

厚生労働行政推進調査事業費
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

肝炎ウイルスの新たな感染防止
－残された課題・今後の対策－

令和1年度 総括・分担報告書

研究代表者 四柳 宏

東京大学医科学研究所
先端医療研究センター 感染症分野

令和2(2020)年3月

班員一覧

研究者名	分担	所属	職名
四柳 宏	研究代表者	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野	教授
田倉 智之	研究分担者	東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学	特任教授
相崎 英樹	研究分担者	国立感染症研究所ウイルス第二部	室長
八橋 弘	研究分担者	独立行政法人長崎医療センター臨床研究センター	臨床研究センター長
森屋 恭爾	研究分担者	東京大学大学院医学系研究科感染制御学	教授
江口有一郎	研究分担者	国立大学法人佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター	特任教授
田中 靖人	研究分担者	名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学	教授
細野 覚代	研究分担者	名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	研究員
森岡 一朗	研究分担者	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	教授
高野 智子	研究分担者	大阪急性期・総合医療センター小児科	部長
酒井 愛子	研究分担者	筑波大学医学医療系	クリニカルフェロー

目次

総括研究報告書

肝炎ウイルスの新たな感染防止 - 残された課題・今後の対策.....	5
四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野	

分担研究報告書

1. ウイルス肝炎の感染予防に関する e-learning およびアンケート調査分析結果.....	9
四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野	
2. 感染防止のための正しい知識の習得の向上を目指した e-learning システムの構築に関する研究.....	24
江口有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター	
3. 看護学生と病院職員に対するウイルス肝炎の感染経路及び感染確率に関する理解度に関する調査報告.....	27
八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター	
4. 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策.....	32
森屋 恭爾 東京大学大学院医学系研究科感染制御学	
5. 病院勤務者の肝炎ウイルス感染モニタリングのための全国データベース作成と肝炎ウイルス感染予防状況の実態調査の準備状況.....	33
細野 覚代 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	
6. 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策.....	37
田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科	
7. 当センター（大阪）における定期接種または任意接種における B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体価の検討.....	40
高野 智子 大阪急性期・総合医療センター小児科	
8. 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策 小児における B 型肝炎ワクチン定期接種後の疫学調査.....	45
酒井 愛子 筑波メディカルセンター病院小児科	
9. B 型肝炎ワクチン定期接種化後の本邦小児における B 型肝炎ウイルス感染の実態調査.....	48
森岡 一朗 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野	
10. 急性肝炎の発生状況に関する検討 - サーベイランス data の解析 -	52
相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部	
11. 医療ビッグデータを用いた急性肝炎の疫学調査に関する研究.....	57
田倉 智之 東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学	

研究成果の刊行物・別刷.....	61
------------------	----

総括研究報告書

肝炎ウイルスの新たな感染防止 -残された課題・今後の対策-

研究代表者 四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 教授

研究要旨

肝炎ウイルスの感染を集団レベルでコントロールするためには多面的なアプローチが必要である。本研究班の目標として(1)一般生活者・保育施設勤務者・医療従事者を対象とした e-learning system の構築、(2) HB ワクチンの接種状況・感染状況に関する調査、(3) 急性肝炎の発生状況にする正確な状況把握の検討、を掲げた。

本年度は、(1) 構築した e-learning system を用いて主に医療施設勤務者を対象にパイロット調査を行い、効果と問題点の検証を行った。(2) ①医療従事者に対する HB ワクチン接種後の HBV への感染状況、ワクチンの追加接種の効果を検証するシステムを構築し、それに基づいて名古屋市立大学付属病院に勤務する医療従事者を対象とした調査を行った。②愛知県においてエコチル調査の対象となった小学生を対象に HBV への感染状況、ワクチン接種状況を調べた。③日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターに罹った1～2歳の小児を対象に B 型肝炎 (HBV) の感染率、HB ワクチンの有効率・抗体持続率の検討を開始し、解析を行った。(3) ①感染症法に基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎 (主に B 型肝炎) 症例について解析した。②医療経済ビッグデータから、B 型肝炎の実績症例を抽出し、2015 年度 -2018 年度に関する発生状況を検討した。

A. 研究目的

肝炎対策基本法中に定められた“肝炎対策基本指針”には“肝炎に関する啓発及び知識の普及並びに肝炎患者等の人権の尊重に関する事項”を推し進めることが記載されている。また、肝炎対策基本指針の中には“肝炎の予防のための施策に関する事項”が記載されている。

本研究班にはこの2つに関して研究を行い、国民に成果を還元することを目標とする研究班である。

B. 研究方法

本研究班の目標として(1)一般生活者・保育施設勤務者・医療従事者を対象とした e-learning system の構築、(2) HB ワクチンの接種状況・感染状況に関する調査、(3) 急性肝炎の発生状況にする正確な状況把握の検討、を掲げた。

C. 研究結果

(1) 一般生活者・保育施設勤務者・医療従事者を対象とした e-learning system の構築

・四柳宏研究代表者

「一般生活者」「老人施設関係者」に対するガイドラインをもとに江口有一郎研究分担者と共に作成した e-learning を医療機関の職員に対して実施し、効果を検証した。

・江口有一郎研究分担者

全国の肝炎拠点病院などから要望があった「肝炎ウイルスの感染経路」に関する知識を習得するためのコンテンツを作成した。

・八橋弘研究分担者

看護学生 1899 名を含む病院職員 11200 名を対象としてウイルス肝炎の感染経路及び感染確率

に関する理解度を明らかにする目的で実施した無記名アンケート調査の集計結果を更新した。

・森屋恭爾研究分担者

医療の場における肝炎ウイルス感染予防の事態を知るため、日本病院会に加盟している組織に対し医療従事者のワクチン接種状況、針刺し時の対応のアンケート調査を行った。

・高野智子研究分担者

保育施設の職員に対してe-learningのパイロット調査を行った。

(2) HB ワクチンの接種状況・感染状況に関する調査

・細野覚代研究分担者

全国の病院において医療関係者を対象とした肝炎ウイルス検査データおよびHBV感染予防状況のデータベース構築、サーバーへの登録の準備を完成させ、このシステムを持ちて2004年以降に名古屋市立大学病院に勤務する医療従事者と病院勤務者を対象とするデータベース作成を行った。

・田中靖人研究分担者

1) B型肝炎ワクチン（HB ワクチン）定期接種化以前に出生した小児のB型肝炎感染疫学の調査を行うため、エコチル調査・愛知ユニットセンターに登録された8歳学童期調査および8歳詳細調査の参加者を対象とし、保護者の同意を得て採血を実施し、HBs抗原量、HBs抗体価、HBc抗体価を測定した。

2) 細野分担者と協力し、名古屋市立大学において医療関係者を対象とした肝炎ウイルス検査データおよびHBV感染予防状況の実態調査を行った。

・高野智子研究分担者

定期接種または任意接種にてB型肝炎（HB）ワクチンを接種した小児のHBs抗体価の検討を、3回のHBワクチン接種歴が母子手帳から確認できた340例について入院時血液検査の残血清を用いて行った。

・酒井愛子研究分担者

小児におけるB型肝炎ウイルス感染実態およびB型肝炎ワクチン定期接種開始後のワクチン接種率・HBs抗体保有率を明らかにするため、病院受診者の残余検体を用いた血清疫学調査を実施した。

また、HBs抗体保有率の年齢別の違いについて、B型肝炎ワクチン初回接種後の医学生におけるHBs抗体低下と合わせて考察した。

・森岡一朗研究分担者

日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターの2施設で、B型肝炎ワクチンを接種している251人の1～2歳の小児を対象にB型肝炎（HBV）の感染率、HBワクチンの有効率・抗体持続率の検討を開始し、解析を行った。

・田中敏博研究協力者

静岡県におけるHBワクチン接種後のHBs抗体追跡調査（多施設共同研究）に必要な準備作業を行った。

(3) 急性肝炎の発生状況にする正確な状況把握の検討

・相崎英樹研究分担者

感染症法に基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎（主にB型肝炎）症例について解析した。

・田倉智之研究分担者

医療経済ビッグデータ(TheBD)から、B型急性肝炎の実績症例を抽出し、2015年度-2018年度(2015年4月から2019年3月)に関する発生状況を検討した。

D. 考察

本年度は(1)～(3)の研究グループにおいて研究を開始した。以下に今後の課題を挙げる。

(1) e-learningに関しては経口感染するウイルス(HAV, HEV)に対する啓発がないこと、e-learningの学習効果を検証するための問題が少なくないことなどが明らかになった。こうした点の改良が必要である。

(2) 成人のHBワクチンに関してはワクチン無効例への対策、ブースター接種の必要性の有無が大きな問題である。研究期間の間にできるだけ多くのことを明らかにする必要がある。

小児に関して定期接種の効果を明らかにするにはかなりのサンプル数が必要であり、その確保が課題である。エコチル調査の結果も参考に研究を行う必要がある。

(3) B型肝炎・C型肝炎はともに5類の全数届出感染症であるが、届出率は低い。この検討により今後どの程度が報告されているか、地域差はどうかなどが明らかにされることが期待される。

E. 結論

ウイルス肝炎のコントロールのための研究を3つのプロジェクトを中心に開始した。来年度はさらに研究を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各研究者の稿参照のこと

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

ウイルス肝炎の感染予防に関する e-learning およびアンケート調査分析結果

研究分担者 四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 教授
共同研究者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 副院長
江口有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授
高野智子 大阪急性期・総合医療センター小児科 部長

研究要旨

ウイルス肝炎の感染予防に関する e-learning を作成し、その効果・問題点の検証を医療従事者対象のアンケート調査により行った。67 件の有効回答が得られた。受講前に B 型肝炎・C 型肝炎が血液を介して感染すると認識していた人は 85% であった。受講後にこの認識率は上がった。また、ワクチンで予防可能な肝炎については A 型 52%、B 型 91% の理解度であった。経口感染する肝炎に関する内容が盛り込まれていないため回答後にこうした項目の理解が低下する傾向があった。来年度はこうした点に改良を加え、規模を大きくして施行する予定である。

A. 研究目的

ウイルス肝炎の感染予防を効果的に行うためには国民一人一人にわかりやすい情報提供を行う必要がある。

本研究班の前身である“集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究班”では一般生活者・保育関係者・老人施設関係者に対するガイドラインを作成した。このガイドラインは厚生労働省・肝炎情報センターのウェブサイトに掲載され、活用されていることが期待されるが、その効果を検証する手段がなかった。

このため今回の研究班では一般生活者・保育施設勤務者・医療従事者を対象とした e-learning system を構築し、対象者に利用してもらい、現時点での基礎知識について検討を行うこととした。2018 年度に作成した教材を用いて調査を行い、その効果や問題点を検証することにした。

B. 研究方法

“集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究班”で作成したガイドラインをもとに、e-learning 教材を研究班で作成し、外部委託により映像化した。対象者には e-learning 施行前に施設基本情報、対象者属性、対象者の肝炎ウイルス感染経路、ワクチンに対する意識を問うアンケートを外部委託した業者のウェブサイトアクセス・回答する形で行った。e-learning 視聴後にも学習効果を見るためのアンケート調査を同様の方法で行った（資料 1 参照）。

なお、今回は一般生活者を対象とした e-learning を東京大学医科学研究所、東京大学、佐賀大学医学部附属病院、国立病院機構長崎医療センター、大阪急性期・総合医療センター、日本大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センターの計 7 施設に勤務する事務職員を対象に行った。また、医療従事者として同じ施設の医師・看護師・臨床検査技師・薬剤師に対しても同じ調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会に申請し、認可が下りている（2019-20-0718）。

C. 研究結果

資料2に解析結果を示す。

（表1）はアンケートの目的を示したものである。

（図1）に回答者の属性を示す。回答数は受講前が144件、受講後が80件であったが、分析対象項目に欠損値があるものを削除した結果、有効回答数は67件となり全回答数の41.7%であった。医師が最も多く20件で29.9%、続いて看護師16件23.9%、事務職員15件22.4%、薬剤師8件11.9%であった。

（表2）にeラーニング受講前アンケート調査における有効回答の施設別分類、職種別分類、そして、勤続年数別分類の詳細を示す。

（図3）にeラーニング受講前の回答者のウイルス肝炎に対する認識を示す。「名前を聞いたことのあるウイルス肝炎」との問いに関して、90%以上の回答者がA型肝炎、B型肝炎、そしてC型肝炎を聞いたことがあるとしている。一方、E型肝炎に関しては、77.6%の回答者が聞いたことがあるとしており、他の肝炎に比べて認識率が低いことが示されている。

（図4）にeラーニング受講前の回答者の“血液を介して感染するウイルス肝炎”に対する認識を示す。85%以上の回答者がB型肝炎とC型肝炎が感染するとしている。そして、A型肝炎とE型肝炎は、20%以下の回答者が感染するとしている。

（図5）にeラーニング受講前の回答者の“食物を介して感染するウイルス肝炎”に対する認識を示す。55%以上の回答者がA型肝炎とE型肝炎が感染するとしている。そして、B型肝炎とC型肝炎は、2%以下の回答者が感染するとしている。

（図6）にeラーニング受講前の回答者の“空気を介して感染するウイルス肝炎”に対する認識を示す。95%以上の回答者は正しく認識できている。

（図7）に“ワクチンで予防ができるウイルス肝炎”に対する認識を示す。ほぼ半分の回答者がA型肝炎はワクチンで予防できるとしている。

次に90%以上の回答者がB型肝炎はワクチンで予防できるとしている。そして、20%以下の回答者がC型肝炎とE型肝炎はワクチンで予防できるとしている。

eラーニング受講の効果としてはワクチンで予防ができるウイルス肝炎」との問いに関して、回答者の認識に変化が現れたことが示されている。まず、A型肝炎では、57.9%の回答者がワクチンで予防できるとしていたが、eラーニング受講後は28.9%に減少している。また、B型肝炎でも同様の変化があり、94.7%の回答者がワクチンで予防できるとしていたが、eラーニング受講後は68.4%に減少している。図8にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

D. 考察

HIV感染症、HCV感染症の治療に関する進歩は目覚ましい。ことにHCVを排除できる直接作用型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals)が開発・発売され、多くの感染者でウイルス排除が可能になったことは大きな進歩である。

しかしながら進展肝疾患を保有する場合、ウイルス排除後も炎症の持続が見られることがしばしば経験される。また、ウイルス排除後には肝線維化は少しずつ改善することが期待されるが線維化進展が高度の場合肝硬変からの離脱は難しい。肝再生能、線維吸収能の低下などがその原因と考えられる。

このような理由から、HCV排除後も肝疾患の進展、肝細胞癌の合併のリスクは残存すると思われる。

本年度はレジストリのへの登録を始めたばかりであるが、10%程度に進展した線維化を認めた。また腫瘍マーカーの上昇も認められた。今後本レジストリのデータが集積され、どのような患者がハイリスクなのかが明らかにされれば適切な治療介入につながり、患者の予後を改善させることが期待される。

E. 結論

HIV・HCV重複感染者のレジストリーから得られた9例の解析を行った。今後症例を集積し、線維化非改善例、肝細胞癌高リスク例の特徴を

明らかにしていくことを目標とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 四柳 宏, 塚田 訓久, 三田 英治, 遠藤 知之, 瀧永 博之, 木村 哲. HIV感染者のC型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗HCV療法 日本エイズ学会誌 21; 27-33: 2019

2. 学会発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

なお、本研究はBusiness Intelligence社およびBlue社の協力を得てまとめたものである。

資料1

アンケート（e-ラーニング視聴前）

このアンケートは皆様の仕事の内容、ご経験、ウイルス肝炎に関するご認識に関するものです。

以下、該当するものを選択し、また、適宜（ ）に記入をしてください。

1 あなたの職種をお答えください。

- ① 医師
- ② 看護師
- ③ 臨床検査技師
- ④ 薬剤師
- ⑤ 理学療法士
- ⑥ 放射線技師
- ⑦ 栄養士
- ⑧ その他の医療従事者（ ）
- ⑨ 事務職員
- ⑩ その他（ ）

2 現在の職業の経験年数を教えてください。

- ① 1年未満
- ② 1年以上2年未満
- ③ 2年以上3年未満
- ④ 3年以上5年未満
- ⑤ 5年以上10年未満
- ⑥ 10年以上20年未満
- ⑦ 20年以上

3 ウイルス肝炎のうち名前を聞いたことのあるものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれもきいたことがない

4 血液を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

5 食物を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

6 空気を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

7 ワクチンによる予防ができると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ わからない

8 手指のアルコール消毒でウイルス肝炎感染が予防できると思いますか？

- ① 思う
- ② 思わない
- ③ わからない

9 あなたご自身はB型肝炎ワクチンを接種されていますか？

- ① 接種している
- ② 接種していない
- ③ 肝炎のキャリアである
- ④ わからない

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

アンケート（e-ラーニング視聴後）

このアンケートはe-ラーニングをご覧頂いたご感想、ご認識に関するものです。
以下、該当するものを選択し、また、適宜（ ）に記入をしてください。

1 e-ラーニング実施前のアンケートにお答え頂きましたか？

- ① はい
- ② いいえ

2. e-ラーニング（感染経路編）を視聴していただけましたか？

- ① はい
- ② いいえ

3. e-ラーニング（一般生活者編）を視聴していただけましたか？

- ① はい
- ② いいえ

4 血液を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

5 食物を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A型肝炎
- ② B型肝炎
- ③ C型肝炎
- ④ E型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

6 空気を介して感染が起きると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A 型肝炎
- ② B 型肝炎
- ③ C 型肝炎
- ④ E 型肝炎
- ⑤ どれも該当しない
- ⑥ わからない

7 ワクチンによる予防ができると思うものに○をしてください。（複数回答可）

- ① A 型肝炎
- ② B 型肝炎
- ③ C 型肝炎
- ④ E 型肝炎
- ⑤ わからない

8 あなたご自身は B 型肝炎ワクチンを接種していますか？

- ① 接種している
- ② 接種していない
- ③ 肝炎のキャリアである
- ④ わからない

9（8で②とお答えになった方に）今後 B 型肝炎ワクチンの接種を受けたいですか？

- ① 是非接種したい
- ② できれば接種したい
- ③ 接種したくない
- ④ わからない

10 この e-ラーニングを受けた感想であてはまるものをすべて選んでください。

- ① わかりやすかった
- ② 難しかった
- ③ 役に立った
- ④ 役に立たなかった

11 あなたの個人情報は特にご指定がなければアンケートに回答していただいた 30 日後には削除されます。これ以外のご希望があれば以下からお選びください。

- ① 回答後速やかに削除する。
- ② 研究班の終了する 2021 年 3 月末に削除する（この間何度でも学習可能になります）
- ③ 研究班終了後も残しても良い（研究班終了後もウェブサイトに e-learning は残りますので引き続き学習可能です）
- ④ その他（ ）

12 ご意見・ご質問など自由にどうぞ

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

資料2

ウイルス肝炎の感染予防に関する e-learning およびアンケート調査分析結果

はじめに

医療機関従事者と保育施設従事者を対象にした「ウイルス肝炎の感染予防に関する e-learning」プロジェクトを遂行して、その効果測定のためのアンケート調査を実施した。表 1 にアンケート調査の目的を示す。

表 1：アンケート調査の目的

対象者	アンケート調査	e-learning	目的
e-learning受講者	1回目	受講前	当該テーマにおける受講者の現状理解度の把握
	2回目	受講後	e-learningの効果測定

アンケート対象者は e-learning受講者であり、受講前アンケート調査で当該テーマにおける現状の理解度の把握、受講後アンケート調査で e-learningの効果測定を行った。対象者数は 1,700 名であるが、実際の回答数は受講前が 144 件、受講後が 80 件であった。

回答者属性（e-learning受講前アンケート調査）

受講前アンケート調査において、分析対象項目に欠損値があるものを削除した結果、有効回答数は 67 件となり全回答数の 41.7%であった。図 1 に e-learning受講前アンケート調査における有効回答の施設別分類、職種別分類、そして、経験年数別分類の概略を示す。

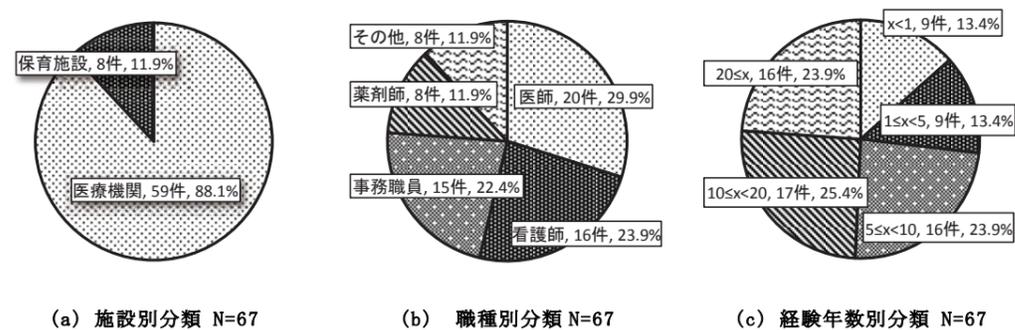


図 1：e-learning受講前のアンケート調査における有効回答者

施設別分類において、有効回答数は、医療機関が 59 件で全回答者の 88.1%、保育施設が 8 件で全回答者の 11.9%であった。保育施設の回答数が少ないため、施設別の分析は行わないこととする。次に職種別の分類において、医師が最も多く 20 件で 29.9%、続いて看護師

16 件 23.9%、事務職員 15 件 22.4%、薬剤師 8 件 11.9%であった。回答数が少ないため、職種別の分析は行わないこととする。なお、特筆すべき点として、医療従事者以外の事務職員が 3 位となっていることがある。最後に経験年数別の分類において、1 年未満が 9 件で 13.4%、1 年以上 5 年未満が 9 件で 13.4%、5 年以上 10 年未満が 16 件で 23.9%、10 年以上 20 年未満が 17 件で 25.4%、そして、20 年以上が 16 件で 23.9%であった。

表 2 に e-learning受講前アンケート調査における有効回答の施設別分類、職種別分類、そして、勤続年数別分類の詳細を示す。

表 2：e-learning前のアンケート調査における有効回答者

e-learning前	回答数	医師	看護師	臨床検査技師	薬剤師	栄養士	理学療法士	事務職員	その他の医療従事者	その他
医療機関	件数 59 [%] -	20 33.9	12 20.3	4 6.8	8 13.6	1 1.7	1 1.7	11 18.6	1 1.7	1 1.7
保育施設	件数 8 [%] -	0 0.0	4 50.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	4 50.0	0 0.0	0 0.0
全体	件数 67 [%] -	20 29.9	16 23.9	4 6.0	8 12.0	1 1.5	1 1.5	15 22.4	1 1.5	1 1.5
	x<1	9	1	3	2	0	0	3	0	0
	1<=x<5	9	2	2	1	0	0	4	0	0
	5<=x<10	16	2	4	1	4	0	4	0	1
	10<=x<20	17	10	3	0	0	0	3	1	0
	20<=x ^{*1}	16	5	4	3	1	1	1	0	0
平均値	13.2	16.1	12.7	24.4	8.0	30.0	30.0	7.9	15.0	7.5
中央値	9.7	14.5	8.1	23.3	5.6	30.0	30.0	5.0	15.0	7.5

*1: 平均値と中央値の計算では、階級範囲を 20<=x<40 として、階級値を 30 とした。

回答者属性（e-learning受講後アンケート調査）

受講前アンケート調査の有効回答は 67 件において、受講後アンケート調査において、分析対象項目に欠損値があるものを削除した結果、有効回答数は 38 件となり全回答数の 26.4%であった。図 2 に e-learning受講前アンケート調査における有効回答の施設別分類と職種別分類の概略を示す。

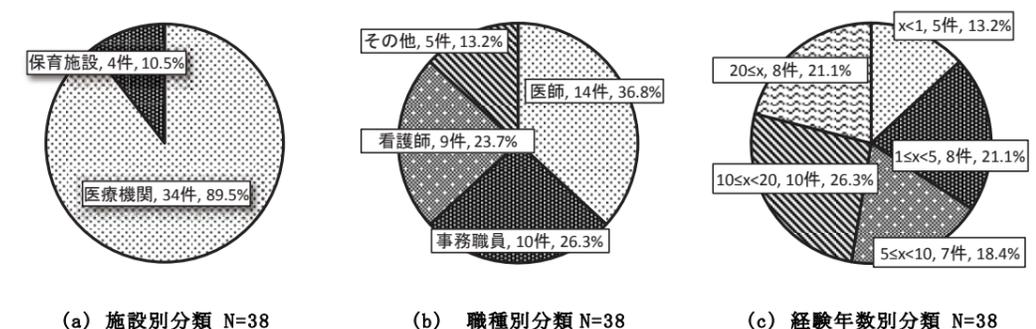


図 2：e-learning受講後のアンケート調査における有効回答者

施設別分類において、有効回答数は、医療機関が34件で全回答者の89.5%、保育施設が8件で全回答者の10.5%であった。保育施設の数が少ないため、施設別の分析は行わないこととする。次に職種別の分類において、医師が最も多く14件で36.8%、続いて事務職員10件26.3%、看護師9件23.7%であった。回答数が少ないため、職種別の分析は行わないこととする。なお、特筆すべき点として、医療従事者以外の事務職員が2位となっていることがある。表3にeラーニング受講後アンケート調査における有効回答の施設別分類と職種別分類の詳細を示す。

表3：eラーニング後のアンケート調査における有効回答者

eラーニング後	回答数	医師	看護師	臨床検査技師	薬剤師	栄養士	理学療法士	事務職員	その他の医療従事者	その他
医療機関	件数 34 [%] -	14 41.2	7 20.6	2 5.9	2 5.9	0 0.0	1 2.9	8 23.5	0 0.0	0 0.0
保育施設	件数 4 [%] -	0 0.0	2 50.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 50.0	0 0.0	0 0.0
全体	件数 38 [%] -	14 36.8	9 23.7	2 5.3	2 5.3	0 0.0	1 2.6	10 26.3	0 0.0	0 0.0
勤続年数	x<1	5	1	2	0	0	0	2	0	0
	1≤x<5	8	2	2	0	1	0	3	0	0
	5≤x<10	7	1	1	1	1	0	3	0	0
	10≤x<20	10	7	1	0	0	0	2	0	0
	20≤x	8	3	3	1	0	0	1	0	0
平均値	12.3	14.9	13.3	18.8	5.3	0.0	30.0	6.3	0.0	0.0
中央値	7.9	14.3	7.5	18.8	5.3	0.0	30.0	4.7	0.0	0.0

*1: 平均値と中央値の計算では、階級範囲を20≤x<40として、階級値を30とした。

eラーニング受講前の回答者の認識

eラーニング受講前の回答者の認識において、「名前を聞いたことのあるウイルス肝炎」との問いに関して、90%以上の回答者がA型肝炎、B型肝炎、そしてC型肝炎を聞いたことがあるとしている。一方、E型肝炎に関しては、77.6%の回答者が聞いたことがあるとしており、他の肝炎に比べて認識率が低いことが示されている。図3にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

