committees of the six hospitals approved the study. Informed consent was obtained from each study participant.

Statistical analyses

For the comparison of means of collected data, Student's *t* test (paired *t* test) was performed unless otherwise specified. The chi-square test was performed to determine the independence of clinical parameters.

Results

Two hundred and fifty-two patients were identified to have HIV/HBV coinfection. The mean age was 39.5 years, and the proportion of male patients was very high (243 of 252; 96.4 %). The main presumed transmission route of HIV was male homosexual contact (186 of 252; 73.8 %), followed by heterosexual contact. Among those HIV/HBV-coinfecting patients, 21 of the 252 (8.3 %) acquired acute hepatitis during the study period (Table 1).

Table 1 Clinical background of HIV/HBV-coinfecting patients

Number (male:female)	243:9
Age (year)	39.5 ± 9.6 ^a
Presumed Transmission Route	
Transfusion	14
Homosexual contact	186
Heterosexual contact	24
Injection drug use	2
Others	4
Onset as acute hepatitis	21

^a Mean ± standard deviation

The HBV genotype was determined in 77 patients. Among them, genotype A HBV was the most frequent (58 of 77; 75.3 %), followed far behind by genotype C (7 of 77; 9.1 %), which is the predominant genotype in the entire chronic hepatitis B population in Japan. Genotype B, which is also common in Japan, was found only in three patients (3.9 %). Genotype A was detected almost exclusively in homosexual patients (57 of 58; 98.3 %) (Fig. 1).

At the end of the study period, 113 patients (44.8 %) received some type of anti-HBV drug such as interferon, lamivudine, adefovir, or entecavir, not as part of anti-HIV treatment. Ninety-seven (38.5 %) patients were still taking anti-HBV drugs by the end of the study period. The median ALT level was 30.0 IU/l (5th percentile, 11.1; 95th percentile, 128.9), suggesting the existence of some liver injury. Liver function was normal in most HIV/HBV-coinfecting patients. The mean serum albumin level was 4.1 ± 0.6 g/dl, and the median serum total bilirubin level was 0.8 mg/dl (5th percentile, 0.3; 95th percentile, 3.8). The mean platelet count was 21.0 ± 6.1 × 10⁴/ml. The hepatitis B e antigen (HBeAg) was detected in 84 patients, and the HBV DNA level was high (higher than 100,000 IU/l) in 55 patients (Table 2). Three of the 252 (1.1 %) HIV/HBV-coinfecting patients developed advanced chronic liver diseases, such as cirrhosis with the complication of ascites and/or hepatic encephalopathy, or hepatocellular carcinoma. Although we tried to retrieve information on alcohol consumption of the patients, it was available for only a limited number of patients (26 of 252); among the 26, only 2 patients had a habit of taking more than 60 g alcohol per day. The remaining 24 patients took alcohol only on social occasions. The antiretroviral agents used for these study patients are listed in detail in Table 3. Among those who had a known history of ART, 158 of 252 (62.7 %) received regimens that include anti-HBV drugs at least once previously, whereas 42 (16.7 %) did not, and no information is available for the remaining 52. The most common drug combination for HIV/HBV-coinfecting patients was ATV/r + FTC/TDF (22 of 172; 12.8 %) (Table 4). FTC/TDF, composed of two drugs active against HBV, is recommended for HIV/HBV-coinfecting patients

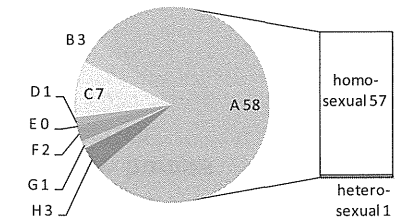


Fig. 1 Hepatitis B virus (HBV) genotype

Table 2 Liver function and related parameters of HIV/HBV-coinfected patients

Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.6
Bilirubin ^a (mg/dl)	0.8 (5th percentile, 0.3; 95th percentile, 3.8)
ALT ^a (IU/l)	30.0 (5th percentile, 11.1; 95th percentile, 128.9)
WBC (× 10 ³ /μl)	5.2 ± 1.6
Platelet (× 10 ³ /μl)	21.0 ± 6.1
HBeAg (positive:negative)	84:68
HBV DNA (high:low) ^b	55:127

^a Median and percentiles are provided instead of mean and standard deviation because of the nonnormality of the distribution

^b HBV DNA level of 100,000 IU/l or higher is categorized as “high”

as one of the preferred NRTI backbones of the ART regimen [24].

We compared the clinical characteristics between patients who received the full ART and those who did not. Regarding the baseline statistical data, the observation period was longer for patients on ART, and there were more patients with AIDS in the ART group (10 of 64 vs. 52 of 162) (Table 5a). No significant difference was observed between the non-ART and ART groups in male/female ratio, age, transmission route, HBV markers, or advanced liver disease. Liver-related death was not observed, but hepatic failure with ascites and/or hepatic encephalopathy developed in 2 patients on ART and hepatocellular carcinoma developed in another patient.

Comparison between the ART group and the non-ART group revealed that the baseline liver function was worse in the ART group. At the beginning of the study period, the ART group showed a significantly lower CD4+ T-cell count than the non-ART group. The total white blood cell count and platelet count were also lower in the ART group. Although it is not statistically significant, the serum albumin level and prothrombin time (PT) index were lower in the ART group. However, at the end of the observation period, these parameters improved significantly in the ART group. The difference in CD4+ T-cell count between the ART and non-ART groups became marginal and became statistically insignificant (Table 5b).

Changes in the liver function of HIV/HBV-coinfected patients may not be fully explained by the changes in HBV activity because some parameters relevant to the estimation of liver function showed paradoxical changes. To clarify this observation, we compared the changes in liver function among HIV/HBV-coinfected patients on ART with respect to protease inhibitor (PI) use.

