

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

平成30年度－令和2年度 総合報告書

総合研究報告書

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 東京大学医学部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関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。3年間の成果は以下のようにまとめられる。

(1) 2018年度から2019年度にかけて e-learning system を作成した。一般生活者・保育施設対象者に対する資料を用いてバイロップ調査を行った。その結果をふまえ、新たな e-learning system の作成を2020年度に行った。作成した4種類の e-learning system (基本編・日常生活版・保育施設版・高齢者施設版) を今後展開していく予定である。

(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た。このシステムを用いて名古屋大学付属病院・佐賀大学・国立病院機構大阪医療センターの医療従事者を対象として調査を行った。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愛知県においてエコチル調査の対象となった小学生 (8 歳児) 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。任意接種が 4 分の 1 に行われており、HBV の感染予防効果があることが示された。③日本大学医学部附属板橋病院・神戸子ども初期急病センター・つくばメダイカルセンターの救急外来を受診した 1～3 歳の小児を対象に 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 HBe 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) ①感染症法に基づき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。急性肝炎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。B 型肝炎の年間発生数は約 500 例と推計された

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。この目標の実現のため、(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対する正確な状況把握の検討、の3項目を目標に置いた。

B. 研究方法

前述の通り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関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・高野・米澤協力者)

保育施設勤務者において肝炎の特徴・感染経路などの理解が不十分であることを示した。それをもとにe-learning システムを構築したが、理解度が不十分であったため、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・磯田協力者・田中聡司協力者）

細野研究分担者が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を構築した。システムがきちんと機能することを名古屋国立大学附属病院の職員で検証した後に、名古屋国立大学附属病院、佐賀大学医学部附属病院、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实

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 ワクチン接種例は全体の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抗原陽性率はなく、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としたHBリーカーの検討（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・つくばメディカルセンターの3施設で、母子手帳情報に基づくB型肝炎ワクチン接種歴の確認できる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抗体陽性率は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関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。C型肝炎の家族内感染についても検討を行い、C型肝炎受染群の同居のサンプル数は、患者ベースで74人（全体4,608人、1.61%）、世帯ベースで37件（全体4,571件）となった。

D. 考察

(1) e-learning に関しては保育施設における認知度調査から認知度の不足が明らかになったこと、従来のパワーポイントツールを使ったe-learning だけでは効果が不十分であることが示唆されたため、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。今回の研究では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抗体陽性率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された。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を行い、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
特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 各研究者の項参照
3. 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）

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

(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

研究分担者	江口有一郎	ロコモ学イカル総合研究所 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 恭爾	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	東京大学医学部研究所先端医療研究センター 感染症分野 教授
研究協力者	磯田 弘史	佐賀大学医学部附属病院肝炎センター 助教
	米澤 敦子	東京肝臓友の会

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】2018年には高野研究分担者が保育施設における認識度調査を行った。その後前述の動画コンテンツの作成を2019年度にかけて行った。2020年度は「日常生活の場での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】2018年の調査からは、ガイドラインの認知度は約2割で、B型肝炎が血液から感染することの理解は約6割、体液から感染しやすいこと、傷の手当て・軟膏塗布などの血に触れる可能性のある処置における手袋の使用は十分ではなかった。e-learning に関しては約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を作成した。【結論】対話形式による動画を作成した。今後これをもとに展開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

2018年には高野研究分担者が保育施設における認識度調査を行った。その後前述の動画コンテンツの作成を2019年度にかけて行った（別添図1）。また、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。

2020年度は班員（四柳宏研究代表者、米沢敦子分担研究員、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ク

クワットパワーポイントで「日常生活の場での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、日常生活の場での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の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

1 保育施設従事者における認知の実態

2018年に高野研究分担者が行ったアンケートの結果を（別添表1～5）に示す。

(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）。カイロライオンを知っているのは 238 名（18%）、知らないが 755 名（54%）、わからないが 392 名（28%）であった。

