

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2年度 総括・分担研究報告書

平成30年度－令和2年度 総合研究報告書

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2年度総括・分担研究報告書
平成30年度－令和2年度総合研究報告書

四柳 宏

令和3（2021）年3月

研究代表者

四柳 宏

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2年度 総括・分担報告書

平成30年度－令和2年度 総合報告書

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3(2021)年3月

平成30年度－令和2年度 総合報告書

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2年度 総括・分担研究報告書

平成30年度－令和2年度 総合研究報告書

発行：令和3（2021）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

目次

令和2年度 総括・分担報告書

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－	7
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	

分担研究報告書

感染防止のための正しい知識の取得の向上を目指したe-learningシステムの構築に関する研究	10
江口有一郎 ロコモディカル総合研究所 所長 (佐賀大学医学部 客員研究員)	
病院勤務者の肝炎ウイルス感染モニタリングのためのデータベース作成と	13
肝炎ウイルス感染予防状況の実態調査	
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	
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－	15
森屋 恭嗣 東京大学大学院医学系研究科 教授	
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	19
肝炎ウイルス感染予防状況の実態調査の準備状況	
細野 寛代 国立がん研究センター社会と健康研究センター 検診研究部 室長	
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－	24
田中 靖人 熊本大学大学院生命科学研究部 教授	
保育施設勤務者のウイルス性肝炎予防ガイドラインの認知度と感染予防の実態調査	27
高野 智子 大阪急性期・総合医療センター小児科 部長	
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－	31
酒井 愛子 茨城県立こども病院 研究員・国立国際医療研究センター 研究員	
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－	36
森岡 一期 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 主任教授	
感染症カーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析	40
相崎 英樹 国立感染症研究所 室長	
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－	43
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	

平成30年度－令和2年度 総合報告書

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－	51
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	

分担研究報告書

(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	54
江口有一郎 ロコモディカル総合研究所 所長 (佐賀大学医学部 客員研究員)	
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	
森屋 恭嗣 東京大学大学院医学系研究科 教授	
高野 智子 大阪急性期・総合医療センター小児科 部長	
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	
(2) HBワクチンの接種状況・感染状況に関する調査	
①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・肝炎ウイルス感染予防状況の実態調査医療従事者に対するHBワクチン接種後のHBVへの感染状況モニタリングシステムの構築	63
細野 寛代 国立がん研究センター社会と健康研究センター 検診研究部 室長	
田中 靖人 熊本大学大学院生命科学研究部 教授	
②HBワクチンの接種状況・感染状況に関する調査	
②愛知県におけるエコチル調査を用いた小児期感染の実態	67
田中 靖人 熊本大学大学院生命科学研究部 教授	
③HBワクチンの接種状況・感染状況に関する調査	
③救急外来を受診した小児患者血清を用いたHBワクチン定期接種導入効果の検証	69
森岡 一期 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 主任教授	
酒井 愛子 茨城県立こども病院 研究員/国立国際医療研究センター 研究員	
高野 智子 大阪急性期・総合医療センター小児科 部長	
(3) 急性肝炎の発生状況に関する正確な状況把握の検討	
①感染症情報センターに登録された症例の解析	73
相崎 英樹 国立感染症研究所 室長	
(3) 急性肝炎の発生状況に関する正確な状況把握の検討	
②健康保険データベースを用いた急性肝炎症例数の推定	77
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	

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	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター	副院長
森屋 恭彌	研究分担者	東京大学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	臨床教授
田中 靖人	研究分担者	公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科	教授
細野 寛代	研究分担者	国立がん研究センター社会と健康研究センター	特任研究員
森岡 一期	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	茨城県立子ども病院小児医療・がん研究センター	客員研究員
米澤 敦子	研究分担者	特定非営利活動法人東京肝臓友の会	事務局長

令和2年度 総括・分担研究報告書

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。(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、の3項目に関して検討を行った。

本年度は、(1) 構築した e-learning system を用いてパイロット調査を行った結果をふまえ、新たな e-learning system の作成を行った。(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に名古屋市立大学附属病院に勤務する医療従事者に加え、佐賀大学、国立病院機構大阪医療センターの医療従事者に加え、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追加調査した。③日本大学医学部附属板橋病院・神戸こども初期急病センター・つくばメディカルセンターに雇った1～3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の検討を再度行い、結果の解析を行った。

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。本年度は前年度までに得られた研究をさらに推し進めつつ、問題の指摘された e-learning system の再構築を行うこととした。

B. 研究方法

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・江口・八橋・森屋・米澤協力者)

昨年までの e-learning システムの問題を解決するための方法を検討し、ナレーション入りの新たなシステムを作成した。

(2) HB ワクチンの接種状況・感染状況に関する調査

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の確立（細野・田中靖人・江口・田中聡司協力者）
細野研究分担者が確立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に名古屋市立大学付属病院、佐賀大学医学部付属病院、国立病院機構大阪医療センターの医療従事者を登録し、調査を行った。HBs 抗体価が半数の医療従事者で 30mIU/mL に低下するまでの期間は中央値で 7.56 年であった。

②エコチル調査を用いた小児での HB ワクチン接種効果の検討（田中靖人）

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、HB ワクチン接種者とそれ以外での解析を行った。

HB ワクチン接種率は全体の 26.4% であり、この群における HBs 抗体陽性率は 72.4% であった。またこの群では HBs 抗原陽性例はなく、HBc 抗体も低力価陽性例を 0.7% に認めたのみであった。一方 HB ワクチン未接種例では HB キャリアを 0.3% に認めたほか、Hbc 抗体陽性例を 2% に認めた。

③救急外来を受診した小児患者を対象にした HB マーカーの検討（森岡・酒井・高野）

日本大学医学部附属板橋病院・神戸こども初期急病センター・つくばメデフィカルセンターの 3 施設で、母子手帳情報に加えて B 型肝炎ワクチンを接種している 1～3 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。定期接種の導入により HBc 抗体陽性児は 1.07% から 0.45% に低下した。また、ワクチン接種による HBs 抗体獲得率は 1 歳児では 97% であるものの加齢とともに低下することが明らかにされた。

(3) 急性肝炎の発生状況にする正確な状況把握の検討

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症例の解析（相崎）

A 型・B 型・C 型急性肝炎の届け出データを網羅的に解析し、届け出率の低い理由について解析した。肝炎の症例の報告は施設による偏りがあることが示唆された。

②医療保険ビッグデータの解析による B 型急性肝炎症例数の推計（田倉）

日本人の被保険者の 6% 強をカバーする健康保険データベースから、B 型急性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の検討を再度行い、結果の解析を行った。B 型急性肝炎の年間発生数は約 500 例と推計された。

D. 考察

本年度は (1) ～ (3) の研究グループにおいて研究を継続し、前述の成果を得ることができた。

(1) e-learning に関しては昨年明らかになった問題点（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いこと）を改良した新しい e-learning を作成した。コロナ禍でもあり、実際の展開、検証は今後の課題になった。

(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。今年度の研究では HBs 抗体価が半数の医療従事者で 30mIU/mL に低下するまでの期間が明らかになった。今後さらに症例を増やしての解析、前向き検討を入れての解析が望ましい。

小児に関する定期接種の効果が救急外来の受診者を中心に検討され、HBc 抗体陽性例が半数未満に低下したことが明らかにされた。他方 HBs 抗体の陰性化が年齢が進むにつれて増えることが明らかになった。この検討では HBs 抗原陽性かどうかはサンプル量が少ないこともあり検討できなかったが、今後そうした検討も行い、現在の定期接種の改良点があるかどうかを検討する必要がある。

エコチル調査の結果からはワクチン接種をした 8 歳児での HBs 抗体陽性率は 72.4% であり、集団免疫の効果が期待される数値であった。ワクチン接種を行っていない者と比べると HBs 抗原、HBc 抗体の陽性率はいずれも低値であり、0 歳児へのワクチン接種は意義のあることが示された。

(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。2 つの検討からは報告率は 40% 程度であることが推測され、その理由に医療機関の偏りがあることが示唆された。今後報告率を改善させるための対策が必要と考えられる。

E. 結論

ウイルス肝炎のコントロールのための研究を行い、問題点の抽出を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
各研究者の項参照
- 学会発表
各研究者の項参照

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 特許取得
各研究者の項参照
- 実用新案登録
各研究者の項参照
- その他
各研究者の項参照

感染防止のための正しい知識の取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 ロコメディカル総合研究所 所長
(佐賀大学医学部客員研究員)
米澤 敦子 東京肝臓友の会
研究協力者 磯田 弘史 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター
助教

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」「高齢者施設関係者」「保育施設関係者（高野分担研究員）」に対するガイドラインについて、2019年度は「肝炎ウイルスの感染経路」に関する知識について、学習するための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。班員の施設での試験運用や班会議での検討において、重要な知識を重点的に印象付け、その知識習得率を向上させることや、一部では更に高いレベルの内容についても作成するように要望が挙げられた。【方法】まずは、「日常生活の場でウイルス性肝炎の伝播を防止するための知識」について、専門医（研究代表者四柳宏）が語り手としてスライドを教示しながら解説し、患者（研究分担者米澤敦子）が聞き手として重要なポイントや間違いやすい点を対話形式で確認する形式をとった。また、巻末に知識の取得状況を把握するための確認テストを実施し、解説を行った。これら全体を1本の動画コンテンツとした。【結果】約11分で日常生活の場での肝炎ウイルスへの新たな感染を防止するための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】今後は同様の対話形式で保育施設・高齢者施設における学習を行える動画も順次作成していく予定である。

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・高齢者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「一般生活者」「高齢者施設関係者」「保育施設関係者（高野分担研究員）」に対するガイドラインについて、2019年度は「肝炎ウイルスの感染経路」に関する知識について、学習するための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。

班員の施設での試験運用や班会議での検討において、重要な知識を重点的に印象付け、その知識習得率を向上させることや、一部では更に高いレベルの内容についても作成するように要望が挙げられたため、改善を行った。

B. 研究方法

班員（四柳宏研究代表者、米澤敦子分担研究員、磯田弘史研究協力者）と協力し、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「日常生活の場でウイルス性肝炎の伝播を防止する」ための知識を教示するスライドを作成した。次に、専門医（研究代表者四柳宏）が語り手として解説し、患者（研究分担者米澤敦子）が聞き手として適宜質問や感想を伝える対話形式で動画を収録した。

【収録内容】

感染性については、感染性の「ある行為」と「ない行為」を明確に区別し、日常生活の場で肝炎ウイルス感染者と共同生活を行っても肝炎ウイルスは感染しにくいことを改めて示した。解説の中では、飛沫感染や接触感染する新型コロナウイルスとの違いを明確にし、肝炎ウイルス感染者が一般生活のなかで差別・偏見に晒されることがないように配慮した。一方で、医療器具

やかみそり、歯ブラシ、ピアッサーなどの共有などはリスク行為であり、血液や体液が付着した衣類や場所を拭き取った布類等は、塩素系あるいは非塩素系消毒剤を用いての消毒が必要である。これらの感染防御は肝炎ウイルス感染者に限らず、全ての方における血液、体液、分泌物、嘔吐物、排泄物、創傷皮膚、粘膜などを感染の危険性があるとして取り扱う（標準予防策：スタンダードプリコーション）ことが望ましいことも対話形式の中で強調することとした。

B型肝炎はワクチンで予防することができるため、高リスク者にはHBワクチン接種が推奨されることも改めて教示した。具体的にはB型肝炎ウイルスキャリアの家族や、血液を扱う可能性のある職種（医療従事者、消防士や救急救命士、警察官など）はワクチンの接種が望ましい。また、2016年10月1日からは全ての0歳児に対するHBワクチン定期接種が開始されていることも盛り込んだ。

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）。

約11分で日常生活の場での肝炎ウイルスへの新たな感染を防止するための基礎知識を学習できる動画コンテンツとなった。

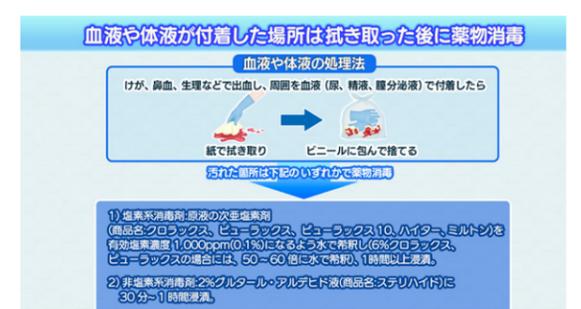




図1 本編

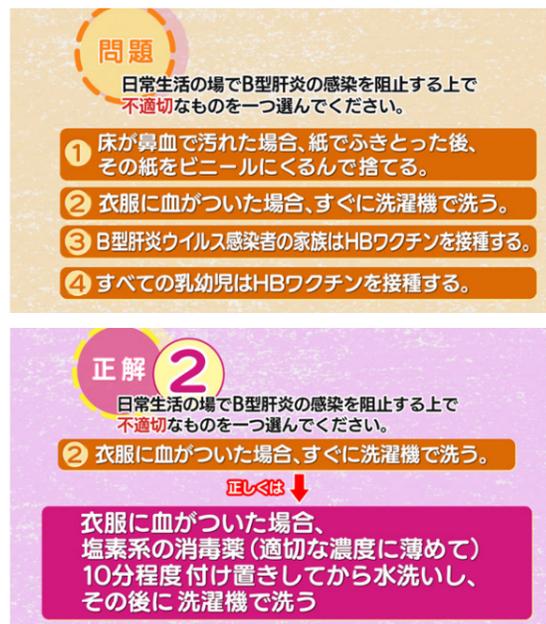


図2 確認テスト

2021年1月に開催した班会議で公開したところ、班員やプログラムオフィサーからは「大変わかりやすい。印象に残りにくい知識も対話形式で示されたのでよかった。約11分だとやや長いので、分割した動画も作成してもらえると手軽に活用しやすい」といった評価が得られた。

D. 考察

現在は Web システムへ掲載する準備を進めており、保育施設・高齢者施設での感染予防についても同様の対談形式で学習できる動画を順次作成していく予定である。また、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たい。

E. 結論

「日常生活の場でウイルス性肝炎の伝播を防止するため」の知識に関する対談形式の動画コンテンツを作成した。

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

病院勤務者の肝炎ウイルス感染モニタリングのための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

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 臨床研究センター 治療研究部 臨床疫学研究室 室長
共同研究者	浜田るみこ	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部 検査技師
共同研究者	佐藤 知子	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部 検査技師