The mean serum total bilirubin level in patients on ART with PI use (PI group) at the beginning of the observation period was 1.1 mg/dl, whereas that in patients without PI use (non-PI group) was 0.8 mg/dl. The means at the end of

Table 3 Antiretroviral treatment of HIV/HBV-coinfected patients

Antiretroviral drugs	Number of patients
NRTIs	
Zidovudine (AZT)	34
Didanosine (ddI)	9
Ddl / enteric coated	7
Zalcitabine (ddC)	1
Stavudine (d4T)	4
Lamivudine ^a (3TC)	84
Abacavir ³ (ABC)	38
Tenofovir ³ (TDF)	27
Emtricitabine (FTC) / TDF ³	57
NNRTIs	
Nevirapine (NVP)	10
Efavirenz (EFV)	34
Delavirdine (DLV)	1
PIs	
Indinavir (IDV)	4
Ritonavir (RTV)	50
Nelfinavir (NFV)	8
Lopinavir (LPV)	3
Ritonavir-boosted LPV (LPV/r)	40
Atazanavir (ATV)	39
ATV/r	6
Fosamprenavir (FPV)	13

NRTI nucleoside reverse transcriptase inhibitor, *NNRTI* non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, *PI* protease inhibitor

^a Agents with anti-HBV activity

Table 4 Antiretroviral regimens used for HIV/HBV-coinfected patients

Antiretroviral regimen	Number of patients
ATV/r + FTC/TDF	22
LPV/r + 3TC + TDF	8
LPV/r + FTC/TDF	7
EFV + FTC/TDF	6
ATV/r + 3TC + TDF	5

the study period were 1.6 mg/dl in the PI group and 0.7 mg/dl in the non-PI group. Because the sample distribution of serum total bilirubin level did not follow the normal distribution by logarithmic transformation, we compared the means statistically. At the beginning, the difference in the mean between the PI group and the non-PI group was not significant ($p = 0.257$). At the end of the observation period, a statistically significant difference ($p = 0.001$) was observed. We then calculated the

Table 5 Comparison of changes in clinical parameters of HIV/HBV-coinfected patients with or without antiretroviral therapy (ART)

a. Baseline statistical data	Natural course ^a (without ART)	With ART	<i>p</i> value (with vs. without ART)	
Number (male:female)	84:6	159:3	0.105 [†]	
Age (year)	37.0 ± 10.3	39.0 ± 9.1	0.362	
Observation period (month)	34.5 ± 55.5	50.9 ± 43.9	0.022 [*]	
Presumed transmission route	Blood products:homosexual contact:heterosexual contact:injection drug use:other	5:60:12:2:3	9:126:12:0:1	0.052 [†]
Recognized acute hepatitis	10	11	0.243 [†]	
HBeAg (positive:negative)	42:18	100:40	0.394 [†]	
HBV DNA (high:low)	29:18	83:37	0.356 [†]	
HBV genotype	A:B:C:D:F:G:H	17:0:1:1:1:0:1	31:3:6:0:1:1:2	0.372 [†]
Ascites	1/56	2/144	1.000 [†]	
Hepatocellular carcinoma	0/62	1/159	1.000 [†]	
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	10/64	52/162	0.012 ^{*†}	
b. Comparison of clinical parameters between pre- and post-ART among patients with and without ART	Natural course (without ART)	With ART	<i>p</i> value (with vs. without ART)	
CD4 count (per μl)				
Start ^b	402.9 ± 180.1	242.5 ± 187.6	0.000 [*]	
End ^c	406.4 ± 212.4	398.1 ± 195.9	0.883	
<i>p</i> value (start vs. end)	0.893	0.000 [*]		
Albumin (g/dl)				
Start	4.1 ± 0.4	3.8 ± 0.8	0.292	
End	3.9 ± 0.8	4.2 ± 0.4	0.025 [*]	
<i>p</i> value	0.473	0.001 [*]		
Bilirubin ^d (mg/dl)				
Start	0.7 (0.30, 4.26)	0.5 (0.30, 2.62)	0.138	
End	0.5 (0.25, 1.30)	0.9 (0.36, 4.32)	0.000 [*]	
<i>p</i> value	0.046 [*]	0.000 [*]		
ALT ^d (IU/l)				
Start	46.0 (15.0, 1418.2)	34.0 (12.8, 1,068.8)	0.120	
End	27.0 (9.9, 229.9)	31.5 (12.73, 89.3)	0.713	
<i>p</i> value	0.003 [*]	0.000 [*]		
Prothrombin time index (%)				
Start	89.4 ± 13.1	78.8 ± 23.0	0.650	
End	78.8 ± 27.3	84.2 ± 16.3	0.531	
<i>p</i> value	0.377	0.218		
WBC (× 10 ³ /μl)				
Start	6.1 ± 2.4	4.8 ± 2.1	0.000 [*]	
End	5.4 ± 1.4	5.1 ± 1.6	0.404	
<i>p</i> value	0.044 [*]	0.247		
Platelet (× 10 ³ /μl)				
Start	22.2 ± 6.5	19.3 ± 6.3	0.010 [*]	
End	21.2 ± 6.5	20.8 ± 6.1	0.649	
<i>p</i> value	0.204	0.001 [*]		

* $p < 0.05$

[†] Chi-square test was performed

^a Two patients with habitual alcohol intake were included in this group

^b Start of observation period

^c End of observation period

^d Means were compared by log transformation because of the nonnormality of the distribution; median and percentiles (5th percentile, 95th percentile) are provided

difference in serum total bilirubin level between the beginning and the end of the observation period [Dbilirubin level = (bilirubin level at the end) – (bilirubin level at the beginning)] in individual patients and compared it between the PI group and the non-PI group. The mean Dbilirubin level in the PI group was 0.5 ± 3.4 mg/dl and that in the non-PI group was -0.2 ± 1.6 mg/dl ($p = 0.250$). The Dbilirubin level in a patient in the PI group who was coinfecting with HCV besides HIV/HBV as well was -27.4 mg/dl. Excluding this single outlier, the mean Dbilirubin level was significantly different between the PI and non-PI groups (mean Dbilirubin level 0.8 vs. -0.2 ; $p = 0.01$).