(2) カイロライオ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カイロライオン認知度は 15%と低かった。また、カイロライオンの認知度と施設規模、病児保育の有無、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、カイロライオ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カイロライオ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）。確認を行った場合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は 10%と低かった。ワクチン接種に関する質問のいずれにおいてもカイロライオン認知群で非認知群に比べ有意にその頻度は高かった（各 $p < 0.001$ ）。

2 e-learning コンテンツの作成

当初作成した e-learning の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。

2021 年 1 月に開催した班会議で公開したところ、職員やプログラマーオナーからは「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おうと手帳に活用しやすい」といった評価が得られた。

図 1 基本編

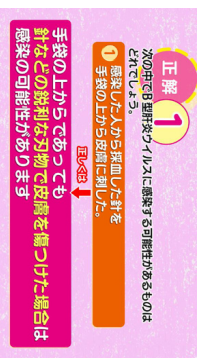
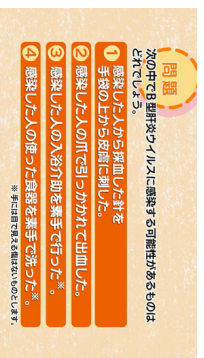
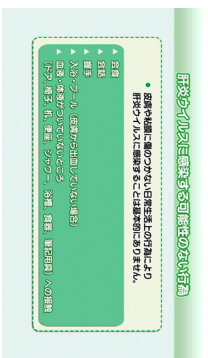
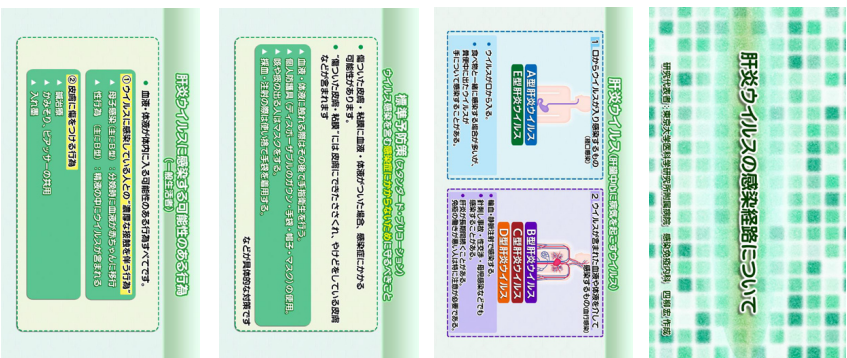


図 2 一般生活用カイロライオン

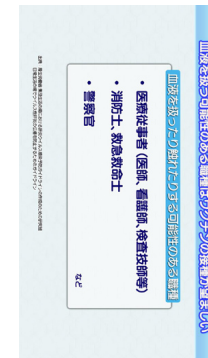
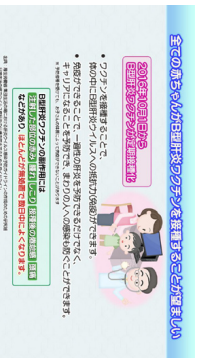