研究要旨

病院職員を対象として、過去に HB ワクチン投与をおこなった者を対象として HB ワクチン投与前後の HBs 抗体価の推移を明らかにする為に、研究計画書を作成して倫理審査委員会に申請をおこなった。説明同意の取得の方法としては、公開文書でなく個々から同意をえることが必要との条件付き承認となった。現在個々の職員から同意を取得中である。

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（10 mIU/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、HBV 感染の報告が散見されている。本研究では、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、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を検討するため、基盤となるデータベースを構築する。

長崎医療センターでは、病院職員を対象として、先行研究「抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における B 型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討」で HB ワクチン投与をおこなった者を対象として HB ワクチン投与前後の HBs 抗体価の推移を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 研究対象者：2000年1月－2020年11月末までの期間に長崎医療センターに所属し、先行研究「抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における B 型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討」で2010年1月に HB ワクチンを投与され、その前後の HBs 抗体価の測定をおこなった者を対象とした。選択基準として HB ワクチン投与前と投与後5年間以上の HBs 抗体価が判明している者とし、除外基準としては研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者とした。

(2) 調査項目：対象者の生年月、性、職種、先行研究「抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における B 型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討」で実施した HB ワクチンの投与日、HB ワクチン投与前後の HBs 抗体価。先行研究「抗 HBs 人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における B 型肝炎ワク

チン接種の有効性に係わる基礎的検討」の観察期間終了後のHBs抗体については、年1回実施されている職員健診時に測定したHBs抗体価を用いる。

(3) 研究期間：倫理審査委員会承認日～西暦2021年12月末日

(4) 評価項目：HBワクチン投与前後のHBs抗体価の推移、HBs抗体価10 m IU/ml以上か未満かの頻度。副次評価項目としてHBs抗体価の推移とHBワクチン投与時の年齢、性、職種との関連を解析する。

(5) 説明同意の取得の方法としては、公開文書でおこなう。

C. 研究結果

上記の基準から目標解析症例数を61例とした。上記方法の(1)から(5)について研究計画書を作成して2020年12月7日に開催された長崎医療センターでの倫理審査委員会に申請したが、説明同意の取得の方法としては、公開文書でなく個々から同意を得ることが必要との条件付き承認となった。現在個々の職員から同意を取得中である。同意が得られた1例についてのHBs抗体価を図1に示す。

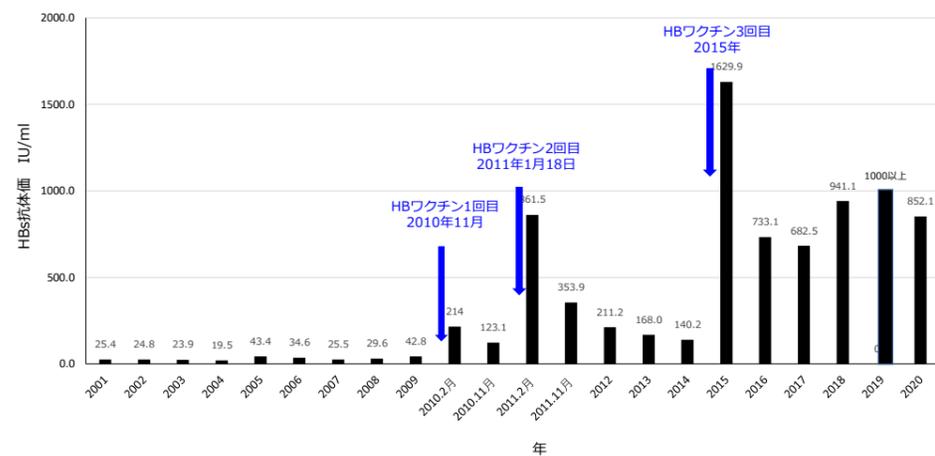


図1 HBワクチン投与例のHBs抗体値も推移 41歳男性

D. 考察とE. 結論

病院職員を対象として、過去にHBワクチン投与をおこなった者を対象としてHBワクチン投与前後のHBs抗体価の推移を明らかにする為に、研究計画書を作成して倫理審査委員会に申請をおこなった。説明同意の取得の方法としては、公開文書でなく個々から同意をえることが必要との条件付き承認となった。現在個々の職員から同意を取得中である。

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

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 教授

共同研究者 奥新 和也 東京大学医学部附属病院感染制御部

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により(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

医療従事者におけるHBVワクチンの接種状況（接種率 抗体価把握）の変化を経過行うことによりHBVワクチン接種 抗体価獲得を推進しユニバーサルワクチン開始前の成人層における抗体獲得向上を目指す。

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

1. 全国医療施設アンケートによる就職時のHBV抗体価の把握状況、ワクチン追加接種の状況を経年把握しデータ獲得と改善点を抽出する。

2. 東大病院における医療従事者HBV感染血液暴露、針刺し事例を経年的に解析し被暴露者の抗体有無について検討。

(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

1. 本年度は新型コロナ流行下のもと各医療施設多忙のためアンケート内容を「例年通りワクチン接種が可能であったか」の1項目に絞り全国737施設にアンケート実施。50床以下の293ご施設からご回答いただきHBVワクチン例年どうり実施109ご施設（未実施77）麻疹風疹ムンプス水痘 例年どうり34施設（未実施254）と小規模ご施設はHBVワクチン含め今年度ワクチン接種が進んでいないことが明らかとなった。

2. 東大病院において2011年以降37件HBV陽性事例からの針刺し 血液暴露が確認された。うち11例はHBV抗体非保有者あるいは抗体価定値であった。

感染成立例は認めなかった。

2018年度以降9例はすべててHBV抗体を保有していた。

D. 考察

ユニバーサルワクチン導入前後のHBVワクチン導入必要性の広報活動によりHBVワクチン接種が進んだ可能性がある。

E. 結論

HBV ワクチン重要性を厚労省とともに進める
 中医療従事者においては抗体獲得者が増加して
 いる可能性が示唆され活動の重要性が示唆され
 た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiraya T, Araki F, Ueta T, Fukunaga H, Totsuka K, Arai T, Uemura A, Moriya K, Kato S. Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- β Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. *Sci Rep*. 2020 Jan 22;10(1):977
- 2) Mizoguchi M, Matsumoto Y, Saito R, Sato T, Moriya K. Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device. *J Infect Chemother*. 2020 Feb 27. pii:
- 3) Fangping Jia, Pan Diao, Xiaojing Wang, Xiao Hu, Takefumi Kimura, Makoto Nakamura, Ibuki Nakamura, Saki Shirotori, Yoshiko Sato, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Frank J Gonzalez, Jun Nakayama, Toshifumi Aoyama, Naoki Tanaka Dietary Restriction Suppresses Steatosis-Associated Hepatic Tumorigenesis in Hepatitis C Virus Core Gene Transgenic Mice *Liver Cancer* 2020 529-548
- 4) Yuta Okada, Yuka Yagihara, Yoshitaka Wakabayashi, Gene Igawa, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Mahoko Ikeda, Keita Tatsuno, Shu Okugawa, Kyoji Moriya Epidemiology and virulence-associated genes of *Clostridioides difficile* isolates and factors associated with toxin EIA results at a university hospital in Japan *Microbiology Society* 2020 vol2
- 5) Itsuki Osawa, Koh Okamoto, Mahoko Ikeda, Amato Otani, Yuji Wakimoto, Marie Yamashita, Takayuki Shinohara, Yoshiaki Kanno, Daisuke Jubishi, Makoto Kurano, Sohei Harada, Shu Okugawa, Yutaka Yatomi, Kyoji Moriya. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020.1-8
- 6) Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Kazuhiko Ikeuchi, Akira Kado, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujinaga, Naoko Yamauchi, Tetsuo Ushiku, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, Kazuhiko Koike. Heterozygous knockout of *Bile salt export pump* ameliorates liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *PloS one* vol15 e0234750
- 7) Tomoyasu Shiraya, Fumiyuki Araki, Takashi Ueta, Hisako Fukunaga, Kiyohito Totsuka, Takahiro Arai, Akiyoshi Uemura, Kyoji Moriya, Satoshi Kato. Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- β Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. *Scientific Reports*2020 vol10.1-8
- 8) Satoshi Kitaura, Yoshitaka Wakabayashi, Aiko Okazaki, Yuta Okada, Koh Okamoto, Mahoko Ikeda, Shu Okugawa, Kyoji Moriya. The First Case Report of Acute Symptomatic HEV Genotype 4 Infection in an HIV-positive Patient in Japan *Internal Medicine* 2020 4505-4520
- 9) Pan Diao, Xiaojing Wang, Fangping Jia, Takefumi Kimura, Xiao Hu, Saki Shirotori, Ibuki Nakamura, Yoshiko Sato, Jun Nakayama, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Frank J Gonzalez, Toshifumi Aoyama, Naoki Tanaka A saturated fatty acid-rich diet enhances steatogenesis and liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice *Journal of Nutritional Biochemistry* 2020 Nov;85
- 10) Takayuki Shinohara, Amato Otani, Marie Yamashita, Yuji Wakimoto, Daisuke Jubishi, Koh Okamoto, Yoshiaki Kanno, Mahoko Ikeda, Kazunaga Ishigaki, Yosuke Nakai, Sohei Harada, Shu Okugawa, Kazuhiko Koike, Kyoji Moriya. Acute Pancreatitis During COVID-19 Pneumonia *Pancreas* Nov/Dec 2020; 49(10): e106-e108
- 11) Yamamoto S, Ikeda M, Kanno Y, Okamoto K, Okugawa S, Moriya K. Microbiological analysis of infectious lymphocele: Case series and literature review. *J Infect Chemother* 2020 Sep 5;S134
- 12) Kent Doi, Mahoko Ikeda, Naoki Hayase, Kyoji Moriya, Naoto Morimura Nafamostat mesylate treatment in combination with

- favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series *Critical re* 2020 Vol24. 1 1-4
- 13) Usui Y, Ayibieke A, Kamiichi Y, Okugawa S, Moriya K, Tohda S, Saito R. mpact of deoxycholate on *Clostridioides difficile* growth, toxin production, and sporulation. *Heliyon* 2020 Apr 13;6(4)
- 14) Kobayashi T, Nakajima K, Oshima Y, Ikeda M, Kitaura S, Ikeuchi K, Okamoto K, Okada Y, Ohama Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. First Reported Human Case of Spondylodiscitis by Staphylococcus condimenti: A Case Report and Literature Review *Intern Med* 2020 Oct 7.
- 15) Yuta Okada, Yuka Yagihara, Yoshitaka Wakabayashi, Gene Igawa, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Mahoko Ikeda, Keita Tatsuno, Shu Okugawa, Kyoji Moriya. Epidemiology and virulence-associated genes of *Clostridioides difficile* isolates and factors associated with toxin EIA results at a university hospital in Japan *Access Microbiol* 2020 Vol2e000086
- 16) Kitaura S, Wakabayashi Y, Okazaki A, Okada Y, Okamoto K, Ikeda M, Okugawa S, Moriya K. The First Case Report of Acute Symptomatic HEV Genotype 4 Infection in an HIV-positive Patient in Japan. *Intern Med*. 2020 Jul 1;59(13):
- 17) Mizoguchi M, Matsumoto Y, Saito R, Sato T, Moriya K. Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device. *J Infect Chemother* 2020 Jun;26(6):554-562
- 18) Kitaura S, Okamoto K, Wakabayashi Y, Okada Y, Okazaki A, Ikeda M, Hakuta R, Nakai Y, Okugawa S, Koike K, Moriya K. *Vibrio fluvialis* Liver Abscess and Bacteremia in a Sashimi Lover: A Case Report and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jun 6;7
- 19) Yuri Ishihara, Koh Okamoto, Hironori Shimosaka, Yoshikazu Ono, Yoshiaki Kanno, Mahoko Ikeda, Sohei Harada, Makoto Kurano, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Yutaka Yatomi Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic

hospital. *Sexually Transmitted Infections* 2020

- 20) Aira Kado, Takeya Tsutsumi, Kazuhiko Ikeuchi, Kazuya Okushin, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujinaga, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, Kazuhiko Koike Difference between antinuclear antibody-positive non-alcoholic steatohepatitis and autoimmune hepatitis based on differential patterns of peripheral T lymphocytes *Journal of Hepatology* 2020 vol73 S427-428
- 21) Yuta Okada, Shu Okugawa, Mahoko Ikeda, Tatsuya Kobayashi, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Kyoji Moriya Genetic diversity and epidemiology of accessory gene regulator loci in *Clostridioides difficile* *Access Microbiology* 2020acmi000134
- 22) Alafate Ayibieke, Ayumi Kobayashi, Masato Suzuki, Wakana Sato, Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Miyuki Mizoguchi, Kyoji Moriya, Takaya Hayashi, Toshihiko Suzuki, Shiroh Iwanaga, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito Prevalence and characterization of carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase-producing *Acinetobacter* isolates from Ghana *Front Microbiol*. 2020; 11: 587398.
- 23) Oyama, Megumi Yasunaga, Akira Honda, Hiroaki Maki, Yosuke Masamoto, Tatsuya Kobayashi, Yoshitaka Wakabayashi, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Mineo Kurokawa Severe cellulitis caused by *Achromobacter xylosoxidans* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021
- 24) Tatsuya Kobayashi, Koji Nakajima, Yasushi Oshima, Mahoko Ikeda, Satoshi Kitaura, Kazuhiko Ikeuchi, Koh Okamoto, Yuta Okada, Yuki Ohama, Yoshimi Higurashi, Shu Okugawa, Kyoji Moriya First Reported Human Case of Spondylodiscitis by Staphylococcus condimenti: A Case Report and Literature Review *Internal Medicine* 2021. 5180-20

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

新型コロナウイルス流行に際し医療従事者のPPE確保、正しい利用について 一般社団法人職業感染研究会並びに理事長として協力。

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 国立がん研究センター社会と健康研究センター検診研究部
室長

研究要旨

本研究班の課題として、成人におけるHBワクチン追加接種の効果を検討するために、病院勤務者の肝炎ウイルス検査データとHBワクチン接種情報データを収集して、研究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845名のデータを用いて、初回HBワクチン接種後のHBs抗体価の経年変化を検討した。初回HBワクチン接種後3.69年で50%の対象者のHBs抗体価は30mIU/ml未満に低下した。男女差は認められなかった。ワクチン接種年齢が20-24歳の群に比べて、25-29歳・30-49歳の群ではHBs抗体価は保たれる一方、50歳以上の群ではHBs抗体価は速やかに低下した(log-rank test, $P = 0.0093$)。また、医師・歯科医師と比較して、看護師・臨床検査技師・その他の医療職のHBs抗体価は速やかに低下した(log-rank test, $P = 0.0795$)。この経験を基に、他の共同研究機関のデータも収集して全国規模のデータベースを作成した。