Discussion

We have summarized here the data from our comprehensive survey of HIV/HBV coinfection in Japan, focusing particularly on the clinical features of the patients and the effect of ART on liver function. As we reported earlier, HIV/HBV coinfection was observed in 6.3 % of Japanese HIV-positive patients [7]. Certain considerations for HBV coinfection are important in HIV patient care.

The major transmission route of HIV was male homosexual contact, which accounted for the infection in about 80 % of the patients; thus, male patients were the majority in the present cohort. The most frequently found genotype of HBV was genotype A, which is infrequent in HIV-negative patients in Japan. Genotype A is often found in the United States, Europe, India, and the west coast of Sub-Saharan Africa [25]. Although the data on HBV subgenotypes were not available in our study, some reports showed that most genotype A strains detected in HIV/HBV-coinfecting individuals are of genotype Ae [26]. These findings suggest that HBV infection among Japanese HIV carriers is not caused by the spread of indigenous HBV, such as transmission in the perinatal period, but rather specific strains are circulating among the homosexual population in Japan. Genotypes B and C accounted for more than 96 % of the entire Japanese chronic HBV infection [27, 28]. These findings are compatible with the report that the presumed transmission route of HBV in HIV/HBV-coinfecting patients is not from Japanese female partners but from male partners, as shown by Koibuchi et al. [29].

Seventy-five percent of HIV/HBV-coinfecting patients received ART with two agents against HBV, and its efficacy against HBV as well as HIV is considered to be high. As recommended by the United States Department of Health and Human Services (DHHS) and the Japanese guidelines on HIV treatment, the initiation of ART with NRTIs with anti-HBV activity as the backbone is indicated for HIV/HBV-coinfecting patients regardless of HIV viral load or CD4+ T lymphocyte count [30]. Nucleoside

analogues can improve liver function in HBV-monoinfected patients [31]. Our study shows that ART decreased the levels of ALT and albumin in HIV/HBV-coinfecting patients. It is noteworthy that the regimen used in ART includes multiple drugs with anti-HBV activity such as lamivudine plus abacavir, which is unusual for HBV-monoinfected patients.

When we compared the characteristics of patients on ART with those not on ART, there were some notable differences in their immune status and liver function. At the beginning of the observation period, patients on ART showed a lower CD4+ T-cell count and poorer liver function. Our study is a retrospective observation, and patients were not grouped randomly. These observations are rather understandable because those who had a low CD4+ T cell count were more likely candidates for ART. Additionally, patients on ART had a longer observation period and were more likely to develop AIDS. These findings are also understandable because the longer the duration of HIV infection, the more likely is the immune system of the patient to deteriorate. Moreover, once ART is started, patients need to visit clinics or hospitals regularly for a long period; in reality, for the rest of their life. Following current recommendations for the initiation of ART for HIV infection, patients with worse immune status are more likely to receive the treatment. These findings can explain our observation.

Our data show that the serum albumin level and platelet count improved in the patients who were on ART. As the regimen of ART usually contains two drugs against HBV, ART suppresses HBV replication, which may lead to an improved liver function, as observed in HBV-monoinfected patients treated with nucleoside analogues [31]. Long-term treatment with lamivudine was shown to regress the fibrosis of the liver [32, 33] and decrease the proportion of patients with hepatocellular carcinoma complication [34]. In view of these findings, ART for HIV/HBV-coinfecting patients may markedly improve the prognosis of patients. In our study, only a small number of patients with advanced liver diseases associated with HBV infection such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma were observed, which could be attributable in part to the short observation period and the short duration of HBV infection. If we had a longer observational period, we would be able to clarify the difference in clinical course between the ART and non-ART groups, and the actual significance of ART for HIV/HBV-coinfecting patients should become clearer.

We found that some parameters related to liver function changed paradoxically, particularly in the ART group. Although the mean serum albumin level, ALT level, and platelet count improved, the mean serum bilirubin level worsened, from 0.5 to 0.9 mg/dl. On the other hand, the serum bilirubin level in the non-ART group decreased. Both changes are statistically significant, which suggests

that the observed hyperbilirubinemia was not associated with HBV activity. The increase in serum bilirubin level is presumably caused by PIs. Hyperbilirubinemia following PI administration was previously reported [35]. Although it is unclear whether hyperbilirubinemia itself may lead to liver injury, PIs should be used carefully particularly for patients with advanced liver diseases.

Our present study has one major limitation; that is, the effect of alcohol on liver function was not analyzed because the history of alcohol consumption could not be obtained in the majority of the studied patients. Excessive alcohol consumption has been found to be an important risk factor for the development of severe hepatic injury in HIV-infected patients with [3] or without HCV coinfection [5]. Our present study showed that among the 26 patients whose history of alcohol consumption was available, only 2 patients were habitual drinkers. The results suggested that the effect of alcohol on liver function is small in HIV/ HBV-coinfecting patients in Japan.

In conclusion, ART with anti-HBV drugs may retard the progression of liver diseases and prevent liver-related death in HIV/HBV-coinfecting patients. Multiple agents with anti-HBV activity seem essential for the efficacy. PIs should be carefully used particularly for patients with advanced liver diseases.

Acknowledgments We thank Ms. Ogawa for assistance in the survey. This work was supported in part by Health Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (Research on HIV/AIDS). We thank the hospitals in the HIV/AIDS Network of Japan for cooperation in this survey.