図 3 保育施設勤務者用ガイドライン

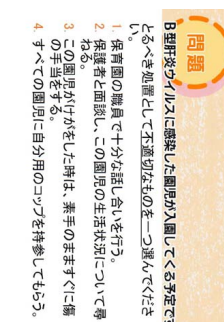
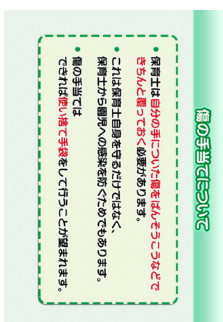
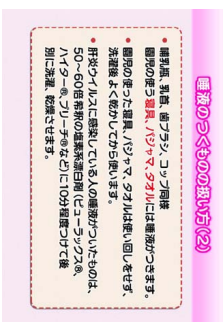
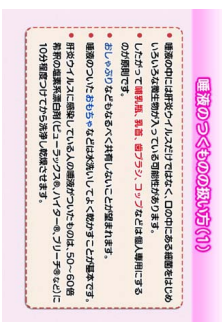
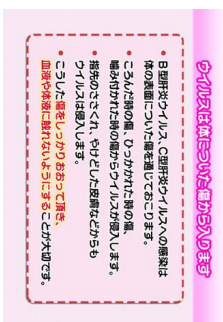
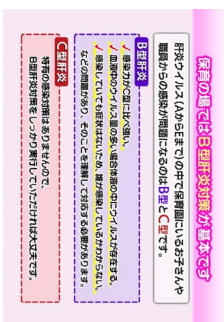
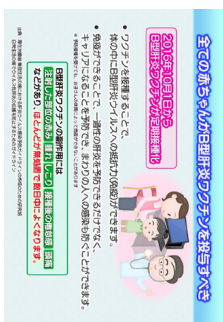
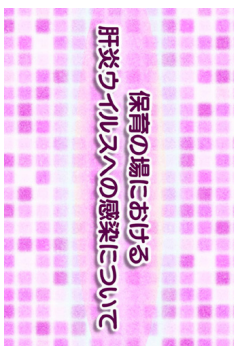
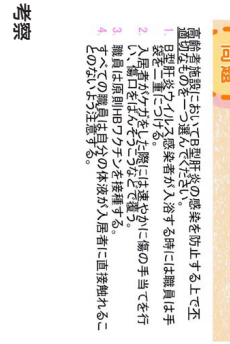


図 4 高齢者施設勤務者用ガイドライン



D. 考察

1 保育施設におけるアンケートに関して

ガイドラインの認知者が非認知群に比べ、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える。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。

2 e-learningに関して

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

保育施設でのアンケート調査の結果も参考にしつつ、施行版を経て「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

1) 高野智子、田尻仁、酒井愛子、田中敏博、森岡一期、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

1) 高野智子、田尻仁、小垣滋豊、酒井愛子、森岡一期、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ベース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

別添表1 保育施設勤務者に行ったアンケート内容

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。

1. このアンケートに回答することに同意いただけますか？
2. あなたの職種は何ですか？
3. 貴施設の全職員数は何人ですか？
4. 貴施設は病（院）児保育を併設していますか？
5. 貴施設に看護士さんが勤務していますか？
6. 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）。
7. 血脈から感染するウイルス肝炎はどれだと思えますか？（複数可）
8. 血液・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えますか？（複数可）
9. 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えますか？（複数可）
10. 子どもの歯の手当てをするときに手袋をしますか？
11. 子どもに靴をはかせるときに手袋をしますか？
12. 便のついたおむつを捨てる時に手袋をしますか？
13. 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られますか？
14. 子どもの手洗いのタオルを共有されていますか？
15. 子どものお布巾を共有されていますか？
16. 子どものおむつが汚れたおむつの消毒はどうされていますか？（複数可）
17. 子どものおむつが汚れたおむつについて聞いておられますか？
18. 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？
19. あなた自身はB型肝炎ワクチンを接種されていますか？
20. 『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

別添表2

表2 職種の施設規模とガイドライン認知度

職種	ガイドライン認知度		P値
	全数	知っている（%） 知らない・わからない	
全体	1405	268 (19)	1147
施設長	215	59 (27)	156
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	65 (18)	208
	21～90人	389	87 (22)
	61人～	643	108 (16)
	不明	2	0
前後見保者	あり	75	18 (24)
	なし	1330	240 (18)
看護士勤務	あり	612	124 (20)
	なし	793	134 (17)
			689
			0.219
			0.086
			0.110

別添表3

表3 ウイルス肝炎の知識とガイドライン認知度

アンケート項目	回答		ガイドライン認知度		P値
	全数 n=1405	知っている n=558	知らない・わからない n=1147	知っている n=1147	
血液感染する肝炎はB型肝炎とC型肝炎である	正確 881 (27)	108 (42)	273 (24)		<0.001
C型肝炎である	不正解 1024	150	874		
体液からも感染しやすい肝炎は	正確 138 (13)	80 (22)	125 (11)		<0.001
不正解 1220	188	1022			
ワクチンで予防できる肝炎は	正確 112 (8)	48 (18)	83 (5)		<0.001
不正解 1263	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	正確 537 (42)	139 (54)	448 (39)		<0.001
不正解 818	119	899			