今後は、成人におけるHBワクチンの効果を検討し、肝炎ウイルス感染予防の実態を明らかにする。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も検討する。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。

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(10 mIU/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、前年度に構築した名古屋市立大学病院勤務者のデータセットを用いて、HBワクチンの長期効果を検討した。また、共同研究機関

と協力し、全国規模のデータベースを作成した。

B. 研究方法

1. 病院勤務者におけるHBワクチン効果の検討
前年度名古屋市立大学の研究倫理審査委員会の承認を得て、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ワクチン接種データを統合したデータベースを作成した。

今年度は名古屋市立大学病院勤務者データを用いて解析を行った。解析対象は、2004年以降に肝炎ウイルス検査を受けた20歳以上の名古屋市立大学病院スタッフのうち、2006年以降のHBワクチン接種データとリンケージできた845名・4700レコードであった。

初回HBワクチン接種完了日から、HBs抗体

価 30mIU/ml 未満となった期間を調べ、 Kaplan-Meier法を用いて解析した。多変量解析はコックス比例ハザードモデルを用い、性別・ワクチン接種年齢・職種で調整した。

2. 他の共同研究機関との連携

名古屋市立大学病院勤務者のデータベース作成の経験に基づき、他の共同研究機関のデータセット作成のサポートを行った。

（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証した。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。共同研究機関にも本研究計画書を送付し、それぞれが研究倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 病院勤務者における HB ワクチン効果の検討

対象者は男性 192 名・女性 622 名・性別データ無し 31 名であった。初回ワクチン接種年齢は 20-24 歳 412 名・25-29 歳 178 名・30-49 歳 206 名・50 歳以上 49 名であった。職種は、医師と歯科医師 136 名・看護師 536 名・臨床検査技師 25 名、その他の医療職 148 名であった（表 1）。観察期間の中央値は 313 日（最小値 2 日、最大値 3348 日）であった。

1) 図 1 に示すように、HB ワクチン初回後接種後 1 年以内のカプランマイヤー曲線の傾きはや

や大きく、その後の HBs 抗体価は徐々に低下した。MST は 3.69 年であった。

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が、男女差は認められなかった (log-rank test, $P = 0.8040$)。 (図 2)。

3) 初回 HB ワクチン接種年齢が 20-24 歳の群に比べて、25-29 歳・30-49 歳の群では HBs 抗体価は保たれる一方、50 歳以上の群では HBs 抗体価は速やかに低下した (log-rank test, $P = 0.0093$) (図 3)。

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。医師・歯科医師と比較して、看護師・臨床検査技師・その他の医療職の HBs 抗体価は速やかに低下した (log-rank test, $P = 0.0795$) (図 4)。

5) 表 2 の多変量解析の結果、性別で有意な差は認めなかった。初回 HB 接種年齢が 20-24 歳の群に比べて、25-29 歳・30-49 歳のハザード比は有意に低かった。しかし、50 歳以上の群のハザード比 (HR) は 0.826 (95%信頼区間 [CI], 0.509-1.342) であった。また、医師・歯科医師と比較して、看護師は有意に HR が低かったが、臨床検査技師 (HR = 0.757, 95% CI, 0.363-1.576) とその他の医療職 (HR = 0.959, 95% CI, 0.623-1.476) では有意なハザード比の低下は認めなかった。

2. 他の共同研究機関との連携

共同研究機関である佐賀大学医学部附属病院、大阪医療センター、長崎医療センターと連絡をとり、データセット作成や倫理審査申請準備などのアドバイスをを行った。また、提供されたデータセットと名市大病院データと統合し、統合データベースを作成した。

表 1 解析対象者の特徴

	計	イベントなし	イベントあり
性別			
男性	192	120 (62.5)	72 (37.5)
女性	622	419 (67.4)	203 (32.6)
不明	31	29 (93.6)	2 (6.5)
名古屋市立大学における初回ワクチン接種年齢			
20-24	412	273 (66.3)	139 (33.7)
25-29	178	133 (74.7)	45 (25.3)
30-49	206	137 (66.5)	69 (33.5)
50-	49	25 (51.0)	24 (49.0)
職種			
医師・歯科医師	136	91 (66.9)	45 (33.1)
看護師	536	376 (70.2)	160 (29.9)
臨床検査技師	25	16 (64.0)	9 (36.0)
その他の医療職	148	85 (57.4)	63 (42.6)

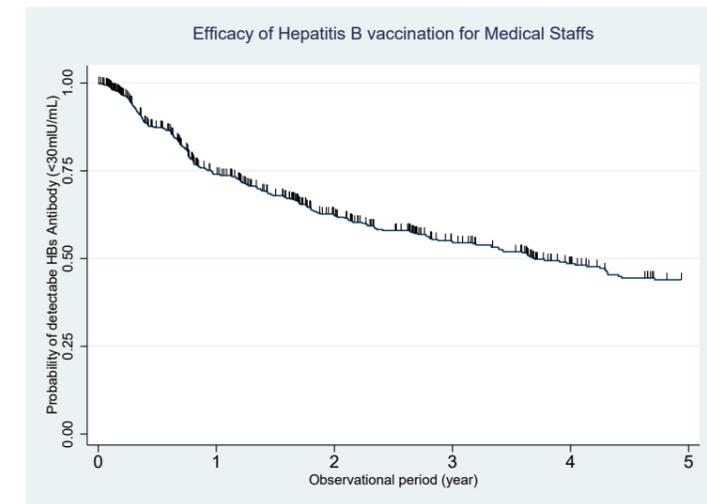


図 1

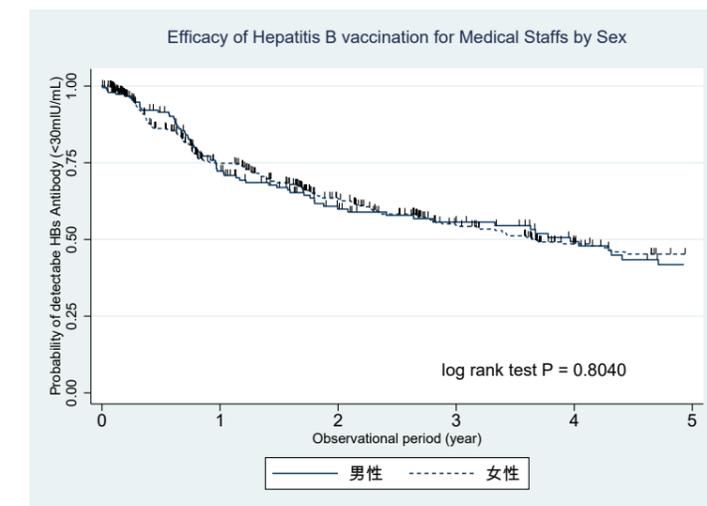


図 2

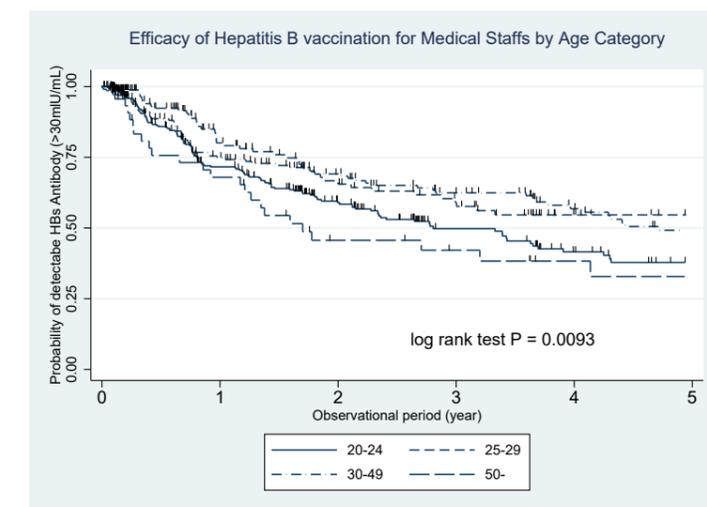


図 3

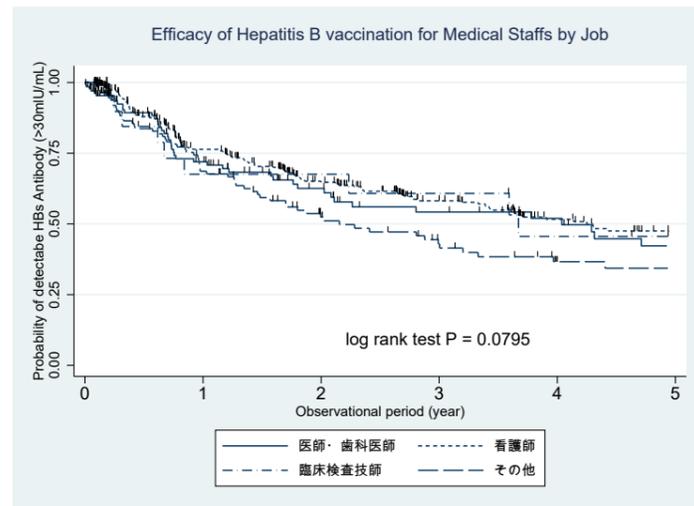


図 4

表 2 多変量解析

	イベント (+)/(-)	ハザード比 (95%CI*)	P値
性別			
男性	72/120	1	-
女性	203/419	1.106 (0.782-1.567)	0.567
名古屋市立大学における初回ワクチン接種年齢			
20-24	139/273	1	-
25-29	45/133	0.527 (0.366-0.759)	0.001
30-49	69/137	0.509 (0.352-0.734)	<0.0001
50-	24/25	0.826 (0.509-1.342)	0.441
職種			
医師・歯科医師	45/91	1	-
看護師	160/376	0.504 (0.310-0.818)	0.005
臨床検査技師	9/16	0.757 (0.363-1.576)	0.456
その他の医療職	63/85	0.959 (0.623-1.476)	0.848

*Abbreviation: Confidence interval = CI

**Sex of 31 participants was unknown.

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データベースを用いて、解析した。

HB ワクチン接種後1年以内のカプランマイヤー曲線の傾きがやや大きい理由として、HB ワクチン接種後すぐに抗体価は低下する群と、抗体獲得後肝炎ウイルス検査が実施されず観察打ち切りとなる対象が多いことが影響していると考えられた。ワクチン接種年齢に関しては、研究期間（2006年以降）を考慮すると、20-24歳の群に比べて、25-49歳は入職前にHB ワクチン接種を受けていた可能性が高い。接種年齢が高いほど複数回ワクチン接種の機会があったと考えられ、ブースター効果でHBs抗体価が保たれていたのかもしれない。また、年齢が高い程HBs抗体価の低下が早いことも明らかとなった。職種別の解析は、年齢の影響が大きいと考えら

れる。各職種における50歳以上の割合は、医師5.2%、看護師2.2%、検査技師8.0%、その他の医療職18.9%だった。

今後は、他の共同研究機関のデータを統合し、同様の解析を行う。さらにHB ワクチン追加接種の意義を検討するためには、HBs抗体価低下症例を対象にHBc抗体検査等の追加調査を実施する必要がある。

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。

今後も研究基盤となる全国規模の統合データベースを構築していく。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。

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

(1) 細野覚代：大学病院勤務者におけるB型肝炎ワクチン接種効果の検討．第79回日本公衆衛生学会総会（京都）．日本公衆衛生雑誌．67巻10号．2020

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 熊本大学大学院生命科学研究部 教授
 共同研究者 村上 周子 名古屋市立大学
 共同研究者 上島 通浩 名古屋市立大学 エコチル調査・愛知ユニットセンター
 共同研究者 伊藤 由起 名古屋市立大学 エコチル調査・愛知ユニットセンター
 共同研究者 加藤沙耶香 名古屋市立大学 エコチル調査・愛知ユニットセンター
 共同研究者 金子 佳代 名古屋市立大学 エコチル調査・愛知ユニットセンター
 共同研究者 細野 覚代 国立がん研究センター

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型肝炎感染症疫学の調査を行った。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。その結果、HBs抗原陽性1例、HBc抗体はボーダーラインも含めて8例検出された。

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っている。名古屋市立大学病院の職員検診データを事前に調査し、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未満となった者を対象とした。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。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抗体価が10 mIU/mL未満の陰性者および10～30 mIU/mL未満の陽性者にはHBワクチンの追加接種を勧め、HBc抗体陽性者（4人）にはHBV再活性化への注意喚起を行った。

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感染の実態お

よびHBワクチンの任意接種状況を調査した。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た。

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した。書面上で保護者の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抗体価を測定した。

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した。

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した。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抗体価を測定した。

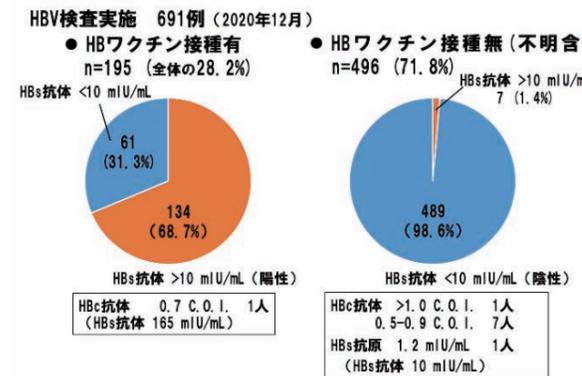
(倫理面への配慮)

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・承認を得て実施した。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した。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7月～2020年12月に691人の採血・検査を実施した。HBワクチンを接種した児は691人中195人であり、そのうちHBs抗体陽性者（10 mIU/mL以上）は134人（68.7%）であった。

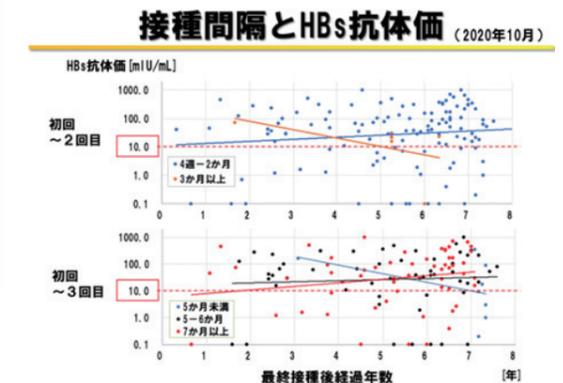
HBワクチンを接種していない児（不明を含む）496人のうち、HBc抗体陽性者（1.0 C.O.I.以上）が1人、0.5～1.0 C.O.I.未満の要観察が7人、HBs抗原 1.2 mIU/mL 1人を認めた。また、HBs抗体陽性者が7人であった。



