

&lt;原 著&gt;

## 甲状腺機能異常を伴う C 型慢性肝炎に対する ペグインターフェロン・リバビリン併用療法

岡野 美紀<sup>1)</sup> 奥瀬 千晃<sup>1)\*</sup> 四柳 宏<sup>2)</sup> 島 順子<sup>1)</sup> 服部 伸洋<sup>1)</sup>  
重福 隆太<sup>1)</sup> 野口 陽平<sup>1)</sup> 初谷 守朗<sup>1)</sup> 中原 一有<sup>1)</sup> 池田 裕喜<sup>1)</sup>  
高橋 秀明<sup>1)</sup> 松永光太郎<sup>1)</sup> 松本 伸行<sup>1)</sup> 石井 俊哉<sup>3)</sup> 佐藤 明<sup>3)</sup>  
福田 安伸<sup>4)</sup> 小池 和彦<sup>5)</sup> 鈴木 通博<sup>4)</sup> 伊東 文生<sup>1)</sup>

要旨：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法（併用療法）開始時に遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシンおよび甲状腺刺激ホルモンが測定され、甲状腺機能異常（TD）を認めた C 型慢性肝炎（CHC）12 例を対象に TD を伴う CHC に対する併用療法の詳細を検討した。潜在性甲状腺機能低下症が 4 例、顕性甲状腺機能低下症が 4 例、潜在性甲状腺機能亢進症が 4 例であった。抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO Ab）が陽性の顕性甲状腺機能低下症の 2 例で併用療法開始後に TD に対しホルモン補充療法が導入されたが、甲状腺機能の悪化はなく併用療法継続が可能であった。一方、TPO Ab が陰性であった 5 例は併用療法開始後の甲状腺機能が正常値で推移した。今回の検討では TD を理由とした併用療法中止例は認めず、TD を伴う CHC においても慎重かつ適切な対応のもと、併用療法が可能であった。

索引用語：C 型慢性肝炎 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法  
甲状腺機能異常 抗甲状腺抗体 肝外病変

### 緒 言

C 型慢性肝炎（Chronic hepatitis C：CHC）は全世界で約 1 億 5 千万人が罹患している世界的な疾患であり、約 50% が慢性肝疾患から肝硬変に進展し<sup>1)</sup>、肝硬変に至った場合は年率約 7% の症例が肝細胞癌を発症する<sup>2)</sup>。インターフェロン（Interferon：IFN）を基盤とした抗ウイルス療法が病態進展を抑制するうえで極めて重要であり、現在、ペグインターフェロン（Pegylated Interferon：PegIFN）、リバビリン（Ribavirin：RBV）併用療法（以下併用療法）さらには、PegIFN、RBV および direct acting antivirals（DAA）併用療法により高い治

癒率が得られるようになった<sup>3)-10)</sup>。一方、これら IFN、RBV および DAA による治療では、多彩な副作用が報告されており、治療介入時には細心の注意を払う必要がある<sup>11)-13)</sup>。甲状腺機能異常（Thyroid dysfunction：TD）は HCV 感染の肝外病変の一つとして知られ<sup>14)-15)</sup>。また、IFN 療法の主要な副作用としても知られている<sup>16)</sup>。現在までの、CHC と TD との検討は、主として IFN 療法導入例に発症する TD を対象に行われてきたが<sup>17)-20)</sup>、一方で TD を伴う CHC に対する IFN 療法では副作用としての TD の重複による病態悪化が懸念されるが、安全性および治療成績などの実態に関する検討はなされていない。

今回我々は、TD を伴う CHC に対する併用療法の詳細につき検討した。

### 対象と方法

#### 症例

2004 年 12 月から 2009 年 3 月までに聖マリアンナ医科大学において、239 症例の CHC 患者に対して併用療

法が導入された。このうち併用療法開始時に合併症のスクリーニング検査として遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：FT3）、遊離サイロキシン（free thyroxine：FT4）、および甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulation hormone：TSH）による甲状腺機能が測定されていた 164 例のうち、併用療法開始時に TD を認めた 12 例（うち 1 例は慢性甲状腺炎の診断にて TD に対する治療介入後）を対象に、この後ろ向き研究が行われた。CHC の診断は、血清中の HCV RNA 持続陽性に伴う血清 alanine aminotransferase（ALT）の持続的または間欠的な異常値を 6 カ月以上示した場合をもって行った。ALT の正常上限値は 30 IU/L と定義した。また①血清 hepatitis B surface antigen または human immunodeficiency virus に対する抗体陽性の場合、②肝細胞癌合併の場合は本研究から除外した。肝生検に対するインフォームドコンセントが得られた 9 症例では経皮的肝針生検による組織学的検討がなされた。すべての症例において本研究に対するインフォームドコンセントが得られており、本研究は聖マリアンナ医科大学病院の生命倫理委員会の承認を得ている（聖マリアンナ医科大学病院 生命倫理委員会承認番号 No. 1932）。治療方法

本研究では PegIFN・α2b（ペグイントロン<sup>®</sup>、MSD 株式会社、東京）と RBV（レベトール<sup>®</sup>、MSD 株式会社、東京）が全症例に投与された。薬剤投与量、減量および中止基準は添付文書に従い行った。治療期間は、HCV serotype 1 の 8 例では、Ikeda H らにより報告された response-guided therapy（RGT）が行われた<sup>31)</sup>。このプロトコールでは、併用療法開始後 8 週以内に血清 HCV RNA が陰性化した症例では 48 週、8 週で陰性化した症例では 60 週、12 週以降 24 週以前で陰性化した症例では 72 週の治療が行われた。24 週時点で HCV RNA が陰性化しなかった症例は 24 週から 48 週で治療終了とした。HCV serotype 2 の 4 症例では 24 週の治療が行われた<sup>32)</sup>。

#### 治療効果判定

治療効果は、併用療法終了 24 週後の HCV RNA が陰性であった症例を Sustained virological response：SVR、併用療法終了時に HCV RNA が陰性で併用療法終了後に再燃した症例を Relapse、併用療法終了時に HCV RNA が陽性であった症例を No response：NR とそれぞれ定義した。

#### HCV markers

HCV RNA 量は COBAS TaqMan HCV test<sup>®</sup>（ロ

シュ・ダイアグノスティックス株式会社、東京）を用いて測定した。同方法のダイナミックレンジは 1.2-7.8 logIU/mL である。HCV serotype はイムチェック・F-HCV Gr「コクサイ」<sup>®</sup>（シスメックス株式会社、兵庫）を用いて決定した。

#### Interleukin 28 B

HCV serotype 1 の全 8 症例で、Interleukin 28 B（IL28B）の rs8099917 に関する一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism：SNPs）<sup>33)</sup>の測定に関するインフォームドコンセントが得られ、インベータープラス法（株式会社エスアールエル、東京）にて測定した（聖マリアンナ医科大学病院 生命倫理委員会承認番号 No. 1700）。

#### 病理組織学的検討

併用療法に先立ち、承諾の得られた 9 症例に対して経皮的肝針生検が施行された。肝標本の組織学的病期診断は、新大山分類を用いて評価した<sup>34)</sup>。

#### 甲状腺機能関連検査

TSH、FT3、FT4、抗サイログロブリン抗体（anti-thyroglobulin antibodies：Tg Ab）および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（anti-thyroid peroxidase antibodies：TPO Ab）が併用療法開始時に、TSH、FT3、FT4、および TPO Ab が併用療法開始後 4、12、24、36、48 週に加え、48 週を越える治療期間延長症例では 48 週以降の併用療法終了時において測定された。なお、一部症例では一点のみではあるが、併用療法開始前 12 週から 24 週時点においても TSH、FT3 および FT4 の測定が行われていた。TSH は chemiluminescence immunoassay（CLIA）（アーキテクト・TSH<sup>®</sup>、アボットジャパン株式会社、東京）を用いて測定した（基準値 0.436～3.78 μIU/mL）。FT3 と FT4 は CLIA（ケミルミ ACS-FT 3 II kit<sup>®</sup>、ケミルミ ACS-FT 4 kit<sup>®</sup>、シーメンスジャパン株式会社、東京）を用いて測定した。FT3 と FT4 の基準値は、それぞれ 2.1～4.1 pg/mL と 1.0～1.7 ng/dL である。Tg Ab と TPO Ab は radio immunoassay（Tg Ab コズミック II<sup>®</sup>、TPO Ab コズミック II<sup>®</sup>、株式会社コズミックコーポレーション、東京）を用いて測定した。Tg Ab と TPO Ab の基準値はともに 0.3 U/mL 未満である。

#### 甲状腺機能異常の定義

本検討では併用療法開始時のスクリーニング検査において、血清 TSH が異常値であった場合を TD と定義した。すなわち、併用療法開始時の TSH 値が基準値を上回る症例を甲状腺機能低下症、基準値を下回る症例

1) 聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科  
2) 東京大学医学部感染症内科  
3) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科  
4) 川崎市立多摩病院消化器肝臓内科（指定管理者 聖マリアンナ医科大学）  
5) 東京大学医学部消化器内科  
\*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp  
<受付日 2013 年 7 月 5 日><採択日 2013 年 8 月 29 日>

Table 1 Characteristics of studied patients at the start of PegIFN and RBV combination therapy

Pt.	Age (Year)	Sex	HCV sero-type	Viral load (log IU/mL)		Histopathology		History of IFN treatment	ALT (IU/L)	γGTP (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	TPO Ab (U/mL)	Tg Ab (U/mL)	TSH (μIU/mL)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)	Type of TD	Treatment of TD before the start of IFN treatment
				Ac-tivity	Fibro-sis														
1	64	F	1	5.9	2	4	-	65	35	296	217	11.4	<0.3	9.53	2.6	0.8	O-Hypo	No	
2	58	F	1	6.6	2	3	-	41	37	328	177	60.1	496	6.191	3.0	0.9	O-Hypo	No	
3	44	F	2	5.0	2	2	-	44	193	367	186	<0.3	<0.3	4.08	2.2	0.7	O-Hypo	No	
4	63	F	2	5.1	1	1	-	52	26	234	266	>30.0	>30.0	2.35	1.8	1.2	O-Hypo	Yes	
5	49	F	1	6.0	1	2	-	63	73	713	165	6.4	141	6.37	3.3	1.2	S-Hypo	No	
6	55	F	1	6.7	2	1	-	42	26	155	280	0.3	<0.3	4.51	2.8	1.1	S-Hypo	No	
7	55	M	1	6.4	ND	ND	+	31	50	257	173	0.5	0.5	4.27	3.0	1.0	S-Hypo	No	
8	56	F	1	6.2	1	1	+	54	55	234	197	<0.3	<0.3	5.26	3.1	1.0	S-Hypo	No	
9	47	F	1	6.2	1	1	-	52	9	136	152	<0.3	<0.3	0.358	3.1	1.2	S-Hyper	No	
10	31	M	2	6.4	ND	ND	-	38	15	189	165	<0.3	<0.3	0.423	3.5	1.4	S-Hyper	No	
11	57	M	2	6.3	1	1	-	120	182	252	164	<0.3	<0.3	0.408	3.7	1.4	S-Hyper	No	
12	38	M	1	5.9	ND	ND	+	118	66	226	339	0.3	<0.3	0.404	3.0	1.3	S-Hyper	No	

Abbreviations  
 ALP, Alkaline phosphatase; ALT, Alanine aminotransferase; F, Female; FT3, Free tri iodothyronine; FT4, Free thyroxine; γGTP, γ-Glutamyl transpeptidase; IFN, Interferon; LDH, Lactate dehydrogenase; M, Male; ND, Not determined; O-Hyper, Overt hyperthyroidism; O-Hypo, Overt hypothyroidism; PegIFN, Pegylated Interferon; Pt, Patient; RBV, Ribavirin; S-Hyper, Subclinical hyperthyroidism; S-Hypo, Subclinical hypothyroidism; TD, Thyroid dysfunction; Tg Ab, Anti-thyroglobulin antibodies; TPO Ab, Anti-thyroid peroxidase antibodies; TSH, Thyroid stimulation hormone.

を甲状腺機能亢進症とした。また甲状腺機能低下症のなかで併用療法開始時の FT4 が基準値以内の症例を潜在性甲状腺機能低下症 (Subclinical Hypothyroidism : S-Hypo), FT4 が基準値を下回る症例を顕性甲状腺機能低下症 (Overt Hypothyroidism : O-Hypo) と定義した。同様に、甲状腺機能亢進症のなかで併用療法開始時の FT4 が基準値以内の症例を潜在性甲状腺機能亢進症 (Subclinical Hyperthyroidism : S-Hyper), FT4 が基準値を上回る症例を顕性甲状腺機能亢進症 (Overt Hyperthyroidism : O-Hyper) と定義した。12 例中 1 例 (Case 7) では、併用療法開始前 12 から 24 週時点では O-Hypo, 開始時には S-Hypo の所見を呈していたが、上記定義に従い S-Hypo と診断している。なお、TSH 値の異常を伴わない FT3 値または FT4 値の異常は、TD とみなさなかった。

統計学的解析

IFN 治療歴の有無と TD の発生頻度に関する有意差検定は Fisher's exact test を用い、両側検定にて P<0.05 をもって有意差とした。

結 果

1. 患者背景

対象 12 例の併用療法開始時患者背景を Table 1 に示す。男性 4 例、女性 8 例で年齢の中央値は 55 歳 (31~64 歳) であった。HCV serotype は全例が決定可能であり、Serotype 1 が 8 例、Serotype 2 が 4 例であった。IFN 初回治療例は 9 例 (case 1~6, 9~11) で IFN 再治療例は 3 例 (case 7, 8, 12) であった。今回、併用療法導入前に甲状腺機能が測定された 164 例における IFN 初回治療例および再治療例での TD の発症頻度は、それぞれ 7.6% (9/118) および 6.5% (3/46) で、明らかな差異は認めなかった (Fisher's exact test)。併存した TD の病態は、S-Hypo が 4 例、O-Hypo が 4 例、S-Hyper が 4 例であった。O-Hypo のうち 1 例 (Case 4) は併用療法開始前より慢性甲状腺炎の確定診断によりレボチロキシン ナトリウム (チラージン S<sup>®</sup>, あすか製薬株式会社, 東京) が導入されており、この 1 例を除く 11 例で TSH が異常値を示していた。12 例の TPO Ab および Tg Ab の陽性率は、それぞれ 58.3% (7/12) および 33.3% (4/12) であった。さらに TD の病態別

TPO Ab および Tg Ab の陽性率は、O-Hypo ではそれぞれ 75.0% (3/4) および 50.0% (2/4)、S-Hypo ではそれぞれ 75.0% (3/4) および 50.0% (2/4) であった。一方、S-Hyper ではそれぞれ 25.0% (1/4) および 0.0% (0/4) あり、抗甲状腺抗体陽性率は甲状腺機能亢進症に比して低下症にて高率であった。なお、TPO Ab が陽性で Tg Ab が陰性の症例を 3 例認めたが、一方 TPO Ab が陰性で Tg Ab が陽性の症例は認めなかった。

2. 治療成績

12 例中 HCV serotype 1 の 2 例で HCV RNA の非陰性化 (Case 2) および副作用による鬱症状 (Case 8) により、それぞれ開始後 24 週および 36 週で併用療法が中止された。なお、TD を理由とした併用療法中止例は認めなかった。治療期間は 24 週が 5 例、36 週が 1 例、48 週が 4 例、72 週が 2 例であった。これら 12 例の治療成績は SVR 7 例 (58.3%)、Relapse 2 例 (16.7%) および NR 3 例 (25.0%) であった。また、HCV serotype 1 と HCV serotype 2 の SVR 率はそれぞれ、37.5% (3/8) と 100% (4/4) であった。HCV serotype 1 の 8 症例における IL28B プロモーター領域の遺伝子多型 (rs8099917) は TT が 5 例、TG が 3 例であった (Table 2)。

3. 併用療法開始前から併用療法終了までの甲状腺機能の推移

今回対象とした 12 例中 8 例で併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能の確認が一点の測定のみではあるが可能であった (Case 1, 2, 6~10, 12)。8 例中 5 例 (Case 1, 2, 6, 7, 12) で併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった。これら 5 例中 3 例 (Case 1, 2, 7) では併用療法開始前 12 週から 24 週時点においても TD を認めており、持続的な TD が確認されたが、残る 2 例 (Case 6, 12) では併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能は正常値であった。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 3 例 (Case 8~10) は、併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能は正常値を示していた (Table 2)。

対象 12 例における併用療法開始時の TPO Ab の有無と TD の関係は、TPO Ab 陽性 TD が 7 例 (Case 1, 2, 4~7, 12)、TPO Ab 陰性 TD が 5 例 (Case 3, 8~11) であった。これら 12 例の併用療法開始後の TPO Ab および甲状腺機能の推移を観察した。併用療法開始前から TD に対する治療介入がなされていた 1 例 (Case 4) は、併用療法開始後も明らかな TD の増悪なく同量のレボチロキシン ナトリウム投与を継続して治療完遂は可能であり、最終的に SVR に至った。併用療法開始後

に TD に対する治療介入がなされたのは、O-Hypo を有していた 2 例 (16.7% ; 2/12 ; Case 1, 2) であり、TD に伴う明らかな自覚症状は有さなかったものの、併用療法による TD の増悪を懸念した内分泌疾患専門医の判断にて併用療法開始後 2 週時点ではプロチロキシン ナトリウムの投与が開始された。これら 2 例は、いずれも以後の甲状腺機能は安定化傾向を示し、併用療法継続が可能であったが NR に終わった。これら 3 例はいずれも併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった。併用療法開始時に TPO Ab が陽性であった他の 4 例中 2 例 (Case 5, 7) は併用療法施行中も TD が持続し、1 例 (Case 6) は併用療法施行中に一時的な甲状腺機能の正常化を認めたが、後に TD が再燃した。これら 3 例は TD に対する治療介入なく併用療法の完遂が可能であったが、治療成績は 1 例 (Case 6) が SVR を得たものの、2 例は Relapse および NR に終わった。残る 1 例 (Case 12) は、併用療法開始後も TPO Ab は陽性で推移したが、甲状腺機能は正常化し TD の再燃はなく SVR に至った。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 5 例 (Case 3, 8~11) では、併用療法施行中に TPO Ab が陽転化する症例を 2 例 (Case 8, 9) 認めたが、甲状腺機能は 5 例全例が正常値で推移した。これら 5 例のうち、併用療法開始後に甲状腺機能は正常化したものの、鬱症状の出現にて併用療法が中断となった 1 例 (Case 8) を除く 4 例が併用療法を完遂し SVR に至った (Table 2, Fig. 1)。

考 察

HCV 感染が甲状腺機能に影響を及ぼすことは多数の検討から明らかになっている<sup>14)15)</sup>。Antonelli A らはヨード欠乏地域からの 389 例、ヨード充足地域からの 268 例および 40 歳以上の B 型慢性肝炎患者 86 例を対照とし、肝硬変および肝細胞癌は除く IFN 治療歴のない CHC 630 例における TD の頻度を検討した<sup>16)</sup>。その結果、CHC では対照群に比して有意に TSH 高値、FT4 および FT3 低値を示し、甲状腺機能低下症の発症頻度は対照群では 3~5% であったのに対し、CHC では 13% と明らかな差異を認めた。加えて、Tg Ab と TPO Ab の陽性率は対照群では、いずれも概ね 10% 程度であるのに対し、CHC ではそれぞれ 17% と 21% と対照群と比較して高率であったことから、HCV 感染と TD との関連を示唆している。一方、本邦での CHC における TD の発症頻度や病態に関する検討は十分になされておらず、その詳細はいまだ明らかになってはいない。今回の検討で