() : %

別添表 4

表4 疫学における感染状態とガイドライン認知度

アンケート項目	回答	ガイドライン認知度	P値
	全数 n=1405	知っている n=258	
		知らない・わからない n=1147	
他の手段を講ずるとき	必ずする 538 (17)		
	しない・しないことがある 1181	97 (34)	191 (13)
手洗いを講ずるとき	必ずする 422 (30)	138 (32)	407 (35)
	しない・しないことがある 819	109	707
消毒剤を用いる	必ずする 1138 (81)	228 (97)	813 (80)
	しない・しないことがある 294	33	231
消毒剤を用いる	必ずする 1345 (98)	258 (98)	1001 (95)
	しない・しないことがある 82	5	57
布巾の共有	共有することがある 1343 (98)	258 (92)	1007 (88)
	共有しない 192	22	140

*1：消毒剤使用有、行為の実施がない。*2は除外。*2：消毒剤使用22名、行為の実施がない。*3名は除外。*4：行為の実施がない。*5は除外。

別添表 5

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	ガイドライン認知度	P値
	全数 n=1405	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	必ず聞く 1058 (75)	228 (88)	830 (72)
	聞かない・聞かないことがある 347	30	317
幼稚園やワクチンの接種	必ず勧奨する 608 (39)	131 (51)	377 (33)
	勧奨しない・勧奨しないことがある 897	127	770
回答者自身のB型肝炎ワクチン接種	あり 138 (10)	58 (22)	81 (7)
	なし 1268	200	1068
	キリテ	8	8

()：%

(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

研究分担者 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

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。連続可能匿名化した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。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査データを事前に調査し、直近の職員検査あるいは過去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

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ベースを用いて、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クできなかった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、カンファレンス法を用いて解析した。多変量解析はコクーン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ベース作成のサポートを行った。

3. 名古屋市立大学病院職員におけるHBワクチンの判定

名古屋市立大学病院職員のうち、直接患者と接する機会が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、HBe抗体価を測定した。

4. 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證した。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ワクチン初回接種後1年以内のカンファレンス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。

表1 解析対象者の特徴

性別	人数	割合
男性	192	22.7%
女性	622	73.3%
不明	31	3.7%

年齢	人数	割合
20-24	412	48.9%
25-29	178	21.1%
30-49	206	24.5%
50+	49	5.8%

職種	人数	割合
医師・歯科医師	136	16.1%
看護師	536	63.5%
臨床検査技師	25	3.0%
その他の医療職	148	17.4%

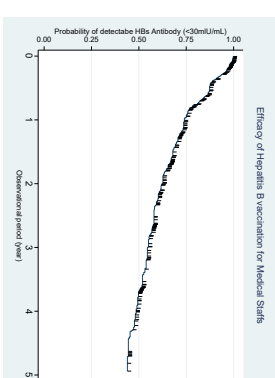


図1

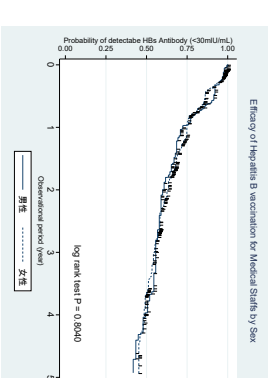


図2

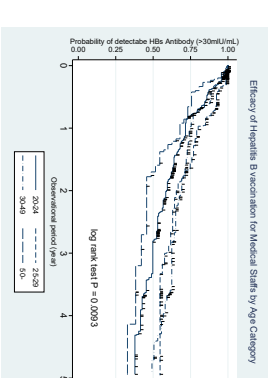


図3

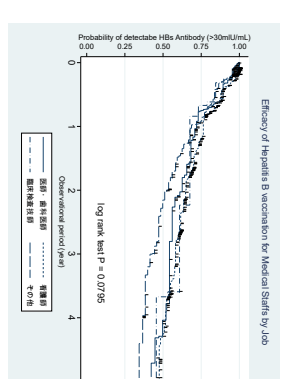


図4

表2 解析対象者の特徴

性別	人数	割合	HR
男性	221/120	1.106	0.567
女性	203/419	1.106	0.567

年齢	人数	割合	HR
20-24	139/273	0.527	0.366-0.759
25-29	45/133	0.339	0.352-0.734
30-49	69/137	0.504	0.509-1.372
50+	2/7	0.286	0.441