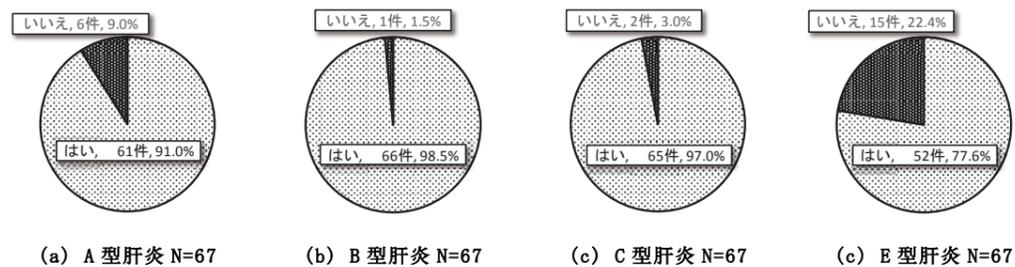


図3：名前を聞いたことのある（eラーニング受講前のアンケート調査）

次に、「血液を介して感染が起きるウイルス肝炎」との問いに関して、回答者の認識が二分化していることが示されている。まず、85%以上の回答者がB型肝炎とC型肝炎が感染するとしている。そして、A型肝炎とE型肝炎は、20%以下の回答者が感染するとしている。図4にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

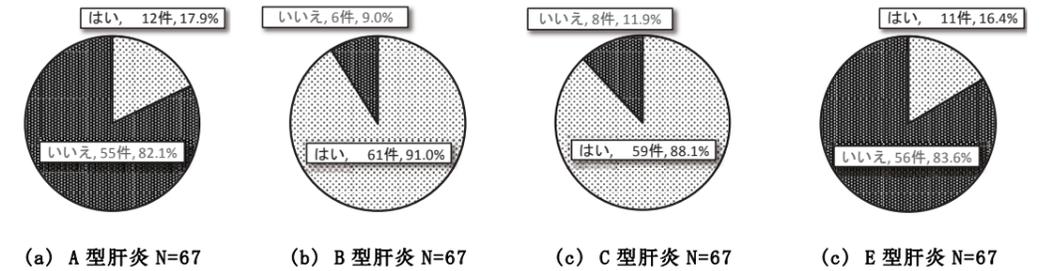


図4：血液を介して感染が起きる（eラーニング受講前のアンケート調査）

そして、「食物を介して感染が起きるウイルス肝炎」との問いに関して、回答者の認識が二分化していることが示されている。まず、55%以上の回答者がA型肝炎とE型肝炎が感染するとしている。そして、B型肝炎とC型肝炎は、2%以下の回答者が感染するとしている。図5にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

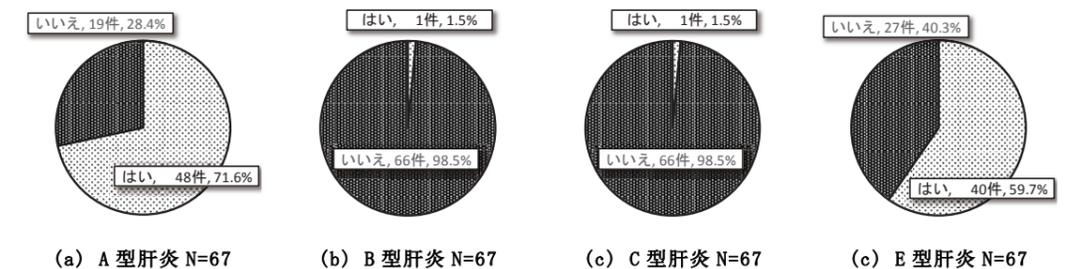


図5：食物を介して感染が起きる（eラーニング受講前のアンケート調査）

一方、「空気を介して感染が起きるウイルス肝炎」との問いに関して、95%以上の回答者が全ての肝炎が感染しないとしていることが示されている。図6にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

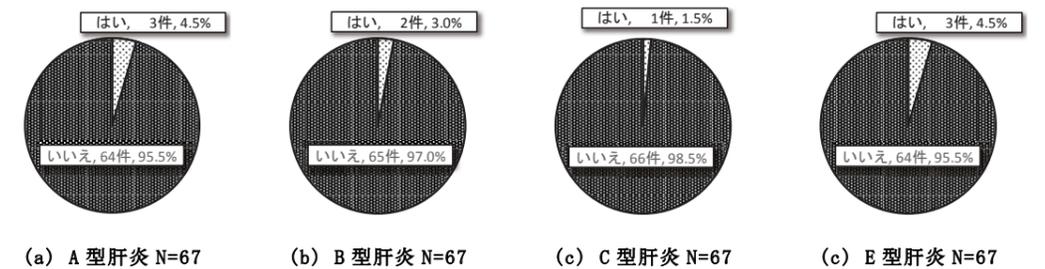


図6：空気を介して感染が起きる（eラーニング受講前のアンケート調査）

図6：空気を介して感染が起きる（eラーニング受講前のアンケート調査）

最後に、「ワクチンで予防ができるウイルス肝炎」との問いに関して、回答者の認識が三つに分かれていることが示されている。まず、ほぼ半分の回答者がA型肝炎はワクチンで予防できるとしている。次に90%以上の回答者がB型肝炎はワクチンで予防できるとしている。そして、20%以下の回答者がC型肝炎とE型肝炎はワクチンで予防できるとしている。図7にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

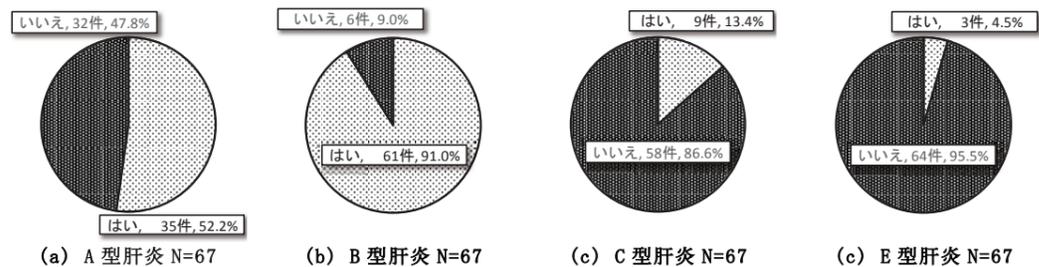


図7：ワクチンで予防ができる（eラーニング受講前のアンケート調査）

表4にeラーニング受講前アンケート調査における各回答結果の詳細を示す。

表4：eラーニング受講前のアンケート調査の結果

	A型肝炎	B型肝炎	C型肝炎	E型肝炎	All No
名前を聞いたことのある	件数(Yes) 61 [%] 91.0	件数(Yes) 66 [%] 98.5	件数(Yes) 65 [%] 97.0	件数(Yes) 52 [%] 77.6	件数(Yes) 2 [%] 3.0
血液を介して感染が起きる	件数(Yes) 12 [%] 17.9	件数(Yes) 61 [%] 91.0	件数(Yes) 59 [%] 88.1	件数(Yes) 11 [%] 16.4	件数(Yes) 1 [%] 1.5
食物を介して感染が起きる	件数(Yes) 48 [%] 71.6	件数(Yes) 1 [%] 1.5	件数(Yes) 1 [%] 1.5	件数(Yes) 40 [%] 59.7	件数(Yes) 5 [%] 7.5
空気を介して感染が起きる	件数(Yes) 3 [%] 4.5	件数(Yes) 2 [%] 3.0	件数(Yes) 1 [%] 1.5	件数(Yes) 3 [%] 4.5	件数(Yes) 54 [%] 80.6
ワクチンで予防ができる	件数(Yes) 35 [%] 52.2	件数(Yes) 61 [%] 91.0	件数(Yes) 9 [%] 13.4	件数(Yes) 3 [%] 4.5	件数(Yes) - [%] -
手指のアルコール消毒でウイルス肝炎感染が予防できる	件数 27 [%] 40.3	件数 35 [%] 52.2	件数 4 [%] 6.0	件数 - [%] -	件数 - [%] -
B型肝炎ワクチンを接種済み	件数 50 [%] 74.6	件数 16 [%] 23.9	件数 1 [%] 1.5	件数 - [%] -	件数 - [%] -

N=67

eラーニング受講の効果（認識の変化）

「ワクチンで予防ができるウイルス肝炎」との問いに関して、回答者の認識に変化が現れたことが示されている。まず、A型肝炎では、57.9%の回答者がワクチンで予防できるとしていたが、eラーニング受講後は28.9%に減少している。また、B型肝炎でも同様の変化があり、94.7%の回答者がワクチンで予防できるとしていたが、eラーニング受講後は68.4%に減少している。図8にeラーニング受講前の回答者の認識を示す。

分析では、統計処理ソフト RStudio Version 1.2.5001 の二群の比率の差の検定 (prop.test(c(r1, r2), c(n1, n2), correct=F))を行った。

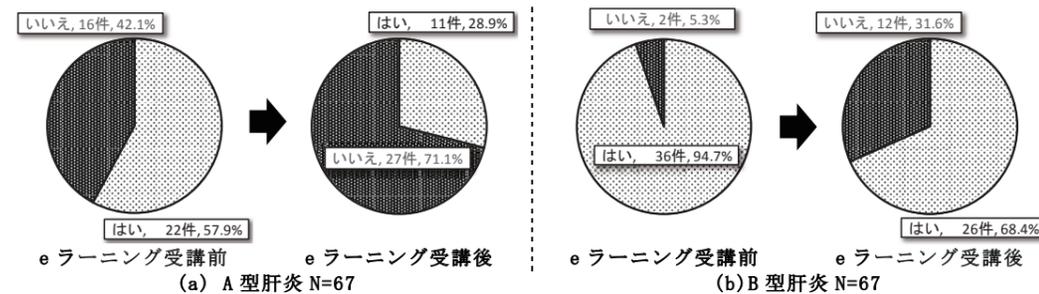


図8：ワクチンで予防ができる（eラーニング受講の効果）

表5にeラーニング受講前後のアンケート調査における各回答の比較結果を示す。

表5：eラーニング受講前後のアンケート調査の比較

eラーニング		A型肝炎		B型肝炎		C型肝炎		E型肝炎		All No	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
血液を介して感染が起きる	件数(Yes)	5	3	36	38	34	37	4	1	1	0
	[%]	13.2	7.9	94.7	100.0	89.5	97.4	10.5	2.6	2.6	0.0
	差の検定	ない		ない		ない		ない		ない	
食物を介して感染が起きる	件数(Yes)	27	29	1	1	1	0	26	27	2	6
	[%]	71.1	76.3	2.6	2.6	2.6	0.0	68.4	71.1	5.3	15.8
	差の検定	ない		ない		ない		ない		ない	
空気を介して感染が起きる	件数(Yes)	2	1	0	1	0	1	1	1	33	35
	[%]	5.3	2.6	0.0	2.6	0.0	2.6	2.6	2.6	86.8	92.1
	差の検定	ない		ない		ない		ない		ない	
ワクチンで予防ができる	件数(Yes)	22	11	36	26	5	1	2	1	-	-
	[%]	57.9	28.9	94.7	68.4	13.2	2.6	5.3	2.6	-	-
	差の検定	ある**		ある**		ない		ない		-	
B型肝炎ワクチンを接種済み	件数	28	28	10	10	0	0				
	[%]	73.6	73.7	26.3	26.3	0.0	0.0				
	差の検定	ない		ない		ない					
B型肝炎ワクチンの接種したい (接種していない方のみ)	件数	-	9	-	1	-	0				
	[%]	-	90.0	-	10.0	-	0.0				

N=38 (eラーニング前後の両方のアンケートに回答した方)

ある：差がある。 ない：差があるとはいえない。 有意確率：*** p<0.001, **p<0.01, *p<0.05

感染防止のための正しい知識の習得の向上を目指した e-learning システムの構築に関する研究

研究分担者 江口有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授

研究要旨

【背景】厚生労働省研究班で作成した感染対策ガイドライン（一般生活者向け・保育施設勤務者向け・老人保健施設勤務者向け）等を基に、医療従事者や一般の方々などが学びやすい環境を構築し、肝炎ウイルスの感染防止に関する正しい知識を普及することが大切である。2018年度は「一般生活者」「老人施設関係者」に対するガイドラインについて、パワーポイントスライドおよび音声ガイドからなる動画コンテンツを作成した。また、他の分担研究者により「保育施設関係者」向けのコンテンツも作成されている。2019年度は要望があった「肝炎ウイルスの感染経路」に関する知識を習得するためのコンテンツを作成した。【方法】班員の協力のもと、「肝炎ウイルスの感染経路」について、パワーポイントスライドおよび音声ガイドからなる動画コンテンツを作成した。構成は、基礎知識の解説・講義と、巻末に知識の取得状況を把握するための確認テストを盛り込んだ。【結果】約5分で基礎知識を学習できる動画コンテンツとなった。現在 Web システムへ掲載する準備を進めている。【結語】今後は利用者の知識習得状況等の解析結果や要望に応じ、さらにコンテンツの拡充や修正を図る予定である。

A. 研究目的

本研究班の代表者が2012年度から2014年度まで主任研究者を務めた“集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究班”では一般生活者・保育関係者・老人施設関係者に対するガイドラインが作成されている。このガイドラインは厚生労働省・肝炎情報センターのウェブサイトに掲載されており、広く活用されていることが期待されるが、実際の利用状況や利用者の知識の取得状況などは明らかになっていない。本研究では、利用者が学びやすい環境を構築し、肝炎ウイルスの感染防止に関する正しい知識を普及することを目的として、ガイドラインの内容を学びやすい e-learning システムを構築する。また、システムの利用状況や利用者の知識習得度に関する情報を収集・解析し、課題の解決を図るなど、対象者の知識取得率向上のための取り組みを行うことを目的としている。

2018年度は、まずこのガイドライン毎の対象者に向けた e-learning コンテンツを作成した。2019年度は厚生労働省および研究班内で要望があった「肝炎ウイルスの感染経路」に関する基本的な知識に関する e-learning コンテンツを作成した。

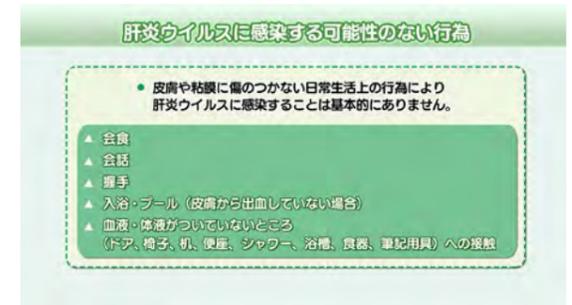
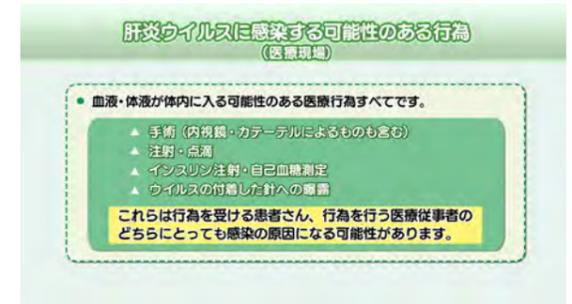
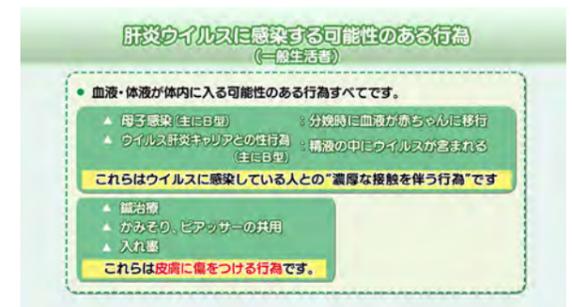
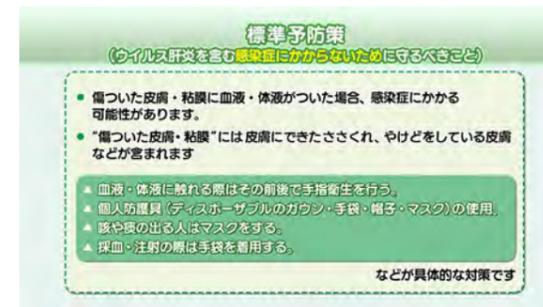
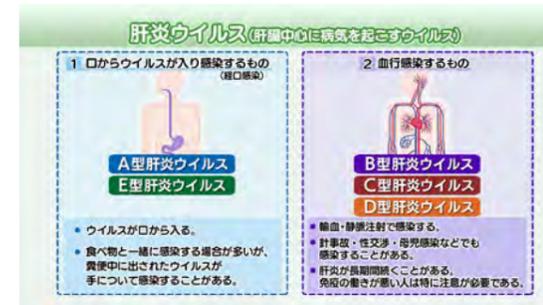
B. 研究方法

班員（四柳宏研究代表者・磯田広史研究協力者）の協力のもと、ガイドライン等に記載された内容をもとにマイクロソフトパワーポイントで e-learning コンテンツ案を作成した。研究班の班会議で開示し、班員からの意見を踏まえコンテンツを完成させた。

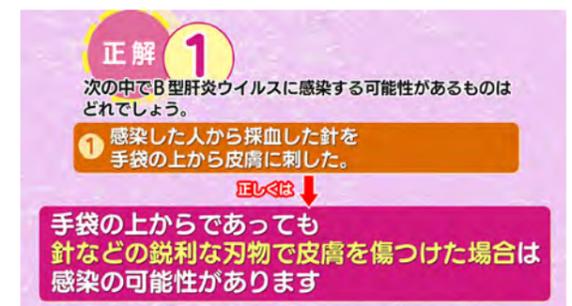
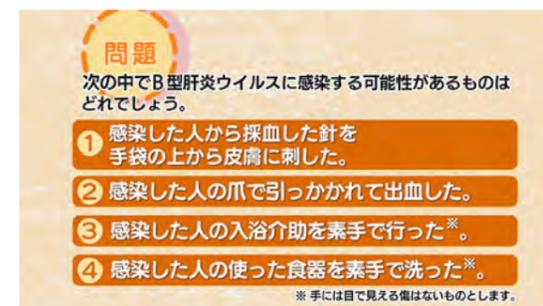
C. 研究結果

作成した e-learning コンテンツを次に示す（図1：本編、図2：確認テスト）。この e-learning コンテンツは、情報を教示するスライドとナレ

ション音声で構成され、続いてその内容に関する確認テストが最後に行われる。この e-learning の内容は更新可能なシステムで運用されており、確認テストも内容の更新が可能である。また、受講者の属性や正答率をモニタリングすることにより、e-learning のコンテンツの更新へ反映させることができる様にシステムを構築した。



(図1) 本編



(図2) 確認テスト

D. 考察

昨年度作成した「一般生活者」「老人施設関係者」向けのガイドラインに関する e-learning コンテンツに引き続き、今年度はより基礎的な知識である肝炎ウイルスの感染経路に関するコンテンツを作成した。現在はテストサイトで運用しており、順次対象施設においてシステムの利便性の評価、利用率等の利用状況、利用者の知識習得度（合格率）といった点についてパイロットスタディを実施している。今後は利用者の知識習得状況等の解析結果に応じたコンテンツの拡充や修正を図りつつ、要望が多い情報については更にコンテンツの拡充を進めることとしている。

E. 結論

基礎的な知識である「肝炎ウイルスの感染経路」に関するコンテンツを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
特になし
- 学会発表
特になし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 特許取得
該当なし
- 実用新案登録
該当なし
- その他
該当なし

看護学生と病院職員に対するウイルス肝炎の感染経路及び感染確率に関する理解度に関する調査報告

研究分担者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
副院長
共同研究者 山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
肝臓内科、臨床研究センター

研究要旨

看護学生 1899 名を含む病院職員 11200 名を対象としてウイルス肝炎の感染経路及び感染確率に関する理解度を明らかにする目的で実施した無記名アンケート調査の集計結果を更新し、以下の3点を明らかにした。

- B型肝炎は、血液を介して感染し空気感染しないということに対する理解度については、国家資格を有する者、医療従事者として患者に直接かかわる職種では、概ね正しく理解されていると考えられた。
- E型肝炎という疾患そのものが一般的には知られていない、正しく理解されていないと考えられた。
- C型肝炎が食事を介して感染するか否か、針刺し事故での感染確率、蚊を介して感染が成立するかに関する理解は、医師以外の職種では、概ねC型肝炎の感染確率を過大評価していると考えられた。

A. 研究目的

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）『肝炎ウイルス感染者の偏見や差別による被害防止への効果的な手法の確立に関する研究』班（研究代表者：八橋弘）と厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）『肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策』研究班（研究代表者：四柳宏）とは相互に密に連絡し合い、連携して研究事業を推進している。

『肝炎ウイルス感染者の偏見や差別による被害防止への効果的な手法の確立に関する研究』班で実施した調査内容の中から、看護学生及び病院職員を対象としたウイルス肝炎の感染経路及びウイルス肝炎の感染性についての理解度に関して明らかにする目的で別途解析をおこなったので、昨年度に引き続き、更新されたその集計結果について報告する。

B. 研究方法

ウイルス肝炎の感染経路及びウイルス肝炎の感染性についての理解度に関するアンケート調査を実施した。11問題、22項目について問題集を作成し、解答後は直ちに正しい答えを理解できるように封印した解答集を問題集と合わせて配布することで、正しい知識、適切な対応を自己学習できるようにした。2018年8月2日の倫理審査委員会の承認後に下記の研究協力施設に問題集と解説書を送付した。

29の国立病院機構病院と国立国際医療センター病院に所属する15772名の病院職員と16の国立病院機構付属看護学校と看護大学校、看護大学に所属する3962名の看護学生、合わせて19734名を対象にアンケート用紙を配布した。2019年1月25日の時点で11200名（56.8%）から回収でき、11200名分のアンケート調査の中間解析をおこなった。

C. 研究結果

11200名分のアンケート調査の中で年齢層が明記されていたのは11148名で、うち18歳から22歳は2342名、23歳から30歳は3165名、31歳から40歳は2600名、41歳以上は3041名であっ

た(図1)。

職種が明記されていたのは、看護学生1899名、看護師5803名、医師688名、薬剤師327名、検査技師379名、放射線技師239名、事務職員951名、その他850名であった(図1)。

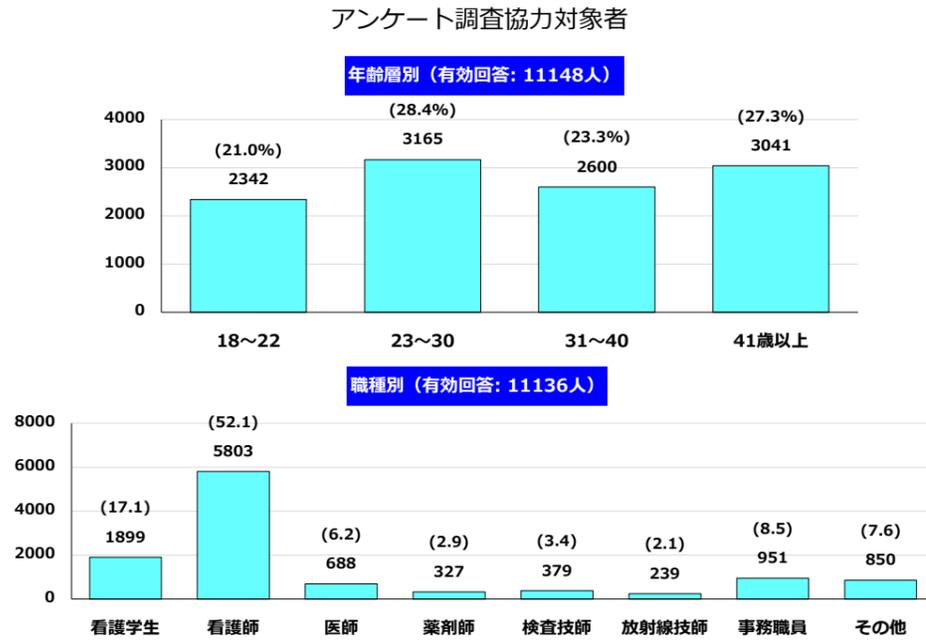


図1

B型肝炎が咳をすることで感染するか否かの設問に対する正解率を算出すると、看護学生66.6%、看護師94.0%、医師94.6%、薬剤師

96.9%、検査技師97.4%、放射線技師92.5%、事務職員74.4%、その他80.2%であった(図2)。

次の病気は、咳をすると他人にうつる可能性が、あるか・ないか、をお答えください。
B型肝炎 (1. ある、2. ない、3. わからない)
有効回答数 N=11146

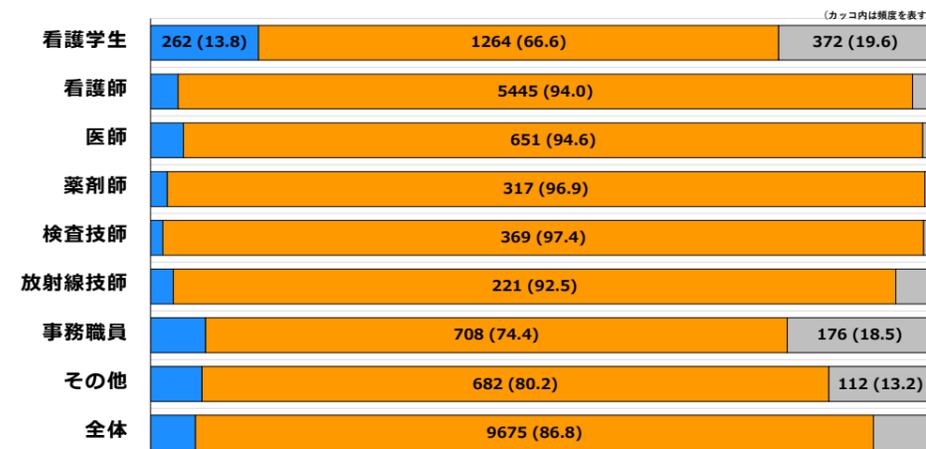


図2

E型肝炎が食事を通じて感染する疾患であるかに関する設問に対する正解率を算出すると、看護学生18.5%、看護師28.9%、医師86.0%、薬剤師

58.9%、検査技師69.1%、放射線技師21.8%、事務職員15.1%、その他19.1%であった(図3)。

次の病気は、食事を通じて感染する可能性が、あるか・ないか、をお答えください。
E型肝炎 (1. ある、2. ない、3. わからない)
有効回答数 N=11141

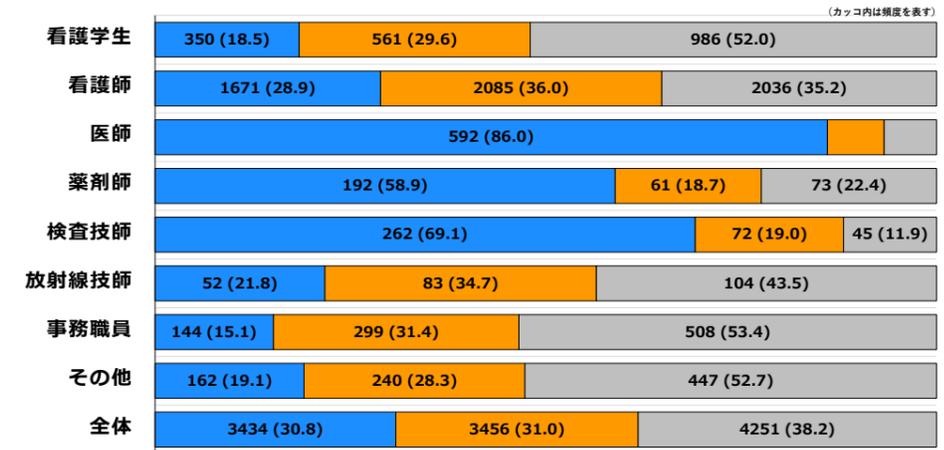


図3

C型肝炎患者と鍋料理を共にすることで感染する確率に関する設問に対する正解率を算出すると、看護学生31.3%、看護師61.9%、医師

91.1%、薬剤師79.2%、検査技師74.1%、放射線技師67.4%、事務職員39.6%、その他48.0%であった(図4)。

C型肝炎の患者さんと一緒に鍋料理を食べることになりました。食事をする中で、あなたが感染する確率はどれくらいであるか、1つ選んでください。
1. 0% / 2. 2%前後 / 3. 20%前後 / 4. 80%以上 / 5. わからない
有効回答数 N=11144