Table 2 Changes of thyroid function during treatment and summary of course of treatment

Pt.	12-24W before PR Tx.	Start of PR Tx.	4W	12W	24W	36W	48W	72W	PR Tx. duration (W)	Tx. for TD	Clearance of HCV from serum (W)	Outcome of PR Tx.	IL28B genotype	Adherence of PegIFN (%)	Adherence of RBV (%)
1	TPO ND	11.4	ND	16.9	0.5	0.6	0.6	NA	48	2W after the start of PR Tx.	-	NR	TT	75	100
	TSH 8.19	9.53	9.63	2.37	4.18	4.32	6.11	NA							
	FT3 3.0	2.6	2.9	3.0	2.9	2.5	3.0	NA							
	FT4 0.7	0.8	0.9	1.1	1.2	1.1	1.2	NA							
2	TPO ND	60.1	30.8	41.1	66.6	NA	NA	NA	24	2W after the start of PR Tx.	-	NR	TG	100	100
	TSH 13.5	6.191	18.876	3.84	4.00	NA	NA	NA							
	FT3 3.1	3.0	2.7	2.6	2.7	NA	NA	NA							
	FT4 0.9	0.9	1.1	1.0	0.9	NA	NA	NA							
3	TPO ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	8	SVR	NA	100	100
	TSH ND	4.08	3.23	2.38	3.03	NA	NA	NA							
	FT3 ND	2.2	2.7	2.8	2.7	NA	NA	NA							
	FT4 ND	0.7	1.1	1.0	1.0	NA	NA	NA							
4	TPO ND	>300	>300	>300	>300	NA	NA	NA	24	Before the start of PR Tx.	4	SVR	NA	100	67
	TSH ND	2.35	2.94	<0.03	6.55	NA	NA	NA							
	FT3 ND	1.8	1.3	1.6	1.6	NA	NA	NA							
	FT4 ND	1.2	1.3	1.4	1.0	NA	NA	NA							
5	TPO ND	6.4	26.1	26.2	24.7	28.4	59.0	NA	48	-	-	NR	TG	67	67
	TSH ND	6.37	10.6	9.83	9.55	11.7	9.35	NA							
	FT3 ND	3.3	2.9	3.2	3.0	3.0	3.2	NA							
	FT4 ND	1.2	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	NA							
6	TPO ND	0.3	<0.3	<0.3	<0.3	1.1	3.6	4.7	72	-	16	SVR	TT	100	100
	TSH 2.96	4.51	2.21	3.72	3.55	4.35	4.52	6.63							
	FT3 3.0	2.8	2.5	2.6	2.8	2.7	2.6	3.0							
	FT4 1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	0.8	1.0							
7	TPO ND	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	NA	48	-	26	Re-lapse	TT	50	100
	TSH 4.14	4.27	4.89	7.32	4.20	3.99	4.78	NA							
	FT3 2.8	3.0	2.9	3.3	3.5	3.0	2.8	NA							
	FT4 0.8	1.0	0.8	0.9	1.0	1.0	0.7	NA							
8	TPO ND	<0.3	<0.3	<0.3	0.6	1.0	NA	NA	36	-	16	Re-lapse	TG	100	75
	TSH 3.21	5.26	3.57	0.920	2.15	2.18	NA	NA							
	FT3 3.2	3.1	3.0	3.1	2.5	2.9	NA	NA							
	FT4 1.0	1.0	1.1	1.1	0.8	1.0	NA	NA							
9	TPO ND	<0.3	<0.3	0.4	<0.3	0.4	0.7	<0.3	72	-	16	SVR	TT	100	100
	TSH 0.765	0.358	0.465	0.660	1.50	0.982	1.06	1.51							
	FT3 3.3	3.1	3.1	3.1	2.9	3.2	2.9	3.5							
	FT4 1.1	1.2	1.3	1.0	1.0	1.1	0.9	1.3							
10	TPO ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	4	SVR	NA	100	100
	TSH 0.701	0.423	0.850	0.841	0.812	NA	NA	NA							
	FT3 3.7	3.5	3.2	3.4	3.5	NA	NA	NA							
	FT4 1.2	1.4	1.3	1.2	1.3	NA	NA	NA							
11	TPO ND	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	NA	NA	NA	24	-	8	SVR	NA	100	100
	TSH ND	0.408	0.410	0.292	0.451	NA	NA	NA							
	FT3 ND	3.7	3.3	3.6	3.5	NA	NA	NA							
	FT4 ND	1.4	1.3	1.3	1.3	NA	NA	NA							
12	TPO ND	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	<0.3	NA	48	-	8	SVR	TT	100	75
	TSH 3.59	0.404	2.85	2.60	2.91	2.58	2.75	NA							
	FT3 4.3	3.0	2.8	3.5	3.1	3.6	4.1	NA							
	FT4 1.3	1.3	1.1	1.3	1.1	1.1	1.4	NA							

Running number of cases is the same as Table 1.

Abbreviations

IL28B, Interleukin 28 B; NA, Not applicable; NR, Non response; PR Tx, PegIFN and RBV combination therapy; SVR, Sustained virological response; Tx, Treatment; W, Weeks.

Other abbreviations are described in Table 1.

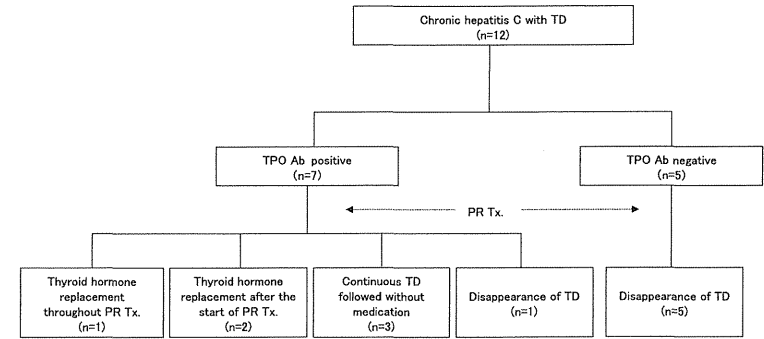


Fig. 1 The subject comprised 7 TPO Ab-positive patients and 5 TPO Ab-negative patients. Two TPO Ab-positive patients undertook thyroid hormone replacement after the start of PegIFN and RBV combination therapy. Thyroid function in other 3 TPO Ab-positive patients remained abnormal after the start of PegIFN and RBV combination therapy. On the other hand, thyroid function in 5 TPO Ab-negative patients was normalized after the start of PegIFN and RBV combination therapy. Abbreviations are described in Table 1 and 2.

は、CHC 164 例中 IFN 治療歴を有する 3 例を含む 12 例に TD を認めており、その発生頻度は 7.3% (12/164) であった。TD は IFN 療法の副作用としても知られている<sup>17)~20)</sup>。今回、甲状腺機能が測定された 164 例中 IFN 初回治療例は 118 例で、そのうち 9 例に TD を認めており、その発生頻度は 7.6% (9/118) であった。本邦における健康診断受診者 1818 名を対象とした甲状腺機能に関する検討では、TSH 値異常を 9.4% (171/1818) に認めたと報告されている<sup>20)</sup>。無論、直接比較はできないものの、本邦において報告された健康診断受診者と今回対象となった CHC 症例における TD 発生頻度に明らかな差異を認めない要因としては、健康診断チェック項目に肝機能検査は含まれるものの、HCV 抗体に対する記載がなく、健康診断受診者に HCV 感染者が含まれていた可能性や、対象母集団数の差異の関与が推測される。また、CHC における TD 発生頻度は Metavir histological score<sup>27)28)</sup>による肝病態進展度が Metavir 0~2 の mild fibrosis 症例では 10%、Metavir 3~4 の severe fibrosis では 20% と、肝病態の進展例で高率になる傾向であったと報告されている<sup>20)</sup>。今回の検討では経皮的肝針生検の施行が可能であった 9 例においては、新大山分類による評価ではあるものの F1~2 が 7 例、F3~4 が 2 例と肝病態非進展例が多く認められた。今回の検

討では、検討症例数が少なかったため、今後の症例の蓄積によるさらなる検討が必要ではあるが、本邦においては肝病態進展度と TD 発生率が必ずしも従来の報告と一致しない可能性が示唆された。

HCV 感染が抗甲状腺抗体産生や TD を惹起する機序は、いまだ明らかではないが、現在までに HCV と thyroid tissue antigen との局所的なアミノ酸相同性による分子擬態を通じた免疫応答の関与<sup>18)</sup>や HCV の甲状腺組織への感染による免疫応答の関与<sup>19)・22)</sup>が示唆されている。Hsieh MC らは、Jotun-Hein method (Laser gene : DNASTAR, Inc. Madison, WI, USA) を用いて HCV genotype 1, 2 および 3 のアミノ酸配列と thyroglobulin および microsome のアミノ酸配列を比較した。その結果、各 genotype において HCV と thyroglobulin および microsome の間に一部のアミノ酸配列で相同性を有することを発見し、このことが HCV 感染による抗甲状腺抗体産生の一因であることを推測している<sup>18)</sup>。一方、HCV の甲状腺への感染により惹起される免疫応答に関わる要因としては、①HCV 感染患者の甲状腺組織から in situ hybridization により genomic および antigenomic RNA が検出されたこと<sup>20)</sup>、②human thyroid primary cells に HCV の細胞への吸着、侵入に必要な蛋白 (Co-receptor) である CD81 が存在し、HCV の E2 protein

と結合し、IL8産生を誘導すること<sup>11)</sup>。③HCV感染により thyrocytesより T-helper 1 (Th1) を介した免疫応答に関与する chemokine (CXC motif) ligand 10 (CXCL10) が誘導されること<sup>12)</sup>が挙げられている。これらの事実は HCV感染により甲状腺炎が惹起され得ることを説明し、その結果として宿主に TD が出現する可能性を裏付けるものと考えられる。

従来の CHC と TD との関連に関する検討は、IFN療法導入例に発症する TD を対象に行われてきた<sup>17)~20)</sup>。一方で、治療前より TD を伴う CHC に対する IFN療法では副作用としての TD の重複による病態悪化が懸念され、IFN療法導入が躊躇される場合も少なからず存在することが推測される。従って、TD を伴う CHC に対する IFN療法における安全性および治療成績などの実態を明らかにすることは重要な課題であるが、現在までに検討はなされてこなかった。

今回対象とした 12 例中 8 例で併用療法開始前 12 週から 24 週時点の甲状腺機能の確認が一点の測定のみではあるが可能であった。これら 8 例中、併用療法開始時の TPO Ab が陽性であった 3 例では持続的に TD を有していることが確認されたが、他の 5 例の甲状腺機能は正常値であった。抗甲状腺抗体陽性のみ、または TSH 値異常のみの場合においても、潜在性 TD と診断し得るもの<sup>13)</sup>。これら 5 例では併用療法開始時の TSH 値がいわゆる偽陽性であった可能性も否定はできない。しかし、HCV感染の甲状腺における主たる肝外病変と考えられている慢性甲状腺炎（自己免疫性甲状腺炎）<sup>14)15)</sup>との関連が示唆される無痛性甲状腺炎においても観察される一過性 TD の可能性もまた否定はできないことから<sup>16)</sup>、今回はこれらの症例も併用療法開始時の甲状腺機能をもって対象として検討を行った。また、IFN療法による TD の関与も考慮すべきではあるが、これら 5 例のうち 2 例では経過中に TPO Ab が陽性であったことも、TSH の一過性異常に意義を有することを示唆している。残念ながら、今回の検討では併用療法治療前の甲状腺機能の推移を詳細に観察することが困難であったが、CHC においては IFN療法導入時のみならず、定期的に甲状腺機能を測定し、その病態を正確に把握することが重要であると考えられた。

対象 12 例において併用療法開始時に、TPO Ab 陽性 TD を 7 例、TPO Ab 陰性 TD を 5 例認めた。今回の検討では、併用療法開始後に治療介入した 2 例、TD が持続した 2 例および一時的な甲状腺機能の正常化後に TD が再燃した 1 例は、いずれも併用療法開始時の TPO

Ab が陽性の症例であった。一方、併用療法開始時の TPO Ab が陰性であった 5 例全例が併用療法開始後の甲状腺機能は正常値で推移した。TPO Ab は CHC に対する IFN療法での TD 発症の危険因子として知られ<sup>18)</sup>、TPO Ab 陽性例での併用療法開始後の TD に IFN が関与した可能性を考慮すべきではあるものの、併用療法開始にあたり TPO Ab 陽性例においては、細心の注意を払い甲状腺機能の経過観察を行う必要がある。

今回、TD に対する治療介入が行われた 2 例は、併用療法開始時に O-Hypo の病態を呈しており、同時点の TSH 値は 9.53 μIU/mL および 6.191 μIU/mL であった。顕性 TD のみならず、FT3 および FT4 が正常値を示す潜在性 TD においても TSH 値が S-Hypo では 10 μIU/mL 以上、S-Hyper では 0.1 μIU/mL 未満の場合では治療介入を要すると考えられている<sup>19)</sup>。今回の 2 例はいずれもこの基準に合致しないものの、IFN療法による TD の増悪を懸念した内分泌専門医の判断にて TD に対する治療が開始された。TD を合併する CHC に対する IFN療法においては甲状腺機能の詳細な観察を行い、内分泌疾患専門医との連携により TD に対する適切な対処を適宜行う必要がある。

治療成績では、HCV serotype 1 症例の 8 例における SVR 率が 37.5% と我々の RGT における既報の成績に比して低率であったが<sup>20)</sup>、併用療法の遂行に TD が影響を与えた症例は認めなかった。従って、SVR 率が低率であった要因としては、50 歳以上の女性が多いこと (62.5% : 5/8)<sup>16)</sup>、PegIFN および RBV の双方またはいずれかの adherence が 80% 未満の症例が多いこと (62.5% : 5/8)<sup>16)</sup>、および IL28B の SNPs において non major の症例が多いこと (37.5% : 3/8)<sup>21)</sup>などの関与が示唆された。

今回の検討では、併用療法開始後早期に 2 例に対して内分泌疾患専門医の判断のもと TD に対する治療介入がなされたが、TD に対する治療非介入例を含め、全例で TD を理由とした治療中止例は認めず治療遂行が可能であった。従って、TD を伴う CHC においても慎重な観察および適切な対応のもと、IFN療法を施行することが可能であると考えられた。CHC に対する治療は DAA 開発の進歩に伴い、DAA のみによる治療も行われ始めているが<sup>22)</sup>、IFN を基盤とした抗ウイルス療法が今後も global standard であり、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463—1466
- 2) Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999; 29: 1311—1316
- 3) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *The Lancet* 2001; 358: 958—965
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982
- 5) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1838
- 6) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839—1850
- 7) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292—1303
- 8) Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195—1206
- 9) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207—1217
- 10) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405—2416
- 11) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234—243
- 12) De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997—1004
- 13) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-

- naive patients chronically infected with HCV genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78—84
- 14) Okuse K, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a systemic disease: virus and host immunologic responses underlie hepatic and extrahepatic manifestations. *J Gastroenterol* 2007; 42: 857—865
- 15) Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 26—34
- 16) Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 1051—1066
- 17) Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101: 482—487
- 18) Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, et al. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 431—437
- 19) Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 743—749
- 20) Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 624—630
- 21) Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid* 2002; 12: 737—738
- 22) Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2371—2376
- 23) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013—1018
- 24) Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction

- tion in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319—326
- 25) Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2006; 13: 396—401
- 26) Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661—672
- 27) Tran HA, Reeves GE, Jones TL. The natural history of interferon-alpha2b-induced thyroiditis and its exclusivity in a cohort of patients with chronic hepatitis C infection. *QJM* 2009; 102: 117—122
- 28) Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, et al. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16: 168—177
- 29) Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al. Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 249—256
- 30) Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399—403
- 31) Ikeda H, Suzuki M, Okuse C, et al. Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response. *Hepatol Res* 2009; 39: 975—975
- 32) Kumada H, Okanoue T, Onji M, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 8—13
- 33) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109
- 34) Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al. New Inuyama classification: new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Int Hepatol Commun* 1996; 6: 112—119
- 35) Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10—13
- 36) Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid* 2009; 19: 937—944
- 37) Bedossa P, Poynard T, the French METAVIR co-operative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289—293
- 38) Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, et al. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15—20
- 39) Rodriguez-Torres M, Rios-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G, et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7: 72—77
- 40) Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1588—1594
- 41) Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 339—344
- 42) Apolinario A, Majano PL, Lorente R, et al. Gene expression profile of T-cell-specific chemokines in human hepatocyte-derived cells: evidence for a synergistic inducer effect of cytokines and hepatitis C virus proteins. *J Viral Hepat* 2005; 12: 27—37
- 43) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481—493
- 44) 笠井貴久男. 甲状腺疾患：診断と治療の進歩 I 診療の進歩 2. 診断ガイドラインの利用と問題点. *日本内科学会雑誌* 2010; 99: 693—699
- 45) 磯崎 取. 甲状腺疾患：診断と治療の進歩 II 診断へのアプローチ 1. 潜在性甲状腺機能異常. *日本内科学会雑誌* 2010; 99: 707—712
- 46) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317—1324
- 47) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742—748

本論文内容に関連する著者の利益相反：  
小池和彦(グラクソ・スミスクライン(株), MSD(株),  
中外製薬(株), 田辺三菱製薬(株))

## Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C associated with thyroid dysfunction

Miki Okano<sup>1</sup>, Chiaki Okuse<sup>1\*</sup>, Hiroshi Yotsuyanagi<sup>2</sup>, Junko Shima<sup>3</sup>, Nobuhiro Hattori<sup>1</sup>, Ryuta Shigefuku<sup>1</sup>, Yohei Noguchi<sup>1</sup>, Moriaki Hatsugai<sup>1</sup>, Kazunari Nakahara<sup>4</sup>, Hiroki Ikeda<sup>4</sup>, Hideaki Takahashi<sup>4</sup>, Kotaro Matsunaga<sup>5</sup>, Nobuyuki Matsumoto<sup>5</sup>, Toshiya Ishii<sup>5</sup>, Akira Sato<sup>5</sup>, Yasunobu Fukuda<sup>5</sup>, Kazuhiko Koike<sup>5</sup>, Michihiro Suzuki<sup>5</sup>, Fumio Itoh<sup>5</sup>

Detail of pegylated interferon and ribavirin combination therapy (combination therapy) for 12 patients with chronic hepatitis C associated with thyroid dysfunction (TD) was investigated. All patients were diagnosed as having TD at the start of combination therapy according to measurements of free thyroxine, free triiodothyronine, and thyroid stimulating hormone. The 12 patients were diagnosed as follows; 4 as subclinical-hypothyroidism, 4 as overt-hypothyroidism, and 4 as subclinical-hyperthyroidism. Two anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab)-positive patients with overt-hypothyroidism undertook thyroid hormone replacement after the start of combination therapy, of whom subsequent thyroid function stabilized and combination therapy could be continued. On the other hand, thyroid function in 5 TPO Ab-negative patients was normalized after the start of combination therapy. In this study, no patient was discontinued the combination therapy for the reason of exacerbation of TD.