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人のうち、2019年時点で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、垂直感染によるHBVキャリアであった。

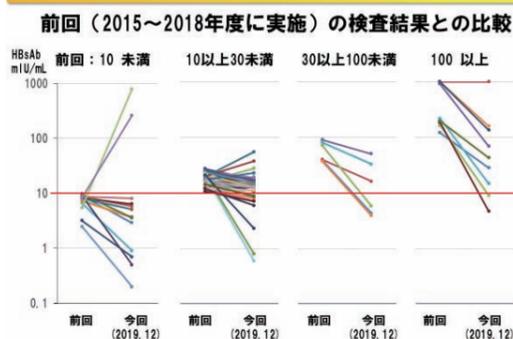
D. 考察

学童期検査の結果、任意にワクチンを接種していた195人中61人のHBs抗体価が陰性であった。ただし、このうち11人はHBs抗体価7以上10 mIU/mL未満であり、1クルールの追加接種により陽転が見込まれる。ワクチン接種状況は、3回接種52人、2回接種4人、不明5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が、2回目の接種時点で初回接種から3か月以上経過していると陽性率が低下する傾向が認められた。初回接種時の年齢は1歳未満から5歳以上であり、年齢による偏りを認めなかったが、今回の調査において約30%はHBs抗体価がすでに10未満となっていた。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。昨年度の調査でHBワクチンを接種していない児1人がHBc抗体陽性であったが、その後新たなHBc抗体陽性者は認められなかった。



当院職員の調査において 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。

医療関係者における HBs 抗体価の変化



また、少数ではあるが HBV 暴露を示唆する結果が認められた。参加者への結果返却の際、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満の陰性者、陽性であっても血液を取り扱う機会の多い職員には 30 mIU/mL 未満の者に対して HB ワクチンの追加接種を勧め、HBc 抗体陽性者には HBV 再活性化への注意喚起を行った。

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った。医療関係者において定期的な HBs 抗体モニタリングは感染防止対策において有用である。HB ワクチン定期接種化実施前に出生した小児において、HB ワクチン非接種児の中に数名ではあったが HBV 感染または要観察を認めた。今後も調査を継続し HBV 感染の調査を行うとともに、ワクチン接種児について HBs 抗体陽性率の推移を検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

保育施設勤務者のウイルス性肝炎予防ガイドラインの認知度と感染予防の実態調査

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

研究要旨

『保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン—ウイルス性肝炎の感染予防を中心に—』に対する保育施設勤務者の認知度と保育における感染予防の実態について大阪市内の保育施設勤務者にアンケート調査を行った。回答のあった 319 施設の 1405 名のうちガイドラインを知っているのは 258 名(18%)と低かった。B 型と C 型肝炎が血液感染と知っているのは 27%、B 型肝炎が体液からも感染する可能性があることを知っているのは 13%であった。ガイドライン認知群と非認知群で比較検討すると、ガイドライン認知群の方がウイルス性肝炎の知識が有意に高かった。処置時の手袋の着用を必ず行っているのは便排泄おむつ交換時が 81%であったが、傷の手当てでは 17%、軟膏塗布時は 39%であった。ガイドライン認知群の方が保育ケア時の手袋装着率が有意に高かった。保育施設勤務者による入園時のワクチン接種確認は 75%で行われ、その半数で接種漏れワクチンの接種勧奨が行われていた。しかし、保育施設勤務者の B 型肝炎ワクチン接種率は 10%と低かった。ガイドライン認知群では入園時のワクチン接種確認や接種漏れの接種勧奨を行っている割合が有意に高かった。ガイドライン認知は保育における感染予防に有効であると考えられ、今後、ガイドラインのさらなる周知を図り、保育施設における感染予防を徹底していく必要がある。

A. 研究目的

2014 年に厚生労働省「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」（研究代表者：東京大学医学部付属病院感染症内科 四柳宏）において、『保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン—ウイルス性肝炎の感染予防を中心に—』が作成された。このガイドラインは保育の場において保育施設勤務者がウイルス性肝炎の子どもたちに感染予防の観点からどのように対応するかを示し、保育施設勤務者が安全に安心してウイルス性肝炎の子どもたちの保育が行えることを目的とした指針である。このガイドラインが保育施設勤務者にどれだけ認知され、認知していることとウイルス性肝炎の知識及び保育現場での感染予防の実践とに関係があるかを調査した。

B. 研究方法

2018 年 12 月から 2019 年 2 月に大阪市内の保育施設 694 施設に対し郵送にてアンケート調査を行った。アンケートは①保育施設勤務者のガイドラインの認知度、②保育施設勤務者のウイルス性肝炎の理解度、③保育施設での感染対策の現状、④入園時のワクチン接種の把握と保育施設勤務者によるワクチン接種勧奨、⑤保育施設勤務者自身の B 型肝炎ワクチン接種に関しての計 20 問、選択方式で回答を求めた(表 1)。本研究においては回答漏れのあるアンケートを除き、全質問に回答があった 1,405 名について、ガイドラインの認知群と非認知群に分けて解析を行った。本研究は当センター倫理委員会の承認を得て行った。

表1 アンケート項目

アンケート調査

あてはまるものに○をしてください。

- このアンケートに回答することに同意いただけますか？
- あなたの職種は何ですか？
- 貴施設の全園児数は何人ですか？
- 貴施設は病（後）児保育を併設されていますか？
- 貴施設に看護師さんが勤務されていますか？
- ウイルス肝炎で聞いたことのあるものに○をしてください(複数可)。
- 血液から感染するウイルス肝炎はどれだと思われませんか？(複数可)
- よだれ・汗・涙などからも感染しやすいウイルス肝炎はどれだと思われませんか？(複数可)
- ワクチンによる予防ができるウイルス肝炎はどれだと思われませんか？(複数可)
- 子どもの傷の手当てをするときに手袋をされますか？
- 子どもに軟膏をぬるときに手袋をされますか？
- 便のついたおむつを触る時に手袋をされますか？
- 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考えておられますか？
- 子どもの手洗いのタオルを共有されていますか？
- 子どものお布団を共有されていますか？
- 子どものよだれがついたおもちゃの洗浄はどうされていますか？(複数可)
- 子どもが入園してきた時、ワクチン接種について聞いておられますか？
- ワクチンの接種漏れに気が付いた時にどうされていますか？
- 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？
- 『保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン』をご存じでしょうか？

※選択肢は省略して列挙した

C. 研究結果

(1) 回答1405名の職種は施設長215名(15%)、保育士1022名(73%)、看護師64名(5%)、事務職30名(2%)、その他(調理師、栄養士、保育補助など)74名(5%)であった。施設規模(園児数)別の回答数は、園児1～20人施設361名、21～90名施設399名、91名以上施設643名であった(表2)。ガイドラインを知っているのは258名(18%)、知らないが755名(54%)、わからないが392名(28%)であった。

(2) ガイドライン認知度は職種別では看護師の44%、施設長の27%が比較的高かった(表2)。一方、現場で一番子どもと接触する保育士のガイドライン認知度は15%と低かった。また、ガイドラインの認知度と施設規模、病後児保育の有無、看護師勤務の有無とは有意な関連がなかった。

(3) ウイルス性肝炎の知識に関して、血液感染する肝炎がB型肝炎とC型肝炎であることを知っているのは27%、体液からも感染する肝炎がB型肝炎であると知っているのは13%、ワクチンで予防できる肝炎がA型肝炎とB型肝炎で

あると知っているのは8%、ウイルス性肝炎感染予防にアルコール消毒の効果が無いとわかっているのは42%であった(表3)。ウイルス性肝炎に関する知識の各質問においては、ガイドライン認知群が非認知群に比べ有意に正解率が高かった(各 $p < 0.001$)。

(4) 保育における感染予防の実践については、「タオルの共有をしない」「布団の共有をしない」は各96%、88%であった(表4)。一方、処置における手袋の着用については、排便時のおむつ替えについては81%で必ず手袋の着用が行われていたが、傷の手当てをするときに必ず手袋を着用するのは17%、軟膏を塗布するときは39%と低かった。各処置時に手袋を必ず着用することとタオルを共有しないことに関してガイドライン認知群は非認知群に比べ有意に高かった(各 $p < 0.001$)。

(5) 「入園時にワクチン接種を確認している」については保育施設勤務者の75%が必ず確認を行っていた(表5)。確認を行った者のうちの約半数がワクチンの接種漏れに気が付いた場合に接種の勧奨を行っていた。しかしながら、

保育施設勤務者自身のB型肝炎ワクチン接種率 知群に比べ有意にその頻度は高かった(各 $p < 0.001$)。のいずれにおいてもガイドライン認知群で非認

表2 職種および施設規模とガイドライン認知度

		全数	ガイドライン認知度		P値
			知っている(%)	知らない・わからない	
全体		1405	258 (18)	1147	
職種	施設長	215	59 (27)	156	<0.001
	保育士	1022	158 (15)	864	
	看護師	64	28 (44)	36	
	事務	30	3 (10)	27	
	その他	74	10 (14)	64	
園児数	1～20人	361	65 (18)	296	0.098
	21～90人	399	87 (22)	312	
	91人～	643	108 (16)	537	
	不明	2	0	2	
病後児保育	あり	75	18 (24)	57	0.219
	なし	1330	240 (18)	1090	
看護師勤務	あり	612	124 (20)	488	0.110
	なし	793	134 (17)	659	

表3 ウイルス肝炎の知識とガイドライン認知

アンケート項目	回答	全数 n=1405	ガイドライン認知度		P値
			知っている n=258	知らない・わからない n=1147	
血液感染する肝炎はB型肝炎とC型肝炎である	正解	381 (27)	108 (42)	273 (24)	<0.001
	不正解	1024	150	874	
体液からも感染しやすい肝炎はB型肝炎である	正解	185 (13)	60 (23)	125 (11)	<0.001
	不正解	1220	198	1022	
ワクチンで予防できる肝炎はA型肝炎とB型肝炎である	正解	112 (8)	49 (19)	63 (5)	<0.001
	不正解	1293	209	1084	
ウイルス肝炎感染はアルコール消毒で予防できない	正解	587 (42)	139 (54)	448 (39)	<0.001
	不正解	818	119	699	

() : %

表4 保育における感染対策とガイドライン認知度

アンケート項目	回答	全数 n=1405	ガイドライン認知度		P値
			知っている n=258	知らない・わからない n=1147	
傷の手当てをするとき手袋を着用する *1	必ずする	238 (17)	87 (34)	151 (13)	<0.001
	しないことがある	1161	170	991	
軟膏を塗るとき手袋を着用する *2	必ずする	542 (39)	135 (52)	407 (35)	<0.001
	しないことがある	816	109	707	
排便のあるおむつ交換時手袋を着用する *3	必ずする	1138 (81)	225 (87)	913 (80)	0.008
	しないことがある	264	33	231	
タオルの共有	共有しない・ペーパータオル	1343 (96)	253 (98)	1090 (95)	0.029
	共有することがある	62	5	57	
布団の共有	共有しない	1243 (88)	236 (91)	1007 (88)	0.108
	共有することがある	162	22	140	

() : %

*1: 綿棒使用4名、行為の実施がない2名は除く。*2: 綿棒使用22名、行為の実施がない25名は除く。*3: 行為の実施がない3名は除く。

表5 ワクチン接種とガイドライン認知度

アンケート項目	回答	全数 n=1405	ガイドライン認知度		P値
			知っている n=258	知らない・わからない n=1147	
入園時にワクチン接種を聞くか	必ず聞く	1058 (75)	228 (88)	830 (72)	<0.001
	聞かないこともある	347	30	317	
接種漏れワクチンの接種を勧奨するか	必ず勧奨する	508 (36)	131 (51)	377 (33)	<0.001
	勧奨しないこともある	897	127	770	
回答者自身のB型肝炎ワクチン接種	あり	139 (10)	58 (22)	81 (7)	<0.001
	なし	1258	200	1058	
	キャリア	8	0	8	

() : %

D. 考察

ガイドラインの認知群が非認知群に比べ、ウイルス性肝炎の知識があり、感染予防の実践についても好ましい方法をとっている人が多かった。ガイドラインの認知は血液感染予防に一定の効果があると考えられる。しかし、ウイルス性肝炎の感染予防を中心としたガイドラインの認知度は18%と低かった。ガイドラインの周知、利用を図るために、保育士集団への働きかけが必要である。また、感染予防の実践に関しては個人だけでなく、施設の体制の整備、指導が必要であると考えられる。

回答のあった保育施設勤務者の75%は、園児が入園する際にその園児のワクチン接種を必ず確認しており、必ず確認を行う保育施設勤務者の半数がワクチン接種漏れに対して接種を勧奨していることが明らかとなった。子どもたちのワクチン接種率向上のためには、医療者のみでなく、保育士や保健師などからの接種勧奨が非常に有効であると考えられる。一方、保育施設勤務者自身のB型肝炎ワクチン接種率は非常に低い。保育施設勤務者のワクチン接種率上昇のためには、保育施設勤務者にB型肝炎ワクチンの必要性と有効性を学習する機会を持つことが必要である。現在進行中のe-learningを活用するように促すことや、保育施設や地域での研修会を開くなどの啓発活動をしていかなければならない。また、公費によるワクチン接種助成制度の確立が望まれる。

E. 結論

保育の場におけるウイルス性肝炎感染予防のガイドラインの認知度は低かったが、ガイドラ

インを認知している人の方がウイルス肝炎の知識、保育ケアにおける感染予防、ワクチン接種に対する意識が高かった。ガイドラインの周知を通して、保育施設における感染予防を徹底していく必要がある。

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) 高野智子、田尻仁、酒井愛子、田中敏博、森岡一朗、四柳宏：保育施設勤務者のウイルス性肝炎予防ガイドラインの認知度と感染予防の実態調査（日本小児科学会誌投稿中）

2. 学会発表等

- (1) 高野智子、田尻仁、小垣滋豊、酒井愛子、森岡一朗、田中敏博：保育施設勤務者における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの認知度調査：第123回日本小児科学会総会（2020/8Web）
- (2) 高野智子、田尻仁：全国オンライン登録データから見た小児期ウイルス肝炎診療と移行期医療の実態：第56回日本肝臓学会総会（2020/8 大阪）