References

- Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (ed). Annual Health, Labour and Welfare Report 2010–2011. Tokyo, Japan, 2011
- Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632–41.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 2):S90–7.
- Lemoine M, Serfaty L, Capeau J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV-infected patients: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:10–6.
- Chaudhry AA, Sulkowski MS, Chander G, Moore RD. Hazardous drinking is associated with an elevated aspartate aminotransferase to platelet ratio index in an urban HIV-infected clinical cohort. *HIV Med*. 2009;10:133–42.
- Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, et al. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology*. 2011;54:185–95.
- Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res*. 2008;38:310–4.
- Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996–2007. *J Viral Hepat*. 2010;17:879–86.
- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:36–9.
- Sherman KE, Peters M, Koziel MJ. HIV and liver disease forum: conference proceedings. *Hepatology*. 2007;45:1666–77.
- Weinbaum CM, Sabin KM, Santibanez SS. Hepatitis B, hepatitis C, and HIV in correctional populations: a review of epidemiology and prevention. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S41–S416.
- Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799–805.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921–6.
- Mendes-Correa M, Nunez M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2497–516.
- Bessesen M, Ives D, Condray L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1032–5.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661–2.
- Jain MK, Comanor L, White C, Kipnis P, Elkin C, Leung K, et al. Treatment of hepatitis B with lamivudine and tenofovir in HIV/ HBV-coinfecting patients: factors associated with response. *J Viral Hepat*. 2007;14:176–82.
- Quarleri J, Moretti F, Bouzas MB, Laufer N, Carrillo MG, Giuliano SF, et al. Hepatitis B virus genotype distribution and its lamivudine-resistant mutants in HIV-coinfecting patients with chronic and occult hepatitis B. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:525–31.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283:74–80.
- den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurrjaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus coinfection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14:2895–2902.
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990;263:1218–22.
- Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, et al. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods*. 1999;80:97–112.
- Usuda S, Okamoto H, Tanaka T, Kidd-Ljunggren K, Holland PV, Miyakawa Y, et al. Differentiation of hepatitis B virus genotypes D and E by ELISA using monoclonal antibodies to epitopes on the preS2-region product. *J Virol Methods*. 2000;87:81–9.
- Soriano V, Vispo E, Barreiro P. New 2011 updated DHHS antiretroviral treatment guidelines and chronic hepatitis B. *AIDS*. 2011;25:1013–4.
- Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 2003;46:329–38.
- Shibayama T, Masuda G, Ajiyasawa A, Hiruma K, Tsuda F, Nishizawa T, et al. Characterization of seven genotypes (A to E, G and H) of hepatitis B virus recovered from Japanese patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol*. 2005;76:24–32.

27. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001;34:590–4.
28. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1476–83.
29. Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, et al. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol*. 2001;64:435–40.
30. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. *AIDS*. 2011;25:1051–6.
31. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:656–64.
32. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124:105–17.
33. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology*. 2003;46:164–70.
34. Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, Kurose K, Uehara T, Hirooka M, et al. Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2005;13:1159–63.
35. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12671–6.

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Utilization of bar and izakaya-pub establishments among middle-aged and elderly Japanese men to mitigate stress

BMC Public Health 2012, **12**:446 doi:10.1186/1471-2458-12-446

Mayumi Ohnishi (mohnishi@nagasaki-u.ac.jp)
 Rieko Nakao (rieko@nagasaki-u.ac.jp)
 Ryoko Kawasaki (Kawasak@nagasaki-u.ac.jp)
 Akiko Nitta (n-akiko@nagasaki-u.ac.jp)
 Yukari Hamada (hamada131@pref.nagasaki.lg.jp)
 Hideyuki Nakane (hinak@nagasaki-u.ac.jp)

ISSN 1471-2458

Article type Research article

Submission date 23 November 2011

Acceptance date 5 June 2012

Publication date 18 June 2012

Article URL <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/446>

Like all articles in BMC journals, this peer-reviewed article was published immediately upon acceptance. It can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in BMC journals are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in BMC journals or any BioMed Central journal, go to

<http://www.biomedcentral.com/info/authors/>

Utilization of bar and *izakaya*-pub establishments among middle-aged and elderly Japanese men to mitigate stress

Mayumi Ohnishi^{1*}
* Corresponding author
Email: mohnishi@nagasaki-u.ac.jp

Rieko Nakao²
Email: rieko@nagasaki-u.ac.jp

Ryokko Kawasaki²
Email: Kawasak@nagasaki-u.ac.jp

Akiko Nitta²
Email: n-akiko@nagasaki-u.ac.jp

Yukari Hamada³
Email: hamada131@pref.nagasaki.lg.jp

Hideyuki Nakane¹
Email: hinak@nagasaki-u.ac.jp

¹ Unit of Rehabilitation Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

² Unit of Nursing, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

³ Ken'ou Public Health Office, Nagasaki, Japan

Abstract

Japanese suicide rate is one of the highest among industrialized nations, especially following the economic crisis of the 1990s, with more than 30000 suicides every year since 1998. Previous studies have pointed out to relationships between overwork and/or job stress, and death and other health risks, and suggested several possible avenues for releasing stress and emotional burden, including suicidal ideation, through talking with intimate friends, family, and specialists, such as counselors and physicians. The present study was performed to explore the potential role of owners and managers of bars and *izakaya*-pub establishments in mitigating stress of middle-aged and elderly Japanese men by having informal conversations with them. A self-administered questionnaire was posted to all bars and *izakaya*-pubs registered in Ohmura-city, Nagasaki prefecture, in December 2009. Among 260 bars and *izakaya*-pubs, a total of 103 owners and managers completed the questionnaire. More than half of the respondents experienced engaging in conversations with their customers regarding customers' various personal and private issues. The most frequently talked about problem was that regarding work (56.3%). Regardless of sex and age of the respondents, those with

longer working experience in bar and *izakaya*-pub establishments were more likely to have had customers confiding in them financial problems including debts/loans (adjusted odds ratio: 5.48, $p=0.033$). Owners and managers of bars and *izakaya*-pubs may be in a position to act as "listeners", to whom middle-aged and elderly men can talk about their personal problems casually and without having to worry about conflict of interests, and direct those in need to professional counseling.