**Key words:** chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin combination therapy  
thyroid dysfunction antithyroid antibody extrahepatic manifestation

*Kanzo* 2013; 54: 731—740

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
  - 2) Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
  - 3) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
  - 4) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kawasaki City Tama Hospital
  - 5) Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
- \*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp

# 血友病包括外来の取り組み —患者参加型の装具処方について—

Challenging Approach of a Hemophilia Comprehensive Out-Patient towards Patient Participatory Prescription of Orthosis

吉田 渡<sup>1)</sup> 石川 秀俊<sup>2)</sup> 大金 美和<sup>2)</sup>  
表田 和子<sup>2)</sup> 佐藤 千尋<sup>3)</sup> 藤谷 順子<sup>2)</sup>

Key words: 血友病、血友病包括外来、患者参加型

## 1. はじめに

2011年9月に国立国際医療研究センター病院に新設された血友病包括外来では、関節・運動の機能障害を訴える症例については、血友病専門医、コーディネーターだけでなく、リハビリテーション科の医師、理学療法士、義肢装具士が診察に加わり、各領域の専門的知識を用いて診療を行っている。これまで、医療機関で製剤処方のための診療は受けているが、身体機能障害については相談した経緯がない血友病症例に対し、日常生活で生じる出血の抑制を目的に、当事者と生活上の問題点と対策を検討し、動作指導や日常生活への装具の導入を勧めている。装具療法による手段的日常生活動作 (Instrumental Activity of Daily Living ; IADL) の改善が期待されるケースでは、施設所有の装具を貸し出し、その効果を体験し、患者自らがその有効性を評価したのち処方を行うという、当該外来での患者参加型の装具提供の取り組みについて報告する。

## 2. 血友病の装具療法

血友病は、血液凝固第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の欠乏または異常に基づく遺伝性疾患である。全国規模で行われた2010年度の本邦での実態調査では、血友病Aあるいは血友病Bの生存者数は、それぞれ4,394人、952人である<sup>1)</sup>。主な出血症状として関節、筋肉内などの深部出血を特徴とする。また、繰り返す関節内出血により次第に関節の可動域制限、拘縮などの血友病性関節症をきたす<sup>2)</sup>。この症状は血友病患者の約80%にみられ、足関節、膝関節、肘関節など負荷のかかりやすい関節に好発する<sup>3)</sup>。

血友病性関節症に起因すると考えられる血友病患者の筋力低下の機序について合志らは、繰り返し起こる関節内出血で生じる疼痛や腫脹によって関節を動かさなくなることに加え、治療上安静や関節固定を指示され、廃用性筋力低下を引き起こすとしている<sup>4)</sup>。血友病性関節症と筋力低下の関連について、井沢は図1に示すように関節拘縮や関節支持性の低下も加わって再出血を生じやすく、血友病性関節症における悪循環を形成すると指摘している<sup>5)</sup>。

装具に求められる役割として岩谷らは、出血後の局所の安静、筋力の補強、拘縮の除去、関節への免荷などがあるとしている<sup>6)</sup>。血友病症例に対する処方の原則は表1に示すように、完全固定を避けること、屋内外での使用への配慮、軽量化などが挙げられている。血友病包括外来においても装具処方の目的として関節運動の制動と支持性の付与を考え、完全固定や過度なサポートは行わ

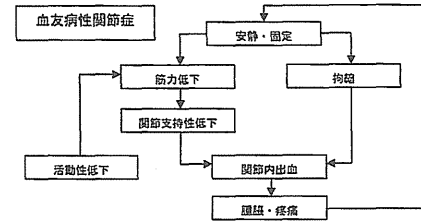


図1 血友病性関節症における悪循環 (井沢淑郎:「血友病」<sup>5)</sup>より引用・改変)

表1 血友病に対する装具処方の原則

完全固定を避ける。
屋内外でのいずれでも使用できるようにする。
筋力低下に配慮し、軽量化をする。
圧迫による皮下出血を防ぐようにする。
出血が予想される動作や運動時に使用する。

(岩谷力ほか:「血友病性関節症の装具療法」<sup>6)</sup>をもとに筆者が作成)

ないなどオーバープレイスになることを避け、必要最低限の機能を有した装具を提案し提供することを心掛けている。

## 3. 血友病包括外来の基本方針

血友病包括外来では、患者参加型の医療と装具のコンプライアンスを重視することを基本方針としている。患者参加型の医療とは、医療者からの提案に対し患者が自身の身体状況と装具の必要性を考え、装具の生活への導入を判断することを指している。患者参加を推奨することで、装具の良好なコンプライアンスを達成する一助となると考える。現在、装具の効果の評価する指標は確立されておらず、使用者の主観的評価が主な判断基準となっている。近年、患者評価アウトカム (Patient Reported Outcomes ; PRO) と呼ばれる考え方により、治療の効果を決定するのに患者自身の価値観を反映し、効果を判断する手法が注目を浴びている<sup>7)</sup>。そのような流れの中で、装具の生活への導入の前段階として、仮処方により導入を検討し、生活の中で装具の効果を患者自身が評価する。そして、装具が有用であると評価が行われたのちに処方に至る流れを取っている。具体的には、出血傾向の抑制が達成されているか、装具装着による日常生活での不都合が生じていないかなどを有用性の判断基準としている。

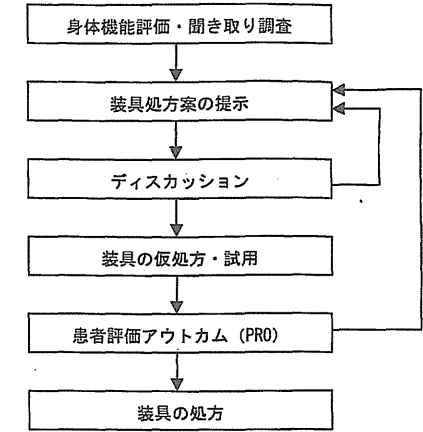


図2 装具処方までの流れ

## 4. 装具処方までの流れ

装具処方までの流れは図2に示すように、対象者の身体状況および生活状況の確認を行うことから始まる。その中で、生活に有用ではないかと判断された装具の提案を行う時に、装具を使用することで生じると考えられるデメリットなどについても患者に伝え、受け入れが可能か検討を行う。その後、施設が仮処方のために揃えている装具の中からサイズを合わせ、試用を行い生活への導入を検討する。2週間から1ヶ月程度の試用期間を経て、装具の有効性を出血の頻度、製剤の使用量などを目安に、患者自身が生活の中で装具の効果判断する。一定期間装具を使用した後、再度外来受診をしたときに、患者に生活状況を確認し、その結果を基に装具処方に至る。

現在は、血友病性関節症の好発部位である足関節、肘関節についてサポーター型装具を中心に処方の検討をしている。膝関節用の装具については、既成のサイズ展開では良好な適合を得ることが困難なため、血友病症例としてのサイズの既成化を図っている段階である。

## 5. 装具の処方状況

2012年3月現在、身体機能評価、聞き取り調査の結果、装具療法が適応されると判断された症例は表2に示すように、9人10例である。全例男性であり、9人の年齢は30歳から64歳で、平均年齢は45.3歳であった。居住地は都内在住が2人、7人は他県となっている。処方された装具内訳は、肘サポーター適応が2人、足関節サポ-

1) 人間総合科学大学 保健医療学部  
University of Human Arts and Sciences  
Wataru YOSHIDA (PO)  
2) 国立国際医療研究センター病院  
National Center for Global Health and Medicine  
Hidetoshi ISHIKAWA (PT), Miwa OGANE (Ns),  
Kazuko HYUUDA (PT), Junko FUJITANI (MD)  
3) さとう靴補装具工房  
Sato Shoes Studio  
Chihiro SATO (PO)

(受理日 2012年12月18日)

表2 処方された装具の種類と使用状況

装具の種類	患者数 (処方数)	継続使用数
肘関節サポーター	2 (2)	2 (2)
足関節サポーター	3 (4)	3 (4)
靴の補高	4 (4)	4 (4)
合計	9 (10)	9 (10)

2012年3月現在, 単位: 人 (個).

ター適応が3人 (うち1人は両側症例) となった。また、補高が必要と判断されたのは、4人であった。短期的な状況であるが、生活への装具導入後の装具療法のドロップアウト例は報告されておらず、多くの患者が装具を使用した生活について満足していると考えられる。

## 6. おわりに

装具の良好なコンプライアンスを実現するためには、患者参加型の医療は欠かせないものであると考えている。現在の身体機能状況、装具を使う目的と予想される効果の説明に十分な時間をかけ、患者が装具の必要性を理解し納得した上で導入を行うよう配慮している。装具導入前のディスカッションと共に、装具導入後も継続的に使用状況を把握し、生じている問題点があれば改善を目指す姿勢を示すことも大切である。また、血友病患者

の支援としてコーディネーターの存在も欠かせないものである。診察室の中だけでなく生活の全般をフォローする体制を整備することで、患者と医療者の信頼関係が深まり、よい循環が生まれる。

血友病患者を取り巻く環境は、経年的変化、生活の中での役割の変化など、現在までと同様の環境を維持するには、工夫と努力が必要となっている。生活を支える1つの方法として、装具の使用があると考えられる。装具療法で問題が改善されるケースも少なくないため、関節・運動の機能障害を訴える症例については、積極的な装具導入の検討が求められている。

## 文 献

- 1) 血液凝固異常症全国調査運営委員会: 血液凝固異常症全国調査平成22年度報告書. エイズ予防財団, p.3, 2011.
- 2) 日笠聡: 血友病. 月刊薬事, 50(13): 2055-2060, 2008.
- 3) 寺田秀夫: 血友病 今昔. 日本臨牀, 66(3): 591-599, 2008.
- 4) 合志勝子ほか: 成人血友病患者の廃用性筋力低下についての検討. リハ医学, 26(3): 153-157, 1989.
- 5) 井沢淑郎: 血友病. 総合リハ, 12: 393-400, 1984.
- 6) 岩谷力ほか: 血友病性関節症の装具療法. 日本義肢装具学会誌, 2(1): 49-54, 1986.
- 7) 福原俊一: Patient-Reported Outcomes としての健康関連 QOL. 肝胆脾, 57(6): 1101-1106, 2008.



## Psychological impact on caregivers traumatized by the violent behavior of a family member with schizophrenia

Setsuko Hanzawa<sup>a,\*</sup>, Jeong-Kyu Bae<sup>b</sup>, Yong Jun Bae<sup>c</sup>, Moon-hyeon Chae<sup>d</sup>, Hideki Tanaka<sup>e</sup>, Hideyuki Nakane<sup>f</sup>, Yasuyuki Ohta<sup>g</sup>, Xianghua Zhao<sup>h</sup>, Hideki Iizuka<sup>i</sup>, Yoshibumi Nakane<sup>j</sup>

<sup>a</sup> School of Nursing, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>b</sup> Department of Psychology, Daegu University, Daegu, Republic of Korea

<sup>c</sup> Faculty of Social Welfare, Nagasaki Wesleyan University, Nagasaki, Japan

<sup>d</sup> Tanvha Methodist Social Welfare Foundation, Tanvha Fountain House, Seoul, Republic of Korea

<sup>e</sup> Graduate School of Human Sciences, Waseda University, Saitama, Japan

<sup>f</sup> Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

<sup>g</sup> Graduate School of Health and Social Welfare, Nishikyushu University, Saga, Japan

<sup>h</sup> National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>i</sup> Health Management Center Nagasaki Atomic Bomb Casualty Council, Nagasaki, Japan

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 7 February 2012

Received in revised form 16 August 2012

Accepted 20 August 2012

### Keywords:

Schizophrenia

Caregiver

Traumatic stress

Conflictualism

Korea

## ABSTRACT

**Background:** A combination of factors such as substance abuse problems, medication noncompliance, and insufficient insight are generally known to increase the risk of violent behavior. However, little is known regarding the psychological impact on caregivers who are traumatized by the violent behavior of a family member with schizophrenia. Therefore, we carried out an investigation to measure this impact.

**Method:** A questionnaire was given to 116 caregivers of individuals with schizophrenia in family support groups in Seoul and Daegu, Korea. Their responses were then evaluated using the 22-item version of the Impact of Event Scale-Revised (IES-R), the 8-item short version of the Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI-8), and the 15-item version of the Mental Illness and Disorder Understanding Scale (MIDUS).

**Results:** The mean (SD) IES-R score was 26.69 (17.83) (range, 1-84). Multiple regression analysis showed that the psychological impact of traumatic experiences was significantly associated with the following factors: medical non-adherence ( $P < 0.01$ ), living without the patient ( $P < 0.01$ ), and caregiver burden ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results from the present study suggest that even when family caregivers live apart from the patient, they still experience the harmful psychological impact of trauma from the patient's violent behavior. The psychological impact continued as a result of the huge caregiver burden and the medication non-adherence of the family member with schizophrenia in spite of receiving long-term treatment and multiple hospitalizations. The present findings suggest the need for improved community-based service for preventive long-term care, including medication adherence, for outpatients with schizophrenia instead of multiple hospitalizations.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Stigmatization and discrimination result in reluctance to seek help for mental illness (Saxena et al., 2007). Stigmatization of patients with schizophrenia is a significant barrier to their seeking help. Self-stigma toward one's mental illness is believed to be a contributing factor to reduced understanding of treatment adherence, and treatment non-adherence has frequently been

noted among people with schizophrenia. Recently, Fung and colleagues reported that self-stigma is inversely associated with the level of treatment adherence among people with schizophrenia; they developed a self-stigma reduction program, based on a theoretical framework, that has the potential to slow decreasing self-esteem, promote readiness for changing one's own problematic behaviors, and enhance psychosocial treatment adherence (Fung et al., 2008, 2010, 2011; Tsang et al., 2010). Another review article revealed that non-adherence and relapse are related to the risk of suicide and violent behavior in patients with schizophrenia (Reichhart and Kissling, 2010). Generally, the combination of substance abuse problems, medication noncompliance, and low levels of insight into their illness increases the risk of violence in individuals with mental illness.

\* Corresponding author at: School of Nursing, Jichi Medical University, Yakushiji 3311-159, Shimotsukeshi, Tochigi 329-0498, Japan. Tel.: +81 285 587513; fax: +81 285 587513.

E-mail address: hanzawa@jichi.ac.jp (S. Hanzawa).

On the other hand, half of the respondents who were family caregivers of individuals with moderate-to-severe schizophrenia reported potentially significant levels of post-traumatic stress disorder associated with greater exposure to aggressive verbal behavior by psychotic family members and increased usage of coping strategies (Loughland et al., 2009). Carr et al. (2008) reported that physical aggression was associated with aggressive verbal incidents, longer duration of hospital stay, and subsequent unplanned early readmission. Furthermore,

Nordströma et al. (2006) reported that parents of adult sons diagnosed with schizophrenia who had recently been referred for forensic psychiatric treatment due to a violent crime experienced strong emotional reactions such as guilt, fear, disappointment, anger, and relief. The parents also reported unawareness of the character and severity of their sons' mental illness.

However, little is known about the psychological impact of violent behavior on the families of individuals with schizophrenia

**Table 1**  
Socio-demographic characteristics of the total sample and respondents with violence behavior, and comparison of mean values of Impact of Event Scale-Revised in various socio-demographic characteristics.

		Total sample (n = 116)		With violence behavior (n = 56)		P <sup>†</sup>	IES-R (total score) (n = 108)		P <sup>†††</sup>	
		n	%	n	%		Mean	SD		
Patient Gender	Male	77	66.4	39	69.6	0.555	26.28	17.71	r = -0.342	0.733 <sup>†</sup>
	Female	39	33.6	17	30.4		27.53	18.29		
Age (mean SD)		Mean = 40.0, SD = 10.0,		Mean = 38.9, SD = 8.7		0.274			r = -0.105	0.282 <sup>††</sup>
Current treatment status	Outpatient	90	77.6	40	71.4	0.117	25.23	17.00	r = -2.176	0.032 <sup>†</sup>
	Inpatient	19	16.4	13	23.2		35.05	20.82		
	Unknown	7	6.0	3	5.4					
Total number of hospitalizations	0	7	6.0	1	1.8	0.158	11.50	10.93	F = 3.496	0.001 <sup>††</sup>
	1	18	15.5	9	16.1		25.24	16.02		
	2	16	13.8	8	14.3		28.13	22.80		
	3	17	14.7	9	16.1		19.71	10.08		
	4	17	14.7	4	7.1		22.73	11.73		
	5+	40	34.5	25	44.6		34.03	19.34		
	Unknown	1	0.9	0	0.0					
Total years of hospitalization	0	7	6.0	1	1.8	0.186	11.50	10.93	F = 4.642	<0.001 <sup>††</sup>
	<1	42	36.2	21	37.5		24.07	15.31		
	<3	26	22.4	10	17.9		21.75	13.36		
	<5	13	11.2	7	12.5		28.42	13.83		
	<10	13	11.2	8	14.3		42.77	23.55		
	<15	10	8.6	6	10.7		26.50	14.28		
	<20	3	2.6	3	5.4		56.67	26.56		
	>20	1	0.9	0	0.0		26.00			
	Unknown	1	0.9	0	0.0					
	Non-adherence	Adherence	56	48.3	20	35.7	0.010	21.15	11.82	r = -3.340
Non-adherence		59	50.9	33	58.9		32.25	21.17		
Unknown		1	0.9	3	5.4					
Family caregiver Gender	Male	43	37.1	24	42.9	0.448	27.76	13.64	r = 0.495	0.622 <sup>†</sup>
	Female	64	55.2	31	55.4		26.02	20.12		
	Unknown	9	7.8	1	1.8					
Age (mean SD)		Mean = 55.3, SD = 13.5,		Mean = 56.7, SD = 12.5		0.337			r = -0.140	0.152 <sup>†††</sup>
Family structure	Father	18	15.5	9	16.1	0.396	25.61	11.86	F = 1.591	0.137
	Mother	45	38.8	23	41.1		22.69	19.97		
	Husband	3	2.6	1	1.8		45.00	8.49		
	Wife	2	1.7	1	1.8		29.00	1.41		
	Brothers	16	13.8	9	16.1		26.31	15.20		
	Sisters	13	11.2	5	8.9		40.45	23.49		
	Son	6	5.2	5	8.9		32.33	13.16		
	Daughter	4	3.4	2	3.6		28.25	13.67		
	Others	8	6.9	1	1.8		21.14	12.42		
	Unknown	1	0.9	1	1.8					
	Living with patient	Yes	75	64.7	39	69.6	0.434	22.44	15.24	r = -3.813
No		39	33.6	17	30.4		35.79	19.96		
Unknown		2	1.7	0	0.0					

Significant results are bold-faced.

<sup>†</sup> t-Test.

<sup>††</sup> ANOVA.

<sup>†††</sup> Spearman.

- Significance for the difference between respondents with and without violence behavior.

- Significance for the difference of IES-R score among social-demographic characteristics.

and the caregiver burden in East Asian countries. Therefore, we investigated the psychological impact of trauma experienced by family caregivers of individuals with schizophrenia who exhibited violent behavior as the result of acute psychosis.

## 2. Methods

### 2.1. Participants and procedures

The purpose and methods of this study were explained in advance at general meetings of the Federation of Families of People with Mental Illness in Seoul and Daegu, Korea. At these meetings, twelve local family groups in Seoul and Daegu, Korea agreed to participate in the study. Before the survey was conducted, all participants received a written explanation about the purpose of the study and verbal informed consent was obtained from the participants.

Eventually, 165 family members in Seoul and Daegu gave informed consent to participate. The survey was conducted from October 2010 to January 2011 in Seoul and Daegu. Among the respondents, 116 families who were caregivers of a patient with schizophrenia diagnosed by a psychiatrist during the course of assessment and treatment were accepted as subjects for analysis. If a family was caring for two or more individuals with schizophrenia, family members were asked to complete the questionnaire in relation to the individual who required the greatest care.