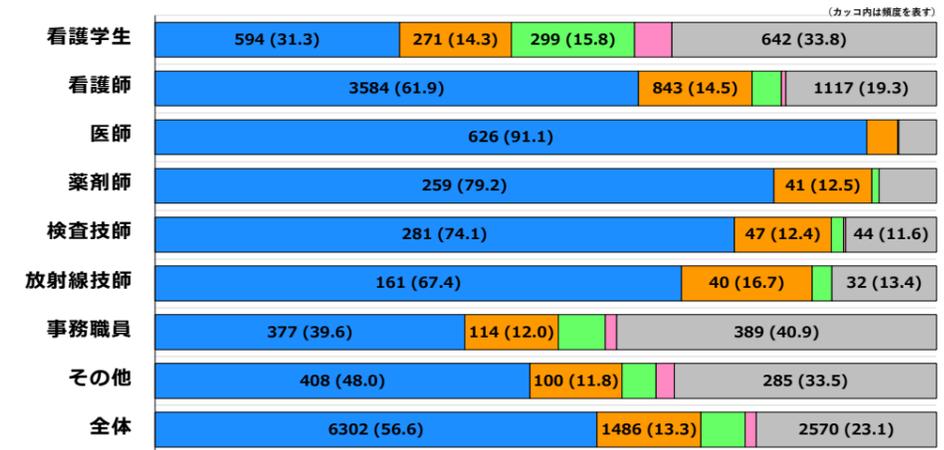


図4

C型肝炎の針刺し事故による感染確率に関する設問に対する正解率を算出すると、看護学生5.4%、看護師23.8%、医師74.8%、薬剤師33.6%、検査技師47.6%、放射線技師28.9%、事務職員10.1%、その他14.4%であった（図5）。

C型肝炎の患者さんの採血をした針を誤って、自分に刺してしまいました。針刺しであなたが感染する確率はどれくらいであるか、1つ選んでください。
1. 0% / 2. 2%前後 / 3. 20%前後 / 4. 80%以上 / 5. わからない
有効回答数 N=11134

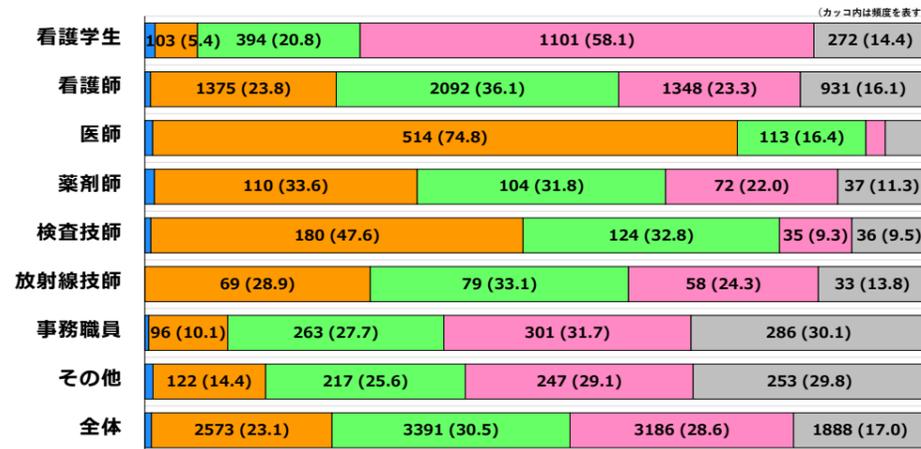


図5

C型肝炎が蚊を媒体として感染する感染確率に関する設問に対する正解率を算出すると、看護学生8.9%、看護師28.3%、医師62.8%、薬剤師34.6%、検査技師48.7%、放射線技師31.8%、事務職員19.0%、その他24.9%であった（図6）。

C型肝炎の患者さんを刺した蚊が、次にあなたを刺しました。あなたがC型肝炎に感染する確率はどれくらいであるか、1つ選んでください。
1. 0% / 2. 2%前後 / 3. 20%前後 / 4. 80%以上 / 5. わからない
有効回答数 N=11139

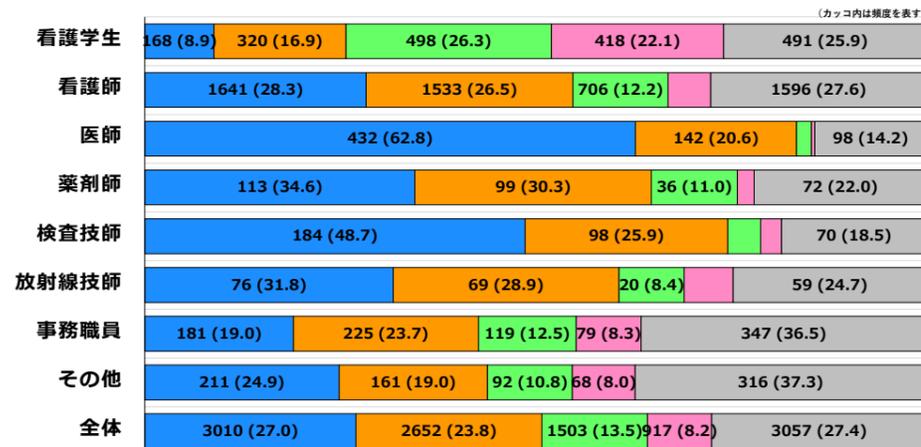


図6

D. 考察

看護学生1899名を含む病院職員11200名を対象としてウイルス肝炎の感染経路及び感染確率に関する理解度を明らかにする目的で実施した無記名アンケート調査の結果、以下の3点を明らかにした。

1. B型肝炎は、血液を介して感染し、咳をすることなどでは感染しない、空気感染しないということに対する理解度は、看護学生や事務職員では70%前後の正解率であった。一方、看護師、医師、薬剤師、検査技師など病院職員の中でも国家資格を有する者の正解率は92.5%以上であり、医療従事者として患者に直接かかわる職種では、B型肝炎の感染経路について概ね正しく理解されていると考えられた。
2. E型肝炎は、E型肝炎ウイルスに汚染された水や食品を介して経口感染する感染症である。医師で86.0%、検査技師で69.1%、薬剤師で58.9%の正解率で、これらの3職種では比較的高い正解率であったが、看護師、看護学生では20%前後の正解率であり、E型肝炎という疾患そのものが一般的には知られていない、正しく理解されていないと考えられた。
3. C型肝炎が食事を介して感染するか否か、針刺し事故での感染確率、蚊を介して感染が成立するかに関する設問では、いずれも医師において正解率が高い結果であった。一方、医師以外の職種、特に看護学生や事務職員ではC型肝炎の感染確率を過大評価していると考えられた。

E. 結論

看護学生1899名を含む病院職員11200名を対象としてウイルス肝炎の感染経路及び感染確率に関する理解度を明らかにする目的で実施した無記名アンケート調査の結果、以下の3点を明らかにした。

1. B型肝炎は、血液を介して感染し空気感染しないということに対する理解度については、国家資格を有する者、医療従事者として患者に直接かかわる職種では、概ね正しく理解されていると考えられた。
2. E型肝炎という疾患そのものが一般的には知られていない、正しく理解されていないと考

えられた。

3. C型肝炎が食事を介して感染するか否か、針刺し事故での感染確率、蚊を介して感染が成立するかに関する理解は、医師以外の職種では、概ねC型肝炎の感染確率を過大評価していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

肝炎ウイルスの新たな感染防止・ 残された課題・今後の対策

研究分担者 森屋 恭爾 東京大学大学院医学系研究科感染制御学 教授

研究要旨

(1) B型肝炎ウイルスユニバーサルワクチンが開始され今後若年者におけるHBV感染の危険は減少すると予想される。一方、ウイルス暴露の高い医療従事者HBVワクチン接種状況、抗体価測定などの現状は国公立および私立大学病院感染対策協議会参加病院に限られている。多くの一般病院における医療従事者(医師 看護師 薬剤師 検査技師等)のHBVワクチン接種状況と抗体価把握状況を把握、必要に応じワクチン接種率を向上させ新たな成人間でのHBV感染リスク0を目指す。

(2) 成人HBV抗体獲得率向上により海外からのHBV流入危険を下げることで(1)と合わせHBV成人感染による将来の医療費負担を軽減する。

A. 研究目的

HBV暴露の危険性の高い医療従事者に対する抗体価に応じたワクチン接種の必要性の検討とガイドラインの作成。

B. 研究方法

全国の日本病院会所属病院(800施設以上)に対し医療従事者のワクチン接種状況、針刺し時の対応のアンケート調査を行なう。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき適正に行われるように配慮する。東京大学医科学研究所倫理委員会第二委員会にて審査済。

C. 研究結果

回答いただいた200床以下の施設では大規模施設に比して抗体陽性の確認が行われていない比率が高く(52施設26%)、抗体陰性者へのワクチン接種率も低めである(65%)。

一方今回回答いただいた施設においてもHBs抗体陽性者への再検査などが大規模施設と同等程度におこなわれていることが示唆された。

D. 考察

抗体獲得が不明な医療従事者をひろいあげワクチン接種を進めていくことが患者および医療従事者の安全確保、医療経済的にも有効である可能性が高い。

E. 結論

今後は介護施設などの状況を調べる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 特になし
2. 学会発表 特になし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

該当なし

病院勤務者の肝炎ウイルス感染モニタリングのための 全国データベース作成と肝炎ウイルス感染予防状況の 実態調査の準備状況

研究分担者 細野 覚代 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 研究員

研究要旨

日本では、肝炎ウイルス感染高リスクの医療従事者に対するHBワクチン追加接種の是非についてこれまで十分検討されていなかった。本研究班は、医療従事者や病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを収集し、HBワクチン追加接種の効果を検討するために、その基盤となるデータベースを構築する。

パイロット研究として、2004年以降に名古屋市立大学病院に勤務する医療従事者と病院勤務者を対象とするデータベース作成を行った。連結可能匿名化したデータを用いて、初回HBワクチン接種後のHBs抗体価の経年変化を散布図で示した。HBワクチン接種回数別、年齢別、職種別に男女差を考慮しつつ検討した。医師・歯科医師群は、早期にHBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が多い傾向にあった。男女別に解析してみると、医師・歯科医師群では男性においてHBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が明らかに多かった。他の職種やその他の解析では男女差は明らかではなかった。

来年度以降はこの事例を参考として、他の医療機関のサポートし、全国規模のデータベースを作成する。その結果、病院勤務者における肝炎ウイルス感染予防の実態を明らかにする。また、本データベースを活用する他研究へのサポートも行う予定である。

A. 研究目的

日本環境感染学会のガイドラインでは、B型肝炎(HB)ワクチンを接種し一旦HBs抗体価が陽性(10mIU/mL以上)と判定された場合の追加接種は必要ないとしている。一方で、HBs抗体価が低下した場合に、B型肝炎ウイルス(HBV)感染の報告が散見されている。本研究班は、肝炎ウイルス感染のハイリスク集団である医療従事者や病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを収集し、医療従事者に対するHBワクチン追加接種の是非を検討するため、基盤となる全国規模のデータベースを構築する。

今年度は名古屋市立大学病院勤務者の肝炎ウイルス検査データとHBワクチン接種状況データを統合したデータベース作成を行った。また、

共同研究機関と協力し、全国規模のデータベース作成準備を開始した。

B. 研究方法

名古屋市立大学病院の研究審査委員会の承認後、以下のデータセットを元にデータベースを作成した。

①中央臨床検査部が管理している検査部データベース(TOMORROWシステム)より2004年-2018年までに名古屋市立大学病院で勤務した20歳以上の男女を対象に実施された肝炎ウイルス検査データを抽出した。②ワクチン接種状況は、医療安全管理室より提供された2006年-2018年のHBワクチン接種対象者リストを元にした。③すべてのデータを繋ぐKEY ID(名古屋)

屋市立大学病院では「検診ID」、氏名、年齢、生年月日、部門、職種等の個人識別情報も医療安全管理室より提供された。

対象者の職種を、医師・歯科医師、看護職、臨床検査技師、放射線技師、臨床工学士、薬剤師、看護助手・歯科衛生士、病院職その他、事務、不明に独自に分類した。

これらのデータをクリーニングしてから、KEY IDとなっている「検診ID」を連結可能匿名化し、すべてのデータを統合してデータベ

ースを作成した（図1㍶）。

（倫理面への配慮）

肝炎ウイルス検査データベース作成とそれを活用する研究に関する説明と同意は、連結可能匿名化した既存情報を使用し、侵襲は無いため、オプトアウトにより研究対象者等が研究参加拒否を表明できる機会を保障した。研究対象者等への告知を名古屋市立大学病院ホームページに掲載した。

図1. 名古屋市立大学病院のデータ管理状況とデータセット作成の流れ

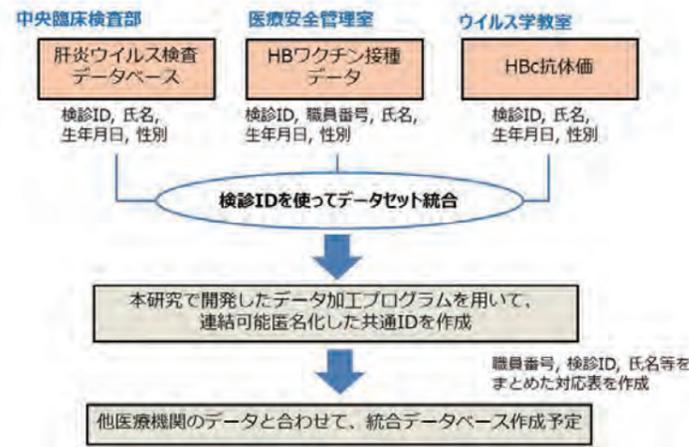


図 1

C. 研究結果

2004年以降の肝炎ウイルス検査（データ数31,738件、対象人数3,804人）と2006年以降の名市大病院のHBワクチン接種データ（対象人数964人）を統合した。ワクチン接種歴のある計4700レコードのうち、肝炎ウイルス検診目的であった4480レコードを使い、最終接種日後の経過年数とHBs抗体価で散布図を作成した。

1) HBワクチン接種回数とHBs抗体価の変化を検討した（図2）。接種回数が増えるほどHBs抗体価の低下が早い傾向が認められた。

2) 男女別に初回HBワクチン接種後のHBs抗体価の変化を検討した（図3）。男性870レコード、女性2929レコードを対象とした。抗体価の変化において男女差は明らかでは無かった。

3) 接種年齢別に初回HBワクチン接種後のHBs抗体価の変化を検討した（図4）。25歳未満1732レコード、25-29歳719レコード、30-34歳391レコード、35-39歳324レコード、40-49歳394

レコード、50-59歳195レコード、60歳以上74例を対象とした。接種年齢が高くなる程、HBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が増え、接種後早期に10mIU/mL未満となる症例が多い傾向にあった。

4) 職種別に初回HBワクチン接種後のHBs抗体価の変化を検討した（図5）。医師・歯科医師523レコード、看護職2624レコード、臨床検査技師153レコード、放射線技師85レコード、臨床工学士47レコード、薬剤師105レコード、看護助手・歯科衛生士80レコード、病院職その他192レコード、事務13レコード、不明7レコードを対象とした。医師・歯科医師群は、他の職種に比べて、早期にHBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が多い傾向にあった。男女別に解析してみると、男性の医師・歯科医師群では接種年齢が高く、早期にHBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が明らかに多かった（data not shown）。

HBワクチン接種回数と抗体価の変化 (n=4480)

Source: 2006年よりワクチン接種データがある964名、4700レコード

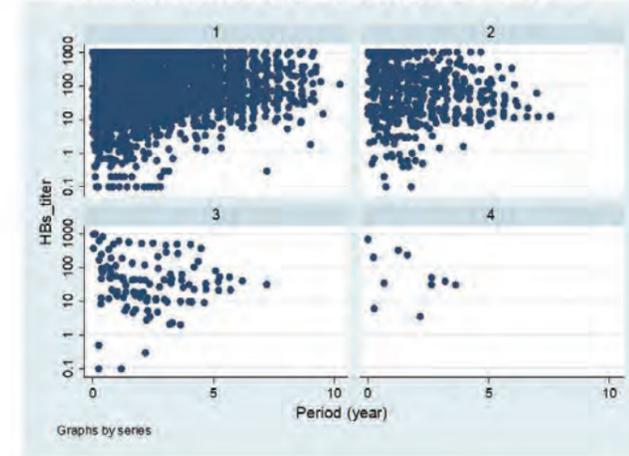


図 2

男女別：初回HBワクチン接種後の抗体価変化 (n=3799)

Source: 2006年よりワクチン接種データがある964名、4700レコード

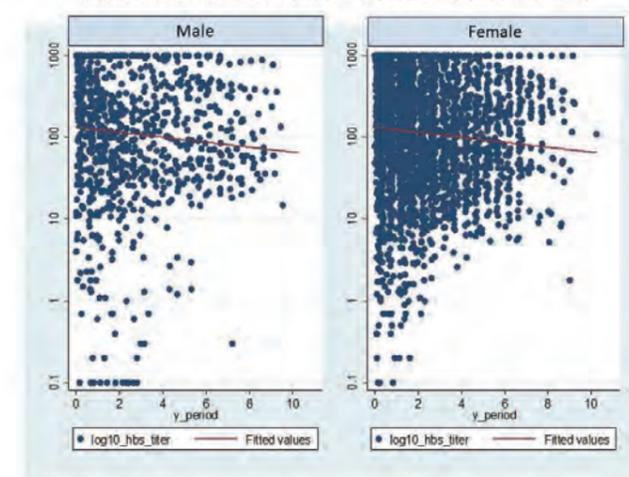


図 3

接種年齢別：初回HBワクチン接種後の抗体価変化 (n=3829)

Source: 2006年よりワクチン接種データがある964名、4700レコード

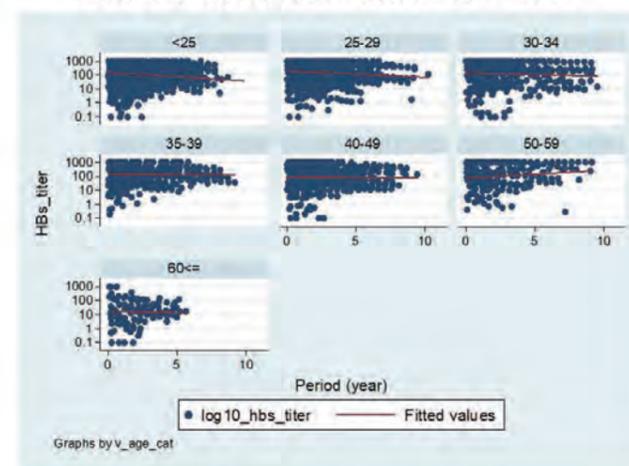


図 4

職種別：初回HBワクチン接種後の抗体価変化 (n=3829)

Source: 2006年よりワクチン接種データがある964名、4700レコード

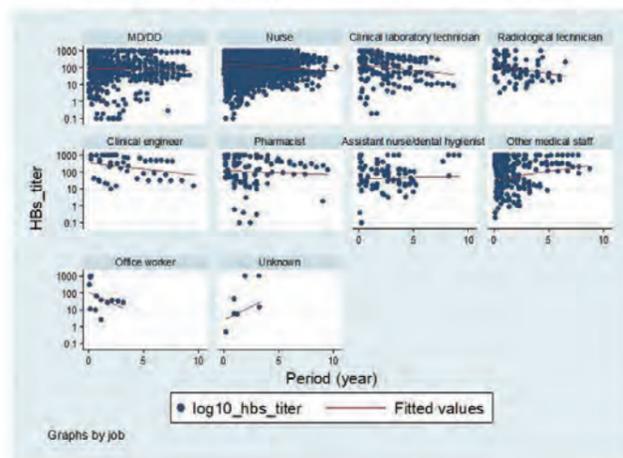


図5

D. 考察

名古屋市立大学病院勤務者を対象として作成した肝炎ウイルスデータベースを用いて、粗解析を行った。

HBワクチン接種回数別、年齢別、職種別に男女差を考慮しつつ検討した。レコード数は女性が多く、職種は看護職が68.5%を占めていた。看護職は25歳未満に初回接種を受けたというレコード数が61.7%であり、ワクチン接種に対して良好な反応が期待される。一方、医師・歯科医師は25歳未満に初回接種を受けたというレコード数は16.1%に過ぎず、40歳以上で接種したレコード数が32.3%に達した。さらに男女差を見ると、男性においてこの傾向は顕著であった。男性医師・歯科医師群において、HBs抗体価が10mIU/mL未満となる症例が明らかに多かったが、他の職種や解析では男女差は明らかではなかった。

今回は散布図での検討となったが、今後 Kaplan-Meier解析やコックス比例ハザードモデルを使った解析を試みる予定である。

本研究では、名古屋市立大学病院を含む6病院（予定）の勤務者を対象に肝炎ウイルス感染予防状況の実態調査を行い、全国規模の統合データベース作成の準備も開始している。本統合データベースは青年期以降のHBワクチン接種の必要性に関する基礎資料となることが期待される。

また、本統合データベースを活用した他研究への協力も進めていく予定である。

E. 結論

名古屋市立大学病院における肝炎ウイルス検査とHBワクチン接種状況に関するデータベース作成進捗状況を報告した。来年度以降はこの事例を参考として、他の医療機関のサポートし、全国規模の統合データベース作成を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策

研究分担者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

1) B型肝炎ワクチン（HBワクチン）定期接種化以前に出生した小児のB型肝炎感染疫学の調査を行う。エコチル調査・愛知ユニットセンターに登録された8歳学童期調査および8歳詳細調査の参加者を対象とし、保護者の同意を得て採血を実施し、HBs抗原量、HBs抗体価、HBc抗体価を測定した。今年度は353人の採血・検査を実施した。HBワクチンを接種した児は353人中79人だったが、検査の結果HBs抗体陽性者は59人（74.7%）であった。HBワクチンを接種していない児274人のうち、HBc抗体陽性者（1.0 C.O.I.以上）が1人、1.0 C.O.I.未満の要観察2人が認められた。

2) 全国多施設共同研究により医療関係者を対象とした肝炎ウイルス検査データおよびHBV感染予防状況の実態調査を行う。当院の職員検診データより、肝炎ウイルス感染の有無、HBワクチン接種によるHBs抗体価の推移を調査した。直近の職員検診、あるいは過去2回の検診で1回はHBs抗体価が30 mIU/mL未満となった者には書面上で同意を得た上で採血を実施し、HBs抗原量、HBs抗体価、HBc抗体価を測定した。今年度は64人の採血・検査を実施し、HBs抗体陽性者33人、陰性31人であった。HBs抗原陽性者が1名、HBc抗体陽性者は4人、1.0 C.O.I.未満の要観察が1人であった。

A. 研究目的

2016年10月よりB型肝炎ワクチン（HBワクチン）の0歳児定期接種が開始されたが、それ以前の定期接種が実施されていない環境下でのHBV感染の実態は十分に把握できていない。また現在、感染対策としてのHBワクチン接種は、HBs抗体価が陽性（10 mIU/mL以上）と判定された時点で免疫獲得とみなし、追加接種は不要とされている。しかしながらHBs抗体の陽転者を経時的に観察した調査は十分になされていない。本分担研究では、1) 定期接種が開始される前に出生した学童期の小児を対象にHBV感染の実態を調査する。2) 医療関係者を対象に全国多施設共同研究により検査データを収集し、HBV感染予防の実態を調査しデータベースを構築する。

B. 研究方法

1) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」愛知ユニットセンターに登録された児のうち、8歳学童期調査および8歳詳細調査の参加者を対象とする。書面上で同意を得た上で質問票調査、採血を実施し、HBs抗原量、HBs抗体価、HBc抗体価を測定する。質問票では、輸血歴、血液製剤の使用歴、HBワクチンの接種歴、同居家族に「B型肝炎と診断されている方」がいるかどうかを調査する。

2) 当院（名古屋市立大学病院）職員のうち、より直接患者と接する機会の多い看護部および中央臨床検査部に所属の職員を対象とする。職員検診データより、肝炎ウイルス感染の有無、HBワクチン接種によるHBs抗体価の推移を調査する。直近の職員検診、あるいは過去2回の検診で1回以上HBs抗体価が30 mIU/mL未満となっ

た者には書面上で同意を得た上で採血を実施し、HBs抗原量、HBs抗体価、HBc抗体価を測定する。

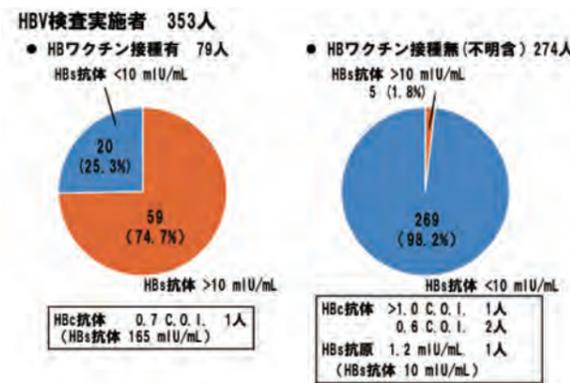
（倫理面への配慮）

環境省およびエコチル調査コアセンター、名古屋市立大学倫理委員会の審査・承認を得て実施する。新規の採血には必ずインフォームドコンセントを取得し、既存のデータおよび試料も含めて不同意の機会を担保する。解析データの公表に際しては個人情報保護を徹底する。