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 酒井 愛子 茨城県立こども病院 研究員
国立国際医療研究センター 研究員
共同研究者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 病院長

研究要旨

2016年4月以降生まれのすべての乳児を対象としたB型肝炎ワクチン定期接種が開始され4年が経過した。本研究では、定期接種開始後の小児におけるB型肝炎ウイルス感染実態およびワクチン接種率とワクチン接種者の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。

定期接種対象年齢の児童においては、基礎疾患など特殊な場合をのぞいて全例が接種を行っていた。B型肝炎ワクチンの3回接種が確認できた222例を対象にしたHBs抗体保有率調査では、最終ワクチン接種から採血日までの経過年数が長いほどHBs抗体価は低く、HBs抗体陰性者はワクチン non-responder というよりは、B型肝炎ワクチン接種後いったんはHBs抗体を獲得するが、経年的にHBs抗体が陰転化するケースが多いと推測された。成人と異なり小児では抗体保有率に男女差はみられなかった。茨城県立こども病院では、重篤な基礎疾患を有する児が多く、基礎疾患によるワクチン接種効果への影響についても検討した。

A. 研究目的

2016年10月から、2016年4月以降に出生したすべての乳児を対象としてB型肝炎（HB）ワクチンの定期接種が開始された。定期接種開始前の血清疫学調査では、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0.5～1.0%と想定以上に高く、小児期においても水平感染が起こっている可能性が示唆された。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。

本研究班は、定期接種開始後3年が経過した年から開始され、定期接種開始後の小児におけるHBワクチン接種歴、HBs抗体保有率ならびにHBc抗体陽性率（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歳の小児の残余血清を用いて、統一した測定方法でHBs抗体およびHBc抗体を測定した。すべての協力施設から、同じ検査施設に外注できる体制を整え、定期接種開始前の疫学調査と比較するために、同じ測定法である、ルミパルスHBsAb、ルミパルスHBcAb-N（富士レジオ社製）を用いた。HBc抗体陽性検体については残余検体の許す範囲でルミパルスHBsAg-HQ（富士レジオ社製）およびEPAS（国立国際医療研究センター）を用いて二次検査を行った。

臨床情報として、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、可能な範囲で、母子手帳からHBワクチン接種回数および接種日時を確認した。大学病院やこども病院など、救急とともに高度医療を行う施設で検体収集を行う研究計画であり、B型肝炎病

名で通院中の児、輸血やガンマグロブリン投与後の児は除外した。

（倫理面への配慮）

本研究は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、診療で行われた採血検査の残余検体を用いた。

また、本研究班の研究期間中、SARS-CoV2の感染が報告され、当初予定していた、筑波メディカルセンター病院では、臨床対応や感染予防対策のため研究目的の検体収集を行うことが困難となった。

茨城県立こども病院では、研究開始時は書面により保護者の同意を得たが、SARS-CoV2流行により、対面での同意取得が困難となり、倫理委員会で再度審議後、オプトアウトに切り替え、研究を行った。これに伴い、母子手帳を直接参照することはできなくなったが、ワクチン接種歴を診療録で確認する方法に変更した。

C. 研究結果

茨城県立こども病院は、B型肝炎ワクチンの接種歴のある年長児の検体が多く、本報告書では、定期接種開始前に接種した児も含めて検討した。

＜対象＞

茨城県立こども病院で総計412人から同意を得た。このうち、B型肝炎病名で通院中の児、血液腫瘍疾患や手術で輸血を要した児、特発性血小板減少性紫斑病や川崎病など大量免疫グロブリン治療後1年以内の児を除外し、B型肝炎ワクチンの3回接種が確認でき、残余検体400μLを収集できた222例の検体について抗体価を測定した。

＜HBc抗体陽性率＞

222例中にHBc抗体陽性者はいなかった。

＜年齢・性別によるHBs抗体価の分布＞

HBワクチン3回接種が確認できた222例（男児119例、女児103例）の「年齢・性別によるHBs抗体陽性率」を表1に示した。0歳100%、1～2歳93%とおおむね良好にワクチンによるHBs抗体獲得ができていた。一方で3歳以降では、抗体陽性率の低下がみられた。成人と異なり、

抗体陽性率に明らかな男女差は見られなかった。

各年齢における「保有HBs抗体価の分布」を表2に示した。HBs抗体価を10 mIU/mL未満、10以上100 mIU/mL未満、100以上1000 mIU/mL未満、1000 mIU/mL以上の4群に分けて、分布が多い上位2つを灰色のセルで示した。0～1歳までは100および1000以上が大部分を占め、2歳3歳5歳では10以上1000未満が多く、4歳と6歳以上では100 mIU/mL未満が多かった。経時的なHBs抗体価の低下についてさらに検討する目的で、母子手帳・診療録などからワクチン接種日が確認できた111例について最終ワクチン接種後からの経過年数とHBs抗体価について図1にまとめた。経年的なHBs抗体価の低下が明らかとなった。

＜基礎疾患によるワクチン効果への影響＞

基礎疾患の有無とワクチン反応性については、以下の4群に分けて検討を行った。①免疫への影響が考えにくい基礎疾患を有する149例（アレルギー、内分泌疾患、てんかん等の神経疾患、ヘルニア等の外科疾患）、②免疫抑制剤・化学療法治療中の患者23例、③長期間にわたり全身状態不良な重症基礎疾患を有する児30例（先天性心疾患や長期ICU・NICU入院管理を要する児等）、④その他遺伝性疾患や糖尿病など免疫低下が否定できない20例。（②③④を重複する場合は②>③>④の優先順位でいずれか1つのカテゴリーとしてカウントした）。各群の症例が少ないため統計学的な検討は控えたが、①～④群をそれぞれ強調した分布を図2～5に示した。①③群の間には、大きな差はみられなかった。②群は症例数が少なく、さらなる検討を継続する予定である。

表1 年齢性別ごとの検査総数とHBs抗体陽性者数 * HBs抗体価10 mIU/mL以上を陽性

年齢	男児総数	陽性	女児総数	陽性	男女合計	陽性	陽性率%
0	9	9	3	3	12	12	100.0
1	33	31	15	14	48	45	93.8
2	14	14	15	13	29	27	93.1
3	20	17	17	13	37	30	81.1
4	10	7	16	12	26	19	73.1
5	13	11	7	4	20	15	75.0
6	8	5	9	7	17	12	70.6
7	7	4	8	7	15	11	73.3
8	3	1	7	4	10	5	50.0
9	1	1	4	2	5	3	60.0
10	0	0	1	1	1	1	100.0
11	0	0	0	0	0	0	
12	0	0	0	0	0	0	
13	1	1	0	0	1	1	100.0
14	0	0	1	1	1	1	100.0
15	0	0	0	0	0	0	
	119	101	103	81	222	182	82.0

表2 年齢ごとの保有HBs抗体価の分布

年齢	HBs抗体価 (mIU/mL)								
	<10	%	10-<100	%	100-<1000	%	1000以上	%	年齢合計
0	0	0.0	1	8.3	7	58.3	4	33.3	12
1	3	6.3	2	4.2	25	52.1	18	37.5	48
2	2	6.9	11	37.9	14	48.3	2	6.9	29
3	7	18.9	17	45.9	12	32.4	1	2.7	37
4	7	26.9	15	57.7	3	11.5	1	3.8	26
5	5	25.0	6	30.0	8	40.0	1	5.0	20
6	5	29.4	8	47.1	4	23.5	0	0.0	17
7	4	26.7	9	60.0	2	13.3	0	0.0	15
8	5	50.0	5	50.0	0	0.0	0	0.0	10
9	2	40.0	2	40.0	1	20.0	0	0.0	5
10	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1
11	0		0		0		0		0
12	0		0		0		0		0
13	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1
14	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1
15	0		0		0		0		0
	40	18.0	78	35.1	77	34.7	27	12.2	222

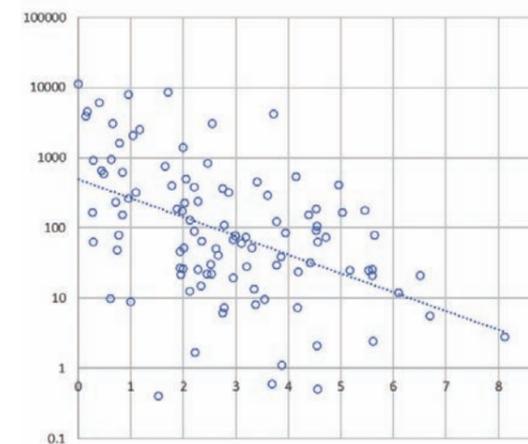


図1 最終ワクチン接種から採血日までの経過年数と保有HBs抗体価
*横軸に最終ワクチンからの経過年数を、縦軸にHBs抗体価 (mIU/mL) をlogで示した

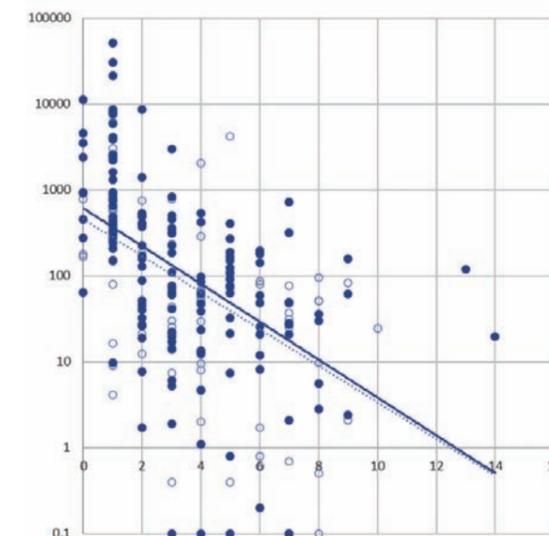


図2 採血時年齢とHBs抗体価
(免疫への影響が考えにくい基礎疾患を有する児)
*横軸に採血時年齢を、縦軸にHBs抗体価 (mIU/mL) をlogで示した
*免疫への影響が考えにくい基礎疾患を有する児を closed circle および実線の近似線で示した

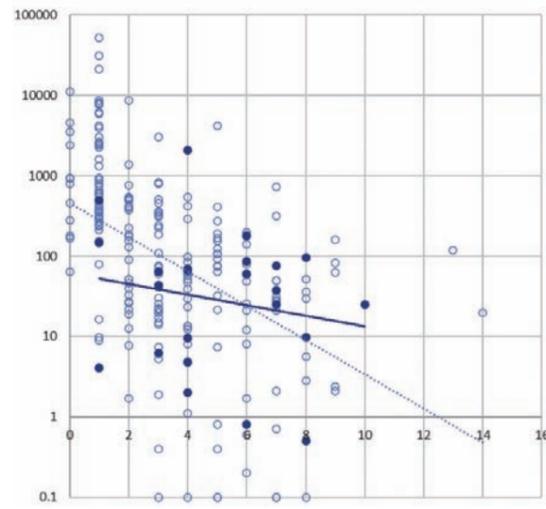


図3 採血時年齢とHBs抗体価
(免疫抑制剤・化学療法中の児)

*横軸に採血時年齢を、縦軸にHBs抗体価(mIU/mL)をlogで示した
*免疫抑制剤使用中あるいは化学療法中の児を closed circle および実線の近似線で示した

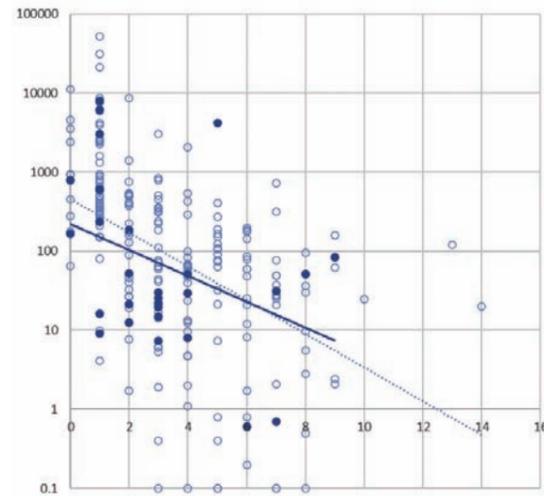


図4 採血時年齢とHBs抗体価(重症・全身状態不良の児)
*横軸に採血時年齢を、縦軸にHBs抗体価(mIU/mL)をlogで示した
*重症・全身状態不良な基礎疾患を有する児を closed circle および実線の近似線で示した

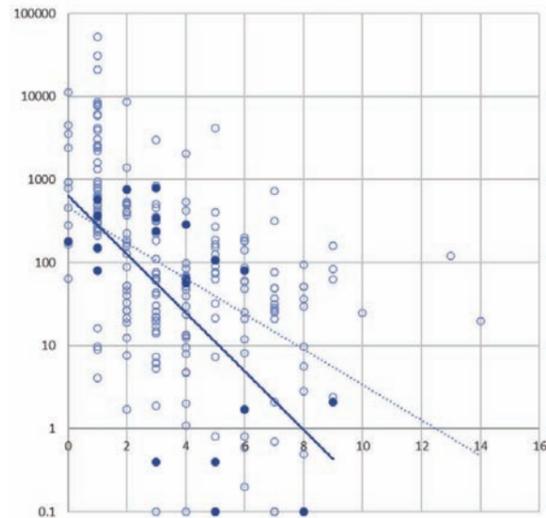


図5 採血時年齢とHBs抗体価
(免疫への影響が否定できない基礎疾患を有する児)

*横軸に採血時年齢を、縦軸にHBs抗体価(mIU/mL)をlogで示した
*免疫への影響が否定できない基礎疾患を有する児を closed circle および実線の近似線で示した

D. 考察

SARS-CoV2感染症の流行により、当初予定していた研究計画の変更等の対応を要したが、基礎疾患のある児を含めて、HBワクチン反応性について、より深い考察ができた。

茨城県立こども病院の検体ではHBc抗体陽性者は0例であった。今後症例数を増やして定期接種前との比較、残存する陽性者についての詳細な検討を行っていく必要がある。

HBワクチンによる抗体獲得については陽性率、獲得抗体価ともに、成人同様良好と考えられた。成人では抗体獲得率・獲得抗体価ともに女性の方が男性より高い傾向があることが知られているが、小児期にはワクチン効果に男女差がみられなかったことは興味深い現象であった。一方で、乳幼児期接種においても経年的な抗体の陰性化を示唆する結果がみられた。思春期以降のリスクやハイリスク職業に就く場合などの抗体確認や追加接種の要否は今後検討が必要である。