### 2.2. Questionnaire

The questionnaire consisted of three sections. Section 1 contains questionnaire items concerning socio-demographic and medical information, patient-related information, and family-related information. The patient-related information included the patient's sex, age, current treatment status (outpatient or inpatient), total number of hospitalizations, total years of hospitalization, and patient's experience of discontinued medication over a one-month period as a measure of medical adherence. The family-related information included the family caregiver's sex, age, family structure, and whether or not he/she lives with the patient. Section 2 consists of a battery of questions about experiencing patients' abusive language and violent behavior toward family members or others by the individual with schizophrenia. Section 3 consists of self-rated questions relating to psychological impact of the experienced trauma, caregiver burden, and understanding of mental illness.

The 22-item version of the Impact of Event Scale-Revised (IES-R) (Weiss and Marmar, 1997; Asukai et al., 2002) was used for rating the psychological impact of traumatic experiences on family caregivers of individuals with acute psychosis. This self-administered scale consists of the following three subscales: intrusion, avoidance, and hyperarousal. It is a questionnaire with 5-point rating levels (0–4) for the previous one-week period, with higher scores indicating greater symptom severity. Cronbach's coefficient alpha for subscale scores (.79–.92) indicates internal consistency. Six-month test-retest reliability includes correlations (.89–.94) for subscale scores. Strong correlations (.74–.87) among the three subscale scores indicate construct validity (Asukai et al., 2002).

The 8-item short version of the Japanese version of the 22-item Zarit Caregiver Burden Interview (J-ZBI-8) (Zarit et al., 1980; Zarit and Zarit, 1987; Arai et al., 1997, 2003; Kumamoto and Arai, 2004) was used to rate the burden of care. It is a questionnaire with a 5-point scale; a higher score indicates a higher burden of care.

The 15-item Mental Illness and Disorder Understanding Scale (MIDUS) (Tanaka, 2003) was used for rating the degree of understanding of mental illness and disorders. This self-administered scale consists of the following three subscales: treatability of mental illness, efficacy of medication, and social recognition of illness. It is a questionnaire with a 5-point scale; a higher score indicates a poorer understanding of mental illness and disorders.

To use these materials in Korea, Korean translations of the questionnaires of socio-demographic features, IES-R, J-ZBI-8, and MIDUS were used. Each tool was first translated by Korean members of our research project, one of whom has been working at a Japanese university for 10 years. Other Korean members of our research project assisted in proofreading the resulting questionnaires.

### 2.3. Statistical analysis

The degree of violent behavior and the psychological impact of traumatic experiences were compared among families with different socio-demographic backgrounds using a t-test or one-way analysis of variance. In addition, the psychological impact of traumatic experiences was compared with the degree of violent behavior and medication adherence using a t-test. Relationships between the psychological impact of traumatic experiences and other factors were then investigated using multiple regression analysis with the psychological impact of traumatic experiences as the dependent variable after deriving Spearman's rank-order correlation coefficients. The level of statistical significance was set at less than 5%.

**Table 2**  
Comparisons of mean values of Impact of Event Scale-Revised by patient's violent behavior and medication adherence.

	Total (n = 115) <sup>†</sup>		With violence behavior (n = 56)		Without violence behavior (n = 59)		t	P	Adherence (n = 56)		Non-adherence (n = 59)		t	P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD		
IES-R (total score)	26.69	17.83	31.21	18.01	21.83	16.45	2.821	0.006	21.15	11.82	32.25	21.17	-3.340	0.001
Intrusion	9.46	6.78	11.21	7.04	7.58	6.01	2.877	0.005	7.33	4.70	11.64	7.92	-3.416	0.001
Avoidance	10.32	6.83	11.96	6.70	8.56	6.59	2.663	0.009	8.69	5.43	11.91	7.76	-2.484	0.015
Hyperarousal	6.91	5.59	8.04	5.86	5.69	5.07	2.216	0.029	5.13	4.20	8.70	6.31	-3.439	0.001
Zarit Caregiver Burden Interview (total score)	14.31	8.02	17.21	7.91	11.67	7.16	3.924	<0.001	13.48	7.57	15.16	8.50	-1.113	0.268
Mental Illness and Disorder Understanding Scale (total score)	14.13	8.21	15.91	9.01	12.46	7.11	2.287	0.024	14.63	8.08	13.55	8.44	0.697	0.487
Treatability of mental illness	4.22	3.53	4.91	3.92	3.47	2.91	2.221	0.029	4.42	3.89	4.04	3.15	0.586	0.559
Efficacy of medication	5.30	3.60	5.59	3.63	5.08	3.58	0.750	0.455	5.64	4.88	3.68	3.15	1.148	0.253
Social recognition of illness	4.60	3.10	5.41	3.44	3.90	2.55	2.669	0.009	4.56	2.82	4.64	3.42	-0.143	0.886

<sup>†</sup> Because a patient's violence behavior and non-adherence were not attached, the one case was excluded from the analysis.



**Table 3**  
Correlations between Impact of Event Scale-Revised and other scales.

	IES-R							
	Total		Intrusion		Avoidance		Hyperarousal	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Zarit Caregiver Burden Interview (total score)	0.373	<0.001	0.407	<0.001	0.323	0.001	0.324	0.001
Mental Illness and Disorder Understanding Scale (total score)	0.337	0.001	0.251	0.011	0.384	<0.001	0.263	0.008
Treatability of mental illness	0.384	<0.001	0.331	0.001	0.369	<0.001	0.342	<0.001
Efficacy of medication	0.320	0.001	0.230	0.020	0.385	<0.001	0.228	0.021
Social recognition of illness	0.175	0.079	0.108	0.279	0.236	0.017	0.127	0.203

### 3. Results

#### 3.1. Socio-demographic and medical characteristics

Table 1 compares socio-demographic and medical characteristics between the caregivers who experienced a patient's abusive language and violent behavior and those who did not. Among the 116 respondents who were eligible for this study, 56 (48.3%) family members experienced patients' abusive language and violent behavior toward family members or others and 59 (50.9%) cared for patients with schizophrenia who experienced medication non-adherence over a one-month period. There was a significant difference in a patient's medication adherence between the caregivers who experienced a patient's abusive language and violent behavior and those who did not ( $P < 0.05$ ). The caregivers who experienced patients' abusive language and violent behavior toward family members or others were more likely to be caring for patients who required hospitalization more than five times. However, the difference was not significant. Patient sex, family caregiver sex, caregiver relationship with the patient, and living with the patient were not significantly different from those of the control group.

The IES-R questionnaire was filled out by 108 (93.1%) family members. The mean values of the IES-R scores were compared for each socio-demographic and medical characteristic of the patients and their families. Patient sex and age were not found to be associated with IES-R score. The IES-R score of inpatients was significantly higher than that of outpatients ( $P < 0.05$ ). Total number of hospital admissions, total years of hospitalization, and medical adherence were found to be significantly associated with IES-R scores ( $P < 0.01$ ). The IES-R score of persons who live without the patient was significantly higher than the score of those living with the patient ( $P < 0.001$ ).

#### 3.2. Evaluation of IES-R score

Table 2 shows the results of the IES-R, ZBI-8, and MIDUS scores in this study. For the IES-R, the Cronbach's alpha of the IES-R score was high, at 0.95. The IES-R scores ranged from 1 to 84; the mean total score (SD) was 26.69 (17.83). An IES-R score was reported by 108 respondents (93.1%), of whom 33 (20.6%) reported an IES-R score of 33 or more and they were assigned to the 'high likelihood of post-traumatic stress disorder' subgroup (Creamer et al., 2003).

There was a significant difference in mean IES-R total scores between caregiver families who had experienced a patient's violent behavior and those who had not ( $P < 0.01$ ). Responses on the 'intrusion', 'avoidance', and 'hyperarousal' IES-R subscales yielded significantly higher scores for caregiver families who had experienced a patient's violent behavior than for those who had not ( $P < 0.05$ ). The total ZBI-8 score, the total MIDUS score, and the scores of the MIDUS subscales 'treatability of mental illness' and 'social recognition of illness' were significantly higher for caregiver families who had experienced a patient's violent behavior than for those who had not ( $P < 0.05$ ).

There was a significant difference in mean IES-R total scores between patients with medication adherence and those with non-adherence ( $P < 0.01$ ). Responses on the 'intrusion', 'avoidance', and 'hyperarousal' IES-R subscales yielded significantly higher scores for patients with non-adherence than for patients with adherence ( $P < 0.05$ ). The total scores of ZBI-8 and MIDUS were not significantly different with medication adherence.

Table 3 presents correlations between IES-R score and other factors, such as ZBI-8 total score, MIDUS total score, and MIDUS subscale scores. Significant correlations with total and subscale scores of IES-R were observed for the total ZBI-8 and MIDUS scores ( $P < 0.05$ ). Regarding individual scores for the MIDUS subscales, correlations with IES-R score were observed for 'treatability of mental illness' and 'efficacy of medication', ( $P < 0.05$ ).

#### 3.3. Multiple regression analysis using IES-R scores as dependent variables

Table 4 shows the results of the multiple regression analysis. Multiple regression analysis of the data was performed using variables that were significantly associated with IES-R (patients' total number of hospitalizations, total years of hospitalization, current treatment status, medication adherence, patients' abusive language and violent behavior toward family members or others, caregivers living with patients, ZBI-8 total score, and the 'treatability' and 'efficacy of medication' subscales of MIDUS) as independent variables and IES-R as the dependent variable. The IES-R total score was found to be significantly associated with patients' medication adherence, caregivers living with patients, and ZBI-8 total score ( $P < 0.05$ ). However the IES-R total score was not significantly associated with patients' abusive language and violent behavior using multiple regression analysis.

**Table 4**  
Multiple regression for Impact of Event Scale-Revised total score as a dependent variable ( $n = 100$ ).

Independent variable	$\beta$	t	P
Patient			
Total number of hospitalizations	-0.109	-0.838	0.404
Total years of hospitalization	0.238	1.614	0.110
Current treatment status	-0.040	-0.426	0.671
Adherence	0.286	3.417	0.001
Violence behavior	-0.067	-0.778	0.439
Family caregiver			
Living with patient	0.253	2.980	0.004
ZBI-8 (total score)	0.237	2.610	0.011
MIDUS (total score)			
Treatability of mental illness	0.098	0.998	0.321
Efficacy of medication	0.190	1.956	0.054
R	0.668		
R <sup>2</sup>	0.391		
F	8.058		

$\beta$ , standardized regression coefficient; t, t-value; R, multiple correlation coefficient.

### 4. Discussion

The present findings from multiple regression analysis suggested that significant and independently associated predictors of the psychological impact of trauma experienced by the family caregivers of individuals with schizophrenia were patients' medication non-adherence, living without the patient, and heavy caregiver burden.

Contrary to expectation, our results found that a patient's sex was not a significant predictor of abusive language and violent behaviors of individuals with schizophrenia. However, Amore and colleagues recently reported that inpatients with aggressive behaviors, including physical aggression against other people and verbal or against-objective aggression, compared to non-aggressive patients were predominantly male; in particular, men were 2.4 times more likely than women to perform acts of physical violence in the month before admission among acute psychiatric patients (Amore et al., 2008). Our results may differ from the results of previous studies because the subjects of our research were the participants of a general meeting of local family groups for mutual support. These participants were caregivers of chronic psychiatric patients.

The most startling finding was the psychological impact on family caregivers who were not traumatized directly by experiencing a patient's abusive language and violent behavior toward family members or others. The trauma from a patient's abusive language and violent behavior was strongly associated with patients' medication non-adherence and the increasing stress of caregiving for a family member with schizophrenia who developed abusive language and violent behavior. In addition, these results suggested that family caregivers might be able to escape the catastrophic psychological impact by living separately from their loved one with schizophrenia. Carr et al. (2008) recently reported that physical aggression was associated with aggressive verbal incidents, longer duration of hospital stays, and subsequent unplanned early readmission in acute psychiatric inpatient units in Australia. They also reported that the primary family caregiver was in direct contact with the individual with schizophrenia for approximately 13 days per month and that caregivers reporting exposure to moderate/severe aggression were in more frequent contact (Carr et al., 2008). Conversely, our finding suggested that family caregivers who do not live with the individual with schizophrenia still have a significantly high psychological impact from the trauma of the individual's violent behavior. All of the participants in our study were members of a local family support group and less than 30% of the individuals being cared for were inpatient with acute psychosis. This difference from the persons studied by Carr and colleagues may explain the difference in results.

Why do family caregivers who do not live with the individual with schizophrenia still have a significantly high psychological impact from the trauma of the individual's violent behavior? The following socio-cultural and policy-based factors are thought to be contributing factors.

For family caregivers of individuals with schizophrenia, their own stigma associated with mental illness is the most important socio-cultural factor. In Korea, there is still a tremendous stigma against mental disorders as well as insufficient social support of the family caregivers. Ensuring that services are culturally appropriate and ensuring that mental health professionals are adequately trained in effective cross-cultural practice, so that stigmatization and discrimination are reduced, are likely to increase access to treatment (Stuart and Arboleda-Florez, 2001). As Chang and Horrocks reported, there is great stigma attached to mental illness in China among East Asian countries. The stigma

surrounding relatives' mental illness has a strong and pervasive impact on family caregivers in China. As a result, family caregivers often avoid talking about their relative's mental illness with extended family or friends to protect their families from 'losing face' (Chang and Horrocks, 2006). Our recent study results showed that stigma surrounding relatives' mental illness was significantly higher among Korean family caregivers than Japanese family caregivers. In addition, caregivers' stigma of mental illness and caregiver burden were associated with the coping skill of "avoidance behavior" toward the family member with schizophrenia (Hanzawa et al., 2010a,b). The East Asian attitude toward the caregiving of family members as "the Confucian relational autonomy of family" has been based on Confucian Ethics that promote ideas such as a sense of shame. In contrast to the political personhood of the West, in which Westerners consider family relationships as a choice, the familial personhood of the East stands on the foundation of a family supported by its individuals (Lee, 2009).

Another important policy-based factor is a family's obligation to care for individuals with mental illness. This has contributed to the family caregivers' burden in East Asian countries. Family caregivers in Korea, Japan, Shanghai in China, and Taiwan are obligated to protect a person with a mental disorder and ensure treatment according to their country's mental health laws (World Health Organization, 2005). "Hospitalization for medical care and protection," which requires the family's consent instead of the patient's, is allowed in these places. In Korea, The Mental Health Act of 1995 allowed for "hospitalization for medical care and protection." Furthermore, sufficient professional mental health care may not be available in a community, so an individual with schizophrenia who is in crisis may have to be hospitalized. Family members of a person with a mental disorder may experience guilt related to "involuntary hospitalization" and the individual with the mental illness may blame the family for giving consent. Therefore, psychiatric hospitalization leads to complex family relationships, especially during the acute delusional stage of schizophrenia when the patient has little insight into the seriousness of the illness. In addition, the family caregivers' coping strategy of living without the patient due to involuntary hospitalization may be culturally appropriate, an effective help-seeking behavior, and the only respite option for caregivers with traumatic experiences according to Korean culture under the influence of traditional Confucianism, in which it is immoral for a caregiver to commit his/her patient to the care of others.

Our results from the present study suggest that even when family caregivers live apart from the patient, they still experience the harmful psychological impact of trauma experienced from the patient's violent behavior. The psychological impact continued as a result of the great caregiver burden and the medication non-adherence of the family member with schizophrenia in spite of long-term treatment and multiple hospitalizations. Therefore, the present findings suggest the need for improved community-based service for preventive long-term care, including medication adherence, for outpatients with schizophrenia instead of multiple hospitalizations.

#### Funding

Support was received from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). This study was conducted as part of a research project entitled "Cognitive behaviors among family caregivers with a schizophrenia patient: Comparison between Korea and Japan", which was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) (B) (22406036) (2010-12).

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Ethical approval**

Ethical approval to conduct the study was obtained from the ethics committee of the Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University in Nagasaki, Japan.

**Acknowledgments**

The authors deeply appreciate the cooperation of the members of the Federation of Families of People with Mental Illness in Seoul and Daegu, without which the study would never have been completed.

**References**

- Amore, M., Menchetti, M., Tonti, C., Scarlatti, F., Lundgren, E., Esposito, W., Berardi, D., 2008. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 62, 247–255.
- Arai, Y., Kudo, K., Hosokawa, T., Washio, M., Miura, H., Hisamichi, S., 1997. Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 51, 281–287.
- Arai, Y., Tamaya, N., Yano, E., 2003. The short version of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview (J-ZBL-8): its reliability and validity. *Japanese Journal of Geriatrics* 40, 497–503.
- Asukai, N., Kato, H., Kawamura, N., Kim, Y., Yamamoto, K., Kishimoto, J., Miyake, Y., Nishizono-Maher, A., 2002. Reliability and validity of the Japanese-language version of the Impact of Event Scale-Revised (IES-R-J): four studies of different traumatic events. *Journal of Nervous and Mental Disease* 190, 175–182.
- Carr, V.J., Lewin, T.J., Sly, K.A., Conrad, A.M., Tirupati, S., Cohen, M., Ward, P.B., Coombs, T., 2008. Adverse incidents in acute psychiatric inpatient units: rates, correlates, and pressures. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 42, 267–282.
- Chang, K.H., Horrocks, S., 2006. Lived experiences of family caregivers of mentally ill relatives. *Journal of Advanced Nursing* 53, 435–443.
- Creamer, M., Bell, R., Failla, S., 2003. Psychometric properties of the Impact of Event Scale-Revised. *Behaviour Research and Therapy* 41, 1489–1496.

- Fung, K.M., Tsang, H.W., Corrigan, P.W., 2008. Self-stigma of people with schizophrenia as a predictor of the adherence to psychosocial treatment. *Psychiatric Rehabilitation Journal* 32, 95–104.
- Fung, K.M., Tsang, H.W., Chan, F., 2010. Self-stigma, stage of change, and psychosocial treatment adherence among Chinese people with schizophrenia: a path analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 45, 561–568.
- Fung, K.M., Tsang, H.W., Cheung, W.M., 2011. Randomized controlled trial of the self-stigma reduction program among individuals with schizophrenia. *Psychiatry Research* 189, 208–214.
- Hanzawa, S., Bae, J.K., Tanaka, H., Tanaka, G., Bae, Y.J., Goto, M., Inadomi, H., Nakane, H., Ohta, Y., Nakane, Y., 2010a. Personal stigma and coping strategies in families of patients with schizophrenia: comparison between Japan and Korea. *Asia-Pacific Psychiatry* 2, 105–113.
- Hanzawa, S., Bae, J.K., Tanaka, H., Bae, Y.J., Tanaka, G., Inadomi, H., Nakane, Y., Ohta, Y., 2010b. Caregiver burden and coping strategies for patients with schizophrenia: comparison between Japan and Korea. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64, 377–386.
- Kumamoto, K., Arai, Y., 2004. Validation of 'personal strain' and 'role strain': subscales of the short version of the Japanese version of the Zarit Burden Interview (J-ZBL-8). *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58, 606–610.
- Lee, S.K., 2009. East Asian attitudes toward death: a search for the ways to help East Asian elderly dying in contemporary America. *The Permanent Journal* 13, 55–60.
- Loughland, C.M., Lawrence, G., Allen, J., Hunter, M., Lewin, T.J., Oud, N.E., Carr, V.J., 2009. Aggression and trauma experiences among carer-relatives of people with psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 44, 1031–1040.
- Nordström, A., Kullgren, G., Dahlgren, L., 2006. Schizophrenia and violent crime: the experience of parents. *International Journal of Law and Psychiatry* 20, 57–67.
- Reichhart, T., Kissling, W., 2010. Social costs of non-adherence in schizophrenia: homicide/suicide. *Mind and Brain* 1, 29–32.
- Saxena, S., Thornicroft, G., Knapp, M., Whiteford, H., 2007. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet* 370, 878–889.
- Stuart, H., Arboleda-Florez, J., 2001. Community attitudes toward people with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 46, 245–252.
- Tanaka, G., 2003. Development of the mental illness and disorder understanding scale. *International Journal of Japanese Sociology* 12, 95–107.
- Tsang, H.W., Fung, K.M., Chung, R.C., 2010. Self-stigma and stages of change as predictors of treatment adherence of individuals with schizophrenia. *Psychiatry Research* 30, 10–15.
- Weiss, D.S., Marmar, C.R., 1997. The impact of event scale-revised. In: Wilson, J.P., Keane, T.M. (Eds.), *Assessing Psychological Trauma and PTSD: A Practitioner's Handbook*. Guilford Press, New York, pp. 399–411.
- World Health Organization, 2005. *Mental Health Atlas*. World Health Organization, Geneva. <http://apps.who.int/globalatlas/default.asp> (accessed 01.08.11).
- Zarit, S.H., Reever, K.E., Bach-Peterson, J., 1980. Relatives of the impaired elderly: correlates of feeling of burden. *Gerontologist* 20, 649–655.
- Zarit, S.H., Zarit, J.M., 1987. *The Memory and Behavior Problems Checklist-1987R and the Burden Interview*. Pennsylvania University, Philadelphia.