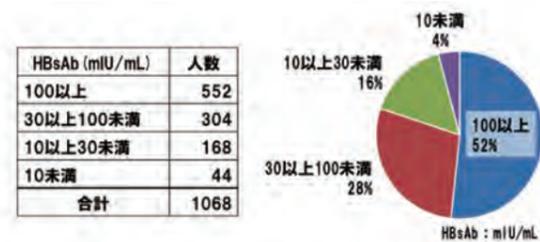
C. 研究結果

1) 2019年度の学童期検査は、対象者790人中391人が採血を希望し、最終的に353人の採血・検査を実施した。このうちHBワクチンを接種した児は79人であり、HBs抗体価が10 mIU/mLの陽性者数は79人中59人(74.7%)であった。

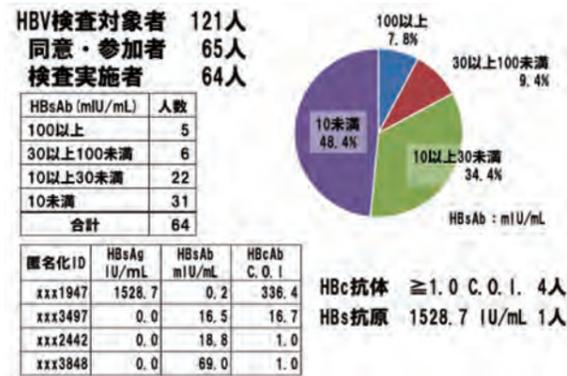
HBワクチンを接種していない児（不明を含む）274人のうち、HBc抗体陽性（1.0 C.O.I.以上）が1人、1.0 C.O.I.未満の要観察が2人、さらにHBs抗原1.2 mIU/mL 1人を認めた。



2) 職員検診データより、2015年以降に実施の検診を受診した1068人について、HBs抗体価を収集した結果、100 mIU/mL以上552人、30以上100 mIU/mL未満304人、10以上30 mIU/mL未満168人、10 mIU/mL未満44人であった。



このうち、現在在職中で直近の職員検診または過去2回の検診で1回以上HBs抗体価が30 mIU/mL未満となったことがある者121人を対象として、検査に同意した64人の採血・検査を実施した。その結果、HBs抗体陽性者は33人(30 mIU/mL以上11人、10以上30 mIU/mL未満22人)、陰性(10 mIU/mL未満)は31人であった。HBc抗体陽性者が4人、1.0 C.O.I.未満の要観察が1人であった。また、HBs抗原陽性者が1人認められたが、以前からキャリアを指摘されている職員であった。



D. 考察

学童期検査の結果、79人中20人のHBs抗体価が陰性であった。ワクチン接種状況は、3回接種15人、2回接種2人、不明3人で、いずれも接種スケジュールはガイドラインがほぼ守られており、陽性者との大きな違いはなかった。初回接種時の年齢は1歳未満から5歳以上であり、今回の結果からは年齢による偏りを認めなかったが、これまでの報告通り、約25%はHBs抗体価がすでに10未満となっていた。また、HBワクチンを接種していない児1人がHBc抗体陽性であった。B型肝炎は1986年以降の母子感染対策により、垂直感染は激減したが、父子感染を代表とする水平感染が現在も散見される。そのため、定期接種が開始される前に出生した小児のHBV感染実態を詳細調査することは疫学的な有用性のみならず、ワクチン接種の啓発となることも期待される。

今後の調査予定数

2020年度 学童期検査対象者	n=1710
学童期検査参加見込み数	n=883
採血希望者見込み数	n=847
2021年度 学童期検査対象者	n=1947
2022年度 学童期検査対象者	n=889

また、当院看護部および中央臨床検査部に所属する64人に対する肝炎ウイルス検査の結果、HBc抗体陽性者が4人、1.0 C.O.I.未満の要観察が1人であった。少数ではあるがHBV暴露を示唆する今回の結果を鑑みて、HBs抗体価が10 mIU/mL未満の陰性者にはHBワクチンの追加接種を勧めると同時に、HBc抗体陽性者にはHBV再活性化への注意喚起を行った。なお、HBs抗原が陽性であった1名は垂直感染によるものであり医療機関への受診を誘導した。HBs抗体陰性者の中には、直近の検診では100 mIU/mL以上だった者もあり、経時的な抗体価の低下が見られた。

日本環境感染学会の「医療関係者のためのガイドライン」や米国CDCのガイダンスでは、HBワクチン接種によるHBs抗体の陽転後の追加接種は不要とされている。しかし、医療関係者は常に感染高リスク環境下に置かれており、HBs抗体陽転者のモニタリングは追加接種の是非を検討するための重要な資料となる。

E. 結論

HBV感染疫学、HBs抗体価の追跡調査を行い、感染と予防の双方から実態の把握を図る。特にHBワクチンを接種した学童のHBs抗体陽性率の推移についてはさらにデータを収集し検討する必要がある。

（謝辞）

本研究の実施にはエコチル調査愛知ユニットセンター 上島通浩、加藤沙耶香、伊藤由起、の各氏にご協力を頂いた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yotsuyanagi H, Takano T, Tanaka M, Amano K, Imamura M, Ogawa K, Yasunaka T, Yasui Y, Hayashi K, Tanaka Y, Tajiri H: Japanese adolescent HBV-HCC study group. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in young adults: Efficacy of nationwide selective vaccination. *Hepatology Res.* 50(2), 182-9, 2020.

2. 学会発表等

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

当センター（大阪）における定期接種または任意接種における B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体価の検討

研究分担者 高野 智子 大阪急性期・総合医療センター小児科 部長
共同研究者 田尻 仁 大阪急性期・総合医療センター 臨床研究センター長

研究要旨

定期接種または任意接種にて B 型肝炎（HB）ワクチンを接種した小児の HBs 抗体価の検討を行った。当センターに入院し 3 回の HB ワクチン接種歴が母子手帳から確認できた 340 例について入院時血液検査の残血清を用いて HBs 抗体と HBc 抗体を測定した。また、母子感染予防後の HBs 抗体価の推移を電子カルテから検索した。定期接種児において 1 歳から 1 歳 6 か月未満で HBs 抗体価の測定できた 66 例に陰性例は認めず、HB ワクチン接種後、高率に HBs 抗体は陽性であった。その後 HBs 抗体価は低下し、3 歳台では 24% が HBs 抗体陰性になった。任意接種例において 3 回接種後 2～6 年を経過して HBs 抗体価を測定した 106 例においても HBs 抗体陰性率は約 17% であった。また、定期接種児で HBc 抗体陽性例は認めなかった。HB ワクチンの抗体獲得率は高く有効であるが、HBs 抗体の低下を認め、陰性になる例もある。陰性例に対するワクチン追加接種の必要性については今後議論が必要である。

A. 研究目的

2016 年 4 月以降出生の乳児に B 型肝炎（HB）ワクチンが定期接種となった。B 型肝炎の母から出生した児には母子感染予防のために HB ワクチンを接種し、HBs 抗体が陽性になることを確認している。しかし、HB ワクチン定期接種や任意接種の小児に対して HBs 抗体の陽性率は検討されていない。今回、HB ワクチン定期または任意接種後の HBs 抗体価を検討した。

B. 研究方法

2019 年 1 月から 12 月に当センターに入院した児のうち、母子手帳の記録から B 型肝炎ワクチンを 3 回接種し最終接種日が確認できた 340 例について、入院時の血液検査の残血清を収集し、HBs 抗体と HBc 抗体を検査した。抗体価は LSI メディエンスにおいて測定した。B 型肝炎、免疫グロブリン投与後の症例は除いた。また、HBs

抗体価の低下率を検討するために、当センターにて 2007 年から 2019 年に B 型肝炎母子感染予防を施行した症例のうち電子カルテにおいて後方視的に HBs 抗体価の推移が追えた 22 例について HBs 抗体価を検討した。本研究は当センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

（1）HB ワクチン定期接種児の HBs 抗体価

2016 年 4 月以降生まれの 249 例について、横軸を年齢に HBs 抗体価をプロットした（図 1）。1 歳以上 -1.5 歳未満では HBs 抗体陰性例はなく、HBs 抗体 100IU/ml 未満も 8% で HB ワクチン接種後、高率（100%）に抗体を獲得していた。その後、HBs 抗体陰性例を認めるようになり、3 歳台では 24% が陰性となっていた（図 2）。また、定期接種児で HBc 抗体陽性例はなかった。

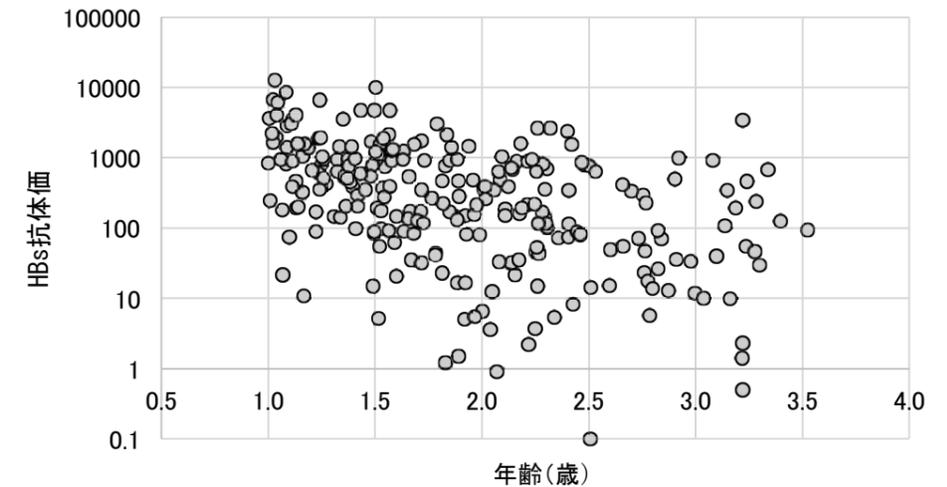


図 1 HB ワクチン定期接種児の年齢による HBs 抗体価

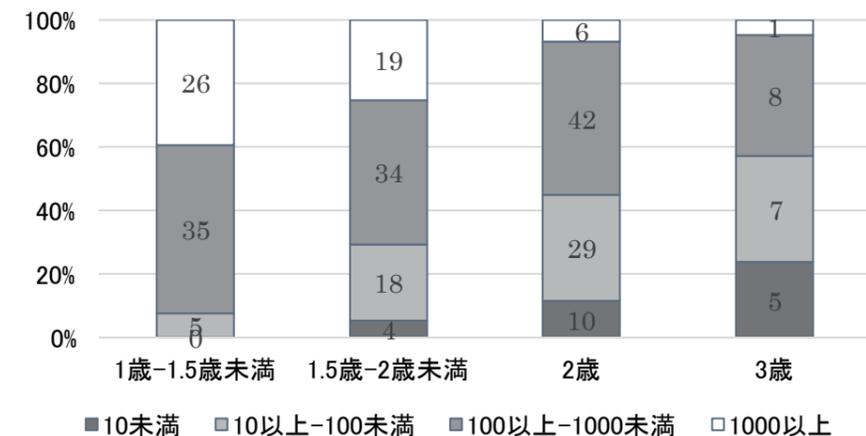


図 2 年齢による HBs 抗体価の割合

(2) 任意接種及び定期接種児における最終接種後のHBs抗体価

定期接種249例、任意接種91例について検討した。3回目最終接種から6か月未満にHBs抗体が測定できた36例において陰性例は認めなかった（図3）。6か月以降HBs抗体陰性例が増加し、最終接種から2-3年経過した50例の18%が陰性となった。しかし、それ以降6歳までは陰性例の割合は変わらず、3回接種後2-6年を

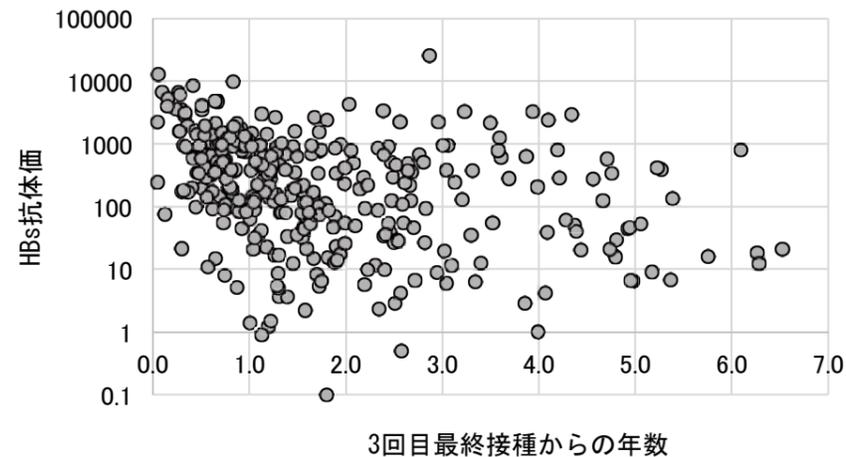


図3 最終接種日からのHBs抗体価の推移

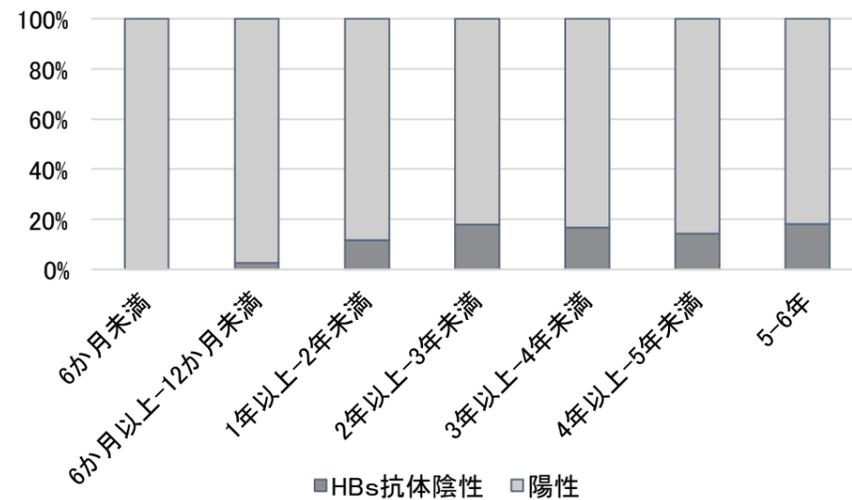


図4 最終接種日からのHBs抗体陰性率の割合

経過してHBs抗体価を測定した106例においてHBs抗体陰性率は約17%であった（図4）。

(3) 母子感染予防HBワクチン接種後のHBs抗体価の低下

母子感染予防HBワクチン接種後の22例はいずれも、最終接種からの年数とともにHBs抗体価が低下した（図5）。ばらつきはあるが、低下率は平均 $0.43 \pm 0.39 \log/\text{年}$ であった。

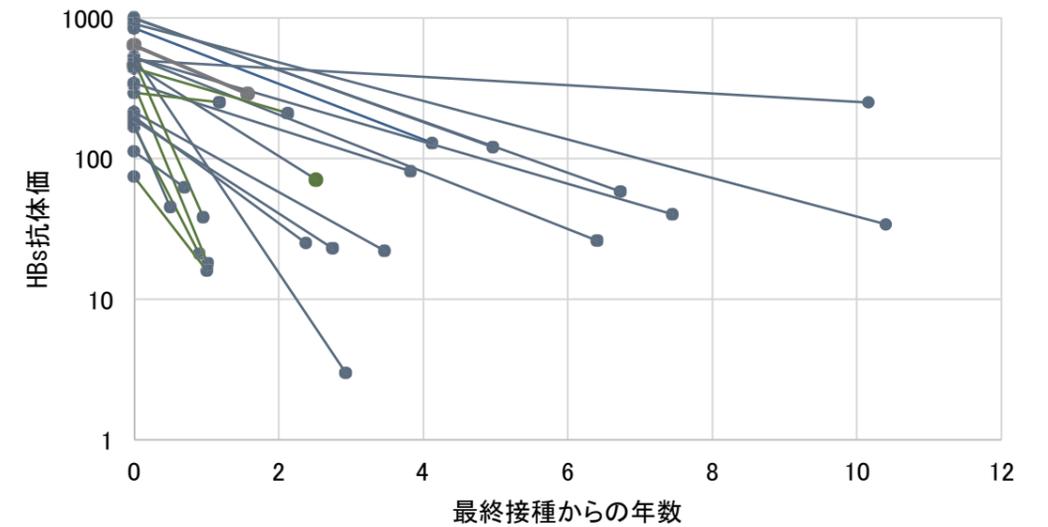


図5 母子感染予防におけるHBワクチン接種後のHBs抗体の推移

D. 考察

HBワクチンは母子感染予防と同様に高いHBs抗体獲得率（100%）を示した。HBワクチンの定期接種が有効性であると考えられた。

しかしながら、3歳時には24%がHBs抗体陰性となっていた。定期接種、任意接種例において各個人ごとにHBs抗体価の推移は追えていないが、母子感染予防におけるHBワクチン後のHBs抗体価の低下と同じように、一旦陽性になったHBs抗体価は年齢とともに低下していくと考えられる。しかし、任意接種例で最終接種からの2年以上経過が追えた例でのHBs抗体陰性率は15-20%と変わらない。以上のことから、HBワクチン接種後のHBs抗体価は年齢とともに低下し、最終接種から2-6年後には15-20%が陰性になる。この陰性例に対し、ブースターのワクチン追加接種が必要であるかは今後の議論が必要である。

定期接種249例においてHBc抗体陽性例を認めなかった。これは須磨崎班『小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究』における小児の疫学調査において、HBc抗体陽性率が0.51%であったことと比べると低いことが示唆された。これは乳児期のHBワクチン接種によりHBウイルス暴露によるHBc抗体の陽性が起こらなかった可能性が考えられる。これに関しては多施設で例数を増やして検討を行っている。

E. 結論

HBワクチンの定期及び任意接種はHBs抗体獲得のために有効である。HBs抗体は最終接種から2年後には15-20%陰性になるが、陰性例への追加接種の必要性は今後議論が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yotsuyanagi H, Takano T, Tanaka M, Amano K, Imamura M, Ogawa K, Yasunaka T, Yasui Y, Hayashi K, Tanaka Y, Tajiri H; Japanese adolescent HBV-HCC study group. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in young adults: Efficacy of nationwide selective vaccination. *Hepatology Res.* 2020;50:182-189.

2. 学会発表等

- 1) 高野 智子, 田尻 仁, 小垣 滋豊, 四柳 宏: 肝炎ウイルス感染予防に関する保育施設勤務者に対するアンケート調査: 第30回日本小児科医学会総会 (2019/6/8 京都)
- 2) 高野 智子, 田尻 仁, 蛇川 大樹, 乾 あやの, 恵谷 ゆり, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 水落 建輝, 村上 潤: 全国調査から見た小児期ウイルス肝炎のトランジションの現状: 第55回日本肝臓学会総会 (2019/5/31 東京)

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策 小児における B 型肝炎ワクチン定期接種後の疫学調査

研究分担者 酒井 愛子 筑波メディカルセンター病院小児科
茨城県立こども病院
国立国際医療研究センター 客員研究員

研究協力者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 病院長
筑波大学医学医療系 客員教授

今井 博則 筑波メディカルセンター病院 小児科診療部長
林 大輔 筑波メディカルセンター病院 小児科専門科長

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス感染実態および B 型肝炎ワクチン定期接種開始後のワクチン接種率・HBs 抗体保有率を明らかにするため、病院受診者の残余検体を用いた血清疫学調査を実施した。また、HBs 抗体保有率の年齢別の違いについて、B 型肝炎ワクチン初回接種後の医学生における HBs 抗体低下と合わせて考察した。

A. 研究目的

2016 年 10 月からすべての乳児を対象とする B 型肝炎（HB）ワクチンの定期接種が開始された。定期接種開始前の小児における HBs 抗原陽性率は 0.03% 程度と極めて低かったが、HBc 抗体陽性率は 0.5 - 1% と想定以上に高く、小児においても水平感染が起こっている可能性が示された。一方で、定期接種開始前の HB ワクチン接種率は極めて低く、10 歳以上では約 1 - 2% であった。

定期接種開始後 3 年が経過したが、開始後の HBV 感染実態やワクチン接種率の詳細は不明であり、定期接種の効果は明らかとなっていない。そこで本研究では、HB ワクチン定期接種開始後の小児における HBs 抗体保有率および小児における B 型肝炎ウイルスの感染実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

協力病院を受診し、採血検査をうけた 0 - 15 歳の小児の残余検体を用いて統一した測定方法で HBs 抗体および HBc 抗体を測定した。定期接種開始前の疫学調査との比較するために、先行

研究と同じ測定法であるルミパルス[®]（富士レビオ社製）を用いた。

特に今年度は定期接種対象集団におけるワクチン接種率や有効性を評価するために、年齢、性別のみならず、母子手帳から HB ワクチン接種回数および最終 HB ワクチン接種年月日を確認できた集団を中心に収集した。B 型肝炎病名で通院中の児、輸血やガンマグロブリンの投与後の児は除外した。

さらに、分担研究者の先行研究で B 型肝炎ワクチン初回 1 シリーズ（3 回）接種後の獲得抗体価を確認できている医学生コホートにおける 1 - 2 年の HBs 抗体の自然減衰の推移から、本研究の解釈について考察した。

（倫理面への配慮）

小児を対象とした研究であり、侵襲的な行為が加わらないように残余検体を用いた。書面による保護者の同意を得た。

C. 研究結果

茨城県の開始が2020年1月以降と遅れたが、今年度1月15日～2月14日の時点で147人から同意を得た。

上記の Inclusion criteria の通り、ワクチン歴が確認可で除外疾患がない児のうち、残余検体が400 μ L以上あるものを対象とし、計66検体を提出した。

母子手帳を用いたHBワクチン3回接種率調査では、定期接種開始（2016年4月）以降に出生した33例では全例接種済であった一方で、定期接種開始前に出生した児では、114例中19例（16.7%）であった。また、これらの定期接種開始前に出生したにもかかわらずHBワクチンを接種していた児の多くは2014年から2016年3月までの出生であった。

茨城県における結果は未着であるが、他の施設における結果では、HBs抗体保有率は1歳>2歳>3歳と年齢が高くなるにつれ、低い傾向を認めた。

D. 考察

来年度さらに検体数を増やして検討する必要がある。また、HBc抗体陽性検体について、感染実態を明らかにするために、残余検体を用いてHBV-DNA(EPAS法)やHBs抗原等の追加検査体制を準備した。

本調査においては、まだ少数例の検討ではあるものの、定期接種開始前に出生した児におけるHBワクチン接種率は16.7%と低い一方で、定期接種開始後に出生した児では、100%ワクチン接種が行われていた。

従来、小児では抗体獲得率が高いとされていたが、本研究では、2才、3才では想定以上にHBs抗体陽性率が低い結果であった（詳細は他施設の報告書参照）。このHBs抗体陽性率が低い理由として、本研究では、ワクチン接種からHBs抗体価測定までの時間が一定ではないことが関係していると推察される。本年度に発表した研究(下記G.1.)では、健康若年成人集団において、初回1シリーズ3回のHBワクチン接種後1-2か月の時点で、HBs抗体価が10-100 mIU/mL未満と比較的低い場合は、1年後に44.7%、2年後には90.0%でHBs抗体価が陰性化したことを報告した（最終ワクチン接種後1-2か月時点で

のHBs抗体価が100 mIU/mL以上の症例では1年後陰性は0.5%、2年後陰性は9.9%と明らかな差を認めた）。これらの成績を参考にすると、本研究で測定した定期接種後のHBs抗体は獲得後経年的に低下した結果を表しており、HBs抗体陰性例には全くワクチンに反応しなかった non responder と、接種直後にいったんはHBs抗体を獲得できたが、その後の経過で陰性化した症例の両方が含まれていると考えられる。以上のことから、ある年齢でのHBs抗体陽性率は、年齢ごとの「ワクチン有効率」ではなく、「ワクチンによるHBs抗体保有率」として報告するのが妥当と考えられた。

定期接種により乳児期に接種することで、B型肝炎ウイルスに感染するとキャリア化しやすい児の感染を防ぐ効果が期待できるが、抗体獲得後陰性化した症例の臨床的意義や追加接種の是非については今後議論が必要である。

E. 結論

今年度は66検体を収集して、HBs抗体とHBc抗体を測定した。定期接種開始前に生まれた年齢ではHBワクチン接種率は低く、キャッチアップ接種の推奨の重要性が示唆された。HBワクチンによるHBs抗体獲得後に抗体価が陰性化する症例があることが想定される結果であり、ワクチン有効率ではなくHBs抗体保有率として評価することとし、これらの症例に対する追加接種の是非の議論が今後必要になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazai R, Takikawa Y. Hepatitis B surface antibody titers at one and two years after hepatitis B virus vaccination in healthy young Japanese adults. Internal Medicine. 58(16)2349-2355, 2019.