職種	人数	割合	HR
医師・歯科医師	45/91	0.504	0.310-0.819
看護師	160/376	0.425	0.363-1.576
臨床検査技師	9/15	0.600	0.456
その他の医療職	63/85	0.741	0.548

*Abbreviation: Confidence Interval = CI
**Sex of 31 participants was unknown.

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、データベース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、提供されたデータベースと名古屋大病院データと統合し、統合データベースを作成した。

3. 名古屋市立大学病院職員におけるHBワクチンの判定

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以下30 mIU/ml未満22人)、陰性(10 mIU/ml未満)は31人であった。HBe抗体陽性者が4人、10 COI未満の要観察者が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。

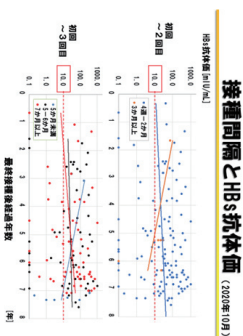


図 5

医療関係者におけるHBs抗体価の変化

前回 (2015～2018年度に実施) の検査結果との比較
 HBs 前回 : 10 未満 10以上10未満 30以上100未満 100 以上

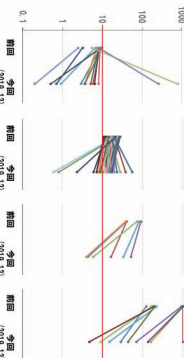


図 6

D. 考察
 名古屋市立大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 年以内のカプラソーン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 抗体価が高いたれていたのかもかもしれない。また、年齢が高いたる 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。

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。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

名古屋市立大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

- 論文発表
- 特になし
- 学会発表
- 細野寛代: 大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)

- 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

(2) HB 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

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
 研究協力者 村上 周子 名古屋市立大学
 上島 通浩、伊藤 由起、加藤沙耶香、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

研究要旨

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。

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。本府担研究では、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。

B. 研究方法

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。

(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。

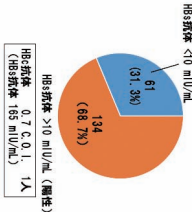
C. 研究結果

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 COI 以上) が 1 人、0.5～1.0 COI 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。

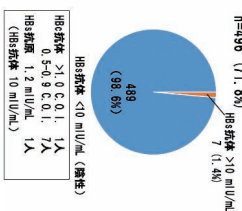
G. 研究発表

HBV検査実施 691 例（2020年12月）

- HBワクチン接種有
n=195（全体の28.2%）



- HBワクチン接種無（不明含）
n=496（71.8%）



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

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人は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HBe抗体陽性であったが、その後新たなHBe抗体陽性は認められなかった。

E. 結論

HBV感染疫学、HBs抗体価の追跡調査を行い、感染と予防の両方から実態の把握を図った。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はあったがHBV感染または要観察を認めた。今後は調査を継続し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

(2) HB 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

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
	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
研究協力者	高野 智子	大阪急性期・総合医療センター小児科 部長
	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、神戶、大阪、茨城）の1～3歳の895名（895検体）を解析した。結果、HBe抗体陽性率は、0.45%（4/895名）であった。うち1人はHBe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名）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]）。HBe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に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・HBe抗体陽性率が0.95%と想定以上に高かった。健康小児においてもB型肝炎の水平感染が起き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

風板橋病院、大阪府急性期・総合医療センター、神戸子ども初期急病センター、茨城県立子ども病院で、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（ホームページに掲載）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、保管の検体をビツクアツツする、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（過去に検体としてビツクアツツ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、測定方法をルミバルスG1200, CLIEA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10 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抗体定量値を調べ、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。