**特集** うつ病を「客観的に」診断するとは？—どこからが病気か—自殺予防の取り組みとアンチスティグマ活動\*  
—メンタルヘルス・リテラシー研究から考える—

● 半澤節子\*\* / 中根秀之\*\*\*

**Key Words** : anti-stigma, mental health literacy, discriminatory attitudes, depression, Japan

## わが国の自殺者数の推移と自殺対策

厚生労働省の人口動態統計によれば<sup>1)</sup>、自殺は主要死因別にみた死亡順位の第7位であり、年間の自殺者が3万人を超えた1998(平成10)年に以降十数年が経過しているが、年間の自殺者数はおよそ3万人を維持している。1997(平成9)年の自殺者は23,494人で自殺死亡率は人口10万対18.8であったが、1998(平成10)年には自殺者は31,755人で自殺死亡率は人口10万対25.4と急上昇している。その後10年間はほぼ横ばいの状況が続いており、2009(平成21)年の自殺者数は30,649人で自殺死亡率は人口10万対24.4、2010(平成22)年は29,554人で人口10万対23.4、2011(平成23)年は28,896人で人口10万対22.9である。厚生労働省の人口動態統計は、自殺、他殺あるいは事故死のいずれか不明のときは「自殺以外」で処理しており、警察庁の自殺統計は、捜査等により「自殺」と判明した時点で「自殺」として計上するため、たとえ同一年であっても自殺者数に相違があり一概に比較ができないのであるが、図1にみるように、警察庁から公表されている自殺者数の

統計をみると<sup>2)</sup>、2003(平成15)年の自殺者数34,427人(男性24,963人、女性9,464人)をピークとしてわが国の自殺者数は減少傾向にあり、2011(平成23)年は30,651人(男性20,955人、女性9,696人)と、1998(平成10)年の急増以降はじめて自殺者数が31,000人を下回った。

この間、わが国では2006(平成18)年に「自殺対策基本法」が施行され、自殺対策は個人を対象とした精神医学的観点からの取り組みだけでは不十分であり、「社会にかかわる問題」と位置づけ、2007(平成19)年には「自殺総合対策大綱」概要において、a)心の健康問題に関する正しい理解の普及・啓発により気づきや見守りの促進、b)危機介入として早急にうつ病等の精神疾患を持つ人への適切な医療的介入、c)自殺未遂者への相談・支援の強化と再企図の予防、d)自殺者遺族の支援といった具体策を一體的に展開する方針が示され、多様な自殺対策関連事業が実施されている。

しかしながら、法が施行されて5年を経た現在、人々は自殺を身近な問題であると認識し、心理的に追い込まれたとき人はときとして自殺に至ることを理解するようになり、できれば考えたくはないけれども、万一自分の家族や身近な友人や同僚が自殺を考えていることに気づい

\* Program focused on suicide prevention and anti-stigma—From the results of research about the public mental health literacy and discriminatory attitudes towards persons with depression—

\*\* Setsuko HANZAWA, Ph.D.: 自治医科大学看護学部[〒329-0498 栃木県下野市薬師331-159]; School of Nursing, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan.

\*\*\* Hideyuki NAKANE, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科; Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

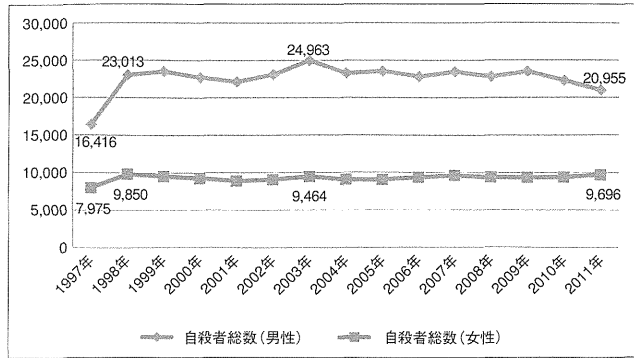


図1 年次別自殺者数の推移 (警察庁生活安全局資料より)

たときには、できるだけそのサインに早めに気づくようなかかわりを持ち、彼らがいずれ社会復帰できるように見守りたいという意識を持つようになったのであろうか。

### 自殺死亡率からみたわが国と隣国韓国の自殺の現状

さて、先ほど紹介した自殺死亡率を国際比較するために、WHOが発表している自殺死亡率の統計を引用してみたい<sup>4)</sup>。そこには、性別と年齢という要因に注目した興味深い示唆が得られている。たとえば、男性の自殺死亡率をみると、ロシア(53.9)、ハンガリー(42.3)、日本(35.1)、韓国(29.6)、フランス(26.4)となっており、東アジアの日本と韓国はそれぞれ世界第3位、第4位を占めている。一方、女性の自殺死亡率をみると、韓国(14.1)、日本(13.5)、ハンガリー(11.2)、ロシア(9.5)、フランス(9.2)となっており、東アジアの韓国と日本はそれぞれ世界第1位と第2位である。性別による順位の入替わりはあるものの、世界的にみて自殺死亡率の高い国々はいずれもこれら5カ国で占められているという結果は注目すべきことである。

ところで、歴史的に儒教文化を基盤とした日本人や韓国人は、人生の困難に直面した際には家族や親族で助け合っ中で解決を図ろうとする傾向が強いといわれる。日韓両国の性・年齢階

級別自殺死亡率を示した(図2および図3)。各国の年齢階級別自殺死亡率の特徴を示すために、両国のグラフのY軸の最大値を別にして示している。

図2にみるように、日本の男性では、「45~54歳の働き盛りの男性」および「55~64歳というリタイア前後の世代の男性」に自殺死亡率の山が見出され、65歳以上になると極端に減少する。また日本の女性では、25~64歳までの年齢階級ではほとんど違いをみせないものの、「65~74歳」、「75歳以上」と漸増してピークとなり、こうした特徴は男性とは異なる様相を呈している。わが国の自殺対策は、45~64歳までに男性の自殺死亡率を改善するために、労働者のメンタルヘルス対策を強化してきた。

一方、図3にみるように、韓国の男性では、年齢が高くなるほど自殺死亡率の上昇の幅が大きく、「75歳以上の男性」でそのピークを示している。また、韓国の女性でも、年齢が高くなるほど自殺死亡率が上昇する傾向に変わりはなく、「65~74歳の女性」、「75歳以上の女性」と急激な上昇のカーブを描いている。75歳以上という年齢階級は、心身の健康問題が生じて機能的に困難を抱えやすくなる時期であり、健康問題や被介護の問題を抱えながら行き詰まることを推察させる。

さらに、2010(平成22)年にわが国で厚生労働

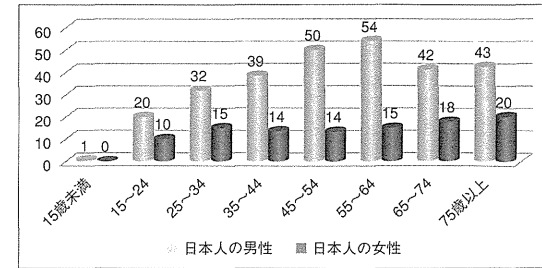


図2 性・年齢階級別自殺死亡率(人口10万対)：日本

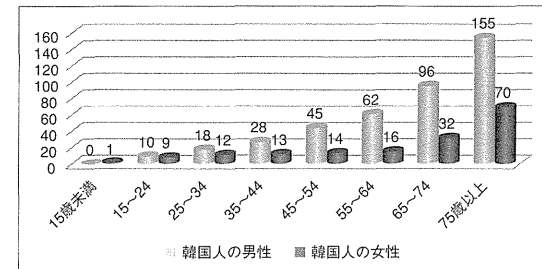


図3 性・年齢階級別自殺死亡率(人口10万対)：韓国

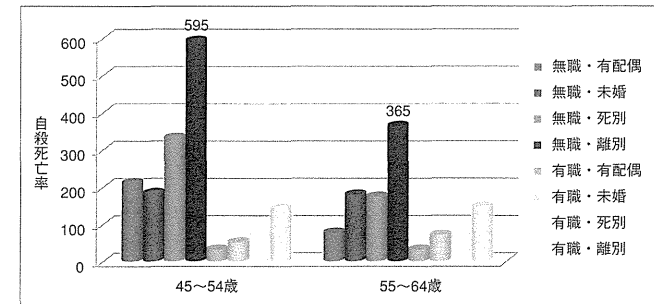


図4 年齢階級・配偶関係・就業状況別の自殺死亡率(人口10万対)：男性

省が公表されている資料「人口動態統計に基づいた自殺の特徴に関する分析」をみると<sup>5)</sup>、図4にみるように、「45~54歳の男性」の中でも、有職者に比べて無職者で自殺死亡率が高く、そのうち、有配偶者に比べて無配偶者、とりわけ離別、

死別、未婚という順に自殺死亡率が高いことが示唆されている。すなわち、「有職」という要因が自殺死亡率上昇の阻害要因であり、両者の合意による婚姻の解消の結果もたらされた「離別」という要因がその促進要因であることが示され

表1 うつ病事例ヴィネット

A雄さんは30歳です。彼はこの救護間というもの、これまでに経験したことがないほどの悲しみと不幸を感じています。彼はいつも疲れきっているのに、ほとんど毎晩よく眠れないでいます。食欲はなく、体重も減ってきています。彼はしごこのことを考えられず、あらゆる決断を先延ばしにしています。日々の勤めさえ、もはや自分の手に負えないよう思えます。A雄さんの上司もこれに気づいて、彼の業績が落ちてきたことを気遣っています。A雄さんはもう二度と幸せになれないだろうと感じ、自分がいない方が、家族もいっそう暮らしやすいだろうと信じています。A雄さんは苦痛から逃れるために、自分の生命を終わりにする方法をずっと考えています。

下線部分は「希死念慮あり」の事例のみ加筆される。

ているとするなら、失業者や離別者を対象とした「うつ病予防教室」や精神科外来における小グループ活動などに対して事業化されるべきではないであろうか。

自殺予防対策におけるメンタルヘルス・リテラシーの向上

先に紹介した自殺総合対策大綱では、その基本認識として、「自殺は人が心理的に追い込まれた末の死であり、自殺を考えている人はサインを発していることが多く、予防が可能であること」としている。すなわち、自殺をしようとする人の多くは、多様な要因が複雑に関与して心理的に追い込まれた状況にあり、身近な家族や友人や同僚が自殺のリスクを予測して、その行動化に至る前に適切な精神科医療につなげることができれば、自殺を予防できるということである。「心理的に追い込まれた状況」のうち、自殺の促進要因となりやすい「失業」、「離別」といった人生のターニングポイントをいかに乗り越えられるかが課題であるとするなら、家族や同僚という支援を得ることの困難を想定し、「友人」として、心理的に追い込まれ自殺という方法でしかその状況に対処できないと思込でしまひそのような人に気づき、接することが必要となる。

そうした基本認識に立って、「メンタルヘルス・リテラシー」、すなわち精神保健に関する教養を深め、地域社会のだれもが普段の生活の中で精神的健康問題に対して望ましい態度を身につけることが求められる。現在、学校保健、産業保健、市町村などを中心とした地域保健など、多様な保健活動に組み込まれ事業化が図られているが、メンタルヘルス・リテラシーの向上につ

いては、「精神疾患や精神障害に対する偏見の克服」という問題がある。これについて、わが国の一般人を対象とした調査結果を引用しながら述べてみたい。

うつ病を持つ人に対して人はどのように認識し行動しようとするのか

調査は2003(平成15)年および2004(平成16)年に、「精神保健の知識と理解に関する日豪比較共同研究」として実施されている<sup>4)~6)</sup>、ICD-10(F20)などに基づいて作成したうつ病を持つ人について書かれた事例(表1を参照)と既存の尺度を用いて、わが国の一般人1,000人を対象にその認知行動様式について評価したものである。「事例のような人にあなたは個人的にどのような態度をとると思いますか」といった設問に対する回答(個人的スティグマ)や、「事例のような人に対して社会生活の中でどの程度接触する意向がありますか」といった設問に対する回答(社会的距離)について紹介し、「身近な人が心理的に追い込まれているとき、人は家族、友人、同僚としてどのように思いどのように接しようとするのか」について解釈を加え、私見を述べてみたい。

まず、事例のような人に対して「あなたはそのような態度をとるか」について回答した結果(図5)と「一般人がどのような態度をとるか」を想定して回答した結果(図6)とを比較してみたい。これをみて明らかなことは、「あなたの態度」を聞くと、いずれの割合も半数に満たないのであるが、「一般人の態度」を想定して回答してもらったと、半数を上回る肯定的な態度であるということである。とりわけ、「彼のような問題のある人を雇わない」、「彼のような問題は個人的な弱さ

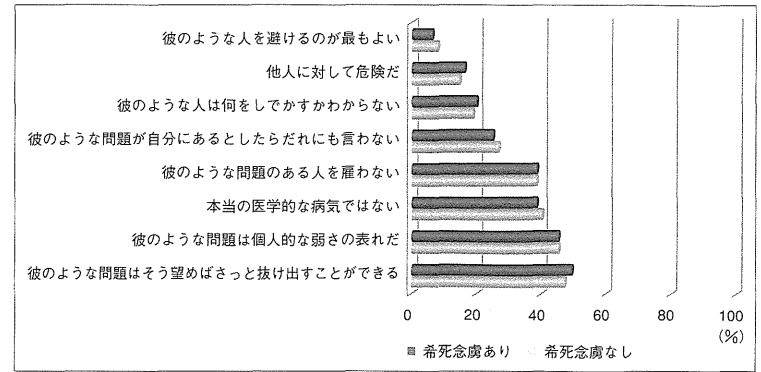


図5 事例のような人に対するあなたの態度：設問に対し肯定的な回答

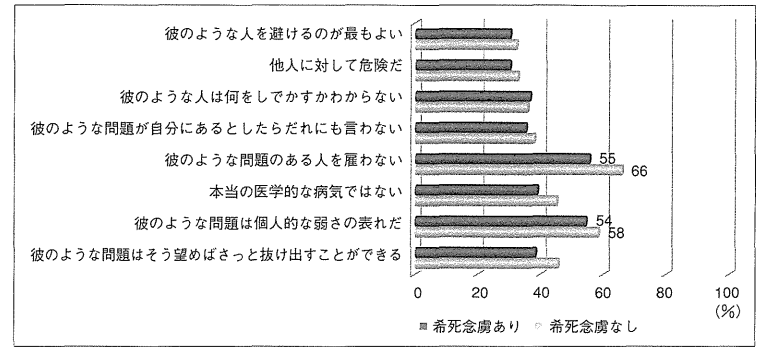


図6 事例のような人に対する一般人の態度：設問に対し肯定的な回答

の表れだ」という設問を肯定する回答が多くなっている。このことは、個人的には異なる意見であるが、一般的には事例のようなうつ病の症状を呈している人に対し、個人的な問題であり、職場として受け入れ対処していこうという認識が乏しいことを示している。また、予想していなかったこととして、こうした一般人の態度を想定した回答のうち、希死念慮のある事例に対する態度よりも希死念慮のない事例に対する態度の方が拒否的であるという点があるが、どうしてこのような結果となったのかについては今

後検討を進める必要があるであろう。さて次に、事例のような人との接触の意向について回答した結果(図7)を示した。接触に対して否定的な意見を述べた人の割合を示しているが、特徴的なことは「結婚して家族の一員になる」といった家族や親族というキーワードに対して、受け入れがたいという認識が多く、そうした認識は希死念慮の有無にかかわらずそう違はないという点である。また、次に拒否的であったのは「隣に引越す」というもので、生活圏が近いということを許容する態度を示しているが、およそ3人

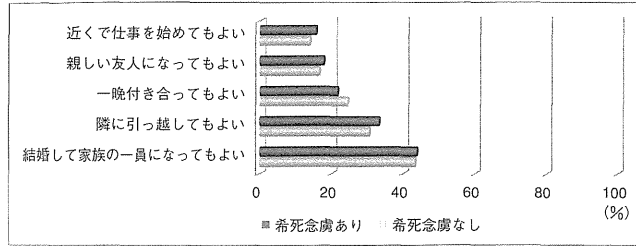


図7 事例のような人との接触：設問に対し否定的な回答

に1人が拒否的な回答である。これも、希死念慮があるかどうかにはほとんど違いがない。

#### わが国は心理的に追い込まれた人を身近な友人として支えることができるのか

本調査研究の結果を踏まえながら、身近な人がさまざまな要因によって心理的に追い込まれた状況となったとき、その人の自殺を未然に防ぐような身近な友人として「支え手」となりうるのかについて、あらためて考察してみたい。

まず、自分がどのような態度をとろうと思うかということ、一般に人がどのような態度をとろうと思うかということが一致しないということであったが、これは自らの態度以上に一般人にはうつ病の症状を持つ人を「できれば受け入れたくない」と想定していることを理解しておく必要があるであろう。こうした日本人の認知行動様式は、日本人と韓国人の認知行動様式の相違を検討した別の研究では、韓国人にはみられない日本人に特徴的なものとして示されている<sup>9)</sup>。こうした点は、日本人が社会に対してそう楽観的な認識を持っていないことの表れであり、心理的に追い込まれたとき自分が周囲にどう思われるのか、どのような支えを得られるのかという点で、拒否的な態度を予想して周囲の支えを得ることを自らあきらめ、個人的な解決に頼ろうとしやすとも考えられる。実際には図7に示すように、拒否的な人は半数以上を占めているわけではない。しかし、図5をみるように、「彼のような問題は個人的な弱さの表れだ」、「その望めば抜け出すことはできる」といった態度を

持つ人はいずれもおおよそ半数にみられ、自分の力で何とか対処すべきであるという態度がとられやすいであろう。

このようにみえてくると、日本人の自己信頼と他者信頼とのバランスという点で課題があるようにも思われる。「他者は心理的に追い込まれた自分を受け入れないであろう」というネガティブな思考は、精神科医療に限らず、人の支えを受け入れようとする態度を阻むものとなりやすい。45～65歳の男性という職場でも家庭でも頼られる存在として期待される世代が、職場を失い、家族を失い、自ら生きる意欲を失っていくプロセスは、職場や家族という支援環境とは別に、このつらい状況を乗り越えるための人と場が得られなければ改善を図ることは難しいのではないであろうか。