2. 学会発表

1) B型肝炎関連肝移植後の再活性化予防におけるHBワクチンの効果」酒井愛子、山敷宣代、

上田佳秀、梅下浩司、江川裕人、吉住朋晴、三馬聡、高村博之、高田英俊、須磨崎亮. 第36回日本小児肝臓研究会（2019.7）

2) 「B型肝炎およびB型肝炎ワクチン反応性の個人差に関する研究」酒井愛子、野口恵美子、今川和生、福島紘子、鈴木寿人、森田篤志、鈴木涼子、岩淵敦、田川学、須磨崎亮、高田英俊. 第122回日本小児科学会 平成28年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者発表（2019.4）

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

B型肝炎ワクチン定期接種化後の本邦小児における B型肝炎ウイルス感染の実態調査

研究分担者 森岡 一朗 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 主任教授
研究協力者 野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野 特命教授
岡橋 彩 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 助教
土方みどり 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 大学院生

研究要旨

本研究の目的は、定期接種開始後の小児のB型肝炎（HBV）の感染率、HBワクチンの有効率・抗体持続率を明らかにすることである。日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターの2施設で、B型肝炎ワクチンを接種している251人の1～2歳の小児を解析した。結果、HBc抗体陽性率は0.80%、HBs抗体陽性率は96%であった。このことは、現時点の解析でB型肝炎の推定水平感染率が0.80%で、ワクチンにより96%の1～2歳の小児がB型肝炎の抗体を確保していることを示す。男女差、年齢差や定量値の地域差はなかった。まだ解析数が少なく、来年度も解析を継続しさらに症例数を増やし正確な実態を把握していく必要がある。

A. 研究目的

2013-2015年度、厚生労働科学研究費補助金による研究班（研究代表者：筑波大学医学医療系小児科 須磨崎亮）により、本邦小児におけるB型肝炎（HBV）感染を明らかにするための疫学調査が行われた。小児8453人が調査され、HBs抗原陽性率は約0.05%と想定通り低かったものの、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性率が0.95%と想定以上に高く、健常小児においてもB型肝炎の水平感染が散発していることが推測され、2016年10月からすべての乳児を対象としてB型肝炎ワクチンの定期接種が開始された。

本研究では、定期接種開始後のHBV感染率、HBワクチンの有効率・抗体持続率を明らかにする。そして、今後のHBV感染予防策に有用な知見を得る事を目的とした。

B. 研究方法

被験者の選定方針：

日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターを受診した小児患者および保護者に対し、公開文書（ホームページに掲示）を用いて説明を行い、1ヶ月以内に不同意の申し出がなかった3回のHBワクチンの接種歴のある1～3歳の小児を対象とする。検体収集時に診療録や疾患名から免疫不全や輸血歴など特殊なリスクをもつことが推測される患者を除外する。

方法：

検体および臨床情報（年齢、性別、既往歴）、3回のHBワクチンの接種歴を収集する。①1か月間不同意の申し出がないことを確認し、検査部保管の検体をピックアップする、②臨床情報収集（電子カルテから、年齢、性別、疾患名を収集し、匿名化番号と対応するよう符号表を作る）、③重複検体（過去に検体としてピックアップした同一人物の検体）ではないことを確認する。

検体と臨床情報は、連結不可能匿名化して、対象者となる検体につき、外注会社（どの協力施設からも統一された会社に依頼し、測定方法をルミパレス G1200, CLEIA法に統一する）に依頼し、HBs抗体、HBc抗体の測定を行い、ワクチンによる抗体陽性率、HBV感染率についての統計学的解析を行う。HBc抗体価が1.0 index以上を陽性とし、HBs抗体価が<10 mIU/mLを陰性とした。

診療録、母子手帳の記載および問診（保護者の記憶等）からB型肝炎ワクチン接種率を確定する。B型肝炎ワクチンによる抗体陽性率、HBV感染率と接種率から、ワクチン有効率を明らかにし、最終ワクチン接種後〇年時の抗体陽性率から、HBs抗体自然減衰が明らかとなり、ハイリスク者への追加接種の議論における基礎データとする。

（倫理面への配慮）

本研究では、日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターで、診療目的で採血され、研究目的に保護者から書面にて使用の同意を得られている残余検体を用いて行うものである。本研究のために、改めて同意をとることはきわめて困難である。そこで、同意については、日本臨床検査医学会の指針に基づき、「同意を得ることが困難な場合は試料が連結不可能匿名化されている場合、あるいは当該研究が公衆衛生の向上のために特に必要であって、当該研究に関する試料等の利用目的を含む情報の公開、被検者による拒否の機会の確保という条件を満たす場合に倫理委員会の承認と施設長の許可を得て研究を実施することができる」と記されており、本研究はこれに沿って行う。不同意の場合、公開文書に不同意の場合の連絡先を記載し、申し出てもらうことで意思確認をする。

また、感染症というデリケートな項目を測定するため、上記のとおり残余検体については、連結可能匿名化し、研究開始時には連結不可能匿名化を行う。結果については、被験者および保護者、診療医、研究者のいずれも個人とリンクした形の情報はもちえない。したがって、被験者および保護者、主治医からの問い合わせにも対応はできない。

日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターの倫理委員会の承認を得た

（日本大学医学部附属板橋病院：2019年2月12日 [RK-190130-1]、神戸こども初期急病センター：2019年2月28日 [神小医第62号]）。

C. 研究結果

対象の1～3歳の小児検体を神戸こども初期急病センターから218人、日本大学医学部附属板橋病院から33人の計251人を解析した（1歳:196人、2歳:55人、3歳:0人）。全例B型肝炎ワクチンを接種しており、接種率は100%であった。

① HBc抗体陽性は2人で、HBc抗体陽性率は、0.80% (2/251人)であった。2人とも神戸からで、HBc抗体陽性かつHBs抗体陽性であった。

② HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性率は、238/249人 (96%)であった。

③ HBs抗体定量値（神戸のHBc抗体・HBs抗体陽性例を除く）

	2施設 N=249	神戸 N=216	日大 N=33
< 10	11(4%)	9(4%)	2(6%)
10-99	45(18%)	39(18%)	6(18%)
100-999	119(48%)	101(47%)	18(55%)
≥ 1000	74 (30%)	67(31%)	7(21%)

施設間差なし（ピアソンの χ^2 乗検定 $p=0.84$ ）。

④ 男女別 HBs抗体陽性率

N=249	男児 N=137	女児 N=112
HBc-・HBs+	129(94%)	109(97%)

男女差なし（フィッシャーの正確検定 $p=0.35$ ）。

⑤ 年齢別 HBs抗体陽性率

HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性率

N=249	1歳 N=194	2歳 N=55
HBc-・HBs+	187(96%)	51(93%)

年齢差なし（フィッシャーの正確検定 $p=0.27$ ）。

⑤ 年齢別 HBs抗体定量値

	1歳 N=194	2歳 N=55
< 10	7(4%)	4(7%)
10-99	33(17%)	12(22%)
100-999	95(49%)	24(44%)
≥ 1000	59(30%)	15(27%)

年齢差なし（ピアソンの χ^2 乗検定 $p=0.77$ ）。

D. 考察

2施設でB型肝炎ワクチンを接種している251人の1～2歳の小児を解析した。結果、HBc抗体陽性率は0.80%、HBs抗体陽性率は96%であった。このことは、現時点の解析で、B型肝炎の推定水平感染率が0.80%で、ワクチンにより96%の1～2歳の小児がB型肝炎の抗体を確保していることを示す。

今回の推定水平感染（HBc抗体陽性）率0.80%は、定期接種化前の1歳・2歳の19/2019人（0.94%）よりやや低いものの有意な差はなかった（フィッシャーの正確検定 $p=1.00$ ）。これは、解析人数が定期接種化前は2019人に対し、今回の検討では251人とかなり少ないことが影響していることが考えられる。来年度も解析を継続し、症例数を増やす必要がある。

今回の検討で、96%の1～2歳の小児がB型肝炎の抗体を確保していた。男女差や定量値の地域差はなかった。年齢別HBs抗体陽性率やHBs抗体定量値を比較したところ、1歳と2歳で有意な差はなかった。しかし、大阪府急性期総合医療センターの3歳までのデータと組み合わせると、HBs抗体陽性率は、年齢が上昇するにつれ減少する傾向にあり、自然減衰が起こっている可能性がある。今後、さらに施設数と症例数を増やし、検討を続ける必要がある。

E. 結論

日本大学医学部附属板橋病院および神戸こども初期急病センターの2施設でB型肝炎ワクチンを接種している251人の1～2歳の小児を解析した結果、HBc抗体陽性率は0.80%、HBs抗体陽性率は96%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

- 1) Sasagawa Y, Yamada H, Morizane M, Deguchi M, Shirakawa T, Morioka I, Tanimura K: Hepatitis B virus infection: prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019; 25:621-625.

- 2) Nagano N, Kitajima H, Morioka I: Japanese original delayed hepatitis B vaccination provides adequate immunogenicity against mother-to-child hepatitis B virus infection in preterm infants: A nationwide survey in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020; 26:385-388.
- 3) 森岡一朗, 五石圭司: 母子感染: 予防と対策. 日本新生児成育医学会雑誌 31: 76-81, 2019
- 4) 森岡一朗: 第22章 新生児疾患 母子感染予防. 今日の治療指針 2019年版—私はこう治療している (福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集). pp 1401-1403, 医学書院, 東京, 2019

2. 学会発表

学会

- 1) Nishimura K, Nagano N, Fujioka K, Yamana K, Miyabayashi H, Murabayashi M, Masunaga K, Morioka I: Comparison of seropositive immunogenic response and mother-to-hepatitis B virus infection rates between 2 different hepatitis B vaccination methods. 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Manado, Indonesia 2019.9.7-11
- 2) 西村光司, 長野伸彦, 藤岡一路, 山名啓司, 宮林 寛, 村林督夫, 増永 健, 森岡一朗: B型肝炎ウイルス母子感染予防新方式のHBs抗体獲得率. 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会, 旭川 2019.10.26-27
- 3) 西村光司, 長野伸彦, 藤岡一路, 山名啓司, 宮林 寛, 村林督夫, 増永 健, 森岡一朗: 母子感染予防におけるB型肝炎ワクチンの新旧方式・種類別のHBs抗体獲得の検討. 第23回日本ワクチン学会学術集会, 東京 2019.11.30-12.1

研究会、研修会

- 4) 森岡一朗: B型肝炎ワクチン～今までの取り組みとこれから～. 豊島区医師会公衆衛生部講演会, 東京, 2019.4.4
- 5) 森岡一朗: B型肝炎ワクチン: 母子感染予防のための国際方式への変更と水平感染予防のための定期接種化. 第23回栃木県小児アレルギー・感染免疫研究会, 宇都宮, 2019.5.15
- 6) 森岡一朗: 小児ワクチンを再考する～今, 我々が取り組むべきことは?～. 第20回港KIDSカンファレンス, 東京, 2019.5.29
- 7) 森岡一朗: 【子どもの医学コース】予防接種って必要? ワクチンや健診での素朴な疑問に答える. 2019年度千代田区家庭教育学級, 東京, 2019.6.6
- 8) 森岡一朗: 小児感染症とワクチン. 第26回

心と体の成長科学講演会, 那覇, 2019.6.29

- 9) 森岡一朗: 小児ウイルス感染症の治療・予防 update. 第10回道北小児免疫疾患研究会, 旭川, 2019.7.6
- 10) 森岡一朗: 小児ウイルス感染症の治療とワクチンによる予防. 川口市医師会小児科部会学術講演会, 川口, 2019.10.16
- 11) 森岡一朗: 小児ウイルス感染症: ワクチンによる予防と治療. 第6回ワクチンセミナー, 東京, 2019.11.16
- 12) 森岡一朗: 小児ウイルス感染症: ワクチンによる予防と治療 update. 第132回江戸川区小児科医会学術講演会, 東京, 2019.12.4

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

急性肝炎の発生状況に関する検討 —サーベイランス data の解析—

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長

研究要旨

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法に基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎症例について解析した。近年、急性B型肝炎の発生数は減少傾向にあり、東京都以外の県では減少していた。感染症サーベイランスの data と田倉研究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の data を比較することで、より正確な数値が見出されるものと期待できる（本研究は感染研疫学センターと共同で行われた）。

A. 研究目的

急性肝炎の発生動向の把握は、1999年4月の感染症法施行により、四類感染症の「急性ウイルス性肝炎」として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い四類（A、E型肝炎）、五類感染症（B、C型肝炎等）に分類され、その発生動向が監視されている。全数把握疾患とはなっているものの、その届け出は担当医に任されており、どの程度実態を反映しているかわからない。本研究では、感染症法のもとで、診断・報告された急性肝炎について、他の情報と比較することにより、より実態に近い急性肝炎の現状の把握を目指す。

B. 研究方法

感染症サーベイランス事業により届け出された急性B型肝炎症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況について解析した。さらに、田倉研究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の情報と比較検討した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) 急性B型肝炎症例の年別発生状況

サーベイランス事業の data では、1999年から2008年までは年間500人から200人程度まで減少し、その後2016年からさらに100人（参考値）程度まで減少している。一方、田倉研究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の data では2015-2018年は年間100-200人で変動しつつ、減少傾向であった。医療ビッグデータベースでは年間1000人程度発生しているということなので、サーベイランス事業の data より1桁大きいことがわかった。

(2) 急性B型肝炎症例の年齢別分布

サーベイランス事業の data では、男性が25-29歳、女性は20-24歳に発生数のピークがあった。一方、田倉研究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の data では50-59歳の発生数が35%と最も高い傾向があった。

(3) 急性B型肝炎症例の都道府県別報告状況

サーベイランス事業の data では、大都市の東京、大阪、兵庫が多かった。人口で補正すると、西日本の県が多く、特に岡山、広島、宮崎が多かった。1999-2015年の変化では多くの県で減少していたが、東京だけは2008年を境に増加傾向

を示していた。一方、田倉研究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の data では東京、北海道、大阪が多かった。

D. 考察

感染症サーベイランス事業の結果と医療ビッグデータベース (TheBD) の情報の結果を比較すると、年別発生数、都道府県別報告状況は同様の傾向を示した。異なるのはその年間発生数と年齢別分布であった。

国立病院機構37医療機関の data でも2016年から減少していた（山崎先生、八橋先生：長崎医療センター）。感染症サーベイランス事業の結果と医療ビッグデータベース (TheBD) の情報の結果、いずれでも急性B型肝炎は減少傾向を示しており、急性B型肝炎の減少は確実と思われる。

発生数は、サーベイランス事業の data では年間100症例程度で、医療ビッグデータベース (TheBD) の1割程度に過ぎなかった。さらに、発生のピークは、サーベイランス事業の data では20-29歳、医療ビッグデータベース (TheBD) の data では50-59歳であり、大きく異なっていた。一般的に、B型肝炎ウイルスの感染ルートは性的接触が中心であり、そのため20歳代がピークと考えられているが、医療ビッグデータベース (TheBD) の50-59歳のピークは大変興味深い。その原因の一つとして、サーベイランス事業の data ではB型肝炎の再活性化が含まれていないのに比べて、医療ビッグデータベース (TheBD) では除かれていない可能性がある。近年、免疫抑制剤、抗がん剤等の使用により、B型肝炎の再活性化が問題となっており、これらの使用歴がある症例を医療ビッグデータベース (TheBD) で調べて、除いた上で比較する必要がある。さらに、急性B型肝炎の発生数のピークが50-60歳台の理由として、この年代で避妊をしなくなることが、HTLV-1、HIVで報告されている（HTLV-1では九州の50歳台女性にピークがあり、HIVでは50、60歳台の患者が増えている（厚労省エイズ動向委員会））。

E. 結論

近年、急性B型肝炎の発生数は減少傾向にあり、感染症サーベイランスの data および田倉研

究分担者の医療ビッグデータベース (TheBD) の data を比較することでより正確な数値が見出されるものと期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Takemura A, Ikeyama Y, Sakamaki Y, Mimata A, Aoyagi H, Aizaki H, Sekine S, Ito K, Transmission electron microscopy of the benzbromarone-induced change in mitochondrial morphology in HepG2 cells, *Fundam. Toxicol. Sc.*, 6(8):281-286. 2019
- 2) Watanabe N, Suzuki T, Date T, Hussan HA, Hmwe SS, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Delaney Iv W, Cheng G, Muramatsu M, Wakita T. Establishment of infectious genotype 4 cell culture-derived hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2019 Dec 20. doi: 10.1099/jgv.0.001378. PMID: 31859613
- 3) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun JH, Park SY, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem.* 2019 Dec 12. pii: jbc.AC119.010366. doi: 10.1074/jbc.AC119.010366. PMID: 31836663
- 4) Nakajima S, Watashi K, Fukano K, Tsukuda S, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Toyoda T. Non-nucleoside hepatitis B virus polymerase inhibitors identified by an in vitro polymerase elongation assay. *J Gastroenterol.* 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00535-019-01643-0. PMID: 31768802
- 5) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles. *J Virol.* 2019 Oct 23. pii: JVI.00858-19. doi: 10.1128/JVI.00858-19. PMID: 31645450

- 6) Hatanaka T, Naganuma A, Tateyama Y, Yoshinari F, Hoshino T, Sato K, Hmwe SS, Aizaki H, Wakita T, Kakizaki S, Uraoka T. Ledipasvir and Sofosbuvir for Acute Hepatitis C Virus Monoinfection Associated with a High Risk of Acute Liver Failure: A Case Report. *Intern Med.* 2019 Jun 27. doi: 10.2169/internalmedicine.2982-19. PMID: 31243225
- 7) Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Apr 23;116(17):8487-8492. doi: 10.1073/pnas.1811064116. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952782
- 8) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Virology.* 2019 Mar;529:226-233. doi: 10.1016/j.virol.2019.01.024. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30738360
- 9) Bang BR, Li M, Tsai KN, Aoyagi H, Lee SA, Machida K, Aizaki H, Jung JU, Ou JJ, Saito T. Regulation of Hepatitis C Virus Infection by Cellular Retinoic Acid Binding Proteins through the Modulation of Lipid Droplet Abundance. *J Virol.* 2019 Apr 3;93(8). pii: e02302-18. doi: 10.1128/JVI.02302-18. 2019 Apr 15. PMID:30728260
- 10) Fukano K, Tsukuda S, Oshima M, Suzuki R, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Ogasawara Y, Watashi K. Troglitazone Impedes the Oligomerization of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Entry of Hepatitis B Virus Into Hepatocytes. *Front Microbiol.* 2019 Jan 8;9:3257. doi:10.3389/fmicb.2018.03257. eCollection 2018. PMID: 30671048
2. 学会発表
- 1) 国際学会
- 1) Wakana Saso, Mio Ohki, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Akihito Ryo, Sam-Yong Park, Masamichi Muramatsu, Shingo Iwami, Yasuhito Tanaka, Camille Sureau, Takiji Wakita, Koichi Watashi, Epidermal growth factor receptor as a novel host entry cofactor that triggers hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 2) Senko Tsukuda, Mizuki Oshima, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Kosho Wakae, Hideki Aizaki, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi. NTCP oligomerization involved in hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 3) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Maiko Koyama, Kosho Wakae, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takeshi Saito, Noritomo Shimada, Keizo kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis B patients. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 4) Taishi Onodera, Mami Matsuda, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Kohji Morishita, Kohji Tamura, Yoshimasa Takahashi, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Ryosuke Suzuki. Characterization of monoclonal antibodies agonist HBV preS1 region from antigen-specific memory B cells. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 5) Koichi Watashi, Kento Fukano, Senko Tsukuda, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tetsuya Toyoda. High throughput screening of hepatitis B virus reverse transcriptase inhibitor. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 6) Mizuki Oshima, Masashi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki Aizaki, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita, Camille Sureau, Koichi Watashi. Receptor tyrosine Kinase inhibitors as novel anti-hepatitis B virus entry inhibitors. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 7) Masashi Iwamoto, Akihito Ryo, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki

- Aizaki, Masamichi Muramatsu, Camille Sureau, Takaji Wakita, Tetsuro Morimoto, Koichi Watashi. Evaluation of NTCP decoy peptide as an HBV internalization inhibitor though dissociation of NTCP-EGFR complex. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 8) Minami Yoshida, Noriyuki Watanabe, Hussein H Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita. Establishment of Neutralizing E2 Antibody from E2-Immunized Mouse. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.
- 9) Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. The Inhibition of AhR-Dependent Lipid Accumulation Pathway Impacted the Host Permissiveness to HCV Production and Lead to Elimination. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.
- 10) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Maiko Koyama, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal Hepatocellular Organelles Patients with Sustained Virological Response (SVR). 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.
- 11) Xin Zheng, Kousho wakae, Noriyuki Watanabe, Aly H Hussein, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki. Takaji Wakita, Shaojiang Song, Masamichi Muramatsu. Screening of Anti-hepatitis C Virus Natural Compounds Extracted from Crude Drugs Using an in Vitro Visualization System. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.
- 12) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands as Inhibitor of lipid Accumulation and Hepatitis C Virus Production. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.
- 2) 国内学会
- 1) 西岡華実, 大橋啓史, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, 渡士幸一, C型肝炎ウイルスおよび幹細胞内脂質蓄積を制御する芳香族炭化水素受容体リガンドの同定およびその特性解析. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 2) 大橋啓史, 鈴木亮介, 相崎英樹, 深澤征義, 倉持幸司, 村松正道, 脇田隆字, 渡士幸一, C型肝炎ウイルス感染および薬剤耐性出現における aryl hydrocarbon receptor 依存的脂肪滴産生機構の役割. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 3) 竹内(柴田)潤子, 深野顕人, 岩本将士, 九十田千子, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, Sureau Camille, 渡士幸一, B型肝炎ウイルス(HBV)関連ヘパナウイルスの適応進化メカニズムの解明. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 4) 矢藤慶悟, 小野寺大志, 松田麻未, 藤本陽, 渡士幸一, 相崎英樹, 加藤孝宣, 森石恆司, 田村浩二, 高橋宜聖, 脇田隆字, 村松正道, 鈴木亮介. B型肝炎ウイルス受容体結合領域に対するモノクローナル抗体のエピトープ解析. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 5) 佐宗若奈, 岩本将士, 西岡華実, 大橋啓史, 杉山隆一, 梁明秀, 大木規央, 朴三用, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, 俣野哲郎, 渡士幸一. B型肝炎ウイルスの細胞内侵入は上皮成長因子受容体(EGFR)のエンドサイトーシス機構を利用する. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 6) 深野顕人, 九十田千子, 大嶋美月, 朴三用, 若江亨祥, 相崎英樹, 脇田隆字, 村松正道, 渡士幸一. NTCP多量体化によるB型肝炎ウイルス内在化制御機構. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 7) 中嶋章悟, 渡士幸一, 深野顕人, 九十田千子, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, 豊田哲也. B型肝炎ウイルス(HBV)逆転写伸長反応系を利用したHBV複製阻害の同定. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日-31日.
- 8) 青柳東代, 飯島尋子, 菊池みなみ, 小山舞子,

松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 齋藤剛, 島田紀朋, 加藤慶三, 榎本大, 林和彦, 坪田昭人, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 村松正道, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019 年 10 月 29 日 - 31 日.

該当なし
3. その他
該当なし

- 9) 鄭シン, 燕翼, 若江亨祥, 渡邊則幸, フセイナアリ, 渡士幸一, 鈴木亮介, 相崎英樹, 脇田隆字, 宋少江, 村松正道. 生薬から単離した天然化合物の抗 HCV 作用の検討. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019 年 10 月 29 日 - 31 日.
- 10) 吉田南風, 渡邊則幸, Aly Hussein, 小柳円, 有村裕, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字. C 型肝炎ウイルス感染阻害活性. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019 年 10 月 29 日 - 31 日.
- 11) ホッサムゲワイド, 青柳東代, 有田峰太郎, 鈴木亮介, 熊谷佳悟, 山地俊之, 深澤征義, 村松正道, 脇田隆字, 相崎英樹, 花田賢太郎. C 型肝炎ウイルス複製膜複合体におけるスフィンゴミエリンの必要性. 第 12 回セラミド研究会学術集会. 札幌. 2019 年 10 月 24 日 - 25 日.
- 12) ホッサムゲワイド, 青柳東代, 若江亨祥, 有田峰太郎, 渡士幸一, 鈴木亮介, 熊谷佳悟, 山地俊之, 深澤征義, 花田賢太郎, 村松正道, 脇田隆字, 相崎英樹. スフィンゴ脂質の C 型肝炎ウイルス複製における役割の解析. 第 29 回抗ウイルス療法学会 学術集会・総会. 東京. 2019 年 7 月 18 日 - 20 日.
- 13) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 若江亨祥, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 26 回肝細胞研究会. 横浜. 2019 年 5 月 23 - 24 日.
- 14) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 島田紀朋, 加藤慶三, 林和彦, 榎本大, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 村松正道, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 51 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 横浜. 2019 年 9 月 20 - 21 日.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1. 特許取得
該当なし
- 2. 実用新案登録

医療ビッグデータを用いた急性肝炎の疫学調査に関する研究

研究分担者 田倉 智之 東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学 特任教授

ビッグデータを用いた急性肝炎の疫学調査について

2020年2月28日
東京大学大学院医学系研究科
医療経済政策学講座
田倉 智之

平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策（四期目）

構成

- 研究の目的と背景
- 研究の方法とD B
- 急性肝炎の定義等
- 研究の予備的結果
- 研究の考察と纏め
- 研究の今後の予定
- 添付資料
 - 医療経済ビッグデータ（TheBD）の概要

研究の背景と目的

- 本邦における昨今の肝炎領域の罹患実態や治療技術の動向を背景に、“新たな感染を防ぐ”視点からの疫学調査が望まれている。
- 本研究は、（1）急性肝炎（B型・C型に加えA型）の実態（罹患、地域、時期など）を整理、および（2）B型肝炎等の新規発症例の感染経路として家族内伝播のコホート検討を目的とする。

研究の方法とD B

研究のデザインは、以下のとおりとした。

- 診療報酬請求および健診データから成る医療ビッグデータを活用して、急性肝炎の発症件数を整理する、疫学的な研究アプローチを志向した。
- 医療経済ビッグデータ（TheBD）から、急性肝炎の実績症例を抽出した。抽出方法は、疑い・確定病名（ICD-10）及びA型・B型・C型等の検査介入、また必要に応じて各々の肝炎治療薬の処方情報で同定を行った。
- 対象の肝炎病態は、B型肝炎として、2015年度～2018年度（2015年4月から2019年3月）を観察期間とした。（実態調査として医科入院・外来）
- 当該データベースは、被保険者ベースで日本全体の約7%弱のカバーとなっているため、その率と人口動態（年齢/地域）で補正を行った。

研究の方法とD B

研究のフローは、以下のとおりであった。

研究のデザイン設定 → データ抽出の仕様等 → データ抽出セット → 統計解析 → 人口密度等の発見

TheBD (700万人)

研究の予備的結果

急性肝炎の定義等

■ B型肝炎の定義

先行研究およびガイドライン等を参照した結果、本研究においては、B型肝炎を次のように整理を行う。

「対象基準」

- 初めて感染し発症したケースを対象として、B型肝炎に関連する肝炎検査（A/B/C型等複数）かつ確定診断の日記インデックスとする（以降のB型肝炎の治療薬の処方実績を含む）
- B型肝炎の病名について、「急性」に類するラベルのあるサンプルを対象とする

「除外基準」

- 初めて感染し発症したケースを対象として、疑い病名や肝炎関連検査の前診歴のあるサンプル群を除外する
- 持続感染による再活性を除外するため、抗リウマチ薬（免疫療法）、抗がん化学療法、分子標的治療等の診療歴を除外する
- 投与中止による肝炎再燃率が高い核酸アナログ製剤が、インデックス以降に処方されているサンプルを除外する

研究の予備的結果

■ B型肝炎の発症件数の推移

B型肝炎は、月間20～80件で変動しつつ、減少傾向にあった。

■ B型肝炎の年齢別発症件数

B型肝炎は、30歳代を中心に、発症数が高い傾向にあった。

※ 2015年において、発症のピークは30歳代である。構成の変化は30年ほど前は、20歳代がピークと推察される。

研究成果の刊行物・別刷

[ORIGINAL ARTICLE]

Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults

Keisuke Kakisaka¹, Aiko Sakai², Yuichi Yoshida¹, Akio Miyasaka¹, Fumiaki Takahashi³, Ryo Sumazaki² and Yasuhiro Takikawa¹

Abstract:

Objective Since healthcare providers face an increased risk of hepatitis B virus (HBV) infection because of their work, vaccination plays a critical role in preventing HBV transmission. However, the duration for which acquired HBV surface antibodies (anti-HBs) persist remains unknown.

Aim To evaluate the primary immunologic response to HBV vaccination and its persistence in healthy Japanese adolescents.