先行研究で行った医療系学生に対する初回HBワクチン接種後のHBs抗体価推移の検討(Kakisaka K, Sakai A et al. Internal Medicine 2019)では、HBワクチン初回1シリーズ(3回)接種後1~2か月時点のHBs抗体価が10 mIU/mL以上(陽性)であっても100未満の場合は、1年後に44.7%、2年後に90.0%が陰性化することがわかっており、本研究の測定時の年齢や最終ワクチン後から採血日までの経過年数とともに割合が増加するHBs抗体陰性者は、ワクチン non-responder というよりは、B型肝炎ワクチン接種後いったんはHBs抗体を獲得するが、経年的にHBs抗体が陰転化するケースが多いと推測された。

茨城県立こども病院で収集した検体は、9割以上が、上記のとおり基礎疾患を有し定期的に通院している児であったが、全体としてみると、

HBs抗体陽性率、保有HBs抗体価の分布ともに、重篤な心疾患や長期ICU入室児であっても、リスクが特にない集団と大きな差は見られなかった。

一方、免疫抑制剤や化学療法の影響については、さらに症例を増やして検討する。

最後に、定期接種対象以前に出生した症例ではHBワクチン接種率が低く、思春期までにキャッチアップ接種を行うことの重要性について引き続き広報が必要である。また、定期接種世代ではスケジュール通りのワクチン接種がなされていたが、任意接種の中には、3回完遂できていない症例やスケジュールが大きく異なっている症例も存在し、小児科医から任意接種者への丁寧な説明が重要だと考えられた。

E. 結論

定期接種世代におけるHBワクチン接種率は高く、抗体獲得も良好に得られていた。一方で獲得後のHBs抗体低下が推測され、どのような症例に、いつ、保有抗体価確認や追加接種を行うか、についてはキャッチアップ接種や残されたHBc抗体陽性者の詳細調査とともに今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hepatitis B surface antibody titers at one and two years after hepatitis B virus vaccination in healthy young Japanese adults. Kakisaka K, Sakai A(co-first), Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y. Internal Medicine 2019 Aug 15;58(16):2349-2355.

2. 学会発表

- 1) 第24回日本ワクチン学会
2020.12.19-20 Online開催
演題名「B型肝炎ワクチン定期接種導入後の水平感染予防効果と抗体獲得率に関する検証：血清抗体価を用いた多施設共同研究（第1報）」
発表者：岡橋彩、西村光司、土方みどり、野津寛大、石田明人、酒井愛子、田中敏博、高

野智子、須磨崎亮、四柳宏、森岡一朗
第24回日本ワクチン学会学術集会
プログラム・抄録集P85

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
共同研究者 岡橋 彩 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教
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

研究要旨

本研究の目的は、B型肝炎（HB）ワクチン定期接種開始後の小児のB型肝炎ウイルス（HBV）の感染率、HBワクチンによる抗体獲得率・抗体持続率を明らかにすることである。2016年4月以降の出生し、定期接種としてHBワクチン3回接種を受けた4地域（東京、神戸、大阪、茨城）の1～3歳の895人（895検体）を解析した。結果、HBc抗体陽性率は、0.45%（4/895人）であった。うち1人はHBs抗原が強陽性、HBV-DNAが陽性であり母子垂直感染と考えられ、水平感染率は0.34%（3/894）と推定された。HBs抗体陽性率は93%（828/891人）であり、男女差や地域差はなかった。HBs抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれ有意に低下した（1歳：96.9% [504/520]、2歳：91.6% [219/239]、3歳：79.5% [105/132]）。HBc抗体陽性率（推定水平感染率）は、定期接種開始前の約1%から有意に減少しており、HBワクチンの定期接種化により水平感染が抑制されていると考えられた。一方、接種後3年で、HBs抗体陽性率は経年的低下しているという新たな課題が明らかになった。

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型肝炎ウイルス（HBV）感染を明らかにするための疫学調査が行われた。0～15歳の小児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%と想定以上に高かった。健常小児においてもB型肝炎の水平感染が起こっ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（HB）ワクチンの定期接種が開始された。

本研究では、その定期接種開始後のHBV感染率、HBワクチンの抗体陽性率・抗体持続率を明らかにする。ワクチン接種後3年時の抗体陽

性率から、HBs抗体自然減衰が明らかとなれば、ハイリスク児への追加接種の議論における基礎データとする。本報告書では、他2人の研究分担者（酒井愛子、高野智子）の施設も含めた4地域、4施設で行った研究結果をまとめる。

B. 研究方法

被験者の選定方針：

2016年4月以降の出生し、定期接種としてHBワクチン3回接種を受け、日本大学医学部附属板橋病院、大阪府急性期・総合医療センター、神戸こども初期急病センター、茨城県立こども病院で、通常診療で採血が行われた1～3歳の小児を対象とした。移行抗体の影響の可能性がある1歳未満の児と1年以内の輸血や血液製剤の使用、慢性B型肝炎で通院している児は除外

した。各施設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か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歳の小児を解析対象とした。

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、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（どの施設からも統一された会社に依頼し、測定方法をルミバレスG1200、CLEIA法に統一する）に依頼し、HBs抗体、HBc抗体の測定を行った。HBc抗体価が1.0 index以上を陽性とし、HBV感染率を算出した。HBs抗体価が10 mIU/mL以上を陽性とし、ワクチンによるHBs抗体陽性率とHBs抗体定量価を調べ、地域差、性差や年齢別で検討した。統計学的解析には、2×2表にはフィッシャー正確確率検定、m×n表にはχ²乗検定を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究では、各施設で、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な状況がある。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、神戸こども初期急病センター、大阪府急性期・総合医療センター、茨城県立こども病院の臨床研究倫理審査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

小児の血清検体計1112検体のHBs抗体、HBc抗体を測定した。そのうち、除外基準を除き、定期接種としてHBワクチンを受けた1～3歳の895人（895検体）が本研究の対象となった（日本大学医学部附属板橋病院 [東京]：104人、神戸こども初期急病センター [神戸]：336人、大阪府急性期・総合医療センター [大阪]：375人、茨城県立こども病院 [茨城]：80人）。各年齢は、1歳：522人、2歳：241人、3歳：132人）であった。全例B型肝炎ワクチンの接種歴を確認した（100%）。

① HBc抗体陽性率（HBV感染率）

HBc抗体陽性は4人で、HBc抗体陽性率は、0.45%（4/895人）であった。HBc抗体陽性の4人の詳細を示す。

	性別	年齢	HBcAb	HBsAb
神戸	男児	1歳	1.5	1185
神戸	女児	1歳	1.1	785.4
大阪	男児	2歳	7.2	51.1
神戸	男児	2歳	>300	0.1

HBcAb, HBc抗体 (index) ; HBsAb, HBs抗体 (mIU/mL)

3人が神戸で、1人が大阪であった。4人中3人は、HBc抗体陽性かつHBs抗体陽性で、水平感染と考えられた。1人はHBc抗体陽性でHBs抗体陰性であったため、追加検査を行い、HBs抗原293600 IU/mL、ジェノタイプC2のHBV-DNAが陽性であり、母子垂直感染と考えられ

た。そのため、HBc 抗体陽性児の1人を除くと、3/894 (0.34%) であった。

② HBs 抗体陽性率と HBs 抗体定量値

HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性は、828/891 人 (92.9%) であった。HBs 抗体定量値の結果は以下に示す。

mIU/mL	n=891
<10	63 (7.0%)
10-99	198 (22.2%)
100-999	412 (46.2%)
≥1000	218 (24.5%)

③ 性別解析

a. HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率)

	HBc 抗体陽性率	p 値
男児	3/478 (0.62%)	0.63
女児	1/417 (0.24%)	

b. HBs 抗体陽性率

	HBc ⁻ ・HBs ⁺	p 値
男児	441/475 (92.8%)	1.00
女児	387/416 (93.0%)	

HBc⁻・HBs⁺, HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性 HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率) 及び HBs 抗体陽性率に男女差はなかった。

④ 地域別解析

a. HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率)

	HBc 抗体陽性率	p 値
東京	0/104 (0.00%)	0.88
神戸	3/336 (0.89%)	
大阪	1/375 (0.27%)	
茨城	0/80 (0.00%)	

b. HBs 抗体陽性率

	HBc ⁻ ・HBs ⁺	p 値
東京	98/104 (94.2%)	0.22
神戸	318/333 (95.4%)	
大阪	341/374 (91.2%)	
茨城	71/80 (88.8%)	

HBc⁻・HBs⁺, HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性 HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率) 及び HBs 抗体陽性率に地域差はなかった。

⑤ 年齢別解析

a. HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率)

	HBc 抗体陽性率	p 値
1 歳	2/522 (0.38%)	0.91
2 歳	2/241 (0.83%)	
3 歳	0/132 (0.00%)	

b. HBs 抗体陽性率

	HBc ⁻ ・HBs ⁺	p 値
1 歳	504/520 (96.9%)	<0.0001
2 歳	219/239 (91.6%)	
3 歳	105/132 (79.5%)	

HBc⁻・HBs⁺, HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性 HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率) に年齢による違いはなかった。一方、HBs 抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれ、有意に低下していた。

⑥ 年齢別 HBs 抗体定量値

mIU/mL	1 歳	2 歳	3 歳	p 値
<10	16 (3%)	20 (8%)	27 (20%)	<0.0001
10-99	82 (16%)	72 (30%)	44 (33%)	
100-999	251 (48%)	111 (46%)	50 (38%)	
≥1000	171 (33%)	36 (15%)	11 (8%)	

年齢別 HBs 抗体定量値は、年齢が高くなるにつれ、≥1000 や 100-999 mIU/mL の割合が減少し、<10 や 10-99 mIU/mL の割合が増加した。

D. 考察

4 地域の 4 施設で B 型肝炎ワクチンの定期接種を受けた 1～3 歳の小児 895 人の HBs 抗体、HBc 抗体を測定し、解析した。その結果、HBc 抗体陽性率は 0.45%、HBs 抗体陽性率は 93% であった。

HBc 抗体陽性児の 1 人は母子垂直感染の可能性が考えられるため、3/894 (0.34%) に水平感染が起こっているものと推定された。今回の推定水平感染率の 0.34% は、定期接種化前の 1～5 歳の 40/3741 人 (1.07%) より有意に低下していた (フィッシャーの正確確率検定 p=0.049)。

今回の検討で、HB ワクチンにより 93% の 1～3 歳の小児が HBs 抗体を獲得していた。感染なく、

HB ワクチンで HBs 抗体を獲得していた 1～3 歳の小児において、抗体獲得率に男女差や地域差はないことが明らかになった。年齢別で HBs 抗体陽性率や HBs 抗体定量値を比較したところ、年齢が高くなるにつれ、HBs 抗体陽性率は有意に低下し、HBs 抗体定量値は、年齢が高くなるにつれ、≥1000 や 100-999 mIU/mL の割合が減少し、<10 や 10-99 mIU/mL の割合が増加していた。ワクチンの non-responder が数% いるものの、他の分担研究者からの 3 歳までの HBs 抗体価のワクチン接種後からの経時的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ため、自然減衰が起こっていると考えられた。

E. 結論

定期接種開始後の 1～3 歳の HB ワクチンによる HBs 抗体陽性率は 93% であり、多くの児で抗体価を獲得していた。HBc 抗体陽性率は 0.41%、推定水平感染率は 0.34% であり、定期接種開始前の約 1% よりも減少しており、定期接種化により水平感染が抑制されていると考えられた。一方、接種後 3 年で、HBs 抗体陽性率は経年的低下しているという新たな課題が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishimura K, Yamana K, Fukushima S, Fujioka K, Miyabayashi H, Murabayashi M, Masunaga K, Okahashi A, Nagano N, Morioka I: Comparison of two hepatitis B vaccination strategies targeting vertical transmission: A 10-year Japanese multicenter prospective cohort study. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(1): 58.

2. 学会発表

- 1) 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: HBs 抗原陽性の新生児に対する B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置の効果. 第 123 回日本小児科学会学術集会, Web 開催 2020.8.21-23.
- 2) 岡橋 彩, 西村光司, 土方みどり, 野津寛大, 石田明人, 酒井愛子, 田中敏博, 高野智子, 須

磨崎 亮, 四柳 宏, 森岡一朗: B 型肝炎ワクチン定期接種導入後の水平感染予防効果と抗体獲得率に関する検証: 血清抗体価を用いた多施設共同疫学研究 (第 1 報). 第 24 回日本ワクチン学会学術集会, Web 開催 2020.12.19-20.

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

感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所 室長

研究要旨

感染症サーベイランス事業により届け出された急性 B, C 型肝炎症例の年別発生状況、感染原因・経路等について解析した。急性 B, C 型肝炎いずれも、最近では届出数に下げ止まり傾向にある。地域としては、東京以外は減少傾向にあり、感染原因として性的接触によるものが増えていた。発生の抑制には、急性 B, C 型肝炎いずれも性的接触感染について啓発活動が重要と考えられる。また、届出数は実態の 1 割程度に過ぎないと想定されており、診断した医師の確実な届出が望まれる。そのためには、届出制度のデジタル化等の対策が必要と考えられた。

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)、五類感染症の (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解析するとともに、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, C 型肝炎症例の年別発生状況、感染原因・経路について解析した。さらに、感染症法に基づくサーベイランスシステムの問題点と対策について検討した。

(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 C 型肝炎

2006 年 4 月～2020 年 10 月に報告された 516 例は、男性 329 例、女性 187 例で、2000 年約 130 例から減少を始め、現在は年間 30 例程度で下げ止まっている。不明 209 例を除く 288 例で報告された感染原因 / 感染経路は複数回答を含め 489 (その他 241 例) あり、性的接触 120 例 (24.5%)、静脈薬物使用 22 例 (4.5%)、針等の鋭利なものの刺入 (刺青、ピアス、カミソリ等) 81 例 (16.6%)、輸血 / 血液製剤 20 例 (4.1%)、母子感染 5 例 (1.0%) であった。近年、不明が減少し、性的接触の割合が増加しつつある。

(2) 急性 B 型肝炎

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 例から 200 例程度まで減少し、その後 2016 年から 2018 年まで約 200 例で経過している。感染原因 / 感染経路は複数回答を含め 4608 例 (1999 年 4 月 -2018 年 12 月、2016 年以降は暫定数) では、性的接触 59.66% を占め、不明 38.73% であった。

(3) 感染症法に基づくサーベイランスシステムの問題点と対策

5 類感染症の急性 B, C 型肝炎は診断した医師が 7 日以内に届ける規則になっているが、制度を知らない医師、知っていても忙しくて届出ができていないケースが多数存在した。さらに、医師の手書きの届出表を感染症サーベイランスシステム NESID に入力する保健所の負担が大きいことが判明した。緊急性が高くない 5 類感染症では定期的な情報発信は週報の速報値のみになり、詳細な解析は頻繁に行われていない。以上の問題点について、医療機関や保健所の負担を減らすため、届出情報の自動抽出・デジタル化が必要と考えられた。特に COVID-19 では新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) が使われているが、入力項目が一人あたり 182 項目と多く、その機能が十分発揮できていない。自動データ抽出システム CDX を用いることで異なるデータベース間で情報の交換が自動化できるようになる。CDX を東大医科研病院に導入したところ、CDX により電カルバックアップのコピー HD から安全、正確、瞬時に情報の抽出ができた。

D. 考察

急性 B, C 型肝炎いずれも、最近では数が減少傾向にない。地域として、東京以外は減少傾向にあり、性的接触によるものが増えている。特に、男性同性愛者間で増加している。届出数は実際の 1 割程度と想定されており、診断した医師の確実な届出が望まれる。そのためには、届出制度の自動化・デジタル化が必要と考えられた。

E. 結論

急性 B, C 型肝炎いずれも性的接触によるものが増えており、啓発活動が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, [Aizaki H](#), Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno

K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J Virol.* 2020 Dec 9;JVI.01680-20. doi: 10.1128/JVI.01680-20. Online ahead of print. PMID: 33298539.