職場や家族という支援環境を失った中高年の男性にとって、いかなる支援を整備することで効果的な自殺予防ができるのか。そのとき、どのような「人の支え」があればこうした人の自殺を踏みとどませることができるのであろうか。もしかしたらそのような支えは、よほどの幸運でもない限り得られないのではないであろうか。職場や家族を失った人が、助け合える関係性をどのように築くことができるのであろうか。環境要因にも踏み込んだ検討をするべきときに来ているのであろう。

ここ数年、精神医学の分野において「うつ病」の概念の拡大に加え、さらには「非定型うつ病」の概念の混乱が指摘されている。またマスコミ等では、「仕事のときだけうつになる」、「他罰的、

「気分の変動が激しい」などの症状を伴うとされる「新型うつ病」と呼ばれる一群があり、医療現場だけではなく職場などで問題化している<sup>10)</sup>。うつ病への正しい理解を進めていく中で、このようなネガティブなイメージが先行していることは憂慮すべきである。これらについてわれわれ精神科医療職は、あらためて「うつ病」に関するリテラシー向上のため、他の医療専門職のみならず一般住民への十分な説明が求められていると感じる。

近年、うつ病はテレビドラマの登場人物の設定にも使われるなど、一般的にその症状や生活の様子がイメージされ、自分がこうした症状を呈することがあったなら、そのときは家族など身近な他者にも影響を及ぼすであろうし、それが年単位で経過するとイメージできる人も増えている。たとえ自分がこうした苦悩を経験したとしても、身近な他者とともに、解決策を講じながら、職場や家族を失うことなく、そうした経過の中でさらに絆を深め、「生きる希望」を再び手にすることができたと思えるような、家族関係、職場関係、友人関係をいかに築いていくのか、それが私たち日本人に試されているように思えてならない。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省。人口動態統計—WHO “Health statistics and health information systems[Mortality Database]”—。東京：厚生労働省；2012年9月6日。
- 2) 警察庁生活安全局生活安全企画課。平成22年中にお

- ける自殺の概要資料—補表1-1 年次別自殺者数—。東京：警察庁；2011年3月。
- 3) 厚生労働省。人口動態統計に基づいた自殺の特徴に関する分析。東京：厚生労働省；2010年3月30日。
- 4) 主任研究者 中根允文。厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「精神保健の知識と理解に関する日豪比較共同研究」(平成15-17年度)総合研究報告書。2006。
- 5) Nakane Y, Jorm AF, Yoshioka K, et al. Public beliefs about causes and risk factors for mental disorders—a comparison of Japan and Australia. *BMC Psychiatry* 2005 ; 21 : 5-33.
- 6) Griffiths KM, Nakane Y, Christensen H, et al. Stigma in response to mental disorders : a comparison of Australia and Japan. *BMC Psychiatry* 2006 ; 23 : 6-21.
- 7) 半澤節子, 中根允文, 吉岡久美子, ほか。精神障害者に対するスティグマと社会的距離に関する研究—うつ病事例についての調査結果から(第二報)—。日社精医誌 2007 ; 16 : 125-36.
- 8) 中根允文, 吉岡久美子, 中根秀之。心のバリアフリーを目指して。東京：朝草書房；2010。
- 9) Hanzawa S, Bae JK, Tanaka H, et al. Family stigma and care burden of schizophrenia patients—Comparison between Japan and Korea—。 *Asia-Pacific Psychiatry* 2009 ; 1 : 120-9.
- 10) 野村総一郎・編。多様化したうつ病をどう診るか精神科臨床エキスパート。東京：医学書院；2011。

\* \* \*

## 特集 ICD-11 作成の最近の動向

## ICD-11 プライマリケア版の動向

中根 秀之

WHOは、プライマリケアで活用される精神医学診断システムの重要性について十分認識しており、今回のICD-11への改訂については、本体の改訂に加え、ワーキンググループが組織され、プライマリ・ケア版について積極的な活動展開が行われている。現在までICD-11-PHCとしてドラフトが作成されている。その中では、anxious depression, bodily stress syndrome (BSS)などのいくつか新たな興味深い診断名が取り扱われている。さらに、国際的なField Trialが予定されており、日本からの参加も期待されている。ICD-11への改訂が進められる中、その全貌は少しずつ明らかとなってきている。プライマリケア区における精神科的問題への対応の重要性が確認されている現在、興味深い新たな知見も含まれており、我々精神科医もその動向を慎重に注視していく必要があると思われる。

<索引用語：ICD, DSM, プライマリケア, 精神医学診断, ICD-11-PHC>

## はじめに

わが国では、1998年以降の3万人超の自殺者問題といった社会的な背景から自殺予防に向けて診療報酬の改定も行われ、ストレスを感じる勤労者の増加といった厚生労働省の調査結果などから、プライマリケアにおける精神科診断の重要性が指摘されている。1991年に行われた世界保健機関(World Health Organization: WHO)による「一般診療科における精神的問題のWHO共同研究」では、世界的には24%の外來患者において何らかの精神障害を認めるということが報告された。プライマリケアの分野において遭遇する精神障害については、コモンメンタルディスオーダーと考えられ、これらの診断と治療の技術向上が求められている。

WHOによるICD精神医学診断システム(Fコード)については、ICD-10になり、ICD-10ファミリーとしては、ICD-10精神と行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン<sup>8)</sup>と、ICD-10精神と行

動の障害 DCR 研究用診断基準<sup>9)</sup>に加え、プライマリケア医の使用を考慮したプライマリケア・バージョンが出版された。わが国でも、「ICD-10プライマリケアにおける精神疾患の診断と診療指針」<sup>10)</sup>が作成されている。この他WHOは、プライマリケア分野でのメンタルヘルスについて、教育用のガイドラインとして「Mental Disorders in Primary Care—プライマリケアにおける精神障害」を発表している。さらに、アメリカ精神医学会(American Psychiatric Association: APA)によるDSM-IV<sup>11)</sup>のPrimary Care version(以下、DSM-IV-PC)などが日本語版<sup>7)</sup>も作成され導入されている。さらに、WHOのICD-10-PCと、APAのDSM-IV-PC以外にも、世界家庭医機構(World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians: WONCA)による、ICPC-2がある。この活動の歴史は古く、ICD-8に基づいて世界の家庭医(一般医、総合診療医)

に受け入れられるための分類項目を開発し、1975年にプライマリケア健康問題国際分類(International Classification of Health Problems in Primary Care: ICHPPC)初版が発行されたことから始まる。その後、ICD-9への改訂に伴い、ICHPPC第2版<sup>9)</sup>が作成された。さらに、受診理由国際分類(RFEC)を開発し、診療行為と診断病名も同時に分類することができるICPCへと発展させ、1987年にICPC初版として発行した。1992年のICD-10の出版とともに、重症度評価と機能・適応状態を評価できるICPC-2と発展している。この他、診断システムとは若干異なるが、内科診療の現場における精神科疾患の診かたを学ぶ教育訓練システムとしてPIPC(Psychiatry In Primary Care)<sup>6)</sup>の活動もわが国に広がりつつある。このように、プライマリケア分野においても、精神保健・精神医療への関心が高まってきている現状がある。しかし残念ながら、現在わが国においてこれらの診断システムや治療ガイドラインが、十分に活用されているとは言い難い。

2007年秋頃から国際疾病分類の新たな改訂ICD-11への動きが徐々に進行しているが、臨床現場で活用できるまでにはさらに相当の期間を要すると考えられる。今あらためてプライマリケア分野での精神保健の普及向上を図る上で、プライマリケアにおける精神障害の診断について現状の把握と問題点を整理したい。そして今後、ICD-11への改訂に向けて、プライマリケア医に対する適切な精神科医療の教育資料の提供という観点からも、わが国におけるプライマリケア分野の精神障害の診断システムについて考察し、これまでの診断システムおよびプライマリケアにおける精神医学診断について考察し、現在進行しているICD-11-Primary Health Care Version(ICD-11-PHC)の動向について報告する。

## I. プライマリケア版の重要性と必要性

本来精神医学診断について、専門医療者が使用できるシステムがあれば十分なはずである。しかし、現在WHOはプライマリケア版について多く

の労力を割いてその完成を目指している。現在のWHOの大きな関心事は、No health without mental healthという言葉にも表されるように、医療リソースに乏しい発展途上国において整備されていないメンタルヘルスの充実・向上を図ることにある。このことは、WHO mental health Gap Action Programme(mhGAP)<sup>11)</sup>の活動を見れば歴然としている。

Goldberg<sup>2)</sup>は、プライマリケアにおける「身体疾患と精神疾患との関係」について、以下のように分類して示している。精神疾患との関わりから大きく4つに分けている。

- (1) 精神疾患を二次的に伴ってくる身体疾患：1.8%
  - ①発現する身体症状はすべて身体疾患に起因しており、
  - ②精神疾患に対して治療を行ったからといって身体症状は軽減されることなく、
  - ③その精神疾患そのものが身体疾患なしには発症してこない。
- (2) 無関係の精神疾患を偶然に併発した身体疾患：5.4%
 

ここでは両者の間に病因的な関連性はなく、一方の治療が他に影響することもない。
- (3) 身体化した精神疾患：9.4%、この場合、
  - ①明らかな精神疾患(ICD-10/DSM-IVといった国際的な疾病分類に見られるようなもの)が存在しているものの、
  - ②患者は全ての問題をそうした身体症状を呈するような身体疾患に帰したり、逆に発現してきた症状が何らかの精神的問題を惹起したと考えたりしているために、
  - ③身体症状に対して精神科的なコンサルテーションをする必要があり、
  - ④精神疾患の治療によって初めて、身体症状を消退させたり軽減したりできる。
- (4) 完全に精神疾患：7.8%、この場合、身体症状は全く存在しないか、たとえあっても患者はそれを精神疾患の一部であると見なし得るほどであることが多い。

以上を合わせると 24.4%にもぼっている。これ以外のものとして、身体疾患だけ：45.6%，子どもの病気についての相談：16.8%，少し神経質ではあるが身体疾患だけに罹患：8.3%，その他：4.9%であった。このように、プライマリ・ケアで遭遇する精神疾患の問題が示されている。

WHO が主導した国際的大規模精神医学的疫学調査である WMH2000 (World Mental Health 2000) において我が国でも相談・受診行動について ICD-10F コードによる生涯診断による何らかの精神障害を考える場合の相談先として、精神科医は 14.8%，一般医 13.1%であった。ICD-10F 生涯診断による疾患別で見ると、何らかの気分障害の場合には、精神科医 20.3%，一般医 13.9%，何らかの神経症圏障害では、精神科医 15.4%，一般医 16.8%と逆転していた。

最近では、厚生労働省が行った患者調査においてアルツハイマー病、感情障害などの精神障害の外來患者が増加傾向にあり、特にうつ病・躁うつ病については 2008 年には 100 万人を超えたことが指摘されている。このことは、精神疾患有病率の総体的上昇、高齢者医療での新たな精神科的問題の発現などによる精神疾患における変化も関連があると示唆される。また一方で、最近では、比較的「うつ」「うつ病」については、様々な教育・啓発あるいは報道が行われ、精神疾患への偏見・差別意識が緩和され、受診行動に結びつきやすくなってきていることも 1 つの要因と考えることもできるだろう。

以上のことから、精神科的問題を抱えた患者の受診頻度が高いこと、精神疾患が認識されず、未治療のまま放置されると膨大な損失を来すこと、身体疾患に伴う精神疾患は心理社会的障害を増強させ、身体疾患に新たなリハビリテーションや治療を付加すること、身体疾患への治療と精神疾患は並行して治療されるべきであること、精神疾患による自殺率は特定の身体疾患では高まることなども併せて考えるに、プライマリケア医における精神科的問題への対応の重要性が改めて確認できる。

表 1 ICD-10-PC の構造

コード	疾患名
F00#	痴呆 (認知症)
F05	せん妄
F10	アルコール使用による障害
F11#	薬物使用による障害
F17.1	タバコの使用による障害
F20#	慢性精神病
F23	急性精神病
F31	双極性障害 (双極性感情障害, 躁うつ病)
F32#	うつ病
F40	恐怖症性障害
F41.0	パニック障害
F41.1	全般性不安
F41.2	不安・うつ病混合状態
F43.2	適応障害
F44	解離性障害 (転換ヒステリー)
F45	説明不能な種々の身体症状
F48.0	神経衰弱
F50	摂食障害
F51	睡眠障害 (不眠)
F52	性機能障害
F70	精神遅滞
F90	多動性 (注意欠陥) 障害
F91#	行為障害
F98.0	遺尿症
Z63	喪失体験後症候群
F99	精神疾患, 特定困難
U50#	未使用/どのカテゴリーに割り当てるか一時的に未定

## II. ICD-10-PC と DSM-IV-PC について

まず、ICD-10-PC の構造について、表 1 に示す。

プライマリで遭遇するであろうと考えられた 27 の精神障害が取り上げられている。各精神障害に関する臨床的記述が示されており、これらをもとに診断し、初期における治療的介入を行うことができるように構成されている。特に、ICD-10-PC は精神医療リソースの少ない地域でも利用できるように配慮されている。

次に、DSM-IV-PC の構造を、表 2 に示す。

DSM-IV-PC では、精神障害をカテゴリとして扱うものではなく、障害の視点から診断に結び付けていく形をとっている。このため、表面上は精

表 2 DSM-IV-PC の構造

コード	アルゴリズム	
一般にプライマリ・ケアで提示される症状のアルゴリズム		
4.1	抑うつ気分アルゴリズム	Depressed Mood Algorithm
4.2	不安アルゴリズム	Anxiety Algorithm
4.3	説明不能の身体症状アルゴリズム	Unexplained Physical Symptoms Algorithm
4.4	認知障害アルゴリズム	Cognitive Disturbance Algorithm
4.5	問題物質使用アルゴリズム	Problematic Substance Use Algorithm
4.6	睡眠障害アルゴリズム	Sleep Disturbance Algorithm
4.7	性機能不全アルゴリズム	Sexual Dysfunction Algorithm
4.8	体重変化または異常摂食アルゴリズム	Weight Change or Abnormal Eating Algorithm
4.9	精神病性症状アルゴリズム	Psychotic Symptoms Algorithm
心理社会的問題		
5.1	健康管理に影響を及ぼす心理的および行動的要因	Psychological and Behavioral Factors That Affect Health Care
5.2	対人 (家族) 関係の問題	Relational (Family) Problems
5.3	虐待や無視に関係した問題	Problems Related to Abuse or Neglect
5.4	個人の役割に関係した問題	Problems Related to Personal Roles
5.5	社会的問題	Social Problems
5.6	他のセクションに記載されている問題	Problems Listed in Other Section
その他の精神障害		
6.1	躁病性症状	Manic Symptoms
6.2	衝動制御の症状	Impulse-Control Symptoms
6.3	逸脱した性的興奮	Deviant Sexual Arousal
6.4	解離性症状	Dissociative Symptoms
6.5	異常運動/音声化	Abnormal Movements/Vocalizations
6.6	機能不全型パーソナリティ特性	Dysfunctional Personality Trait
通常、幼児期、小児期または青年期に初めて診断される障害		
7.1	その他の章で分類されている一般的な小児期/青年期の症状提示	Common Childhood/Adolescence Presentations Classified in Other Chapters
7.2	平均値以下の知的機能に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Subaverage Intellectual Functioning
7.3	学習能力に関連した障害	Disorders Associated With Academic Skills
7.4	運動能力/協調運動問題に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Motor Skills/Coordination Problems
7.5	衝動/多動または不注意な行動に関連した障害	Disorders Associated With Impulsive/Hyperactive or Inattentive Behavior
7.6	拒絶症的/反社会性行動に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Negativistic/Antisocial Behavior
7.7	哺育、摂食または排泄問題に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Feeding, Eating, or Elimination Problems
7.8	コミュニケーションの問題に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Communication Problems
7.9	社会的相互作用の障害に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Impairment in Social Interaction
7.10	性同一性問題に関連した障害/状態	Disorders/Conditions Associated With Issues of Gender Identity

神障害が現れないものアルゴリズムに沿って評価していくことで、ほとんどの精神医学診断に至ることができる。米国で開発されており、プライマリケア医や教育の分野での活用が想定されていると思われる。

このように、両診断システムを見てくると、それぞれ類似するところもあれば、大きく異なる部分もある。

### III. ICD-11-PHC ドラフトの作成

WHO も、プライマリケアで活用される精神医学診断システムの重要性について十分認識しており、今回の ICD-11 への改訂については、本体の改訂に加え、プライマリケア版について積極的な活動展開が行われている。

プライマリケア版については、Goldberg を中心に Working Group が構成され、昨年度ドラフト第 1 版を作成した。各国の専門家に意見を聞きながら、現在まで第 5 版の改訂が重ねられている。筆者にも連絡があり、このドラフトを目にする機会を得たので、このまま採用になるとは考えられないが興味深い知見もあるため、一部のみ紹介する。anxious depression, bodily stress syndrome (BSS) などのいくつか興味深い診断名が取り扱われている<sup>3)</sup>。不安と抑うつについては、精神科臨床において併存の多い症状である。anxious depression については、躁病エピソードはなく、不安と抑うつ症状の基本となる症状を満たし、不安と抑うつ症状が混在する気分障害であり、著しい悲哀感、ひいては治療必須な機能障害をも引き起こすものと記述されている。BSS については、ICD-11 の精神障害との一致を図るためにその詳細が検討されている途上にあるが、新しい概念であるためその一部を示す。同時に存在する複数の慢性的な身体症状があり、症状は文化や時間の経過に影響を受けることがある。動悸、胸部不快感、過呼吸などの循環器系あるいは呼吸器系症状、腹痛、便秘、下痢などの消化器系症状、筋肉痛、四肢痛、麻痺などの筋骨格系症状、過度の疲労やめまいなどの非特異的症状、苦痛であり、患者の自

身の健康状態への懸念のため結果として重大な障害となっている。除外診断として、不安や抑うつは BSS と診断されるべきではないとされている。これら以外には、acute stress reaction と self harm もカテゴリに挙げられているが、いまだ流動的でおそらく今後改訂の際には変更が予想されている。さらに現在、国際的に anxious depression, BSS を含めた Field Trial が予定されており、日本からの参加も期待されている。

内科医は精神医学的診断の際には、ほとんどが伝統的・経験的診断を用いており、ICD は 9%、DSM も 10% 程度と、ほとんど使用していないことが明らかとなった。また、希望する精神障害の診断システムについては、プライマリケア用に修正されたものが 67% と最も多かった。適切と思われる精神科診断カテゴリ数については、11~30 個程度が 45% と最も多く、続いて 1~10 個が 35% であったと報告<sup>4)</sup>している。このドラフトから ICD-11 本体よりもプライマリケアでの運用を優先した構造と 27 のカテゴリ数を見る限りにおいては、我が国のプライマリケア従事者の希望する診断システムにある程度マッチしたものができているのではないかと期待される。

### おわりに

#### ——適切な診断名とは？——

精神分裂病から統合失調症に呼称変更がなされて 10 年になる。この変化は病名告知をはじめとした治療場面で活用もなされており、スティグマの克服に役立っている。海外でも呼称変更のみではない、障害のコンセプトの変化は非常に高い注目を集めている。このため、今後 ICD-11 の改訂に向けても積極的な呼称の検討がなされている。特にプライマリケア分野においては、精神障害に関する正しい理解がなされないまま病名のイメージのみが先行する危険性がある。たとえば、適応障害については本来の「はっきりと確認できる大きなストレス、及び継続的、反復的にかかり続けるストレスによる症状」ではなく、「適応能力の低い素質がある個人的問題」という理解であるケー