Methods In total, 690 young adults underwent HBV vaccination with a three-dose schedule. The primary response was determined by the anti-HBs titers at 1-2 months after the final dosage. Subjects with anti-HBs titers of <10, 10-100, and >100 mIU/mL were classified as “non-responders,” “low-responders,” and “sufficient responders,” respectively. Anti-HB titers were re-measured at 1 or 2 years after vaccination.

Results First, 95.8% and 72.8% of the subjects had anti-HBs titers of >10 and >100 mIU/mL, respectively, as a primary response. The anti-HBs titers measured at 1 and 2 years after vaccination were significantly correlated with those of the primary response (1 year: $r=0.893$, $p<0.0001$; 2 years: $r=0.902$, $p<0.001$). Most subjects with a titer of >100 mIU/mL at the primary response maintained an anti-HBs titer of >10 mIU/mL (1 year after vaccination, 208/209 [99.5%]; 2 years after vaccination, 72/81 [90.1%]). However, in subjects with a primary response of 10-100 mIU/mL the anti-HBs titer frequently declined; 17/38 (44.7%) and 9/10 (90.0%) subjects had a titer of <10 mIU/mL at 1 and 2 years, respectively.

Conclusion The primary response was associated with the anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination, and the anti-HBs titers of 54.2% of the low responders were not maintained for 2 years, even if they were vaccinated as healthy young adults.

Key words: HBV vaccination, HBs antibody

(Intern Med Advance Publication)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.2231-18)

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection causes chronic hepatitis and can result in hepatocellular carcinoma even in the absence of liver cirrhosis (1). Due to the high endemicity of HBV in East Asia, there is a need to focus on the prevention of HBV transmission (2). HBV infection is preventable if a potential host has sufficient HBV surface antibodies

(anti-HBs); hence, HBV vaccination is necessary.

Recently, guidelines established by the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention recommend HBV vaccination for subjects at a high risk of HBV transmission (3). In this guideline, healthcare providers are classified as adults at risk because they face an increased risk of HBV infection due to their work (they have a risk of percutaneous or mucosal exposure to blood).

According to the Centers for Disease Control and Preven-

¹Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Japan, ²Department of Child Health, Faculty of Medicine, Tsukuba University, Japan and ³Division of Medical engineering, Department of Information Science, Iwate Medical University, Japan
Received: October 4, 2018; Accepted: February 24, 2019; Advance Publication by J-STAGE: May 22, 2019

Correspondence to Dr. Keisuke Kakisaka, keikaki@iwate-med.ac.jp

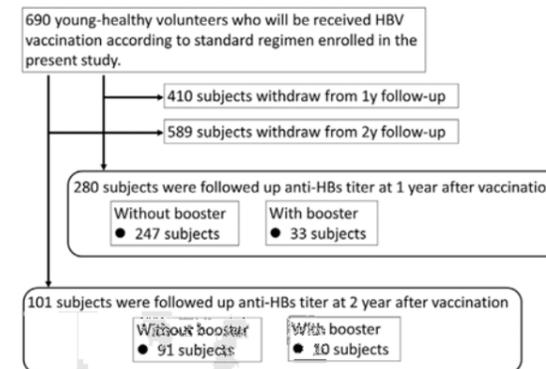


Figure 1. Flow chart of the subjects in the present study.

tion (CDC) a post-vaccination anti-HBs titer ≥ 10 mIU/mL is associated with hepatitis B immunity (4). Immunocompetent persons have long-term protection against HBV and do not require further periodic testing to assess their anti-HBs levels. However, one study reported the development of acute hepatitis B in vaccinated subjects (5). Another study reported that subjects with anti-HBs titers of >10 mIU/mL were subsequently infected with HBV (6). Thus, an insufficient anti-HBs titer may not prevent HBV transmission.

Previous studies have reported that the response to HBV vaccination varies among subjects (7, 8). Because the duration for which anti-HBs titers are sustained in subjects who receive HBV vaccination, the primary response rate of subjects who underwent HBV vaccination and the persistence of the primary response were evaluated in this study.

Subjects and Methods

Subjects

Six hundred ninety subjects of 18-25 years of age at Iwate Medical University and Tsukuba University were prospectively enrolled in this study. The age of subjects (rounded down to the year) was recorded. Informed consent was obtained from all subjects, and the Institutional Review Boards of both Iwate Medical University (IRB approval # HG H25-8) and Tsukuba University (IRB approval #230) approved all study procedures.

All 690 subjects were confirmed to be HBV core antibody (anti-HBc)-negative. They received three doses of HBV vaccination (Bimmugen, Kaketsuken, Kumamoto, Japan) by subcutaneous injection according to the following schedule: an initial dose and subsequent doses at 1-2 months and 6-12 months after the initial dose. The serum anti-HB titer was measured at 1-2 months after the final injection; this titer value was defined as the “primary response” to HBV vaccination. The subjects were classified, based on the anti-HBs titer in the primary response, into the following three groups: non-responders (<10 mIU/mL), low responders (10-100 mIU/mL), and sufficient responders (>100 mIU/mL). Forty-three volunteers in non- or low responders re-

ceived a booster vaccination. Of the original 690 subjects, 280 continued to be part of the study 1 year after its commencement (including 33 who received a booster vaccination), and 101 continued to be part of the study 2 years after its commencement (including 10 who received a booster vaccination) (Fig. 1). To evaluate the decrease in anti-HBs titers over time, we re-measured the serum anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination in subjects who were not lost to follow-up.

Laboratory data

Serum anti-HBs titers were measured using a chemiluminescent immunoassay (Architect, Abbott Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS software program (version 17.0, IBM Corp., Chicago, IL, USA). The results were expressed as means and standard deviations. Non-parametric tests (Kruskal-Wallis and Friedman tests, followed by Dunn’s multiple comparisons) were used to evaluate the statistical significance of the results. The prevalence of subjects with anti-HB titers of <10 mIU/mL at 1 or 2 years after vaccination was analyzed using Fisher’s exact test. Two-sided p values of <0.05 were considered to indicate statistical significance. Spearman’s correlation test was used to assess the statistical significance of correlations. A linear regression analysis was performed as a multivariate analysis.

Results

Primary responses to HBV vaccination

All subjects were confirmed to have tested negative for the HBs antigen. Prior to HBV vaccination, 3 of 693 subjects (0.43%) were positive for anti-HBc antibodies (Supplemental Table). To evaluate the primary response to HBV vaccination, the anti-HB titers of 690 study subjects were measured. No subjects experienced any side-effects associated with the vaccination. The age distribution of the subjects in the present study is presented in Fig. 2A (mean age: 21.6 years; range 19-39 years; standard deviation, 3.0 years). Based on these measurements, the classifications of the subjects were as follows: non-responders, $n=29$ (4.2%); low responders, $n=159$ (23.0%); and sufficient responders, $n=502$ (72.8%). The mean ages of the subjects in each of these groups were as follows: non-responders, 23.5 years; low responders, 22.7 years; and sufficient responders, 21.1 years (Fig. 2B, Table 1). The sufficient responders were significantly younger in comparison to both low responders and non-responders.

Spontaneous decrease in anti-HB titers at 1 and 2 years after HBV vaccination

To confirm the spontaneous decreases in anti-HB titers,

we re-measured anti-HB titers in 247 and 91 subjects who did not receive a booster HBV vaccination at 1 and 2 years after completing the initial vaccination schedule, respectively (Fig. 3A and B). Overall, the mean anti-HB titers at 1 and 2 years after vaccination were lower than the mean primary response titers (1 year vs. primary response: 339 mIU/mL vs. 1,382 mIU/mL; 2 years vs. primary response: 159 mIU/mL vs. 1,292 mIU/mL). During the observation period, 18 of the 247 (7.3%) and 17 of the 91 (18.7%) subjects showed anti-HB titers of <10 mIU/mL at 1 and 2 years after vaccination, respectively.

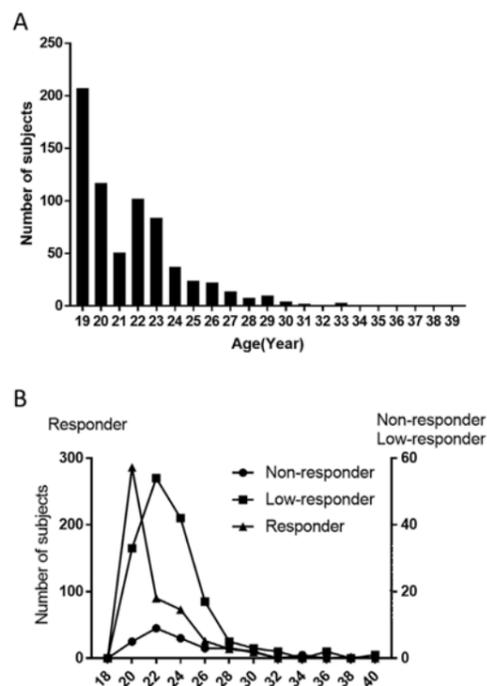


Figure 2. Age distribution of the subjects in the present study. The vertical axis shows the total number of subjects (A) and the subjects classified by the vaccination response (B). The horizontal axis shows the age of the subjects. (B) Circles, squares and triangles indicate non-responders, low-responders and responders, respectively.

Table 1. Characteristics of Study Subjects, Stratified by Primary Response to HBV Vaccination.

	Non-responders		Low-responders		Responders		P
	n	Age, years (mean±SD)	n	Age, years (mean±SD)	n	Age, years (mean±SD)	
Total	29	23.5±0.66	159	22.7±0.25	502	21.1±0.12	*, **
Male	21	23.9±0.82	101	23.2±0.31	204	22.0±0.24	*, **
Female	8	22.8±1.13	58	21.7±0.39	298	20.4±0.11	**

* p<0.05, Non-responders vs. Responders; ** p<0.05, Low-responders vs. Responders. HBV: Hepatitis B, SD: standard deviation

The correlation between the anti-HBs titer at the primary response and the anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination

We evaluated correlations between the anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination and the anti-HBs titer at the primary response (Fig. 3A and B). The anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination were significantly correlated with the anti-HBs titer at the primary response (1 year: $r=0.893$, $p<0.0001$; and 2 years: $r=0.902$, $p<0.001$). Age, sex, and primary response were included in a multivariate linear regression analysis to identify factors associated with anti-

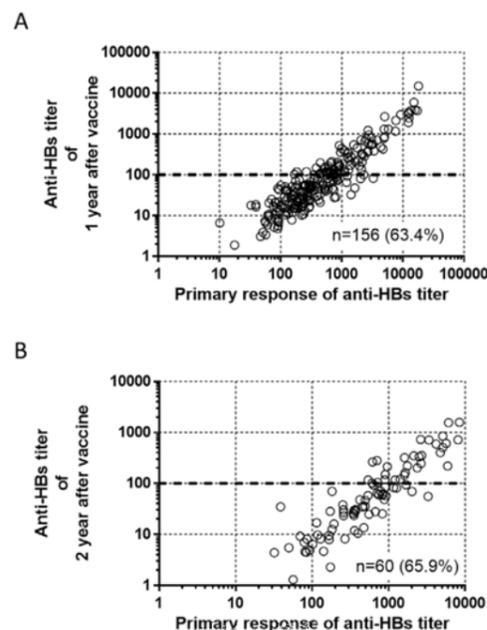


Figure 3. Correlation between the primary response and the anti-HB titer at 1 and 2 years after vaccination. The vertical axis shows the anti-HB titers at (A) 1 year and (B) 2 years after vaccination. The horizontal axis shows the primary response (anti-HB titer) to vaccination. Spearman's correlation coefficient was used to assess the correlation between the anti-HB titer and the primary response at both time periods; both values were statistically significant: (A) $r=0.893$, $p<0.0001$; (B) $r=0.902$, $p<0.001$.

Table 2. Multiple Regression Analysis of Anti-HBs Titers One- and Two- Years Post-vaccination.

Anti-HBs titer one-year post-vaccination				
	t value	β	p value	95% confidence interval
Primary response	22.55	0.34	p<0.05	0.31–0.37
Age	0.37		n.s.	
Sex	1.80		n.s.	
Anti-HBs titer two-years post-vaccination				
	t value	β	p value	95% confidence interval
Primary response	14.00	0.13	p<0.05	0.12–0.15
Age	-0.14		n.s.	
Sex	0.21		n.s.	

n.s.: not significant

Table 3. Low Anti-HBs Titers at 1 or 2 Years Post-vaccination was Associated with Primary Response.

Primary response	<10 mIU/mL	
	1 year post-vaccination	2 years post-vaccination
10-100	17/38 (44.7%)*	9/10 (90.0%)*
100<	1/209 (0.5%)	8/81 (9.9%)

* p<0.05, anti-HBs titer of 10-100 mIU/mL vs. anti-HBs titer >100 mIU/mL

HBs titers at 1 and 2 years after vaccination; the primary response was the only significant factor (Table 2).

A low anti-HB titer in the primary response is a risk factor for negative anti-HBs at 1 and 2 years after HBV vaccination

To ascertain the association between the primary response to vaccination and a negative anti-HBs titer at 1 or 2 years after vaccination, the prevalence of subjects with anti-HBs titers of <10 mIU/mL at 1 or 2 years after vaccination was confirmed among subjects whose anti-HBs titers at the primary response were 10-100 mIU/mL and >100 mIU/mL (Table 3).

The anti-HBs titers of subjects with a titer of >100 mIU/mL at the primary response were maintained: 208/209 (99.5%) and 72/81 (90.1%) showed titers of >10 mIU/mL at 1 and 2 years after vaccination, respectively. In contrast, the anti-HBs titers of subjects with titers of 10-100 mIU/mL at the primary response frequently declined; 17/38 (44.7%) and 9/10 (90.0%) showed titers of <10 mIU/mL at 1 and 2 years, respectively. In total, the anti-HBs titers declined within 2 years after vaccination in 26 of the 48 (54.2%) subjects with titers of 10-100 mIU/mL at the primary response.

The immunological effect of booster vaccination in non-responders and low-responders

To confirm the efficacy of booster HBV vaccination in non-responders and low-responders, we evaluated 33 sub-

jects at 1 year after booster vaccination and 10 subjects at 2 years after booster vaccination. Although the anti-HBs titer increased significantly after booster vaccination, this response was not sustained (Fig. 4A and B).

Discussion

The present study revealed the following four findings: i) 4.2% and 23.0% of the subjects showed anti-HBs titers of <10 mIU/mL and 10-100 mIU/mL, at 1-2 months after primary HBV vaccination, respectively; ii) the primary response predicted the anti-HBs titer at 1 and 2 years after completing the three-dose vaccination schedule; iii) the anti-HBs titers of 54.2% of the primary low responders (anti-HB titers 10-100 mIU/mL) declined within 2 years after vaccination; and iv) a sufficient anti-HBs titer could not be maintained at 1 or 2 years, even after a booster vaccination.

Globally, approximately 240 million people have chronic HBV infection, and >686,000 people die from complications of HBV infection each year (9-11). The increase in the serum anti-HB titer and immune responses with memory B cells after HBV vaccination will generally reduce the risk of HBV transmission and reduce the number of HBV carriers. Thus, universal HBV vaccination protects the general population without post-vaccination measurement of anti-HBs titers. However, subjects who are frequently at risk of exposure to HBV, such as healthcare providers, face an increased risk of HBV infection (3). Thus, follow-up strategies may need to be established for subjects at high risk of HBV transmission. Whether or not the serum anti-HB titer is maintained at a protective level remains to be clarified.

Some reports have demonstrated that insufficient anti-HB titer levels enable HBV transmission (5, 6). Tosti et al. reported that properly vaccinated subjects can develop acute HBV hepatitis (5). Stramer et al. demonstrated that even subjects with anti-HBs of >10 mIU/mL can be infected with HBV (6). Furthermore, Sadlier et al. indicated that hepatitis B vaccine responders, who acquired anti-HBs titers of 35 mIU/mL from genotype A, D HBV vaccines developed chronic hepatitis B infection with genotype F HBV (12).

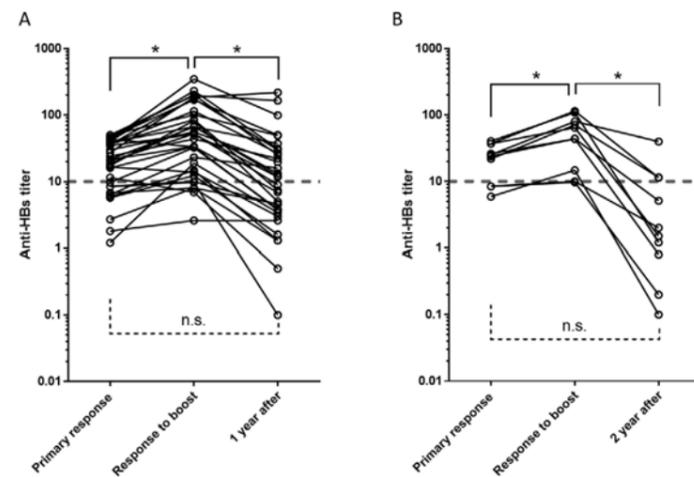


Figure 4. Serial changes in the anti-HB titers of subjects who received a booster vaccination. The vertical axis shows the change in anti-HB titer over time. The horizontal axis shows the indicated time points at which the anti-HB titer was measured at (A) 1 year and (B) 2 years after vaccination. Statistical significance was evaluated using the Friedman test. P values of <0.05 were considered to indicate statistical significance. n.s.: not significant

These findings suggest that an anti-HBs titer of >10 mIU/mL is not protective in some cases, especially when the HBV genotype differs from the vaccine-genotypes. Maintaining a sufficient anti-HBs titer for a prolonged period is important for individuals at increased risk of HBV infection, such as healthcare providers. Indeed, the Green Book (published in the UK) recommends that subjects with an anti-HBs titer of <100 mIU/mL should receive booster vaccination to maintain a serum anti-HBs titer that is sufficient to provide protection against HBV transmission (13). In this study, 27.2% of the subjects showed insufficient anti-HB titers (<100 mIU/mL). Importantly, the anti-HBs titers at the primary response were correlated with those at 1 and 2 years after vaccination (Fig. 3A and B). Furthermore, an anti-HBs titer of 10-100 mIU/mL at the primary response was a risk factor for an anti-HBs titer of <10 mIU/mL at 1 and 2 years after vaccination (Table 3). Previous studies have also reported that subjects with a sufficient primary response maintain a high anti-HBs titer long after vaccination (7, 14). Furthermore, other studies have reported that anti-HBs titers chronologically decreased during observation after vaccination (7, 15-17). These results suggest that subjects with a low anti-HBs titer at the primary response should be carefully followed up.

Although the anti-HBs titers after booster vaccination were followed up in small number of the subjects in this study, 17 of the 33 subjects who received a booster vaccine showed decreased titers of <10 mIU/mL at 1 year after the initial vaccination (Fig. 4A). Furthermore, 7 of the 10 subjects who received a booster vaccination showed decreased titers of <10 mIU/mL at 2 years after the initial vaccination (Fig. 4B). Although previous reports have described the effectiveness of booster vaccination for maintaining sufficient anti-HBs titers, the subjects included in those studies may

not have been non-responders to HBV vaccination (18). In this study, low-responders or non-responders did not maintain sufficient anti-HBs titers after booster vaccination. Based on the results of this study, the anti-HBs titers of low-responders to HBV vaccination should be strictly monitored and regulated to provide effective protection against HBV transmission because their titers rapidly decrease to insufficient levels. Considering that the anti-HBs titers of low-responders and non-responders rapidly declined after booster vaccination, the follow-up schedule to monitor and regulate anti-HBs titers among low-responders and non-responders with a high risk of HBV transmission should be different from the schedule for responders with a high risk of HBV transmission and that for the general population who do not have a high risk of exposure to HBV. The mean age of low-responders and non-responders was significantly higher in comparison to responders (Table 1 and Fig. 2B). Although several factors have been suggested to be associated with the response to HBV vaccination (8, 19-22), age is also reported to be associated with the response to HBV vaccination (23, 24). With the exception of age, none of these factors were evaluated in the present study. Thus, we are not able to evaluate relationship between the response to HBV vaccination and other factors.

The timely prediction of insufficient anti-HBs titers among subjects with a high risk of exposure to HBV improves economic efficiency while screening subjects who require booster vaccination. In this study, the primary response was useful for predicting the anti-HBs titers at 1 and 2 years after vaccination. According to this result, we propose that the follow-up schedule be changed to monitor and regulate anti-HBs titers based on the primary response of each subject.

This study was associated with several limitations. First,

the influence of the age-related response to vaccination remains unclear. Because the study subjects were recruited from a university, they were all young. Thus, the vaccination response of older adults and elderly individuals remains unclear; however, previous studies have reported that the response to HBV vaccination tends to decrease at higher ages (23, 24). To resolve this problem, further studies involving older subjects are warranted. Surprisingly, however, even subjects who were vaccinated at a young age showed lower anti-HBs titers at 2 years after vaccination. Second, the number of subjects who withdrew from this observation study was high. Because the subjects are healthy, some subjects refused to undergo additional blood examinations and withdrew from observation study. Third, we were not able to exclude the possibility that the immunity of the subjects was naturally boosted via HBV exposure in the subjects. There was only one subject whose anti-HBs titer at 2 years after the initial vaccination was increased in comparison to the anti-HBs titers produced during the primary response (Fig. 4B). This result suggested that in some subjects whose anti-HBs titers experienced a natural boost due to HBV exposure we might have overestimated the duration for which the anti-HBs antibody response was sustained. Since the prevalence of previous HBV infection among our study subjects was low, we considered the possibility that their anti-HBs titers were naturally boosted by HBV exposure to be quite low. Finally, the mechanism underlying the prolonged serum anti-HBs titers remains unclear. Because we focused on the rapid decrease in the anti-HBs titer to <10 mIU/mL, the observation period in this study was only 2 years. To determine how long after HBV vaccination an anti-HBs titer of >10 mIU/mL is maintained, further studies should be performed to prospectively observe the serial changes in anti-HBs titers of subjects who receive HBV vaccination.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

Acknowledgement

We thank Koko Motodate for providing excellent secretarial support.

Author contributions

KK: responsible for the study design, data collection, analysis, and the writing of the manuscript.

AS: responsible for the study design, data collection, and the writing of the manuscript.

The first two authors, KK and AS, contributed equally to this work.

YY and AM: responsible for the data collection.

RS and YT: responsible for the writing of the manuscript and supervised this study.

Formatting of funding sources

This study was supported by a grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan for Research on Hepatitis and BSE.

Ethics statement: The Institutional Review Boards of both Iwate Medical University (IRB approved #HG H25-8) and Tsukuba University (IRB approved #230) approved all study procedures.

References

- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **49**: S45-S55, 2009.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* **62**: S76-S86, 2015.
- Abara WE, Qaseem A, Schillie S, et al. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* **167**: 794-804, 2017.
- Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* **62**: 1-19, 2013.
- Tosti ME, Alfonsi V, Lacorte E, et al. Acute Hepatitis B After the Implementation of Universal Vaccination in Italy: Results From 22 Years of Surveillance (1993-2014). *Clin Infect Dis* **62**: 1412-1418, 2016.
- Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* **364**: 236-247, 2011.
- McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* **200**: 1390-1396, 2009.
- Sakai A, Noguchi E, Fukushima T, et al. Identification of amino acids in antigen-binding site of class II HLA proteins independently associated with hepatitis B vaccine response. *Vaccine* **35**: 703-710, 2017.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* **30**: 2212-2219, 2012.
- Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **385**: 117-171, 2015.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* **11**: 97-107, 2004.
- Sadler C, Madden K, O'Gorman S, Crowley B, Bergin C. Development of chronic hepatitis B infection in a hepatitis B vaccine responder. *Int J STD AIDS* **28**: 526-528, 2017.
- Hepatitis B: the green book, chapter 18 (<https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18>). The green book: Accessed 12 Jan 2018, 2017.
- Yoshioka N, Deguchi M, Hagiya H, et al. Durability of immunity by hepatitis B vaccine in Japanese health care workers depends on primary response titers and durations. *Plos One* **12**: e0187661, 2017.
- Van Der Meeren O, Behre U, Crasta P. Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15-16 years of age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B vaccine. *Vaccine* **34**: 2745-2749, 2016.
- Behre U, Bleckmann G, Crasta PD, et al. Long-term anti-HBs antibody persistence and immune memory in children and adolescents who received routine childhood hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother* **8**: 813-818, 2012.
- Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et al. Observational study of

- vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* **325**: 569, 2002.
18. Chan PKS, Ngai KKK, Lao TT, et al. Response to Booster Doses of Hepatitis B Vaccine among Young Adults Who Had Received Neonatal Vaccination. *Plos One* **9**, 2014 (in English).
19. de Rave S, Heijink RA, Bakker-Bendik M, Boot J, Schalm SW. Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast-derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. *Vaccine* **12**: 532-534, 1994.
20. Denis F, Mounier M, Hessel L, et al. Hepatitis-B vaccination in the elderly. *J Infect Dis* **149**: 1019, 1984.
21. Egea E, Iglesias A, Salazar M, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* **173**: 531-538, 1991.
22. Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* **41**: 1383-1390, 2005.
23. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **35**: 1368-1375, 2002.
24. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* **55**: 1-33, quiz CE31-34, 2006.

The Internal Medicine is an Open Access journal distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view the details of this license, please visit (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

© The Japanese Society of Internal Medicine
Intern Med Advance Publication



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Original Article

Hepatitis B virus infection: Prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy[☆]

Yuki Sasagawa^a, Hideto Yamada^{a,*}, Mayumi Morizane^a, Masashi Deguchi^a, Tokuro Shirakawa^a, Ichiro Morioka^b, Kenji Tanimura^a

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

^b Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 November 2018
Received in revised form
20 February 2019
Accepted 17 March 2019
Available online 11 April 2019

Keywords:

Hepatitis B virus
Mother-to-child infection
Pregnancy
Screening

ABSTRACT

The aims of this study were to assess the effect of maternal screening for hepatitis B (HB) virus and a perinatal prevention program of mother-to-child transmission, and to identify clinical characteristics and findings associated with HB exacerbation during pregnancy. This prospective cohort study enrolled 3796 pregnant women and their neonates with informed consent. Pregnant women underwent maternal universal screening for HBs antigen (Ag) in the first trimester. If HBs Ag was positive, serum levels of HBe Ag, alanine transaminase (AST), aspartate aminotransferase (ALT), and HB virus (HBV) DNA were measured. All neonates delivered from HBs Ag-positive women were given HB immune globulin and HB vaccine based on the guidelines of the perinatal prevention program. Of the 3796 pregnant women, 40 (1.05%) tested positive for HBs Ag. Three (7.5%) of the 40 HBs Ag-positive women experienced exacerbation of HBV infection during pregnancy. Serum levels of AST (median 776 vs. 22 mIU/ml, $p < 0.01$), ALT (median 325 vs. 15 mIU/ml, $p < 0.01$), and HBV-DNA (median 9.1 vs. 5.4 log copies/ml, $p < 0.05$), and frequencies of HBe Ag-positive (100% vs. 29.7%, $p < 0.05$) and symptoms of itching or general fatigue (66.7% vs. 0%, $p < 0.01$) in three women with exacerbation of HBV infection were significantly higher than those in 37 women without exacerbation. There was no case of mother-to-child transmission, suggesting the perinatal HBV prevention program was effective. Levels of HBe Ag, liver enzymes, and HBV-DNA as well as symptoms of itching and general fatigue should be carefully monitored for HBs Ag-positive women during pregnancy and the postpartum period.