- 2) Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, [Aizaki H](#), Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M MCPIP1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep.* 2020 Nov 27;10(1):20763. doi: 10.1038/s41598-020-77166-z. PMID: 33247161
- 3) Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, [Aizaki H](#). Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in the Viral RNA Replication Factories. *J Virol.* 2020 Sep 16; JVI.01080-20. doi: 10.1128/JVI.01080-20. PMID: 32938759
- 4) Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Watashi K, [Aizaki H](#), Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med.* 2020 Aug 20. doi: 10.1002/cam4.3357. MID: 32815637
- 5) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, [Aizaki H](#), Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell.* 2020 Jul; 33(3):590-598. doi: 10.1007/s13577-020-00383-1. Epub 2020 May 30. PMID: 32474770
- 6) 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.* 2020 Jan 6; 94(2). pii: e00858-

19. doi:10.1128/JVI.00858-19. Print 2020 Jan 6.

2. 著書

- 1) 相崎英樹、脇田隆字、坂本亭字、C型肝炎からの発癌機序、肝臓診療マニュアル第4版、日本肝臓学会、医学書院、東京、2020、7-9.

3. 学会発表

- 1) Aoyagi H, Iijima H, Kikuchi M, Koyama M, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Saito T, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Abnormal hepatocellular organelles are still present in patients with sustained virological response (SVR). 29th Annual Conference Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2020, 2020/3/4-8. Bali, Indonesia.
- 2) 菊池みなみ, 吉岡健太郎, 青柳東代, 服部悟, 川部直人, 若江亨祥, 渡士幸一, 村松正道, 脇田隆字, 沢辺元司, 相崎英樹; 自治体と医療関係者が連携したB型・C型肝炎ウイルス陽性者へのフォローアップシステムの構築とその有用性. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪. 8月. 2020.
- 3) 小山舞子, 浦野日峰, 吉田進也, 青柳東代, 大崎由喜, 渡士幸一, 若江亨祥, 村松正道, 相崎英樹, 脂肪由来幹細胞(ASC)を用いた肝細胞様細胞の解析. 第20回日本再生医療学会総会. 2021/3/11-13 神戸.

4. Web

- 1) 相崎英樹, 鈴木亮介, 加藤考宣, 村松正道, ウイルス肝炎(E型肝炎およびA型肝炎を除く)、病原体マニュアル、国立感染症研究所、<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HepatitisBCD20200908.pdf>, 2020.
- 2) 相崎英樹, 石井孝司, A型肝炎、お医者さんオンライン、プレジジョン、<https://www.premedi.co.jp/%E3%81%8A%E5%8C%BB%E8%80%85%E3%81%95%E3%82%93%E3%82%AA%E3%83%B3%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3/h00448>, 2021

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

研究要旨

本研究は、急性肝炎の実態（罹患、地域、時期等）を整理するとともに、肝炎の新規発症例の感染経路として家族内伝播等のコホートの検討を目的とする。本研究は、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応用して、急性肝炎の発症件数と発症因子を整理する、疫学的な研究デザインを志向した。分析の結果、B型肝炎は、20歳代を中心に、全国で年間500名ほど発症していた。その背景を整理したところ、家族内伝播が疑われた割合は、2.6%であった。また、B型肝炎の発症は、性別のみならずSTD（性感染症）の罹患（オッズ比が10.8）等の間に、一定の関係があると推察された。今後は、リアルワールドデータの特長、および感染ルートの変遷をも考慮しつつ、地域や年齢の構造補正の精緻化をさらに検討する予定である

A. 研究目的

本邦における昨今の肝疾患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、時期等）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等のコホートの検討を目的とする。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン

本研究のデザインは、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応用して、急性肝炎の発症実態および発症背景の整理を志向する、疫学的な研究アプローチとした。東京大学が管理する医療経済ビッグデータ（TheBD, 図1）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（国際疾病分類；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実績の情報で同定を行った。

研究対象の肝炎病態は、B型肝炎として、2015年度 - 2018年度（2015年4月から2019年

3月）の4年間を観察期間とした（実態調査として医科入院・外来のデータを対象）。データは、患者固有のIDで名寄せされ、縦断研究用に整備された。なお、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）で補正処理を行った。研究のフローは、以下のとおりであった（図2）。

(2) 研究の条件

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定義をした。対象基準は、1) 初めて感染し発症したケースを同定しつつ、B型肝炎に関連する肝炎検査（A/B/C型等複数）かつ確定診断の日をインデックスとする（さらに、以降のB型肝炎の治療薬の処方実績を含む）、2) B型肝炎の傷病名について、「急性」に類するラベルのあるサンプルを対象とする、とした。除外基準は、1) 初めて感染し発症したケースを対象にするため、疑い傷病名や肝炎関連検査の前診療歴のあるサンプル群を除外する、2) 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、分子標的治療等の治療歴の群を除外する、3）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、とした。

そのうえで、各種ガイドライン等を参考に傷病名および薬物療法による除外基準をさらに拡大し、免疫低下に関連する血液腫瘍、リウマチ膠原病、疥癬・感染等の治療歴を個票ベースで詳細に確認して、B型肝炎の再燃等が疑われる症例を拡大除外した。

（倫理面への配慮）

本研究は、データサイエンスの形態で実施したため、倫理面の配慮は不要であった。なお、本研究で用いたデータ自体は、東京大学附属病院の倫理委員会で包括承認がなされた（審査番号：2018167NI, 2019年3月26日）。

C. 研究結果

（1）B型肝炎の疫学（発症件数と構成）

B型肝炎の年齢帯別の発症件数（年次）は、4年間累積で2,232例であり、20歳代を中心に発症割合が高い傾向にあった（図3）。B型肝炎の性別の発症件数（年齢帯別）は、男性が女性の約2.7倍で、共に20歳代の発症割合が多かっ

た（図4）。B型肝炎の発症件数の年次推移は、月間20～80件で変動しつつ、若干の減少傾向が認められた（図5）。B型肝炎の地域（都道府県）別の発症動向の整理を行ったところ、関東・近畿の地域の比重が高い傾向にあった（図6）。

（2）B型肝炎の発症背景の初期仮説

B型肝炎のサンプルのうち、家族内伝播が疑われた割合は、全体の2.6%であった（表1）。また、医学的な内部因子と社会的な外部因子に着目して、目的変数をB型肝炎の件数、説明変数をSTD（梅毒）の発症数、人口密度の分布、生産年齢人口（20～65歳）として多変量解析を試行したところ、STDの発症数と人口密度の分布が統計的に有意な傾向にあった（ $p < 0.01$ 、 $VIF < 10$ ）（表2）。なお、説明変数をSTDの発症数、肝炎発症の年齢、世帯構成の人数、地域別の外国人の訪日数とした重回帰分析では、統計学的に方程式（モデル）が成立しなかった。

さらに、B型肝炎の発症を目的変数、性別、年齢、世帯構成、地域、STD（ICD10コード）が50～64歳の既往歴を説明変数としたロジスティック回帰分析（コホート研究）によると、性別のオッズ比は0.64（ $p < 0.001$ ）、STD因子のオッズ比が10.8（ $p < 0.001$ ）となった（表3）。

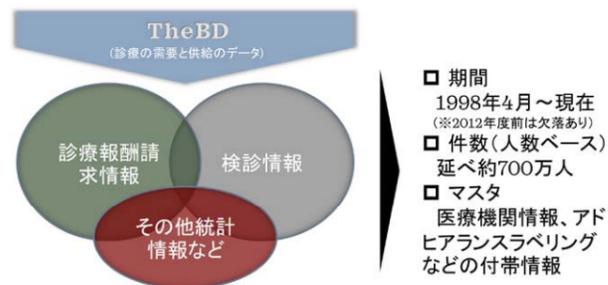


図1 利用したデータベースの概要

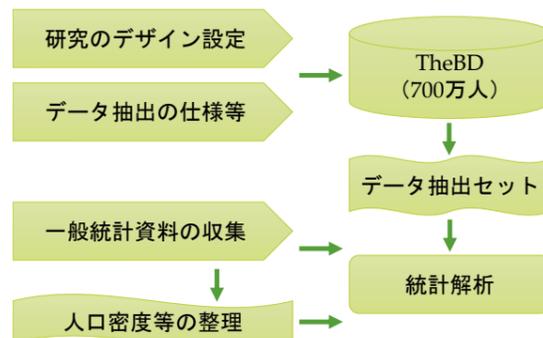
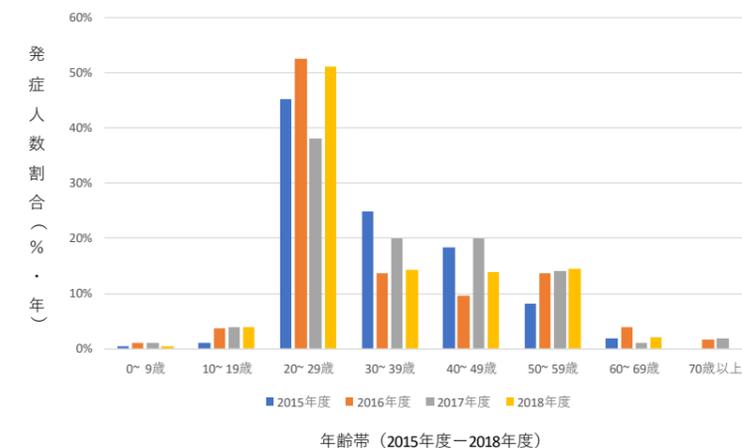


図2 データ整備の流れ（フロー）



（注）受療ベースの急性発症群：ICD10確定病名+ABC等検査実績から算定、人口動態（年齢/地域）とDB件数カバー率で補正（※ B型肝炎治療薬の処方実績でアウト라이어値についても調整）

・TheBDは、東京大学医療経済政策学講座が管理する全国ベースの医療系ビッグデータ（本分析は、社保データが中心で、60歳以上も15%）
・全国の保険医療機関からの診療請求情報を、約700万件（被保険者ベース）で約7年間の縦断研究用にデータベース化（他に検診等あり）

図3 B型肝炎の年齢帯別の発症割合（年次）

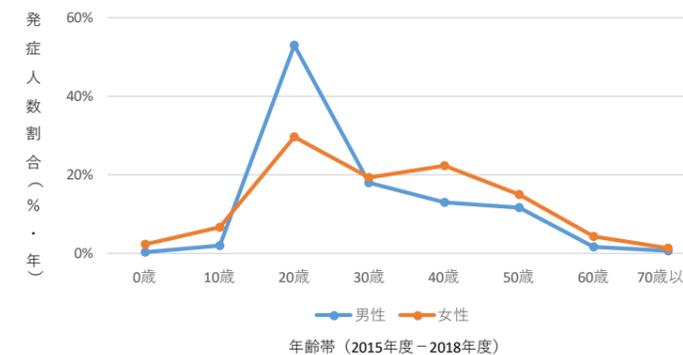
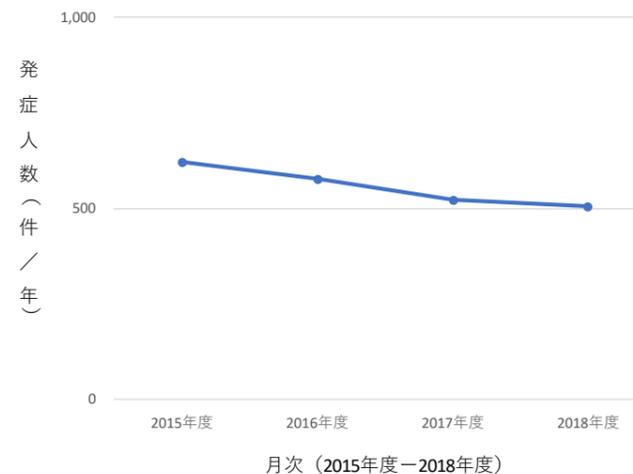


図4 B型肝炎の年齢帯別の発症割合（性別）



（注）受療ベースの急性発症群：ICD10確定病名+ABC等検査実績から算定、人口動態（年齢/地域）とDB件数カバー率で補正（※ B型肝炎治療薬の処方実績でアウト라이어値についても調整）

・TheBDは、東京大学医療経済政策学講座が管理する全国ベースの医療系ビッグデータ（本分析は、社保データが中心で、60歳以上も15%）
・全国の保険医療機関からの診療請求情報を、約700万件（被保険者ベース）で約7年間の縦断研究用にデータベース化（他に検診等あり）