Keywords

Bar and *izakaya*-pub, Middle-aged and elderly men, Mitigation of stress, Prevention of suicide

Background

Among the countries included in the Organization for Economic Cooperation and Development, Japan shows a high prevalence rate of deaths due to suicide, especially following the economic crisis of the 1990s, with more than 30000 suicides every year since 1998. Among these suicides, 51.3% occurred among middle-aged and elderly men aged 40 years old and above in 2010. [1] Furthermore, it has been reported that about 10% of rural residents aged 40 years old or above in Japan have had suicidal ideation, and about 18% have had suicidal ideation sometime in their life. [2] In another study performed among elderly Japanese men and women aged over 65, 12.3% of the respondents reported having had thoughts about death or suicide. [3] A more recent study by Kaneko and colleagues has also reported that 26.3% of elderly Japanese men and women had experience of suicide ideation. [4] Suicide rate among the middle-aged working Japanese men has also been increasing since the late 1990s. [5]

According to a study of background factors associated with suicide in Japan, some of the possible causes behind suicide included bullying, truancy, overwork, and debts/loans, including debts due to gambling. [6] Among 33334 suicide deaths in 2010, the National Police Agency of Japan reported 22.3% were related to economic problems, with 19.6% due to debts/loans, including multiple debts. It is also generally known that mental disorders increase the risk of committing suicide and, in a study conducted by Harris and Barraclough, were associated with excess death among the mentally ill. [7] In Japan too, the National Institute of Mental Health of Japan has in the past reported possible associations between suicide deaths and depression and/or alcohol-related problems. [8] In view of this situation, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, local governments and relevant organizations began implementing programs and activities to prevent suicide and promote mental health, especially among middle-aged men, from early 2000s.

Many studies have also indicated relationships between overwork and/or job-related stress and death and/or health risks. [9-13] For example, studies from other industrialized countries have showed that negative work characteristics, can become a risk factor for depressive symptoms in men. [14] Depressive symptoms were associated to problem drinking, and problem drinking was associated with suicidal ideation. [15] Aside from mental illness, unemployment has also been pointed as being possibly associated with increased risk of suicide. [16] In Japan, several studies have indicated that low levels of social support along with long working hours and heavy workloads could be responsible for depression and

suicide among men. [17,18] A perceived lack of understanding from others with regard to health is also associated with an increase in rate of depressive symptoms. [19]

On the other hand, several possible avenues for releasing stress and emotional burden, including suicidal ideation, have been suggested in various studies, including talking with intimate friends, family members, and specialists, such as counselors and physicians. [2,3] A study by Ono and colleagues in Japan found out that one third of people who reported having had thoughts about death or suicide have consulted other people about their problems, including family members and professionals. [3] A lack of a social support network among elderly Japanese men and women is associated with thoughts of suicide. [20] Japanese employees with job stress may protect their mental health status by their high sense of coherence, and social support may also improve mental well-being [9]. Seeking professional counseling may appear the most effective means of releasing stress and preventing suicide, however, the previous studies have also shown that men in general are also more reluctant to seek professional psychological counseling, [21] and also that those with suicidal ideation and who have attempted to commit suicide do not seek help. [22] In Japan too, the authors, as mental health counselor at clinical settings and/or public health office, have observed that Japanese middle-aged and elderly men may feel more comfortable seeking informal assistance, such as talking with an outsider (a third party), as they prefer to guard themselves against losing face in front of people whom they know and with whom they wish to maintain dignity.

Another means of informal work stress mitigation is drinking alcohol. Several studies in Japan have reported associations between job stress and drinking behavior. [13,23] On the one hand, stress-related drinking causes negative impact on health, such as alcohol dependence and liver dysfunction. For example, heavy drinking has been related to occupational stress, including inappropriate supervision, intragroup conflict, cognitive demands, quantitative workload, and underutilization of abilities among different age groups in Japan. [24] Kawakami *et al.* have also reported that overtime, job overload, and poor intrinsic work rewards were associated with drinking problems among working men. [13] On the other hand, alcohol drinking can also bring positive outcome. “Nomination”, which is a Japanese word consisting of “*nomi*” meaning “drinking” in Japanese, and “communication”, is an important aspect of work culture in Japan and refers to communicating with work colleagues and business associates over drinking sessions. “Nomination” may not only facilitate smooth business but also allows workers to talk about issues which may be considered too private or too serious to mention while sober, and ameliorate job dissatisfaction. [23] In a separate study, it has been shown that alcohol drinkers demonstrated higher subjective health status than non-drinkers. [25] In an unpublished study by the same authors of the present study performed in Nagasaki Prefecture, which was conducted among 816 randomly selected Japanese men 40 years old and over, 48% of respondents reported drinking alcohol every day, while 23% reported drinking alcohol sometimes. The average alcohol intake per day was less than 1.5 units. Among the respondents, 35% considered alcohol drinking as a means of alleviating stress, and 9% reported having discussed their personal/private problems such as debts/loans, family issues, and others, about which they were less likely to consult friends, colleagues and family members, with the owners/managers of a “snack bar” and/or *izakaya*-pubs.

It may be useful here to distinguish between “bars” and “*izakaya*-pubs”, for readers unfamiliar to drinking culture of Japan. “Bars” in Japan refers to an alcohol-serving bar, usually with Karaoke, and the owner and the manager of a bar may either be the same person

or, the manager maybe hired separately by the owner. Bars are usually relatively small, customers can sit and talk closely with the staff. Customers of such bars are usually middle-aged and elderly men, and their main objective is to drink alcohol *Izakaya*-pubs on the other hand are casual Japanese-style pubs which serve various small dishes which go well with alcohol. Customers of *izakaya*-pubs are both male and female, from various age groups and professional backgrounds.

Based on the observation that firstly, Japanese middle-aged and elderly men may feel more comfortable talking about their personal issues with a third party in an informal setting, and secondly, that some men were utilizing bars and *izakaya*-pubs as places to talk about their personal problems, we thus conducted this study to investigate whether or not middle-aged and elderly Japanese men sought to release their stress and emotional burden by talking to owners/managers of such establishments about their private problems.

Methods

Study participants and area

Nagasaki prefecture is one of the provincial prefectures in south Japan, and has a moderate prevalence rate of suicide-related deaths. Omura-city is within the catchment area of Kenou Public Health Office, which is the principal public health office in Nagasaki prefecture. A total of 260 bar and *izakaya*-pub establishments (183 bars and 77 *izakaya*-pubs) were registered in the catchment area of Kenou Public Health Office as of December 2009.