© 2019 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Chronic hepatitis B (HB) virus infection is an important global health problem. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 400 million people worldwide are chronically infected with HB virus (HBV) [1,2]. There are regional differences in HBV epidemics. In sub-Saharan Africa, the Pacific, and particularly Asia, HBV infection is highly endemic, while western and northern European countries and North America are not in the endemic areas [2]. About 15%–40% of infected patients will suffer from

serious complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma [1–3]. Most of them are infected during the perinatal period or in early childhood [1]. The mother-to-child transmission rate in cases with positive HB envelope (HBe) antigen (Ag) is almost 100% and that about 90% of them become HB surface (HBs) Ag carriers if they are not prophylactically treated [4]. Immunoprophylaxis of newborns consistently reduces the rate to 10% [1,5]. For this reason, it is important for HBs Ag positive mothers to have immunoprophylaxis for their infants. In Japan, maternal screening for HBV and a perinatal HBV prevention program was started in 1986.

Helper T (Th) cells are part of the immune system. During pregnancy, Th-1 cells are suppressed, but Th-2 cells are enhanced. This change in the immune system may cause a flare-up of chronic HBV infection [6]. Exacerbation of HBV infection usually resolves without treatment, but some cases may be severe, resulting in liver failure [7,8]. Exacerbation of HBV infection during pregnancy was

[☆] All authors meet the ICMJE authorship criteria.

* Corresponding author. Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.

E-mail address: yhideto@med.kobe-u.ac.jp (H. Yamada).

<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.03.014>

1341-321X/© 2019 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

observed in 6% of women with chronic HBV infection [3]. Most clinical studies have emerged from HBV endemic areas. There are few reports about exacerbation of HBV infection in HBV non-endemic area, such as Japan.

The aim of this study was to assess the effect of maternal universal screening for HBV and a perinatal prevention program of mother-to-child transmission. This study also aimed to determine the frequency of exacerbation of HBV infection during pregnancy, and to identify clinical characteristics and findings associated with exacerbation.

2. Material and methods

2.1. The effectiveness of maternal screening for HBV and perinatal HBV prevention program

The institutional ethical boards of the Kobe University Hospital approved this prospective cohort study. Between July 2008 and December 2016, 3796 pregnant women and their neonates delivered at the university hospital and were enrolled.

All pregnant women underwent maternal universal screening for HBV using HBs Ag test in the first trimester. If HBs Ag was positive, serum levels of HB envelop (HBe) Ag, liver enzymes including alanine transaminase (ALT; normal 7–23 mIU/ml), aspartate aminotransferase (AST; normal 13–30 mIU/ml), and HBV-DNA titers (real-time PCR assay, COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; normal <2.1 log copies/ml) were periodically measured throughout pregnancy. All infants born to HBs Ag positive-mothers received HB immune globulin (HBIG; 200 units, DRIED HB GLOBULIN for I.M. injection 200 units 「NICHYAKU」, NIHON PHARMACEUTICAL CO., LTD, Tokyo, Japan) and HB vaccine (0.5 ml, Bimmugen, KM Biologics Co., LTD, Kumamoto, Japan; 0.5 ml, HEPTAVAX-II Aqueous Suspension for Injection Syringes 0.5 mL, MSD K.K. a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA) based on the guidelines of a perinatal HBV prevention program in Japan (Fig. 1). Until September 2013, all newborns from HBs Ag-positive mothers received HBIG within 12 h and at 2 months after birth, and received HB vaccine at one, two, and five months after birth. After October 2013, all newborns from HBs Ag-positive mothers received HBIG within 12 h after birth, and received HB vaccine within 12 h, and at one and six months after birth. HBs Ag tests and HBs antibody (Ab) measurements were

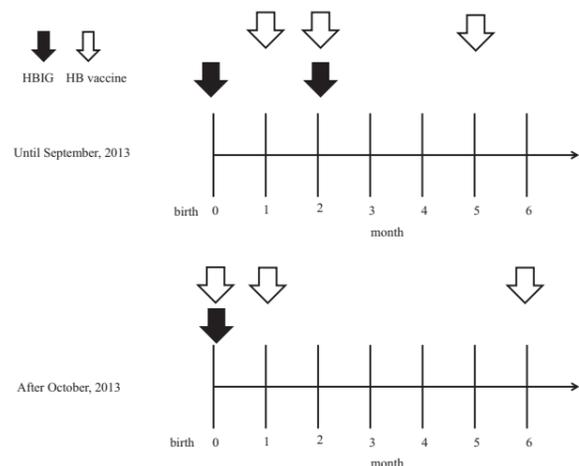


Fig. 1. Prevention program of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Japan. Black arrow indicates HBIG. White arrow indicates HB vaccine. HB, hepatitis B; HBIG, HB immunoglobulin.

performed at 6–12 months after birth for all infants who received prophylaxis with HBIG and HB vaccine.

Prophylaxis failure was defined as a HBs Ag-positive in the infants at 6–12 months after birth. If HBs Ab titers in the infant at 6–12 months after birth were <10 mIU/ml, the same type of HB vaccine (Bimmugen) or other type of HB vaccine (HEPTAVAX-II Aqueous Suspension for Injection Syringes 0.5 mL) was re-administered. If the infant who received administration of HBIG and HB vaccine had negative results for HBs Ag, and serum levels of HBs Ab were ≥ 10 mIU/ml at 6–12 months after birth, the perinatal HBV prevention program was considered effective.

2.2. Prevalence and clinical features of HB exacerbation during pregnancy

A total of 40 (1.05%) of the 3796 pregnant women tested positive for HBs Ag. Exacerbation of HBV infection during pregnancy was defined as an elevation of serum ALT levels to 5 or more times the upper normal limit of ALT [3,7,9]. The serum baseline levels of HBs Ag, HBe Ag, HBV-DNA, AST, and ALT were defined as those at 1 year before current conception, or those in the first trimester, if laboratory data prior to pregnancy were not available [3].

Clinical characteristics and blood test results were compared between women with and without exacerbation of HBV infection during pregnancy. Differences between the two groups were analyzed using the Mann–Whitney *U* test, and Fisher's exact test. *P* values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS software, version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Fig. 2 shows a flow-chart of maternal screening and a prevention program of mother-to-child transmission of HBV. All 40 neonates from HBs Ag-positive pregnant women received prophylaxis with HBIG and HB vaccine based on the HBV prevention program in Japan. Five infants moved and were not followed up. Thirty-five of the 40 infants underwent testing for HBs Ag and HBs Ab at 6–12 months of age, and all 35 infants tested negative for HBs Ag. Thirty-three (94.3%) of the 35 infants had the serum HBs Ab levels of ≥ 10 mIU/ml, and the remaining two (5.7%) had those of <10 mIU/ml. The two infants with HBs Ab <10 mIU/ml again received the same type of HB vaccine, and acquired immunity against HBV.

Table 1 shows clinical characteristics and laboratory findings of 40 pregnant women with a positive test for HBs Ag. Three (7.5%) of the 40 HBs Ag-positive pregnant women experienced exacerbation of HBV infection during pregnancy. Maximum serum levels of AST (median 776 vs. 22 mIU/ml, $p < 0.01$), ALT (median 325 vs. 15 mIU/ml, $p < 0.01$), and HBV-DNA (median 9.1 vs. 5.4 log copies/ml, $p < 0.05$), frequencies of HBe Ag-positive (100% vs. 29.7%, $p < 0.05$) and symptoms of itching or general fatigue (66.7% vs. 0%, $p < 0.01$) in three women with exacerbation of HBV infection were significantly higher than those in 37 women without exacerbation.

Table 2 shows clinical characteristics and laboratory findings of 14 pregnant women with a positive test for HBe Ag. Three (21%) of the 14 HBe Ag-positive pregnant women experienced exacerbation of HBV infection during pregnancy. Maximum serum levels of AST (median 776 vs. 22 mIU/ml, $p < 0.01$), ALT (median 325 vs. 15 mIU/ml, $p < 0.01$) in three HBe Ag-positive women with exacerbation of HBV infection during pregnancy were significantly higher than those in 11 HBe Ag-positive women without exacerbation. Conversely, baseline serum levels of HBs antigen (median 3086 vs. 27,700, IU/ml, $p < 0.01$) in those with exacerbation were significantly lower than those without exacerbation.

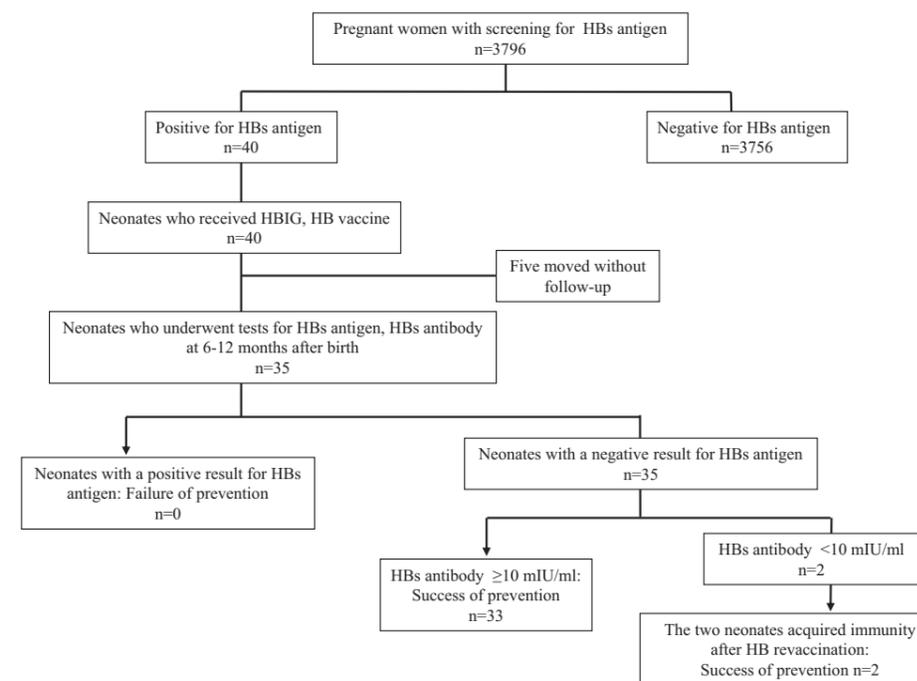


Fig. 2. A flow-chart of maternal screening and prevention program of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. HB, hepatitis B; HBs, hepatitis B surface.

Table 1

Clinical characteristics and laboratory findings of 40 pregnant women with a positive test for HBs antigen.

Findings	All n = 40	Exacerbationn = 3	No exacerbationn = 37	P-Value
Age (year-old)	32 (23–44)	30 (28–33)	32 (23–44)	0.5
Gravidity	2 (1–6)	2 (1–6)	2 (1–6)	0.7
Parity	0 (0–3)	0 (0–1)	0 (0–3)	0.6
Gestational week at delivery	39 (25–41)	36 (35–39)	39 (25–41)	0.2
Baseline AST (mIU/ml)	17 (12–32)	22 (13–32)	17 (12–25)	0.5
Maximum AST (mIU/ml) during pregnancy	22 (13–829)	776 (338–829)	22 (13–56)	<0.01
Baseline ALT (mIU/ml)	13 (7–35)	21 (11–31)	13 (7–35)	0.2
Maximum ALT (mIU/ml) during pregnancy	17.5 (8–732)	325 (325–732)	15 (8–79)	<0.01
Baseline HBV-DNA (log copies/ml)	4.1 (1.8–9.4)	5.7 (3.4–6)	4.0 (1.8–9.4)	0.5
Maximum HBV-DNA (log copies/ml) during pregnancy	5.4 (2.0–10.1)	9.1 (9.1–10.1)	5.4 (2.0–9.7)	<0.05
Positive HBe antigen	35.0%	100.0%	29.7%	<0.05
Itching, general fatigue	5.0%	66.7%	0%	<0.01

Median (range)

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HBV; hepatitis B virus; HBs, hepatitis B surface; HBe, Hepatitis B envelope.

Table 2

Clinical characteristics and laboratory findings of 14 pregnant women with a positive test for HBe antigen.

Findings	All n = 14	Exacerbationn = 3	No exacerbationn = 11	P-Value
Age (year-old)	30 (23–44)	30 (28–33)	30 (23–44)	0.9
Gravidity	2 (1–6)	2 (1–6)	2 (1–6)	0.6
Parity	0 (0–3)	0 (0–1)	0 (0–3)	0.6
Gestational week at delivery	38 (25–41)	36 (35–39)	38 (25–41)	0.5
Baseline AST (mIU/ml)	20 (12–32)	22 (13–32)	19 (12–24)	0.5
Maximum AST (mIU/ml) during pregnancy	23 (15–829)	776 (338–829)	22 (15–56)	<0.01
Baseline ALT (mIU/ml)	16 (9–35)	21 (11–31)	14 (9–35)	0.4
Maximum ALT (mIU/ml) during pregnancy	20 (8–732)	325 (325–732)	15 (8–79)	<0.01
Baseline HBV-DNA (log copies/ml)	8.2 (2.7–9.4)	5.7 (3.4–6)	9.0 (2.7–9.4)	0.1
Maximum HBV-DNA (log copies/ml) during pregnancy	9.1 (5.4–10.1)	9.1 (9.1–10.1)	9.1 (5.4–9.7)	0.3
Baseline HBs antigen (IU/ml)	18,737(1927–105411)	3086 (1927–3364)	27,700(3666–105411)	<0.01
Maximum HBs antigen (IU/ml) during pregnancy	34,443(2912–73436)	16,496 (3501–21251)	49,516(2912–73436)	0.1

Median (range)

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HBV; hepatitis B virus; HBs, hepatitis B surface; HBe, Hepatitis B envelope.

Table 3 shows clinical characteristics and laboratory findings for three cases with exacerbation of HBV infection during pregnancy. In Case 1, serum baseline levels of HBe Ag (246 S/CO), ALT (31 mU/ml), and HBV-DNA level (3.4 log copies/ml) increased to 1500 S/CO, 732 mU/ml, and 9.1 log copies/ml at 36 gestational week (GW), respectively. In Case 2, serum baseline levels of HBe Ag (5.2 S/CO), ALT (11 mU/ml), and HBV-DNA level (5.7 log copies/ml) increased to 252 S/CO at 26 GW, 325 mU/ml at 28 GW, and 10.1 log copies/ml at 27 GW, respectively. In Case 3, serum baseline levels of HBe Ag (70 S/CO), ALT (21 mU/ml), and HBV-DNA level (6.0 log copies/ml) increased to 440 S/CO at 26 GW, 325 mU/ml, and 9.1 log copies/ml at 28 GW, respectively.

One of the three women received intravenous administration of ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate during pregnancy due to threatened premature labor (Case 2), whereas the remaining two cases had neither liver-related nor other events during pregnancy. Two of the three women had clinical symptoms such as itching and general fatigue (Case 1 and Case 2). Although the three women had high serum levels of HBV-DNA, none received antiviral therapy during pregnancy. Case 1 experienced exacerbation of HBV infection at 36 GW, and received medication of fresh frozen plasma due to low levels of blood coagulation factors. After cesarean section was performed, HB exacerbation in Case 1 resolved spontaneously. HB exacerbation in Case 2 and Case 3 occurred during the second trimester, and resolved spontaneously. These two pregnancies ended in vaginal delivery. During the postpartum period, there was no exacerbation of HBV infection in the three cases.

4. Discussion

The WHO estimated the prevalence of HBs Ag in the Japanese population as 2%–4% in 2005 [10]. Ninety percent of infants born to HBe Ag-positive mothers become HBs Ag carriers if they didn't receive appropriate prophylaxis [4]. The present study demonstrated that a perinatal HBV prevention program between July 2008 and December 2016 was effective because there was no case of mother-to-child transmission, although the area and the period of participation were limited. The present study also found frequencies of exacerbation of HBV infection during pregnancy as 0.08% (3/3796 pregnant women), 7.5% (3/40 HBs Ag-positive women) and 21.4% (3/14 HBe Ag-positive women). Maximum blood AST, ALT and HBV-DNA levels, frequencies of HBe Ag-positive and symptoms of itching or general fatigue in women with exacerbation of HBV infection during pregnancy were significantly higher than those in women without exacerbation.

The prevalence of HBs Ag-positive pregnant women varies widely depending on the region. In countries, where the prevalence of HBs Ag exceeds 8%, perinatal transmission accounts for only 10%–20% of persistent HBV infections in infants. In contrast, the major route of infection among young children is not horizontal infection but perinatal infection in countries where the prevalence of HBs Ag is <1.0% including Japan [11,12]. Therefore, it is very important to implement maternal screening for HBV and a prevention program of mother-to-child transmission to reduce the population of HBV carriers. In Japan, everyone receives low-cost medical care through the national health insurance system [13]. Additionally, pregnant women are entitled to receive pregnancy health checkups and a Maternal and Child Health handbook following registration at a local municipal office. To prevent perinatal HBV transmission among infants born to HBs Ag-positive mothers, maternal screening for HB Ag and a perinatal HBV prevention program are strongly recommended in Japan [14].

In the present study, there were three cases with exacerbation of HBV infection during pregnancy. Two of the three women had

Table 3 Clinical characteristics and laboratory findings of three cases with exacerbation of hepatitis B virus infection during pregnancy.

Case No.	Age (year-old)	Gravidity/Parity	Mode of delivery	Birth weight (g)	Sex	Obstetrical complications	Medication during pregnancy	Clinical symptom [GW]	HBs antigen (IU/ml)	HBe antigen (S/CO)	HBV-DNA (log copies/ml)	AST (mIU/ml)		ALT (mIU/ml)	
												Baseline/Max. during preg. [GW]	Max. during preg. [GW]	Baseline/Max. during preg. [GW]	Max. during preg. [GW]
1	30	2/1	CS	2950	female	Gestational diabetes mellitus	None	Itching [36], general fatigue [36]	1927/3501 [36]	246/1500 [36]	3.4/9.1 [36]	32/776 [36]	31/732 [36]		
2	33	6/2	VD	2654	male	Threatened premature labor, recurrent miscarriage	MgSO ₄ , ritodrine hydrochloride	Itching [28], general fatigue [27]	3364/16,496 [26]	5.2/25.2 [26]	5.7/10.1 [27]	13/829 [28]	11/325 [28]		
3	28	1/1	VD	3226	male	None	None	None	3086/21,251 [26]	70/440 [26]	6/9.1 [28]	22/338 [28]	21/325 [28]		

AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HBV, hepatitis B virus; HBe, Hepatitis B surface; HBs, hepatitis B surface; CS, cesarean section; VD, vaginal delivery; Max, maximum; Preg, pregnancy.

clinical symptoms, such as itching and general fatigue. Although exacerbation of HBV infection is mostly asymptomatic and resolve spontaneously, some cases may be severe and result in symptomatic hepatic decompensation [3]. Therefore, if clinical symptom appears in HBs Ag-positive women during pregnancy, exacerbation of HBV infection should be considered. HBe Ag-positive is found to be a strong predictor of exacerbation of HBV infection during pregnancy, and HBe Ag-positive women have more than two-fold higher risk for a postpartum flare [8]. It has been reported that the frequency of exacerbation of HBV infection during pregnancy is 6% in HBs Ag-positive women [3,9], which is similar to 7.5% in the present study. In addition, in this study, serum baseline levels of AST, ALT, and HBV-DNA were not different between the HBe Ag-positive women with exacerbation of HBV infection during pregnancy and those without exacerbation. On the other hand, unexpectedly, baseline serum levels of HBs antigen in the HBe Ag-positive women with exacerbation were significantly lower than those without exacerbation, but the reason for this difference was unknown. In the present study, predictors for exacerbation of HBV infection during pregnancy in HBe Ag positive-women was not determined.

On the other hand, HBe Ag levels in the three cases with exacerbation of HBV infection increased to more than five times higher than prior to pregnancy. Simultaneously, levels of ALT and HBV-DNA also increased in the three cases. Therefore, monitoring for levels of HBe Ag, HBV-DNA, and liver enzymes as well as symptoms of itching and general fatigue is very important for HBs Ag-positive women during pregnancy and the postpartum period.

The guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases recommend antiviral medication with tenofovir in the third trimester for pregnant women with HBV-DNA >200,000 IU/ml or >10⁶ copies/ml and higher, even in the absence of clinical symptoms, to reduce perinatal transmission of HBV [15]. Tenofovir has been shown to be safe during pregnancy and for breastfeeding mothers. In cases, where tenofovir is not effective, telbivudine or lamivudine may be substituted. There is no consensus on the management of HBV for women with blood HBV-DNA ≤200,000 IU/ml, women with active hepatic inflammation or advanced fibrosis, or who become pregnant while on therapy [15,16]. In the present study, none of the three cases with exacerbation of HBV infection received antiviral therapy, and the exacerbation resolved spontaneously. Exacerbation of HBV infection in the postpartum period occurs mostly during the first three months [3]. Thus, it is necessary to follow-up postpartum mothers closely for more than 3 months. Levels of liver enzymes and HBV-DNA should be repeatedly measured, especially in HBe Ag-positive women, because they are at a high risk for exacerbation of HBV infection in the postpartum period.

Potential conflicts of interest

All authors report no potential conflicts of interest.

Acknowledgments

We are grateful for participation of the subjects and care provided by staff at Kobe University Hospital. We thank the clinical and laboratory personnel who supported this study.

This work was supported in part by Grant-in-Aids from the Japan Society for the Promotion of Science under Grant No.17K11235; the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Grant No. H23-Jisedai-Ippan-001); and the Japan Agency for Medical Research and Development under Grant No. 17fk0108120h0001 and No. 17gk0110021h0002.

References

- [1] Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016;77:32–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.02.003>.
- [2] Lavanchy D. *J Viral Hepat* 2004;97–107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x>.
- [3] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1410–5. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.296>.
- [4] Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:7–12. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu064>.
- [5] Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:311–20. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.06.002>.
- [6] L TTH, L TY, C HLY. Effect of pregnancy on the activity and infectivity of hepatitis B virus in women with chronic hepatitis B infection. *Hong Kong Med J* 2015;21:S4–7.
- [7] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:255–61. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000822>.
- [8] Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1810–5. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308211>.
- [9] Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.033>.
- [10] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116>.
- [11] Yao GB, Clinical J, Yao G, Qu SJ. Importance of perinatal versus horizontal transmission of hepatitis B virus infection in China. *Gut* 1996;38:39–42. https://doi.org/10.1136/gut.38.Suppl_2.S39.
- [12] Lee PI, Chang LYL, et al. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J Infect Dis* 1997;427–30.
- [13] Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, Matsumoto M, Ogata H, Babazono A, et al. Japanese universal health coverage: evolution, achievements, and challenges. *Lancet* 2011;378:1106–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60828-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60828-3).
- [14] Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Fujii T, et al. Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan. *Hepatology* 2017;47:1329–34. <https://doi.org/10.1111/hepr.12943>.
- [15] Terrault NA, Bzowej NH, C K-M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;261–83.
- [16] Kelly EPM. M of H in pregnancy. Management of HBV in pregnancy. *Curr Hepatol Rep* 2015;14:145–52.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>

Original Article

Japanese original delayed hepatitis B vaccination provides adequate immunogenicity against mother-to-child hepatitis B virus infection in preterm infants: A nationwide survey in Japan[☆]Nobuhiko Nagano^{a,2}, Hiroyuki Kitajima^{b,1}, Ichiro Morioka^{a,*,2}^a Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchi Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo, 1738610, Japan^b Department of Neonatology, Osaka Women's and Children's Hospital, 840 Murodo-Cho, Izumi, Osaka, 5941101, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 17 August 2019
Received in revised form
24 October 2019
Accepted 16 November 2019
Available online 12 December 2019

Keywords:
Birth weight
Delayed hepatitis B vaccination schedule
Gestational age
Mother-to-child hepatitis B virus infection
Seropositive rates

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate immunogenicity following Japanese original delayed hepatitis B (HB) vaccinations for prevention of mother-to-child HB infection in preterm infants.

Methods: A nationwide survey in Japan was conducted at certified neonatology facilities in 2014. Eighty-four preterm infants born from a serum hepatitis B surface (HBs) antigen-positive mother were included. We collected data on the following parameters: gestational age, birth weight (BW), age at HB vaccination, age at examination of serum *anti*-HBs titer, and serum *anti*-HBs titer. The delayed HB vaccination schedule was 3 doses of HB vaccines at 2, 3 and 5 months of age. A seropositive immunogenic response to HB vaccination was defined as an *anti*-HBs titer ≥ 10 mIU/mL. Seropositive rates were calculated in all participants. Four subgroups based on BW were as follows: <1000 g ($n = 13$), 1000–1499 g ($n = 16$), 1500–1999 g ($n = 26$), and ≥ 2000 g ($n = 29$).

Results: Among 84 preterm infants who completed the delayed vaccination schedule, 82 (98%) achieved seropositive *anti*-HBs titer at a median age of 6 months. Seropositive rates of infants <1000 g, 1000–1499 g, 1500–1999 g, and ≥ 2000 g were 92%, 94%, 100%, and 100%, respectively.

Conclusion: The Japanese original delayed HB vaccinations achieved sufficient seropositive rates in preterm infants and provide immunogenicity against mother-to-child HB infection.

© 2019 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Currently, a four-dose hepatitis B (HB) vaccination schedule (i.e., at 0 [within 12 h after birth], 1, 2, and 12 months of age) for infants with a birth weight (BW) < 2000 g born from a mother with positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) status in serum is recommended in the USA [1], UK [2], and Japan [3]. Conversely, for infants with a BW < 2000 g with negative maternal HBsAg status in serum, the advisory committee on immunization practices of the United States recommends delaying the first HB vaccine until 1 month of age or hospital discharge (i.e., vaccination at 1, 2, 7 months of age, known as a delayed or non-compressed HB vaccination schedule) [4].

Delayed HB vaccination for infants with a BW < 2000 g is recommended, because the regular HB vaccination schedule that is initiated immediately after birth and followed by two additional doses (i.e., three doses at 0, 1, and 6 months of age), observed low seropositive immunogenic response rates and low *anti*-HBs titer

after immunization [5–7]. This result was confirmed by several subsequent studies, that is, a lower gestational age (GA) or BW was associated with lower *anti*-HBs antibody seropositive response rates when infants were vaccinated immediately after birth followed by two additional doses of HB virus vaccine [5,6,8–11].

From 1986 to 2013 in Japan, the Japanese original delayed HB vaccination schedule was adopted to prevent mother-to-child HB virus infection [12]. Preterm infants (GA < 37 weeks at birth) also received HB vaccinations based on the Japanese original delayed HB vaccination schedule. We aimed to evaluate the immunogenic response following the Japanese original delayed HB vaccinations in preterm infants, especially in infants with BW < 1000 g and BW 1000–1499 g.