スも経験される。このように、精神疾患の病名と病態の認識に、精神科医、身体科医の間に大きな差異があると思われる。今後プライマリケア領域に精神科医療が浸透していく際の弊害となる可能性があるため、日本語版作成にあたっては、正確な精神障害に関する知識と適切な診断名が必要であると考えられる。

ICD-11 への改訂が進められる中、その全貌は少しずつ明らかとなってきている。プライマリケアにおける精神科的問題への対応の重要性が確認されている現在、興味深い新たな知見も含まれており、我々精神科医もその動向を慎重に注視しておく必要があると思われる。

### 文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision. APA, Washington, D.C., 2000 (高橋三郎, 大野裕, 染矢幸幸ほか訳: DSM-IV-TR 精神疾患の分類・統計マニュアル新訂版. 医学書院, 東京, 2004)
- 2) Goldberg, D., Huxley, P.: Common Mental Disorders, A Bio-Social Model. Routledge, 1992 (中根允文訳: 一般心療科における不安と抑うつ, コモン・メンタル・ディソオーダーの生物・社会的モデル. 創造出版, 東京, 2000)
- 3) Lam, T.P., Goldberg, D.P., Dowell, A.C., et al.: Proposed new diagnoses of anxious depression and bodily stress syndrome in ICD-11-PHC: an international focus group study. Fam Pract, 2012 Jul 28 [Epub ahead of

- print]
- 4) 中根秀之, 大野 裕, 丸田敏雅: プライマリ・ケア・バージョン ICD システムの開発のために. 精神科診断学, 4 (1): 36-45, 2011
  - 5) 重本洋定, 藤田伸輔, 山岡雅頼: プライマリ・ケア国際分類第 2 版. 日本プライマリ・ケア学会, 東京, 2002
  - 6) 杉山直也, 河西千秋, 井出広幸ほか: プライマリケア医による自殺予防と危機管理. 南山堂, 東京, 2010
  - 7) 武市昌士, 佐藤 武訳: DSM-IV-PC プライマリ・ケアのための精神疾患の診断・統計マニュアル-ICD-10 コード対応. 医学書院, 東京, 1998
  - 8) WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. WHO, Geneva, 1992 (融 道男, 中根允文, 小見山実ほか訳: ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン新訂版. 医学書院, 東京, 2005)
  - 9) WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. WHO, Geneva, 1993 (中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子訳: ICD-10 精神および行動の障害 DCR 研究用診断基準新訂版. 医学書院, 東京, 2008)
  - 10) WHO: Diagnostic and Management Guidelines for Mental Disorders in Primary Care: ICD-10 Chapter V Primary Care Version. WHO, Geneva, 1996 (中根允文, 吉武和康, 園田裕香訳: ICD-10 プライマリケアにおける精神疾患の診断と診療指針. ライフサイエンス出版, 東京, 1998)
  - 11) World Health Organization official Web site: [http://www.who.int/mental\\_health/mhGAP/en/](http://www.who.int/mental_health/mhGAP/en/)

## Trends in Primary Health Version of ICD-11

Hideyuki NAKANE

Department of Psychiatric Rehabilitation Sciences, Unit of Rehabilitation Sciences,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

The WHO recognizes the importance of a psychiatric diagnostic system in primary care. Regarding the revision of ICD-11 primary health care (ICD-11-PHC), a working group is organized and acts positively. The WG makes the draft of ICD-11-PHC. Some new and interesting disease names, such as ANXIOUS DEPRESSION and BODILY STRESS SYNDROME (BSS), are incorporated in ICD-11-PHC. Revision to ICD-11 continues, and an international Field Trial of ICD-11-PHC by the WHO is planned. Participation in the Field Trial of Japanese researchers is expected. We psychiatrists should closely follow trends in interesting new knowledge in ICD-11-PHC.

< Author's abstract >

< Key words : ICD, DSM, primary care, psychiatric diagnosis, ICD-11-PHC >



# High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan

Takeshi Nishijima<sup>1,2\*</sup>, Hiroyuki Gatanaga<sup>1,2\*</sup>, Hirokazu Komatsu<sup>3</sup>, Misao Takano<sup>1</sup>, Miwa Ogane<sup>1</sup>, Kazuko Ikeda<sup>1</sup>, Shinichi Oka<sup>1,2</sup>

**1** AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, **2** Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, **3** Department of Community Care, Saku Central Hospital, Nagano, Japan

## Abstract

**Objective:** To examine the prevalence of illicit drug use among men who have sex with men (MSM) with HIV-1 infection in Japan, where the life-time prevalence of illicit drug use in the general population is only 2.9%.

**Design:** A single-center cross-sectional study at a large HIV clinic in Tokyo, which treats approximately 15% of HIV-1 infected patients in Japan.

**Methods:** The prevalence of illicit drug use and the association of characteristics and social demographics of the patients with illicit drug use were examined. Patients who visited the clinic for the first time from 2005 to 2010 were enrolled. Relevant variables were collected using a structured interview and from the medical records. Multivariate logistic regression analyses were applied to estimate the odds of association of MSM over non-MSM HIV-infected patients with illicit drug use.

**Results:** 1,196 patients were enrolled. They were mostly Japanese men of relatively young age. Illicit drug use (including injection drugs) was reported by 35% of the patients (by 40% of MSM), and 4% were IDU while 5% were on methamphetamine. 2% of the population was arrested due to illicit drugs. MSM was significantly associated with illicit drug use (adjusted OR = 4.60; 95% CI, 2.88–7.36;  $p < 0.01$ ). Subgroup analysis of the patients stratified by three age groups ( $\leq 30$ , 31 to 40, and  $> 40$ ) showed that the odds of association of MSM with illicit drug use was the strongest in the youngest age group ( $\leq 30$  years: adjusted OR = 7.56; 95% CI, 2.86–20.0;  $p < 0.01$ ), followed by the oldest ( $> 40$  years: adjusted OR = 6.15; 95% CI, 2.40–15.8;  $p < 0.01$ ), and the weakest in the group aged 31 to 40 (adjusted OR = 3.39; 95% CI, 1.73–6.63;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** The prevalence of illicit drug use is high among MSM patients with HIV-1 infection in Japan. Effective intervention for illicit drug use in this population is warranted.

**Citation:** Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, et al. (2013) High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan. PLoS ONE 8(12): e81960. doi:10.1371/journal.pone.0081960

**Editor:** Wenzhe Ho, Temple University School of Medicine, United States of America

**Received:** May 8, 2013; **Accepted:** October 18, 2013; **Published:** December 10, 2013

**Copyright:** © 2013 Nishijima et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work was supported by Grants-in-Aid for AIDS research from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (#23-AIDS-001). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: higanata@acc.ncgm.go.jp

## Introduction

Illicit drug users, especially injection drug users (IDU), are at high risk of infection with HIV-1 [1,2]. They are one of the “difficult to reach” populations, especially with regard to obtaining accurate prevalence data [3]. In Japan, the prevalence of illicit drug use in the general population is only 2.9% according to the 2009 Nationwide General Population Survey on Drug Use and Abuse [4,5] (<http://www.ncnp.go.jp/nimh/pdf/h21.pdf> in Japanese) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/torikumi/dl/index-04.pdf> in Japanese). To our knowledge, however, no study has examined the prevalence of illicit drug use among patients with HIV-1 infection in Japan.

Among patients with HIV-1 infection, illicit drug use is associated with lower antiretroviral therapy (ART) uptake and inferior adherence [6–9], which leads to suboptimal treatment outcome, compared with patients with other risk categories [10–12]. The aim of the present study was to examine the prevalence

of illicit drug use in patients with HIV-1 infection and its association with characteristics of the patients in Japan, in order to establish effective intervention strategies.

## Methods

### Ethics Statement

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan. The Committee waived a written informed consent, because this study only used data of patients from routine clinical practice. However, at our clinic each patient provided a written informed consent for the clinical and laboratory data to be used and published for research purposes [13]. We conducted this study according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

## Study design

This study was designed and reported according to the recommendations of Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement [14]. We performed a single center cross-sectional study of patients with HIV-1 infection to examine the prevalence of illicit drug according to patient characteristics including sexual orientation, primarily focusing on men who have sex with men (MSM). Illicit drugs were defined as legally prohibited substances in Japan; They included amyl nitrite and 5-methoxy-diisopropyltryptamine, which became prohibited by law in 2006 and 2005, respectively, in Japan [15]. This study was conducted at the AIDS Clinical Center, Tokyo. Our facility is one of the largest clinics for HIV care in Japan with more than 3,300 registered patients [13]. Considering that the total reported number of patients with HIV-1 infection is 21,415 by the end of 2011, this clinic treats approximately 15% of the HIV-1 infected patients in Japan ([http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nempo/hyo\\_02.pdf](http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nempo/hyo_02.pdf) in Japanese).

## Study Subjects

The study population comprised patients with HIV-1 infection, aged  $> 17$  years, who visited our clinic for the first time from January 1, 2005 to August 31, 2010. The following exclusion criteria were applied; 1) those who visited the clinic for a second opinion, 2) those referred to other facilities on their first or second visit. These patients were excluded because the structured interview on social demographics was often not conducted in these patients, 3) patients infected through contaminated blood products (e.g. hemophiliacs) and mother to child transmission, and 4) patients who refused to be included in the study.

## Measurements

Variables were collected through a structured interview conducted at the first visit as part of routine clinical practice by the nurses specializing at the HIV outpatient care. The interview by these “coordinator nurses” included the following variables: history of illicit drug use and injection drug use (and their types if available), perceived route of transmission, sexual orientation (men were asked whether they have sex with men), history of gay bathhouse use (if MSM), working status, and living status (alone or with someone else) [16]. Because interviews could potentially underestimate the prevalence of illicit drug use, we also searched the medical records for information on illicit drug use and related variables covering the period from the first visit to December 2012. Data of age, sex, ethnicity, current treatment status for HIV infection, and history of AIDS (defined as history of or concurrent 23 AIDS-defining diseases set by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare) were obtained from the medical records (<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf> in Japanese). The laboratory data of CD4 cell count, HIV-1 viral load, hepatitis C antibody on the first visit were also collected, and when these tests were not conducted on that day, data within three months from the first visit were used.

## Statistical analysis

Patients’ characteristics and social demographics were compared between MSM and non-MSM groups by the Student’s t-test for continuous variables and by either the  $\chi^2$  test or Fisher’s exact test for categorical variables. Logistic regression analysis was used to estimate the odds of association of MSM, relative to non-MSM, with illicit drug use. The odds of association of each basic demographics, baseline laboratory data, and other medical conditions listed above was also estimated with univariate analysis.

To estimate the odds of association of MSM over non-MSM with illicit drug use, we conducted multivariate logistic regression analysis adjusted by age and ethnicity. Age and ethnicity (Japanese) were selected among four variables with  $p$  value  $< 0.05$  in univariate analysis, because age is a basic demographic and the literature had reported that population/ethnicity can affect the prevalence of illicit drug use [17]. The two variables; “ART” and “history of AIDS” were not included because they were not considered to be related to illicit drug use.

To estimate the odds of association of different age categories with illicit drug use, we divided the group into three age subgroups:  $\leq 30$ , 31 to 40, and  $> 40$  years. Then, the above-mentioned multivariate analysis was conducted for each subgroup.

Statistical significance was defined at two-sided  $p$  value of  $< 0.05$ . We used odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) to estimate the odds of association of each variable with illicit drug use. All statistical analyses were performed with The Statistical Package for Social Sciences ver. 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

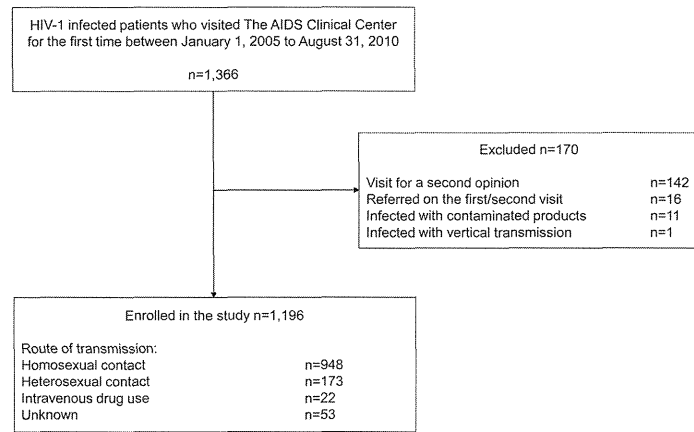
## Results

During the study period, 1,366 patients with HIV-1 infection visited the AIDS Clinical Center for the first time, and 170 patients were excluded from the analysis based on the above-mentioned exclusion criteria (Figure 1). For the 1,196 patients included in the study, the perceived route of transmission was male-to-male sexual contact in 948 (79%), heterosexual contact in 173 (14%), IDU in 22 (2%), and unknown in 53 (4%). The majority of the study patients were relatively young Japanese men with a median age of 36 years. Most patients were ART-naïve, with a median CD4 count of 245/ $\mu$ l (Table 1).

Among the 1,196 patients, 415 (35%) had used or were illicit drug users, and 53 (4%) were IDUs while 63 (5%) reported using methamphetamine. With regard to social history, 27 (2%) had been detained or arrested due to possession or use of illicit drugs (Table 1). Among the illicit drugs used, amyl nitrite and 5-methoxy-diisopropyltryptamine were the most commonly named by the patients. 3,4-methylenedioxymethamphetamine, cannabis, heroin, cocaine, and opium were also mentioned (numbers not counted except for methamphetamine).

Of the 1,196 patients, 973 (81%) were MSM regardless of the perceived route of transmission (e.g., if a patient considered to have been infected with HIV-1 through injection drug use and was MSM, he was classified as MSM in Table 1). Compared with non-MSM patients, MSM were significantly younger and more likely to be Japanese. MSM patients were more likely to have experienced illicit drugs [392 (40%) than non-MSM [23 (10%),  $p < 0.01$ ], and have used methamphetamine [57 (6%) versus 6 (3%),  $p = 0.07$ ], and to have been arrested/detained due to illicit drug use/possession [26 (3%) versus 1 (0.4%),  $p = 0.04$ ] (Table 1). There was no difference in the percentage of IDUs among the MSM and non-MSM groups [44 (5%) versus 9 (4%),  $p = 0.73$ ]. The CD4 count of MSM patients tended to be higher, and MSM were less likely to present with AIDS than non-MSM, although HIV viral load of MSM was significantly higher than that of non-MSM. MSM were more likely to have a job and be living alone. Further analysis showed that 47% of MSM patients used a gay bathhouse, and among them, the prevalence of illicit drug use was higher (49%) than all MSM (40%). The prevalence of illicit drug use was even higher in MSM aged  $\leq 30$  years (52%).

Univariate analysis showed a significant relationship between MSM and illicit drug use (OR = 5.87; 95% CI, 3.74–9.20;  $p < 0.01$ ) (Table 2, Model 1). Furthermore, younger age, being



**Figure 1. Patient enrollment.**  
doi:10.1371/journal.pone.0081960.g001

**Table 1. Baseline characteristics of total study patients, MSM, and non-MSM.**

	Total (n = 1,196)	MSM (n = 973)	Non-MSM (n = 223)	P value
Sex (male), n (%)	1,114 (93)	973 (100)	152 (63)	<0.01
Age (years) <sup>1</sup>	36 (29–43)	35 (29–42)	38 (31–47)	<0.01
History of illicit drug use, n (%)	415 (35)	392 (40)	23 (10)	<0.01
Injection drug use, n (%)	53 (4)	44 (5)	9 (4)	0.73
Methamphetamine use, n (%)	63 (5)	57 (6)	6 (3)	0.07
Arrested due to illicit drugs, n (%)	27 (2)	26 (3)	1 (0.4)	0.04
History of gay bathhouse use, n (%)	Not applicable	461 (47)		
Ethnicity, n (%) <sup>a</sup>				
Japanese	1058 (89)	906 (93)	152 (68)	<0.01
Asian	70 (6)	29 (3)	41 (18)	
White	27 (2)	26 (3)	1 (0.4)	
Black	26 (2)	2 (0.2)	24 (11)	
Latino	12 (1)	7 (1)	5 (2)	
Working status, n (%) <sup>b</sup>				
Without job	226 (19)	163 (17)	63 (28)	<0.01
Working	902 (75)	763 (78)	139 (63)	
Student	56 (5)	47 (5)	9 (4)	
Housewife	11 (1)	0	11 (5)	
Living alone, n (%) <sup>c</sup>	530 (44)	475 (49)	55 (25)	<0.01
CD4 count (μl) <sup>1d</sup>	245 (101–379)	252 (114–380)	207 (50–379)	0.08
HIV-1 viral load (log <sub>10</sub> /ml) <sup>1e</sup>	4.60 (3.91–5.20)	4.64 (3.94–5.20)	4.43 (3.26–5.08)	<0.01
On antiretroviral therapy, n (%)	120 (10)	85 (9)	35 (16)	<0.01
History of AIDS, n (%)	321 (27)	247 (25)	74 (33)	0.02
Positive HCV antibody, n (%)	38 (3)	19 (2)	19 (9)	<0.01

<sup>1</sup>median (interquartile range).  
Data of <sup>a</sup>three, <sup>b</sup>one, <sup>c</sup>fifteen, <sup>d</sup>two, and <sup>e</sup>four patients were not available (missing).  
doi:10.1371/journal.pone.0081960.t001

Japanese, on ART, and history of AIDS were associated with illicit drug use. On the other hand, without a job, living alone, and positive HCV antibody were not associated with illicit drug use. Multivariate analysis identified MSM to be significantly associated with illicit drug use after adjustment for age and Japanese (adjusted OR = 4.60; 95% CI, 2.88–7.36; p<0.01) (Table 2, Model 2).

Subgroup analysis of the patients stratified by three age groups (≤30, 31 to 40, and >40) showed that the odds of association of MSM with illicit drug use was the strongest in the youngest age group (≤30 years: adjusted OR = 7.56; 95% CI, 2.86–20.0; p<0.01), followed by the oldest (>40 years: adjusted OR = 6.15; 95% CI, 2.40–15.8; p<0.01), and the weakest in the group aged 31 to 40 (adjusted OR = 3.39; 95% CI, 1.73–6.63; p<0.01) (Table 3).

**Discussion**

The prevalence of illicit drug use among patients with HIV-1 infection in this large urban HIV clinic in Tokyo, which treats approximately 15% of patients with HIV-1 infection in Japan, was high at 35%. The prevalence was higher among HIV-1 infected MSM (40%), especially among young MSM aged ≤30 years (52%). Furthermore, HIV-1 infected MSM were more likely to use methamphetamine and to be arrested due to illicit drugs, compared with non-MSM. It should be emphasized that these numbers are likely to be underreported, since some patients would not admit illicit drug use to the interviewers on their first visit.

To our knowledge, this is the first study on the prevalence of illicit drug use among patients with HIV-1 infection in Japan. Although the prevalence of illicit drug use is considered extremely low among the general population in Japan with lifetime prevalence of 2.9% in 2009, high prevalence of illicit drug use in patients with HIV-1 infection, especially among HIV-1 infected MSM, was demonstrated [4,5] (<http://www.ncnp.go.jp/nimh/pdf/h21.pdf> in Japanese) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/torikumi/dl/index-04.pdf> in Japanese). The prevalence of methamphetamine use and incarceration due to illicit drug was also high, suggesting a substantial impact of illicit drugs, not only on the well-being of this population in terms of both medical and social perspectives, but also on public health perspectives [11,12].

In Japan, the number of illicit drug users arrested in 2010 was 14,965. Among these, 12,200 used methamphetamine, followed by cannabis (2,367), while only several hundred at most used other drugs (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/torikumi/dl/index-01.pdf> in Japanese). Of note, the number of arrests due to other injectable drugs, such as heroin and cocaine, was small (22 and 112, respectively). Thus, most injection drug users in Japan are methamphetamine users. Majority of the patients identified as IDU in this study were considered to be methamphetamine users as well.