Study methodology

A self-administered questionnaire was posted to all bars and *izakaya*-pubs registered within the catchment area of Kenou Public Health Office in December 2009. Respondents were either bar owners, who also served customers themselves, or managers, who were employed by owners to oversee actual hospitality services. The completed questionnaires were returned to Kenou Public Health Office by the end of January 2010. The study team performed telephone follow-up with bars and *izakaya*-pubs that had not returned the questionnaires in February 2010, and performed telephone interviews using the same questionnaire if the subjects agreed to participate in the study.

The questionnaire elicited basic demographic information of the participants, and years of experience of working in bars and *izakaya*-pubs. The participants were also asked about their experiences of engaging in conversations with their customers aged ≥ 40 years old, contents of such conversations (i.e. personal/private issues), and any difficulties they experienced in engaging in such e conversations (Table 1). The contents of conversations regarding personal/private issues were classified into several categories including work related problems, partner/family, children, disease, debt/loans, love, nursing care of family, and others, and the participants were asked as a multiple-choice question. In addition, free space was provided to allow the respondents to write any other thoughts and opinions regarding their experience of serving customers. In establishments with both owners and managers, those who were responsible for directly serving the customers were requested to complete the questionnaire.

Table 1 Questions to bar and *izakaya*-pub regarding experiences of serious conversation with customers

- Have you ever experienced having conversations regarding personal/private issues with customers? (Yes, No)
- What was the content of such conversations regarding personal/private issues with customers? (multiple choice) What was the content of such conversations regarding personal/private issues with customers? (multiple choice)
 - 1) Work related problems
 - 2) Disease
 - 3) Debt/loan
 - 4) Partner/Family
 - 5) Children
 - 6) Love
 - 7) Nursing care of family
- Have you ever experienced having serious conversations with customers? (Yes, No)
- Have you ever experienced being unable to handle a serious conversation, including suicide ideation, from a customer? (Yes, No)
- What responses have you given regarding serious conversation with customers? (multiple choice)
 - 1) Listen
 - 2) Give advice
 - 3) Provide encouragement
 - 4) Inform professional/special consultation/institution
 - 5) Other (specify:)
- To what points do you pay attention when listening to customers? (multiple choice)
 - 1) Take care of confidentiality regarding conversations with customers.
 - 2) Listen to the end of the customer's talk.
 - 3) Encourage and cheer the customer up.
 - 4) Tell the customer they can talk to you any time.
 - 5) Inform professional/special consultation/institution.
 - 6) Others (specify:)
- Please give details regarding anything else regarding customer services including conversation with customers that you would like to mention. (A free writing space is provided.)

In the analysis, variables including experiences of conversation with customers and the contents of conversations were compared between respondents from bars and from *Izakaya*-pubs. The rationale behind this comparison was based on the hypothesis that owners and managers of bars were more likely to experience holding intimate conversation with their customers because of the smaller size of the establishment, which makes interpersonal distance between the customer and the bar owner/manager closer, and also because the main objective of the customers of bars is to drink alcohol.

Statistical analysis

The distributions of demographic characteristics, type of business, and number of years of business experience were calculated. The chi-square test was used to evaluate the

significance of associations among experiences of being confided in by customers, type of conversation, and demographic characteristics. Logistic regression analysis was performed to assess the associations between demographic characteristics and type of conversation. In all analyses, $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. SPSS Statistics 19 was used for the analysis.

Ethical considerations

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences. A written explanation regarding study participation, including ethical considerations, was provided to each of the study participants along with the questionnaire. Informed consent from the study participants was provided by returned completed questionnaire to the study team.

Results

Completed questionnaires were returned from a total of 84 study participants, including 56 bars and 28 *izakaya*-pubs. In addition, 19 participants, including 7 bars and 12 *izakaya*-pubs, participated in the study by telephone interview with the study team. A total of 103 respondents (63 bars and 40 *izakaya*-pubs) were thus included in the present study, and the response rate was 39.6% (34.6% from bars and 51.9% from *izakaya*-pubs).

Table 2 shows the demographic characteristics and number of years of experience in business related to bar and/or *izakaya*-pub establishments of the respondents. Most of the respondents from bars were female (76.2%), while most of the respondents from *izakaya*-pubs were male (82.5%) ($p < 0.001$). About half (52.4%) of the respondents from bars were 60 years old or older, while the majority of the respondents from *izakaya*-pubs were aged below 60 years old (75.0%) ($p = 0.006$). The majority of the respondents from both types of establishments reported having more than 11 years of experience related to working in bars and/or *izakaya*-pubs (84.1% and 75.0%, respectively). However, only 42.5% and 68.3% of the respondents from bars and *izakaya*-pubs had worked at the same establishment for more than 11 years, respectively ($p < 0.05$).

Table 2 Demographic characteristics of respondents ($n = 103$)

	Bar		<i>Izakaya</i> -pub		<i>p</i> -value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sex					
Male	15	23.8	33	82.5	$p < 0.001$
Female	48	76.2	7	17.5	
Age group					
< 60 years old	30	47.6	30	75.0	$p = 0.006$
≥ 60 years old	33	52.4	10	25.0	
Years of experience					
≤ 10 years	10	15.9	10	25.0	$p = 0.254$
≥ 11 years	53	84.1	30	75.0	
Years of business with bar or <i>izakaya</i> -pub					
≤ 10 years	20	31.7	23	57.5	$p = 0.010$

≥ 11 years	43	68.3	17	42.5
------------	----	------	----	------

(chi-square test)

A total of 70 respondents (68.0%), corresponding to more than half of those from both bars (69.8%) and *izakaya*-pubs (65.0%), reported having conversations regarding personal/private issues with their customers, but there were no significant relations among demographic characteristics and number of years of working experience by chi-square test (Table 3). Seventeen respondents (16.5%) evaluated their conversation with the customers as being serious, and only 7 respondents (6.5%) reported difficulty in engaging in such serious conversations.