図5 B型肝炎の年次別の発症件数（推移）

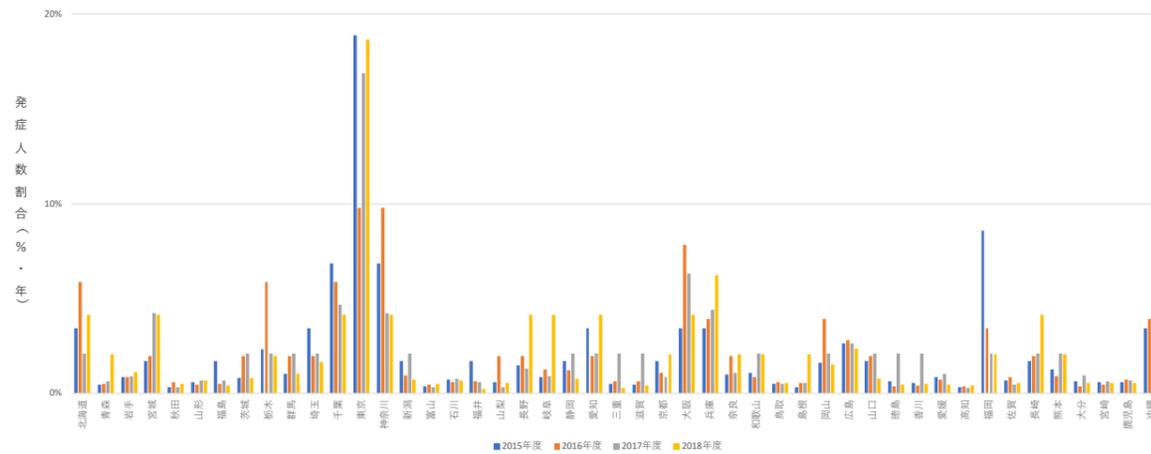


図6 B型急性肝炎の地域別の発症割合（都道府県別）

表1 B型急性肝炎の家庭内伝播を疑う割合

「患者ベース」			（うち区分）		
48か月間延べ件数（人）	同一世帯（人）	割合（％）	同居（人）	非同居（人）	小計
2,232	57	2.6	57	0	57

表2 B型急性肝炎の発症背景の重回帰分析

目的変数：B型急性肝炎の件数
説明変数：STDの発症数、人口密度の分布、生産年齢人口（20-65歳）

分散分析表

変動	偏差平方和	自由度	不偏分散	分散比	p値	判定
全体変動	58,262.0	47				
回帰による変動	53,879.3	3	17,959.8	180.3	0.000	[**]
回帰からの残差変動	4,382.7	44	99.6			

重回帰式

	標準偏回帰係数	F値	p値	判定	標準誤差	VIF
STD数	0.401	27.454	0.000	[**]	0.172	3.43
人口密度	0.553	28.324	0.000	[**]	0.001	6.32
生産年齢	0.091	1.724	0.196	[]	0.041	2.79
定数項						

表3 B型急性肝炎の発症の背景因子の分析

B型急性肝炎発症の説明変数	オッズ比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
STD既往歴（ICD10: A50-A64）	10.800	2.620	44.300	p<0.001
性別（男性: 1, 女性: 2）	0.640	0.443	0.925	p<0.05
診療時年齢（歳）	1.040	1.030	1.060	p<0.001
世帯構成（単身: 1, 家族有: 2）	1.060	0.732	1.540	0.756
都道府県（ダミー化）	1.020	1.000	1.030	p<0.01

C. 考察

我が国のB型急性肝炎の発症件数は、全体で緩やかに減少する傾向にあった。ただし、地域によって大きな偏りや傾向に相違がみられた。利用した医療保険等のデータベースが全数調査でないため、不顕性新規感染者数の動向も考慮

しつつ、悉皆性等の観点からも除外基準等の条件について、今後、さらに検討を進めることが重要である。

B型急性肝炎の発症の要因や構造（感染ルート）について、やや制約のある条件下で検討を試みた結果、家庭内伝播の存在が示唆された。また、STDに関連した要因（人口密度も含む）

の影響も示唆された。今後は、家庭内感染の定義の精査も含め、さらに幅広い指標の検討や多面的な考察が望まれる。

B型肝炎の急性発症の年齢分布は、20歳代が多かったが、高齢者層も一定の割合を占める傾向にあった。リアルワールドデータの特性、および感染ルートの変遷をも考慮しつつ、地域や年齢の構造補正を今後さらに検討する予定である。また、A型肝炎およびC型肝炎についても、同様の分析を行う予定である。

E. 結論

B型肝炎は、20歳代を中心に、全国で年間500名ほど発症していた。その背景を整理したところ、家族内伝播が疑われた割合は、2.6%であった。また、B型肝炎の発症とSTDの罹患状況、人口密度の間には、一定の関係があると推察された。

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

- 1) Shiraya T, Araki F, Ueta T, Fukunaga H, Totsuka K, Arai T, Uemura A, Moriya K, Kato S. Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- β Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. *Sci Rep* . 2020 Jan 22;10(1):977
- 2) Mizoguchi M, Matsumoto Y, Saito R, Sato T, Moriya K. Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device. *J Infect Chemother* . 2020 Feb 27. pii:
- 3) Fangping Jia, Pan Diao, Xiaojing Wang, Xiao Hu, Takefumi Kimura, Makoto Nakamuta, Ibuki Nakamura, Saki Shirotori, Yoshiko Sato, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Frank J Gonzalez, Jun Nakayama, Toshifumi Aoyama, Naoki Tanaka Dietary Restriction Suppresses Steatosis-Associated Hepatic Tumorigenesis in Hepatitis C Virus Core Gene Transgenic Mice *Liver Cancer* 2020 : 529-548
- 4) Yuta Okada, Yuka Yagihara, Yoshitaka Wakabayashi, Gene Igawa, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Mahoko Ikeda, Keita Tatsuno, Shu Okugawa, Kyoji Moriya Epidemiology and virulence-associated genes of *Clostridioides difficile* isolates and factors associated with toxin EIA results at a university hospital in Japan *Microbiology Society* 2020 vol2
- 5) Itsuki Osawa, Koh Okamoto, Mahoko Ikeda, Amato Otani, Yuji Wakimoto, Marie Yamashita, Takayuki Shinohara, Yoshiaki Kanno, Daisuke Jubishi, Makoto Kurano, Sohei Harada, Shu Okugawa, Yutaka Yatomi, Kyoji Moriya. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020.1-8
- 6) Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Kazuhiko Ikeuchi, Akira Kado, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujinaga, Naoko Yamauchi, Tetsuo Ushiku, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, Kazuhiko Koike. Heterozygous knockout of Bile salt export pump ameliorates liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *PloS one* vol15 e0234750
- 7) Tomoyasu Shiraya, Fumiyuki Araki, Takashi Ueta, Hisako Fukunaga, Kiyohito Totsuka, Takahiro Arai, Akiyoshi Uemura, Kyoji Moriya, Satoshi Kato. Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- β Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. *Scientific Reports* 2020 vol10.1-8
- 8) Satoshi Kitaura, Yoshitaka Wakabayashi, Aiko Okazaki, Yuta Okada, Koh Okamoto, Mahoko Ikeda, Shu Okugawa, Kyoji Moriya. The First Case Report of Acute Symptomatic HEV Genotype 4 Infection in an HIV-positive Patient in Japan *Internal Medicine* 2020 4505-4520

- 9) Pan Diao, Xiaojing Wang, Fangping Jia, Takefumi Kimura, Xiao Hu, Saki Shirotori, Ibuki Nakamura, Yoshiko Sato, Jun Nakayama, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Frank J Gonzalez, Toshifumi Aoyama, Naoki Tanaka. A saturated fatty acid rich diet enhances steatogenesis and liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2020 Nov;85
- 10) Takayuki Shinohara, Amato Otani, Marie Yamashita, Yuji Wakimoto, Daisuke Jubushi, Koh Oakmoto, Yoshiaki Kanno, Mahoko Ikeda, Kazunaga Ishigaki, Yosuke Nakai, Sohei Harada, Shu Okugawa, Kazuhiko Koike, Kyoji Moriya. Acute Pancreatitis During COVID-19 Pneumonia. *Pancreas* Nov/Dec 2020; 49(10): e106-e108
- 11) Yamamoto S, Ikeda M, Kanno Y, Okamoto K, Okugawa S, Moriya K. Microbiological analysis of infectious lymphocele: Case series and literature review. *J Infect Chemother* 2020 Sep 5;S134
- 12) Kent Doi, Mahoko Ikeda, Naoki Hayase, Kyoji Moriya, Naoto Morimura. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Critical Care* 2020 Vol24. 1 1-4
- 13) Usui Y, Ayibieke A, Kamiichi Y, Okugawa S, Moriya K, Tohda S, Saito R. Impact of deoxycholate on *Clostridioides difficile* growth, toxin production, and sporulation. *Heliyon* 2020 Apr 13;6(4)
- 14) Kobayashi T, Nakajima K, Oshima Y, Ikeda M, Kitaura S, Ikeuchi K, Okamoto K, Okada Y, Ohama Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. First Reported Human Case of Spondylodiscitis by *Staphylococcus condimentii*: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2020 Oct 7.
- 15) Yuta Okada, Yuka Yagihara, Yoshitaka Wakabayashi, Gene Igawa, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Mahoko Ikeda, Keita Tatsuno, Shu Okugawa, Kyoji Moriya. Epidemiology and virulence-associated genes of *Clostridioides difficile* isolates and factors associated with toxin EIA results at a university hospital in Japan. *Access Microbiol* 2020 Vol2e000086
- 16) Kitaura S, Wakabayashi Y, Okazaki A, Okada Y, Okamoto K, Ikeda M, Okugawa S, Moriya K. The First Case Report of Acute Symptomatic HEV Genotype 4 Infection in an HIV-positive Patient in Japan. *Intern Med* . 2020 Jul 1;59(13):
- 17) Mizoguchi M, Matsumoto Y, Saito R, Sato T, Moriya K. Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device. *J Infect Chemother* 2020 Jun;26(6):554-562
- 18) Kitaura S, Okamoto K, Wakabayashi Y, Okada Y, Okazaki A, Ikeda M, Hakuta R, Nakai Y, Okugawa S, Koike K, Moriya K. *Vibrio fluvialis* Liver Abscess and Bacteremia

in a Sashimi Lover: A Case Report and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* . 2020 Jun 6;7

19) Yuri Ishihara, Koh Okamoto, Hironori Shimosaka, Yoshikazu Ono, Yoshiaki Kanno, Mahoko Ikeda, Sohei Harada, Makoto Kurano, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Yutaka Yatomi Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital. *Sexually Transmitted Infections* 2020

20) Aira Kado, Takeya Tsutsumi, Kazuhiko Ikeuchi, Kazuya Okushin, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujinaga, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, Kazuhiko Koike Difference between antinuclear antibody-positive nonalcoholic steatohepatitis and autoimmune hepatitis based on differential patterns of peripheral T lymphocytes *Journal of Hepatology* 2020 vol73 S427-428

21) Yuta Okada, Shu Okugawa, Mahoko Ikeda, Tatsuya Kobayashi, Ryoichi Saito, Yoshimi Higurashi, Kyoji Moriya Genetic diversity and epidemiology of accessory gene regulator loci in *Clostridioides difficile* *Access Microbiology* 2020 acmi000134

22) Alafate Ayibieke, Ayumi Kobayashi, Masato Suzuki, Wakana Sato, Samiratu Mahazu, Isaac Prah, Miyuki Mizoguchi, Kyoji Moriya, Takaya Hayashi, Toshihiko Suzuki, Shiroh Iwanaga, Anthony Ablordey, Ryoichi Saito Prevalence and characterization of carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase-producing *Acinetobacter* isolates from Ghana *Front Microbiol* . 2020; 11: 587398.

23) Oyama, Megumi Yasunaga, Akira Honda, Hiroaki Maki, Yosuke Masamoto, Tatsuya Kobayashi, Yoshitaka Wakabayashi, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Mineo Kurokawa Severe cellulitis caused by *Achromobacter xylosoxidans* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021

24) Tatsuya Kobayashi, Koji Nakajima, Yasushi Oshima, Mahoko Ikeda, Satoshi Kitaura, Kazuhiko Ikeuchi, Koh Okamoto, Yuta Okada, Yuki Ohama, Yoshimi Higurashi, Shu Okugawa, Kyoji Moriya First Reported Human Case of Spondylodiscitis by *Staphylococcus condimentii*: A Case Report and Literature Review *Internal Medicine* 2021. 5180-20

25) Kakisaka K, Sakai A (co-first), Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki 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* 2019 Aug 15;58(16):2349-2355.

26) Nishimura K, Yamana K, Fukushima S, Fujioka K, Miyabayashi H, Murabayashi M, Masunaga K, Okahashi A, Nagano N, Morioka I: Comparison of two hepatitis B

vaccination strategies targeting vertical transmission: A 10-year Japanese multicenter prospective cohort study. *Vaccines* (Basel). 2021; 9(1): 58.

27) Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J Virol.* 2020 Dec 9; JVI.01680-20. doi: 10.1128/JVI.01680-20. Online ahead of print. PMID: 33298539.

28) Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, Aizaki H, Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep.* 2020 Nov 27;10(1):20763. doi: 10.1038/s41598-020-77166-z. PMID:33247161

29) Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in the Viral RNA Replication Factories. *J Virol.* 2020 Sep 16: JVI.01080-20. doi: 10.1128/JVI.01080-20. PMID: 32938759

30) Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Watashi K, Aizaki H, Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med.* 2020 Aug 20. doi: 10.1002/cam4.3357. MID: 32815637

31) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, Aizaki H, Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell.* 2020 Jul; 33(3):590-598. doi: 10.1007/s13577-020-00383-1. Epub 2020 May 30. PMID: 32474770

32) 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.* 2020 Jan 6; 94(2). pii: e00858-19. doi:10.1128/JVI.00858-19. Print 2020 Jan 6.

33) 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.* 50(2), 182-9, 2020.

1)

2)

3)

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
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

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

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

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

4)

5)

54 令和1年度 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- 55

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: 2) 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 4) 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 5

東京大学医科学研究所倫理審査委員会 審査結果通知書

2019年07月29日

研究責任者
四柳 宏 殿

東京大学医科学研究所長
山梨 裕司

審査番号：2019-20
承認番号：2019-20-0718
研究課題：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
承認日：2019年07月18日
審査委員会名：倫理審査委員会第一委員会

上記研究計画について、2019年07月18日開催の本委員会で審査し、下記のとおり決定しましたので、ここに通知します。

記

判 定	<p><input checked="" type="radio"/> 承認</p> <p><input type="radio"/> 条件付き承認</p> <p><input type="checkbox"/> 修正を要する</p> <p><input type="checkbox"/> 修正不要</p>	変更の勧告 否認承認 保留 非該当
理 由・コメント		