**Table 2. Results of multivariate analysis of the association of MSM over non-MSM for illicit drug use.**

	Model 1 Crude n = 1,196		Model 2 Adjusted n = 1,196	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Men who have sex with men <sup>1</sup>	5.87	3.74–9.20	4.60	2.88–7.36
Age per 1 year <sup>2</sup>			0.95	0.94–0.97
Japanese <sup>3</sup>			1.74	1.07–2.82

<sup>1</sup>p<0.05.  
doi:10.1371/journal.pone.0081960.t002

**Table 3. Results of multivariate analysis of the association of MSM over non-MSM for illicit drug use according to age.**

	Adjusted OR	95% CI	P value
Age ≤30 years (n = 369)			
MSM vs. non-MSM	7.56	2.86–20.0	<0.01
Age 31 to 40 years (n = 473)			
MSM vs. non-MSM	3.39	1.73–6.63	<0.01
Age >40 years (n = 354)			
MSM vs. non-MSM	6.15	2.40–15.8	<0.01

MSM was adjusted with the same variables as Model 2, Table 2.  
MSM: men who have sex with men.  
doi:10.1371/journal.pone.0081960.t003

By the end of 2011, of 19,976 patients (excluding those infected with contaminated blood products) reported to be infected with HIV-1, 108 (0.5%) were reported to be infected through injection drug use according to the surveillance conducted by the AIDS Surveillance Committee of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare ([http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo\\_02.pdf](http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo_02.pdf) in Japanese). The prevalence of IDUs in this study is substantially higher; 53 (4%) of the 1,196 were IDUs, suggesting a considerable underreporting of IDU in the surveillance data. It is well known that for IDUs, prognosis is much worse than non-injecting drug users, as one multicenter study conducted in Europe and North America reported that IDUs experienced approximately five times higher mortality rates than patients infected through sexual intercourse [18]. Although the prevalence of IDUs among patients with HIV-1 infection in Japan is still much lower than that in neighboring countries, such as Taiwan (27.6%) and China (24.3%), there is an urgent need to develop effective prevention programs for HIV-1 infected illicit drug users [19] (<http://www.unaids.org.cn/download/2009%20China%20Estimation%20Report-En.pdf>) (<http://www.cdc.gov.tw/english/list.aspx?treecid=00ED75D6C887B27&nowtreecid=334C2073091C8677>).

Although the prognosis of injection drug users is reported to be worse than that of non-injection drug users [20], this study primarily focused on illicit drug use as a whole, rather than injection drug use. This is because only a few studies focused on illicit drug use among HIV-1 infected patients, although a large number of studies focused on injection drugs [21–25]. Illicit drug use in patients with HIV-1 infection is an important issue, because not only illicit drug use lead to inferior treatment outcome compared with non users [10–12], but also non injection drug users are prone to practice high risk sexual behaviors, which might lead to transmission of HIV and other infectious diseases [8,26]. Studies from the US reported that especially MSM who use illicit

drugs are at high risk for HIV and sexual transmitted infections due to close associations between risky sexual behaviors and illicit drug use [27,28]. Furthermore, illicit drug use, especially opioid use, can be a trajectory into injection drug use [29,30].

Several limitations need to be acknowledged. First, due to the nature of single-center study, this is a convenience sample and the results of this study do not necessarily represent the prevalence of illicit drug use in all patients with HIV-1 infection in Japan. However, as mentioned above, our clinic treats approximately 15% of the total HIV patients in Japan, and furthermore, most HIV-1 infected patients reside in urban areas such as Tokyo metropolitan area ([http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo\\_02.pdf](http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/hyo_02.pdf) in Japanese). Thus, the discrepancy in the prevalence of illicit drug use between the study patients and all HIV patients in Japan should not be too large. Second, the structured interview method to collect data cannot avoid underreporting of illicit drug usage. Thus, the prevalence of illicit drug use in this population is very likely to be higher than what is reported here. However, underreporting to a certain degree is unavoidable with regard to issues such as illicit drug use [3].

In conclusion, the prevalence of illicit drug use in patients with HIV-1 infection in this large HIV clinic in Tokyo was high at 35%, and was higher in HIV-1 infected MSM (40%). Despite the low prevalence of IDUs (0.5%) among HIV-infected patients reported by the AIDS Surveillance Committee, 5% of patients in this study were IDUs. All relevant parties to the issue of illicit drug

use in patients with HIV-1 infection need to recognize that illicit drug use is a huge burden in care and well-being of this population even in Japan, a country with very low prevalence of illicit drug use in the general population. Appropriate measures for prevention and intervention of illicit drug use are urgently needed to ensure proper treatment and prevention of spread of HIV infection.

### Acknowledgments

The authors thank Dr. Kiyoshi Wada, Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, and Dr. Keishiro Yajima, AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, for valuable comments for the manuscript. The authors also thank “coordinator nurses” who conducted the structured interviews (Ruiko Yakuwa, Beni Ito, Yuko Sugino, Miki Koyama, Kenji Takeda, Megumi Shimada, Jongmi Seo, Yuki Yamada, Kyoko Ishigaki), and all other clinical staff at the AIDS Clinical Center, for their help in the completion of this study.

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TN HG HK MT SO. Performed the experiments: MO KI. Analyzed the data: TN HK HG MT SO. Contributed reagents/materials/analysis tools: MO KI SO. Wrote the paper: TN HG MT SO.

### References

- Lehman JS, Allen DM, Green TA, Onorato IM (1994) HIV infection among non-injecting drug users entering drug treatment, United States, 1989–1992. *Field Services Branch. AIDS 8*: 1465–1469.
- Hahn RA, Onorato IM, Jones TS, Dougherty J (1989) Prevalence of HIV infection among intravenous drug users in the United States. *JAMA 261*: 2677–2684.
- Magiani R, Sabin K, Saidel T, Heckathorn D (2005) Review of sampling hard-to-reach and hidden populations for HIV surveillance. *AIDS 19 Suppl 2*: S67–72.
- Wada K (2011) The history and current state of drug abuse in Japan. *Ann N Y Acad Sci 1216*: 62–72.
- Tominaga M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, et al. (2009) Prevalence and correlates of illicit and non-medical use of psychotropic drugs in Japan: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002–2004. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 44*: 777–783.
- Wood E, Montaner JS, Tyndall MW, Schechter MT, O’Shaughnessy MV, et al. (2003) Prevalence and correlates of untreated human immunodeficiency virus type 1 infection among persons who have died in the era of modern antiretroviral therapy. *J Infect Dis 188*: 1164–1170.
- Straatman SA, Palepu A, Cornelisse PG, Yip B, O’Shaughnessy MV, et al. (1998) Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA 280*: 547–549.
- Maha M, Magnanini MM, Straatman SA, Bastos FI (2010) Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS Behav 14*: 731–747.
- Horstmann E, Brown J, Islam F, Buck J, Agins BD (2010) Retaining HIV-infected patients in care: Where are we? Where do we go from here? *Clin Infect Dis 50*: 752–761.
- Weber R, Huber M, Rickenbach M, Furrer H, Elzi L, et al. (2009) Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med 10*: 407–416.
- Milloy MJ, Marshall BD, Kerr T, Buxton J, Rhodes T, et al. (2012) Social and structural factors associated with HIV disease progression among illicit drug users: a systematic review. *AIDS 26*: 1049–1063.
- Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, et al. (2003) Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet 362*: 1267–1274.
- Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, et al. (2012) Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One 7*: e29977.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. (2007) Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology 18*: 805–835.
- Hidaka Y, Ichikawa S, Koyano J, Urao M, Yasuo T, et al. (2006) Substance use and sexual behaviours of Japanese men who have sex with men: a nationwide internet survey conducted in Japan. *BMC Public Health 6*: 239.
- Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogame M, et al. (2013) Illicit Drug Use Is a Significant Risk Factor for Loss to Follow Up in Patients with HIV-1 Infection at a Large Urban HIV Clinic in Tokyo. *PLoS One 8*: e72310.
- Millet GA, Peterson JL, Wolitski RJ, Stall R (2006) Greater risk for HIV infection of black men who have sex with men: a critical literature review. *Am J Public Health 96*: 1007–1019.
- Zwahlen M, Harris K, May M, Hogg R, Costagliola D, et al. (2009) Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol 38*: 1624–1633.
- Chen YM, Kuo SH (2007) HIV-1 in Taiwan. *Lancet 369*: 623–625.
- Qian HZ, Stümme SE, Rebeiro PF, Kipp AM, Shepherd BE, et al. (2011) The relationship between injection and noninjection drug use and HIV disease progression. *J Subst Abuse Treat 41*: 14–20.
- Giordano TP, Hartman C, Gifford AL, Backus LI, Morgan RO (2009) Predictors of retention in HIV care among a national cohort of US veterans. *HIV Clin Trials 10*: 299–305.
- Rice BD, Delpech VC, Chadborn TR, Elford J (2011) Loss to follow-up among adults attending human immunodeficiency virus services in England, Wales, and Northern Ireland. *Sex Transm Dis 38*: 685–690.
- Ndiaye B, Ould-Kaci K, Salleron J, Bataille P, Bomevie F, et al. (2009) Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in HIV-infected patients from five French clinical centres in Northern France - January 1997 to December 2006. *Antivir Ther 14*: 567–575.
- McCroft A, Kirk O, Aldins P, Chies A, Blaxhult A, et al. (2008) Loss to follow-up in an international, multicentre observational study. *HIV Med 9*: 261–269.
- Lebouche B, Yazdanpanah Y, Gerard Y, Sissoko D, Ajana F, et al. (2006) Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in a French clinical cohort of HIV-infected patients from January 1985 to January 1998. *HIV Med 7*: 140–145.
- Latkin CA, Knowlton AR, Sherman S (2001) Routes of drug administration, differential affiliation, and lifestyle stability among cocaine and opiate users: implications to HIV prevention. *J Subst Abuse 13*: 89–102.
- Forrest DW, Metsch LR, LaLota M, Cardenas G, Beck DW, et al. (2010) Crystal methamphetamine use and sexual risk behaviors among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in South Florida. *J Urban Health 87*: 480–485.
- Mansergh G, Shouse RL, Marks G, Guzman R, Rader M, et al. (2006) Methamphetamine and sildenafil (Viagra) use are linked to unprotected receptive and insertive anal sex, respectively, in a sample of men who have sex with men. *Sex Transm Infect 82*: 131–134.
- Lankenau SE, Teri M, Silva K, Jackson Bloom J, Harocopos A, et al. (2012) Initiation into prescription opioid misuse amongst young injection drug users. *Int J Drug Policy 23*: 37–44.
- Pollini RA, Banta-Green CJ, Cuevas-Mota J, Metzner M, Teshale E, et al. (2011) Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst Abuse Rehabil 2*: 173–180.

# WHO Antiretroviral Therapy Guidelines 2010 and Impact of Tenofovir on Chronic Kidney Disease in Vietnamese HIV-Infected Patients

Daisuke Mizushima<sup>1,2\*</sup>, Junko Tanuma<sup>1</sup>, Fumihide Kanaya<sup>1</sup>, Takeshi Nishijima<sup>1,2</sup>, Hiroyuki Gatanaga<sup>1,2</sup>, Nguyen Tien Lam<sup>3</sup>, Nguyen Thi Hoai Dung<sup>3</sup>, Nguyen Van Kinh<sup>3</sup>, Yoshimi Kikuchi<sup>1</sup>, Shinichi Oka<sup>1,2\*</sup>

1 AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, 2 Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, 3 National Hospital of Tropical Diseases, Hanoi, Vietnam

## Abstract

**Objective:** The 2010 WHO antiretroviral therapy (ART) guidelines have resulted in increased tenofovir use. Little is known about tenofovir-induced chronic kidney disease (CKD) in HIV-infected Vietnamese with mean body weight of 55 kg. We evaluated the prevalence and risk factors of CKD in this country.

**Design:** Cross-sectional study was performed.

**Methods:** Clinical data on HIV-infected Vietnamese cohort were collected twice a year. To evaluate the prevalence of CKD, serum creatinine was measured in 771 patients in October 2011 and April 2012. CKD was defined as creatinine clearance less than 60 ml/min at both time points. Multivariate logistic regression was used to determine the factors associated with CKD

**Results:** Tenofovir use increased in Vietnam from 11.9% in April 2011 to 40.3% in April 2012. CKD was diagnosed in 7.3%, of which 7% was considered moderate and 0.3% was severe. Multivariate analysis of October-2011 data identified age per year-increase (OR: 1.229, 95%CI, 1.170-1.291), body weight per 1 kg-decrement (1.286, 1.193-1.386), and tenofovir use (2.715, 1.028-7.168) as risk factors for CKD.

**Conclusions:** Older age, low body weight and tenofovir use were independent risk factors for CKD in Vietnam. Further longitudinal study is required to evaluate the impact of TDF on renal function in Vietnam and other countries with small-body weight patients.

**Citation:** Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Nishijima T, Gatanaga H, et al. (2013) WHO Antiretroviral Therapy Guidelines 2010 and Impact of Tenofovir on Chronic Kidney Disease in Vietnamese HIV-Infected Patients. PLoS ONE 8(11): e79885. doi:10.1371/journal.pone.0079885

**Editor:** Michael Alan Polis, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, United States of America

**Received:** June 11, 2013; **Accepted:** September 25, 2013; **Published:** November 6, 2013

**Copyright:** © 2013 Mizushima et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was supported by Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (J-GRID). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: oka@acc.ncgm.go.jp (SO); dmizushi@acc.ncgm.go.jp (DM)

## Introduction

Advances in antiretroviral therapy (ART) had turned HIV/AIDS into a chronic disease [1-5]. As a consequence of living longer, chronic kidney disease (CKD) has become an important cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients [1,3-5]. Several studies have reported increased prevalence of CKD, ranging from 4.9% to 8.4% in such patients [6-9]. In addition to the established risk factors, such as aging, diabetes mellitus (DM) and hypertension [2,10], other factors related to the virus itself and to the treatment [e.g., exposure to tenofovir (TDF), a commonly used antiretroviral (ARV)], are thought to be related to nephrotoxicity in HIV-infected patients [2,11,12].

To date, the benefit of TDF first line treatment is considered to outweigh the risk of TDF-induced nephrotoxicity. A recent meta-analysis study has reported that the use of TDF is associated with a statistically significant though only modest renal dysfunction, and recommended no restriction of TDF use when regular monitoring of renal function and serum phosphate levels is impractical [13]. Furthermore, the 2010 WHO guidelines for ART in adults and adolescents recommended TDF as part of the first line regimens (URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf)).

However, several studies have reported that low body weight is an independent risk factor for TDF-associated nephrotoxicity and might lead to potentially higher risk for larger drug exposure and thus, more severe toxicity [14-17]. Under such

scenario, regional prevalence of CKD may influence the approach to screening and monitoring of HIV-infected patients initiated on ART. In particular, most nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), such as TDF and 3TC/FTC, are excreted by the kidney and may require dose adjustment in individuals with reduced glomerular filtration rate (GFR), and may require more intensive monitoring in patients with pre-existing CKD.

Following the 2010 WHO guidelines, the use of TDF has been increasing rapidly in Vietnam, where patients are more likely to have smaller body weight compared to Caucasians. At this stage, little is known about CKD among Vietnamese HIV-infected patients. In this context, it is important to determine the prevalence of CKD and its risk factors including TDF exposure and low body weight in this region. The present study was conducted to evaluate the above factors in Vietnamese HIV-infected patients.

## Methods

### Study design

We performed a cross-sectional study with an observational single-center cohort of Vietnamese HIV-infected patients on ART. This cohort was established since 2007 at the National Hospital of Tropical Disease in Hanoi, one of the largest outpatient clinics for HIV infected-patients in Vietnam. Clinical data are collected twice a year (in April and October) in this cohort. The population of this cohort comprised HIV-infected patients on ART aged more than 17 years. To evaluate CKD in this group, serum creatinine had been examined since October 2011. Serum creatinine was measured in October 2011 and April 2012. Patients whose creatinine was not obtained at both time points were excluded from the study. Other clinical data were collected twice a year (in April and October) as well. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of National Hospital of Tropical Disease and Hanoi city. Each patient included in this study provided a written informed consent for the clinical and laboratory data to be used for publication. The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

### Measurements

Data included demographic variables (height, weight, sex and age); a complete history of ART; use of cotrimoxazole; CD4 cell count (cell/mm<sup>3</sup>, measured by flow cytometry); plasma HIV-RNA (copies/ml, measured by the Roche COBAS TaqMan HIV monitor assay); serum creatinine (mg/dl, measured by Jaffe method); date of HIV diagnosis and other comorbidities. CKD was defined as creatinine clearance (C<sub>cl</sub>) estimated by the Cockcroft-Gault formula of <60 ml/min at October 2011 and April 2012 (6 months apart). Renal dysfunction at each time point was also classified into five stages according to the guidelines of the National Kidney Foundation [18]: normal renal function: C<sub>cl</sub> ≥90 ml/min; mild renal dysfunction, C<sub>cl</sub> between 60-89 ml/min; moderate, C<sub>cl</sub> 30-59 ml/min; severe renal dysfunction, C<sub>cl</sub> 15-29 ml/min; and renal failure or dialysis, with C<sub>cl</sub> of <15 ml/min.

### Statistical analysis

Statistical analysis included descriptive (mean and standard deviation), univariate and multivariate analyses. Absolute and relative frequencies were utilized for continuous and categorical variables, respectively. To evaluate the association between CKD and categorical variables, the chi-square test or Fisher exact test was applied as required. Independent T test or one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare mean values of normally distributed data and the Mann Whitney test or Kruskal-Wallis test for parameters with skewed data distribution. Variables significantly associated with renal dysfunction in univariate analysis (p<0.05) were entered into multivariate analysis. Logistic regression was used to determine the factors associated with CKD in univariate and multivariate analyses. Statistical significance was defined at two-sided p value <0.05. We used the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) to estimate the association of each variable with renal dysfunction. All statistical analyses were performed with The Statistical Package for Social Sciences ver. 17.0 (SPSS, Chicago, IL).

## Results

### Patients on TDF

The percentage of TDF use in our cohort increased from 11.9% in April 2011 to 40.3% in April 2012. In contrast, stavudine (d4T) use decreased from 37.8% in April 2011 to 14.6% in April 2012. The patterns of use of TDF and d4T well reflected the recommendation of the 2010 WHO ART guidelines; recommendation for the use of TDF or zidovudine (AZT) and phasing out of d4T.

### Prevalence of CKD and renal dysfunction at each time point

To determine the prevalence of CKD, serum creatinine was measured in 771 patients in October 2011 and April 2012. CKD was diagnosed in 56 (7.3 %) patients and classified as moderate in 54 and severe in 2 (Table 1). The number of patients with moderate and severe renal dysfunction increased from 74 (9.6%) in October 2011 to 111 (14.4%) in April 2012. The data of serum creatinine by CKD stage are shown in Table 1.

### Baseline demographics and laboratory data

Table 2 compares the baseline demographics and clinical variables of patients with or without CKD for the data of October 2011. Patients with CKD were significantly older, more likely to be diabetic females treated with TDF and lopinavir boosted with ritonavir, and of significantly lower body weight with higher serum creatinine, and with history of AIDS-defining disease, compared to those without CKD. CD4 count, HIV RNA viral load, and duration of ART were not significantly different between the two groups. The mean CD4 count was >300/mm<sup>3</sup> and the mean HIV RNA load was <100 copies/ml in both groups.