Table 3 Experience of serious conversation with customers ($n = 103$)

	<i>n</i>	Experience of conversation regarding personal/private issues (%)	Experience of serious conversation (%)	Experience of consultation that was subjectively difficult to deal with (%)
Type of business				
Bar	63	69.8	15.9	6.3
<i>Izakaya</i> -pub	40	65.0	17.5	7.5
Sex				
Male	48	64.6	20.8	8.3
Female	55	70.9	12.7	5.5
Age group				
< 60 years old	60	61.7	16.7	8.3
≥ 60 years old	43	76.7	16.3	4.7
Years of experience				
≤ 10 years	20	70.0	20.0	10.0
≥ 11 years	83	67.5	15.7	6.0
Years of business with <i>izakaya</i> pub or bar				
≤ 10 years	43	62.8	18.6	11.6
≥ 11 years	60	71.7	15.0	3.3

As shown in Table 4, the types of conversation with customers were associated with demographic characteristics of the respondents. The most frequent type of conversation was that regarding work ($n = 58$, 56.3%), followed by partner/family ($n = 38$, 36.9%), children ($n = 37$, 35.9%), disease, debts/loans, love (all $n = 34$, 33.0%), and nursing care of family ($n = 28$, 27.2%). Respondents from *izakaya*-pubs were more likely to have experienced conversation with customers about “children” ($p = 0.007$) and “nursing care of family” ($p = 0.027$). Older respondents were more likely to have experienced conversations regarding “disease” ($p = 0.041$) and “nursing care of family” ($p = 0.017$). Respondents who had more than 11 years of working experience were more likely to have experienced conversations about “debts/loans” ($p = 0.015$). Although there were no statistical significant differences, male owner/manager experienced to have conversation regarding “debt/loan” and “love”, and female owner/manager experienced to have conversation regarding “family/partner” and “nursing care of family”. A total of 78 respondents (75.7%) reported that they were conscious

Table 4 Contents of personal/private conversation by customers depends on demographic characteristics of respondents ($n = 103$)

Type of business	<i>n</i>	Work related problems		Disease		Debt/loan		Partner/family		Children		Love		Nursing care of family	
		%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
Bar	63	50.0	0.304	13.0	0.605	37.5	0.440	30.0	0.248	20.0	0.007	35.0	0.732	15.0	0.027
<i>Izakaya</i> -pub	40	60.3		34.9		30.2		41.3		46.0		31.7		34.9	
Sex															
Male	48	54.2	0.682	31.3	0.723	39.6	0.185	31.3	0.267	29.2	0.182	37.5	0.365	18.8	0.072
Female	55	58.2		34.5		27.3		41.8		41.8		29.1		34.5	
Age group															
< 60 years old	60	50.0	0.127	25.0	0.041	28.3	0.233	35.0	0.638	28.3	0.058	33.3	0.934	18.3	0.017
≥ 60 years old	43	65.1		44.2		39.5		39.5		46.5		32.6		39.5	
Years of experience															
≤ 10 years	20	55.0	0.895	25.0	0.396	10.0	0.015	50.0	0.176	20.0	0.098	30.0	0.750	20.0	0.421
≥ 11 years	83	56.5		34.9		38.6		33.7		39.8		33.7		28.9	
Years of business with <i>izakaya</i> -pub or bar															
≤ 10 years	43	48.8	0.195	25.6	0.175	24.4	0.075	39.5	0.638	27.9	0.151	30.2	0.612	23.3	0.448
≥ 11 years	60	61.7		38.3		39.7		35.0		41.7		35.0		30.0	

(Chi-square test)

As shown in Table 5, regardless of sex, age, and type of establishment, the respondents who had more than 11 years of working experience were more likely to have experienced conversations about “debts/loans” (adjusted odds ratio (AOR): 5.48, 95% confidence interval (CI): 1.15, 26.08, $p=0.033$). After controlling for sex, age, and number of years of working experience, the respondents from bars were less likely to have experienced conversations regarding “children” (AOR: 0.30, 95%CI: 0.09, 0.93, $p=0.038$).

Table 5 Associations between demographic characteristics and type of serious conversation from customers ($n=103$)

Type of business	Experience of consultation			Experience of serious consultation			Experience of consultation that was difficult to deal with			Work related problems			Disease		
	AOR	95% CI	p	AOR	95% CI	p	AOR	95% CI	p	AOR	95% CI	p	AOR	95% CI	p
Bar	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Izakaya-pub	1.02	0.35, 2.92	0.975	0.73	0.20, 2.60	0.626	0.82	0.13, 5.07	0.831	0.67	0.25, 1.82	0.429	0.97	0.33, 2.88	0.955
Sex															
Male	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	1.12	0.40, 3.15	0.837	0.45	0.13, 1.61	0.219	0.65	0.10, 4.01	0.643	0.80	0.30, 2.14	0.655	0.89	0.31, 2.57	0.829
Age group															
< 60 years old	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 60 years old	2.11	0.82, 5.41	0.120	1.20	0.38, 3.76	0.759	0.63	0.10, 3.76	0.608	1.83	0.77, 4.35	0.170	2.34	0.95, 5.77	0.065
Years of experience															
≤ 10 years	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 11 years	0.73	2.44, 2.19	0.574	0.71	0.20, 2.59	0.605	0.64	0.11, 3.76	0.625	0.87	0.31, 2.41	0.789	1.28	0.41, 4.07	0.671
Type of business															
Bar	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Izakaya-pub	1.29	0.41, 4.07	0.669	0.66	0.23, 1.87	0.437	0.30	0.09, 0.93	0.038	0.91	0.32, 2.59	0.865	0.46	0.16, 1.58	0.219
Sex															
Male	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0.51	0.16, 1.58	0.241	1.25	0.46, 3.39	0.665	0.78	0.27, 2.28	0.646	0.64	0.23, 1.87	0.393	1.23	0.40, 3.80	0.725
Age group															
< 60 years old	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 60 years old	1.83	0.71, 4.70	0.209	1.20	0.50, 2.91	0.683	1.58	0.64, 3.92	0.323	1.04	0.42, 2.56	0.932	2.29	0.87, 6.01	0.093
Years of experience															
≤ 10 years	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
≥ 11 years	5.48	1.15, 26.08	0.033	0.45	0.16, 1.25	0.126	2.10	0.61, 7.26	0.242	1.19	0.40, 3.53	0.758	1.11	0.31, 3.95	0.871