2. Materials and methods

A nationwide mail survey to certified facilities for neonatology by the Japan Society of Premature and Newborn Medicine (JSPNM) was conducted in March 2014 with approvals of the board of directors of the JSPNM. The formal written informed consent was not required owing to the data from our regular practices at that time and the retrospective survey of the study.

The Japanese original delayed HB vaccination schedule is shown in Fig. 1. Infants born from mothers carrying serum HBsAg received HB immune globulins (HBIG) at birth and/or at 2 months of age and thereafter receive HB vaccines at 2, 3, and 5 months of age (Fig. 1) [12]. HBIG was injected intramuscularly in the right and left femoral muscles (A total of 200 U/mL, 100 U/0.5 mL in each side). HB vaccine (0.25 mL) was injected subcutaneously in the upper arm or femur. The standard age at which serum *anti*-HBs titers were tested was 6 months.

Infants received 3 doses of HB vaccines according to the schedule date were enrolled in this study. Data on the following parameters were collected in preterm infants born from a serum HBsAg-positive mother: BW, GA, age received HB vaccinations, age at examination of serum *anti*-HBs titer, and serum *anti*-HBs titer at 6–12 months of age. A seropositive immunogenic response to HB vaccinations was defined as *anti*-HBs titer ≥ 10 mIU/mL based on the selected method used in the hospital, such as enzyme immunoassay, chemiluminescent immunoassay and chemiluminescent enzyme immunoassay. It is generally considered that *anti*-HBs titer ≥ 10 mIU/mL (seropositive immunogenic response to HB vaccination) are sufficient to prevent HB infection [13,14]. Because *anti*-HBs titer ≥ 100 mIU/mL is sometimes a target level after HB booster immunization for non- (< 10 mIU/mL) and low-responders (10–99 mIU/mL) [15], the rate also analyzed. Seropositive rates and the rates of infants with *anti*-HBs titer ≥ 100 mIU/mL were calculated in

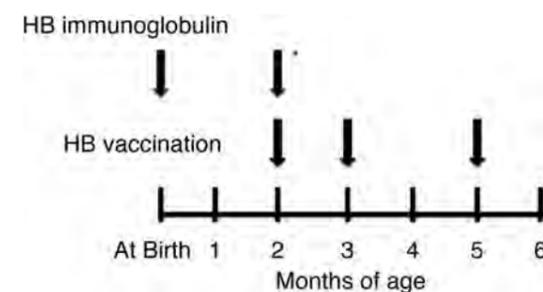


Fig. 1. Japanese original delayed hepatitis B vaccination schedule. HB immunoglobulin is injected intramuscularly in the right and left femoral muscles (A total of 200 U/mL, 100 U/0.5 mL in each side). HB vaccine (0.25 mL) is injected subcutaneously in the upper arm or femur. *Optional administration when mothers do not carry the serum HB envelope antigen. HB, hepatitis B.

all participants; subgroups were determined based on BW (< 1000 , 1000–1499, 1500–1999, and ≥ 2000 g) and GA (< 28 , 28–33, and 34–36 weeks). Finally, *anti*-HBs titers were compared between infants < 1500 g BW and infants ≥ 1500 g BW using the Mann-Whitney nonparametric rank test. When *anti*-HBs titers were ≥ 1000 mIU/mL by the measuring method, they were analyzed as 1000 mIU/mL.

3. Results

A total of 84 preterm infants completed the Japanese original delayed vaccination schedule. All infants received 3 doses of HB vaccines according to the schedule date. Clinical background data are shown in Table 1. Median GA and BW were 34 weeks and 1820 g, respectively. Among infants tested for maternal serum HB envelope antigen (HBeAg), 26, 50 and 8, were positive, negative, and no examination, respectively. Seventy-nine infants (94%) received Bimmugen™ (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kumamoto, Japan); 5 infants (6%) received Heptavax-II™ (MSD, Tokyo, Japan). The number of infants who received first-dose and second-dose HB immunoglobulin were 81 and 37, respectively. The median age at which serum *anti*-HBs titers were tested was 6 (range, 6–12) months.

Among those, 82 infants (98%) achieved seropositive *anti*-HBs titer (Fig. 2). Two infants with negative *anti*-HBs titer were seroconverted after receiving an additional 2 doses of HB vaccinations. The seropositive rates and the rates of infants with *anti*-HBs titer ≥ 100 mIU/mL in the subgroups based on BW or GA are shown in Table 2. The seropositive rates were more than 90% in all subgroups. No differences in *anti*-HBs titers were found between infants < 1500 g BW (median, 284 [6–2100] mIU/mL) and ≥ 1500 g BW (median, 385 [25–2711] mIU/mL; $p = 0.10$, Fig. 3). No infants were confirmed to have mother-to-child HB virus infection.

4. Discussion

In this study, even preterm infants born with < 1500 g BW had high seropositive rates and acquired sufficient immunogenicity as evaluated by *anti*-HBs titers in the Japanese original delayed HB vaccinations.

Some studies have evaluated the immunogenicity following 3-dose HB vaccine schedules beginning at birth in preterm low birthweight (LBW, BW < 2500 g) infants (i.e., at birth, 1–3 months, and 6–8 months of age) [5–7]. Lau et al. reported a seropositive rate of 78.9% in preterm infants with BW ≤ 1750 g [6]. Van

Table 1
Clinical background on enrolled preterm infants, $n = 84$.

Gestational age at birth	34 (24–36) weeks
<28 weeks	11 (13%)
28–33 weeks	29 (35%)
34–36 weeks	44 (52%)
Birth weight	1820 (608–2830) g
<1,000 g	13 (15%)
1000–1499 g	16 (19%)
1500–1999 g	26 (31%)
≥ 2000 g	29 (35%)
Maternal HB envelope antigen	
Positive	26 (31%)
Negative	50 (60%)
No examination	8 (9%)
HB immunoglobulin	
First dose	81 (96%)
Second dose	37 (44%)

Data are shown as median (range) or number (percent). HB, Hepatitis B.

Abbreviations: BW, birth weight; GA, gestational age; HB, hepatitis B; HBeAg, hepatitis B envelope antigen; HBIG, HB immunoglobulin; HBs, hepatitis B surface; HBsAg, hepatitis B surface antigen; JSPNM, the Japan Society of Premature and Newborn Medicine; LBW, low birthweight.

* All authors meet the ICMJE authorship criteria of the following: (1) conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) final approval of the version to be submitted.

* Corresponding author. Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, 30-1, Oyaguchi Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8610, Japan.

E-mail address: morioka.ichiro@nihon-u.ac.jp (I. Morioka).

¹ Present address. Department of Developmental Medicine, Research Institute, Osaka Women's and Children's Hospital, 840 Murodo-Cho, Izumi, Osaka 5941101, Japan.

² These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.11.007>

1341–321X/© 2019 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

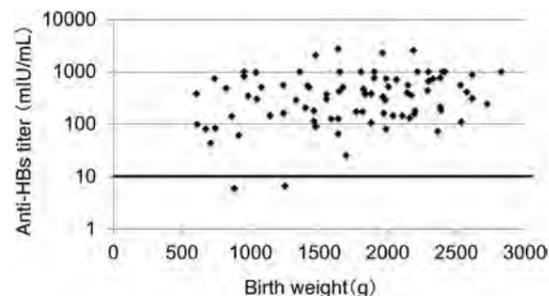


Fig. 2. Distribution of *anti*-HBs titers by birthweight. Two infants with negative *anti*-HBs titer seroconverted after receiving an additional 2 doses of HB vaccinations. HBs, hepatitis B surface.

Table 2
Seropositive rates in preterm infants classified by birthweight.

	n	<i>Anti</i> -HBs titers	
		≥10 mIU/mL	≥100 mIU/mL
Birthweight			
<1,000 g	13	12 (92%)	7 (54%)
1000–1499 g	16	15 (94%)	14 (88%)
1500–1999 g	26	26 (100%)	23 (88%)
≥2000 g	29	29 (100%)	28 (97%)
Gestational age			
<28 weeks	11	11 (100%)	7 (64%)
28–33 weeks	29	27 (93%)	24 (83%)
34–36 weeks	44	44 (100%)	41 (93%)

Data are shown as number (percent).
HBs, Hepatitis B surface.

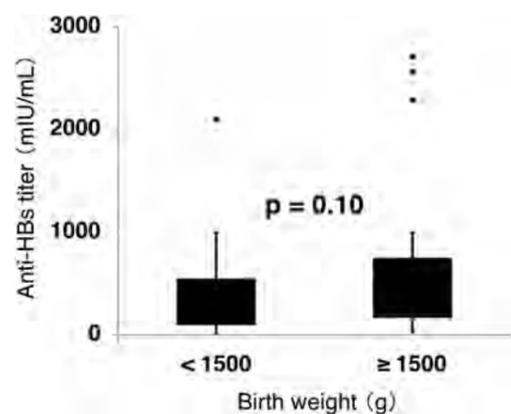


Fig. 3. Comparison of *anti*-HBs titers between infants with birth weight <1500 g and ≥1500 g.

Steenbergen et al. reported that LBW infants were a significant clinical factor associated with a low antibody response of 10–100 IU/L in postimmunization *anti*-HBs titers [7]. Losonsky et al. reported that the seropositive rate increased as BW increased; preterm infants <1500 g BW had lower rates of response (52% and 68% infants <1000 g BW and 1000–1499 g BW, respectively) than preterm infants ≥1500 g BW (84%) [5]. Indeed, a study from South Korea reported prophylaxis failure due to a low immunogenetic response in preterm LBW infants receiving vaccinations immediately after birth followed by two additional doses; the HB transmission rate was assessed in 20 preterm LBW infants and 10% were positive for HBsAg after the completion of immune prophylaxis schedule [16].

In Taiwan, Chen et al. reported that HB vaccinations for preterm infants, including infants <1500 g BW, born from positive serum HBsAg mothers were delayed until they reach a weight of 2000 g with the administration of HBIG at birth, and sufficient immunogenicity was confirmed [17]. A study by Patel et al. reported that infants <1000 g BW receiving three delayed doses of HB vaccinations at 1, 2, and 7 months of age had a 90% seropositive rate [9]. Our results also supported these previous findings that the delayed HB vaccinations achieved sufficient seropositive rates among preterm infants with BW < 1000 g or <1500 g.

Due to the immature immune response to HB vaccine and effectiveness of the delayed vaccination strategy, the American Academy of Pediatrics recommends that infants <2000 g BW are given an additional HB vaccination at 2 months of age [1]. Similar strategies to prevent perinatal transmission are recommended in the United Kingdom [2]. For example, 98% of preterm infants vaccinated using a four-dose HB vaccine schedule (0, 1, 2, and 12 months of age) attained protective immunogenicity [18]. Therefore, an accelerated vaccination schedule consisting vaccinations at birth, followed by three additional doses of HB vaccine at 1, 2, and 12 months of age, is recommended for all infants born to HBsAg-positive mothers irrespective of GA or BW [7,16].

In Japan, beginning in 2013, infants ≥2000 g BW born to mothers carrying HBsAg receive HBIG and an HB vaccine at birth, 1, and 6 months of age, and the Japan Pediatric Society recommends that infants <2000 g BW are given an additional HB vaccination at 2 months of age, similarly to the American Academy of Pediatrics [3]. Indeed, Yamana et al. reported a case of an infant <1000 g BW born to a HBsAg-positive mother who was administered a four-dose vaccinations at 0, 1, 2, and 6 months of age in addition to administration of HBIG at birth. A sufficient protective *anti*-HBs titer level (>100 mIU/mL) was confirmed after the fourth vaccination [19]. A four-dose schedule at 0, 1, 2, and 6 months of age would contribute to a low HB virus transmission rate in Japan, too.

This study has some limitations. First, serum *anti*-HBs titer might be affected by the second dose of HBIG in the Japanese original protocol to prevent mother-to-child HB virus infection. A Japanese case report in an extremely low birth weight infant has shown that the *anti*-HBs titer dramatically decreased to the bottom level after injection of a single HBIG at birth, even with 3 doses of HB vaccine (0, 1, and 2 months of age) [19]. Because in the Japanese original protocol, the time at the examination of serum *anti*-HBs titer had an interval of more than 3 months after the second dose of HBIG administration at 2 months of age, we consider the impact might be small. Second, the methods used to measure HB titer levels were not uniform due to the nationwide survey variability in testing protocols, such as use of enzyme immunoassay, chemiluminescent immunoassay, and chemiluminescent enzyme immunoassay. However, correlations between these measurement methods for HBs antibody titer has been shown [20]. Third, because this study was used a national survey, additional information on the mother's background were not available such as the amount of blood HB virus DNA levels and antiviral treatments. Finally, it is unknown which measures lead to more immunogenicity between the current four-dose vaccination schedule or Japanese original delayed three-dose vaccination. Further studies are needed to reveal clinical usefulness or demerits of the Japanese original delayed HB vaccinations compared to the current adopted method of four dose schedule at 0, 1, 2, and 6 months of age in preterm infants.

In conclusion, our study demonstrated that Japanese original delayed HB vaccinations achieved sufficient seropositive rates in preterm infants, even in those born with <1500 g BW. The Japanese original delayed HB vaccination schedule may be an effective strategy to prevent mother-to-child HB virus infection.

Funding

This study was partially supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Number: H25-Kanen-Ippan-011 and H30-Kansei-Shitei-002).

Declaration of Competing Interest

None of the authors have any conflicts of interest to declare in this study. Outside the submitted work, Ichiro Morioka has received lecture fees from MSD Co., Ltd. and AbbVie LLC; and study grants from Atom Medical Corp.

Acknowledgements

We thank all chiefs of neonatology in the Japanese facilities belonging to JSPNM that participated in this survey (All names of collaborators for this survey were shown in [Supplementary information](#)). We also thank Ms. Naoko Mimura and Ms. Ai Miyazaki for their secretarial assistance.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.11.007>.

References

- Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics committee on infectious diseases. *Pediatrics* 2003;112:193–8.
- Yates TA, Paranthaman K, Yu LM, Davis E, Lang S, Hackett SJ, et al. UK vaccination schedule: persistence of immunity to hepatitis B in children vaccinated after perinatal exposure. *Arch Dis Child* 2013;98:429–33.
- Japan Pediatric Society Prevention of hepatitis B virus mother-to-child infection: a concept for low birth weight infants in Japanese Pediatric Society (in Japanese), <http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/hbboshikansen.pdf>. [Accessed 5 December 2019].
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep (Morb Mortal Wkly Rep)* 2005;54:1–31.

- Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumper K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103: E14.
- Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962–5.
- van Steenberg JE, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, Dukers HT, van Doornum GJ, van den Hoek JA, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993–1998. *Vaccine* 2001;20:7–11.
- Linder N, Handsher R, German B, Sirota L, Bachman M, Zinger S, et al. Controlled trial of immune response of preterm infants to recombinant hepatitis B and inactivated poliovirus vaccines administered simultaneously shortly after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83: F24–7.
- Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr* 1997;131:641–3.
- Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:52–4.
- Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine* 2002;20: 1557–62.
- Hokama T, Yara A, Hirayama K, Itokazu K, Uema N, Kinjho R, et al. A survey on the vaccination practice for perinatal hepatitis B virus infection at a clinic in Okinawa, Japan. *Asia Pac J Public Health* 1998;10:46–8.
- West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019–27.
- Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999;179:489–92.
- Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, Hobel W, Stanbury W, Bock HL, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule—results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:349–52.
- Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007;166:813–8.
- Chen CY, Chen HL, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Chang MH. Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight infants in Taiwan: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One* 2014;9:e92271.
- Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999;158:293–7.
- Yamana K, Iwatani S, Fujioka K, Iijima K, Morioka I. Hepatitis B vaccine: immunogenicity in an extremely low-birthweight infant. *Pediatr Int* 2018;60: 489–90.
- LSI Medience Corp STACIA CLEIA HBs antibody package insert (in Japanese), https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/750524_22500AMX01396000_A_01_05.pdf. [Accessed 5 December 2019].

厚生労働行政推進調査事業費（肝炎等克服緊急対策研究事業）

肝炎ウイルスの新たな感染防止

－残された課題・今後の対策－

令和1年度 総括・分担研究報告書

発行：令和（2020）年3月

研究代表者 四柳 宏

東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野

厚生労働大臣

殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 夏

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医科学研究所 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 四柳 宏 ・ ヨツヤナギ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年6月11日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神



次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理等目反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 田倉 智之・タクラ トモユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立感染症研究所
所属研究機関長 職名 所長
氏名 脇田 隆

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第二部 第4室室長
(氏名・フリガナ) 相崎 英樹 アイザキ ヒデキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 4月 2日

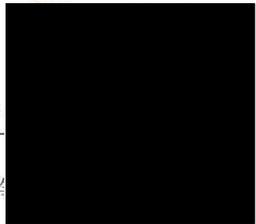
厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構

機関名 長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 江崎 宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター・副院長
(氏名・フリガナ) 八橋 弘・ヤツハシ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年2月17日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 森屋 恭爾・ モリヤ キョウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 4月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 兒玉 浩

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・特任教授

(氏名・フリガナ) 江口 有一郎・エグチ ユウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 郡 健二郎

次の職員の令和 元 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 田中 靖人・タナカ ヤスヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立大学法人名古屋市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3 月 / 日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人名古屋市立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 郡 健二郎

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 公衆衛生学分野・研究員
(氏名・フリガナ) 細野 覚代・ホソノ サトヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020 年 4月 20日

厚生労働大臣 殿

機関名 日本大学医学部
所属研究機関長 職名 医学部長
氏名 高山 忠利

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び特記事項等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 2. 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科学系小児科学分野・教授
(氏名・フリガナ) 森岡 一郎 (モリオカ イチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学板橋病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 地方独立行政法人大阪府
大阪急性期・総合医療センター
所属研究機関長 職名 総長
氏名 後藤 満一

次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・新生児科 部長
(氏名・フリガナ) 高野 智子・タカノ トモコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪急性期・総合医療センター 臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2年4月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 茨城県立こども病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 須磨崎 亮



次の職員の令和元年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 研究課題名 肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児医療・がん研究センター 研究者
(氏名・フリガナ) 酒井 愛子 ・ サカイ アイコ
- 倫理審査の状況 承認

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	茨城県立こども病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年度成果

1. 論文発表

- 1) Yotsuyanagi H, Takano T, Tanaka M, Amano K, Imamura M, Ogawa K, Yasunaka T, Yasui Y, Hayashi K, Tanaka Y, Tajiri H; Japanese adolescent HBV-HCC study group. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in young adults: Efficacy of nationwide selective vaccination. *Hepatol Res.* 2020;50:182-189.
- 2) Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazai R, Takikawa Y. Hepatitis B surface antibody titers at one and two years after hepatitis B virus vaccination in healthy young Japanese adults. *Internal Medicine.* 58(16)2349-2355, 2019.
- 3) Sasagawa Y, Yamada H, Morizane M, Deguchi M, Shirakawa T, Morioka I, Tanimura K: Hepatitis B virus infection: prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2019; 25:621-625.
- 4) Nagano N, Kitajima H, Morioka I: Japanese original delayed hepatitis B vaccination provides adequate immunogenicity against mother-to-child hepatitis B virus infection in preterm infants: A nationwide survey in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2020; 26:385-388.
- 5) 森岡一朗, 五石圭司: 母子感染: 予防と対策. *日本新生児成育医学会雑誌* 31:76-81, 2019
- 6) 森岡一朗: 第 22 章 新生児疾患 母子感染予防. *今日の治療指針 2019 年版—私はこう治療している* (福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集). pp 1401-1403, 医学書院, 東京, 2019.
- 7) Sato T, Takemura A, Ikeyama Y, Sakamaki Y, Mimata A, Aoyagi H, Aizaki H, Sekine S, Ito K, Transmission electron microscopy of the benzbromarone-induced change in mitochondrial morphology in HepG2 cells, *Fundam. Toxicol. Sc.*, 6(8):281-286. 2019
- 8) Watanabe N, Suzuki T, Date T, Hussan HA, Hmwe SS, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Delaney Iv W, Cheng G, Muramatsu M, Wakita T. Establishment of infectious genotype 4 cell culture-derived hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2019 Dec 20. doi: 10.1099/jgv.0.001378. PMID: 31859613
- 9) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun JH, Park SY, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem.* 2019 Dec 12. pii: jbc. AC119.010366. doi: 10.1074/jbc.AC119.010366. PMID: 31836663
- 10) Nakajima S, Watashi K, Fukano K, Tsukuda S, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Toyoda T. Non-nucleoside hepatitis B virus polymerase inhibitors identified by an in vitro polymerase elongation assay. *J Gastroenterol.* 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00535-019-01643-0. PMID: 31768802
- 11) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R,

Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles. *J Virol*. 2019 Oct 23. pii: JVI.00858-19. doi: 10.1128/JVI.00858-19. PMID: 31645450

12) Hatanaka T, Naganuma A, Tateyama Y, Yoshinari F, Hoshino T, Sato K, Hmwe SS, Aizaki H, Wakita T, Kakizaki S, Uraoka T. Ledipasvir and Sofosbuvir for Acute Hepatitis C Virus Monoinfection Associated with a High Risk of Acute Liver Failure: A Case Report. *Intern Med*. 2019 Jun 27. doi: 10.2169/internalmedicine.2982-19. PMID: 31243225

13) Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 23;116(17):8487-8492. doi: 10.1073/pnas.1811064116. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952782

14) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Virology*. 2019 Mar;529:226-233. doi: 10.1016/j.virol.2019.01.024. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30738360

15) Bang BR, Li M, Tsai KN, Aoyagi H, Lee SA, Machida K, Aizaki H, Jung JU, Ou JJ, Saito T. Regulation of Hepatitis C Virus Infection by Cellular Retinoic Acid Binding Proteins through the Modulation of Lipid Droplet Abundance. *J Virol*. 2019 Apr 3;93(8). pii: e02302-18. doi: 10.1128/JVI.02302-18. 2019 Apr 15. PMID:30728260

16) Fukano K, Tsukuda S, Oshima M, Suzuki R, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Ogasawara Y, Watashi K. Troglitazone Impedes the Oligomerization of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Entry of Hepatitis B Virus Into Hepatocytes. *Front Microbiol*. 2019 Jan 8;9:3257. doi:10.3389/fmicb.2018.03257. eCollection 2018. PMID: 30671048

2. 学会発表等

1) 高野 智子, 田尻 仁, 小垣 滋豊, 四柳 宏: 肝炎ウイルス感染予防に関する保育施設勤務者に対するアンケート調査: 第 30 回日本小児科医会総会 (2019/6/8 京都)

2) 高野 智子, 田尻 仁, 虻川 大樹, 乾 あやの, 恵谷 ゆり, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 水落 建輝, 村上 潤: 全国調査から見た小児期ウイルス 肝炎のトランジションの現状: 第 55 回日本肝臓学会総会 (2019/5/31 東京)

3) B 型肝炎関連肝移植後の再活性化予防における HB ワクチンの効果」 酒井愛子、山敷 宣代、上田佳秀、梅下浩司、江川裕人、吉住朋晴、三馬聡、高村博之、高田英俊、須磨崎亮. 第 36 回日本小児肝臓研究会 (2019.7)

4) 「B 型肝炎および B 型肝炎ワクチン反応性の個人差に関する研究」酒井愛子、野口恵美子、今川和生、福島紘子、鈴木寿人、森田篤志、鈴木涼子、岩淵敦、田川学、須磨崎亮、高

田英俊. 第 122 回日本小児科学会 平成 28 年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者発表 (2019.4)

5) Nishimura K, Nagano N, Fujioka K, Yamana K, Miyabayashi H, Murabayashi M, Masunaga K, Morioka I: Comparison of seropositive immunogenic response and mother-to-hepatitis B virus infection rates between 2 different hepatitis B vaccination methods. 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Manado, Indonesia 2019.9.7-11

6) 西村光司, 長野伸彦, 藤岡一路, 山名啓司, 宮林 寛, 村林督夫, 増永 健, 森岡一郎: B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の HBs 抗体獲得率. 第 51 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 旭川 2019.10.26-27

7) 西村光司, 長野伸彦, 藤岡一路, 山名啓司, 宮林 寛, 村林督夫, 増永 健, 森岡一郎: 母子感染予防における B 型肝炎ワクチンの新旧方式・種類別の HBs 抗体獲得の検討. 第 23 回日本ワクチン学会学術集会, 東京 2019.11.30-12.1

8) Wakana Saso, Mio Ohki, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Akihito Ryo, Sam-Yong Park, Masamichi Muramatsu, Shingo Iwami, Yasuhito Tanaka, Camille Sureau, Takiji Wakita, Koichi Watashi, Epidermal growth factor receptor as a novel host entry cofactor that triggers hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

9) Senko Tsukuda, Mizuki Oshima, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Kosho Wakae, Hideki Aizaki, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi. NTCP oligomerization involved in hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

10) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Maiko Koyama, Kosho Wakae, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takeshi Saito, Noritomo Shimada, Keizo kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ihinose, kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis B patients. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

11) Taishi Onodera, Mami Matsuda, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Kohji Morishita, Kohji Tamura, Yoshimasa Takahashi, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Ryosuke Suzuki. Characterization of monoclonal antibodies agonist HBV preS1 region from antigen-specific memory B cells. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

12) Koichi Watashi, Kento Fukano, Senko Tsukuda, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tetsuya Toyoda. High throughput screening of hepatitis B virus reverse transcriptase inhibitor. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

13) Mizuki Oshima, Masashi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki Aizaki, Kouji Kuramochi,

Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita, Camillie Sureau, Koichi Watashi. Receptor tyrosine Kinase inhibitors as novel antihepatitis B virus entry inhibitors. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

14) Masashi Iwamoto, Akihide Ryo, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Camille Sureau, Takaji Wakita, Tetsuro Morimoto, Koichi Watashi. Evaluation of NTCP decoy peptide as an HBV internalization inhibitor through dissociation of NTCP-EGFR complex. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

15) Minami Yoshida, Noriyuki Watanabe, Hussein H Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arinuma, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita. Establishment of Neutralizing E2 Antibody from E2- Immunized Mouse. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

16) Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. The Inhibition of AhR-Dependent Lipid Accumulation Pathway Impacted the Host Permissiveness to HCV Production and Lead to Elimination. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

17) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Maiko Koyama, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal Hepatocellular Organelles Patients with Sustained Virological Response (SVR). 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

18) Xin Zheng, Kousho waka, Noriyuki Watanabe, Aly H Hussein, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki. Takaji Wakita, Shaojiang Song, Masamichi Muramatsu. Screening of Anti-hepatitis C Virus Natural Compounds Extracted from Crude Drugs Using an in Vitro Visualization System. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

19) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Hideki Aizaki. Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands as Inhibitor of lipid Accumulation and Hepatitis C Virus Production. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.