(Logistic regression analysis)

In the free space, some respondents described the contents of the conversations in detail. For example, one respondent described one of his customers “wanting to commit suicide, because of family discord and debt”, while another respondent wrote about his customer “regretting to accept becoming a guarantor.” There were also those who wrote that they wished to have information and knowledge regarding professional counseling services, so that they could refer their customers whom they suspected as being depressed and in need of medical help.

Discussion

The results showed that consistent with our hypothesis, the manager and owners of bars and *izakaya*-pubs who participated in the present study reported having had conversations regarding personal/private issues, including serious problems and concerns, with their customers. They also felt that by holding such conversations, they provided emotional care and helped the customers to relieve stress.

Past studies have indicated that while poor mental health and family problems are possible factors which hinder access to consultation at primary care level, [26] being married showed protective effect against suicide regardless of socioeconomic inequality. [27] Relatives and friends also played key roles in encouraging suicidal individuals to seek help and a range of lay interventions, including non-medical help-seeking, have been identified among suicide victims. [28] Help-seeking behaviors in times of crisis and access to effective treatment could also reduce risks of committing suicide. [29] However, in cultures where such family and partner function cannot be expected to function, it becomes necessary to explore other alternatives. In Japan, even when they believe they have good relationship with their wives or other family members, men tend not to talk about serious problems, such as business failure and debts due to gambling and/or other reasons to which negative social stigma is attached, at home, because of their wish to maintain dignity and avoid losing face. They often also prefer not to talk about work-related problems with colleagues or their supervisors/as they tend to fear that such issues will be reflected in their performance evaluation.

Our results showed that owners and managers of bars and *izakaya*-pubs who participated in the present study had experiences of having conversations regarding personal/private issues, including serious problems, with their customers. There are several possible reasons why bars and *izakaya*-pubs may become the ideal place for Japanese men to unburden their troubles. For one, as noted earlier, because of their relatively small spatial size and close distance between the customer and the owners/managers, bars and *izakaya*-pubs easily facilitate intimate conversations. Since the main objective of the customers is to drink, they are usually at ease and “talking” becomes the natural act, and not something they are formally asked to do. As there is no perceived conflict of interest, the customers may talk about anything, from family problems to work and financial troubles. Our results have also indicate, respondents with longer years of working in the business tended to experience customers confiding in them about debt and loans, while female respondents tended to experience listening to customers talk about family and relationship problems. Furthermore, since such drinking activity is already settled as a cultural part of everyday lives of Japanese men, access is much easier than compared to, for example, professional counseling services or other medical institutions.

Bar and *izakaya*-pub owners and managers are not specialists in solving such problems and it is unrealistic to expect them to take on the role of professional counselors. However, our

results pointed to the possibility of them playing a key role in referring their customers, whom they judge as requiring professional help, to appropriate counseling and other relevant services. For example, they may be offered seminars on mental health, alcoholism and basic conversation skills with people suspected of having depressive symptoms. Some of the respondents in the present study reported that they encouraged their customers who were depressed, however, as is well-known, encouragement is often not a suitable reaction to depressed individuals. Had they known this and received appropriate training, they may have been able to respond differently.

Bar and *izakaya*-pub owners and managers may also be informed about the role of public health centers. Although it is often the case that Japanese men, if they were to seek care because of their depressive symptoms, firstly consult primary health care physicians, assessment can sometimes be crucially inadequate because of lack of knowledge about mental health among the physicians. [30,31] Certainly, it is important to promote knowledge and understanding of mental health among the physicians. However, sometimes people suffering from depression may receive the care they need faster by being referred to their local public health center.

Furthermore, local governments may involve such establishments in suicide prevention activities by, for example, distributing educational pamphlets and information regarding how and where to seek help through bars and *izakaya*-pubs, thereby further enhance help-seeking behaviors.

Finally, it has been said that knowledge of and attitudes toward suicide and depression are correlated with suicide rate. [6] It may thus be necessary to improve the mental health literacy of the target population and enable them to seek help when they most need it. Kaneko and Motohashi have reported that poor mental health literacy was a possible factor contributing to male vulnerability to suicide, [32] and other studies indicated a significant reduction in suicide rate after implementation of community-based interventions by health promotion approach. [33,34] For example, participation in mental health workshops facilitated conversation with specialists regarding depression or suicidal ideation and improved access to counseling. [35] At primary care level, an approach using educational pamphlet about depression and suicide contributed to an increase in willingness to confide in clinicians, friends, and spouses among people feeling depressed or with suicidal ideation. [33] Interventions directed toward company employees, especially small company/factory employees, have also been suggested to increase their mental health literacy. [30] Skills training for school staff serving as natural gatekeepers who facilitated appropriate help-seeking demonstrated positive impact on increasing students' help-seeking behaviors. [36]

The response rate was too low to conduct detailed statistical analysis in this study, and it may reflect on the results as selection bias and reporting bias, which are under or over estimations of experiences regarding conversation of private issues between owners or managers and their customers. One possible reason for the low response is that both bars and *izakaya*-pubs are subject to hygiene inspections by public health officials. Thus, even though the section responsible for such inspections and the section involved in the present study are different, managers and/or owners of such establishments may have felt awkward or annoyed in responding. Or, they may simply have had no time, or not have been interested or motivated in the topic of the questionnaire if they had no experience of participating in serious conversations with their customers. No comparisons were performed with other cities or regions with different socioeconomic characteristics, and therefore the results cannot be