なお、定期接種開始前の疫学調査と比較するため、同じ測定法である、ルミバルスHBsAb、ルミバルスHBcAb、N（富士レビオ社製）を用いた。HBc抗体陽性抗体については残余抗体の許す範囲でルミバルスHBsAg、HBcAg（富士レビオ社製）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。

（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

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)		
男児	3/478 (0.62%)	p値
女児	1/417 (0.24%)	0.63

b. HBs抗体陽性率		
男児	441/475 (92.8%)	p値
女児	387/416 (93.0%)	1.00

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

b. HBs抗体陽性率		
東京	98/104 (94.2%)	p値
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)		
1歳	2/522 (0.38%)	p値
2歳	2/241 (0.83%)	
3歳	0/132 (0.00%)	

b. HBs抗体陽性率		
1歳	50/4520 (96.9%)	p値
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%)	
10-99	82 (16%)	72 (30%)	44 (33%)	
100-999	251 (48%)	111 (46%)	50 (38%)	<0.0001
≥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あると考えられるため、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（ワイルドジャーの正確率検定 $p=0.049$ ）。

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, Fujitaka K, Miyabayashi H, Murabayashi M, Masunaga K, Okahashi A, Nagano N, Morioka J. 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) Kakisaka K, Sakai Alco-frsu0, 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.

2. 学会発表

- 1) 西村光司, 長野伸彦, 藤岡一朗, 山名啓司, 宮林寛, 村林智夫, 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

(3) 急性肝炎の発生状況に対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

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所 室長

研究要旨

1. 感染症法に基いて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 と出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。
2. 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る。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。

(論理面への配慮)

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50.66%を占め、不明38.73%であった。

一方、田舎研究が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500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 の約2.5倍であることがわかった。

都道府県別にみると、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年を境に増加傾向にあった。

(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欄のみになり、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症等情報把握・管理支援システム（HERSYS）が使われているが、入力項目が一人あたり182項目と多く、その機能が十分發揮できていない。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を東大医科師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) Takeuchi JS, Fukano K, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Washi K. A Single Adaptive Mutation in Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Induced by Hepadnaviruses Determines Virus Species Specificity. *J Virol*. 2018 Dec 12. pii: JVI101432-18. doi: 10.1128/JVI101432-18.

2) Matsuda M, Yamanka A, Yato K, Yoshii K, Wataishi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Suzuki R. High-throughput neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles using dengue virus type 1 reporter replicon. *Sci Rep*. 2018 Nov 9;8(1):16624. doi: 10.1038/s41598-018-34865-y.

3) Ohashi H, Nishiohara K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisaki S, Sugawara F, Ohnishi N, Muramatsu M, Wakita T, Washi K. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem*. 2018 Dec 21;293(51):19559-19571. doi: 10.1074/jbc.RA118.005033.

4) Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M. Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells. *J Gen Virol*. 2018 Oct;99(10):1407-1417. doi: 10.1099/jgv.0001117.

5) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsumaga S, Ohki M, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Wakita T, Matano T, Washi K. A new strategy to identify hepatitis B virus entry inhibitors by AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jun 22;501(2):374-379. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.1187.

6) Kaneko M, Futamura Y, Tsukuda S, Kondoh Y, Sekine T, Hirano H, Fukano K, Ohashi H, Saso W, Morishita R, Matsumaga S, Kawai F, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Ohnishi N, Sureau C, Wakita T, Osada H, Washi K. Chemical array system, a platform to identify novel hepatitis B virus entry inhibitors targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2769. doi: 10.1038/s41598-018-20987-w.

7) Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Wataishi K, Aizaki H, Tanaka T, Morishiki 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;JVI101680-20. doi: 10.1128/JVI101680-20.

8) Online ahead of print. PMID: 33298539.
Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Washi K, Tsukuda S, Aizaki H, Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosonichi K, Kurachi M, Waka 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

9) Gewald H, Aoyagi H, Aria M, Wataishi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Minata 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;JVI101080-20. doi: 10.1128/JVI101080-20. PMID: 32938759

10) Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Wataishi 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. PMID: 32815637

11) 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 PLC-4. *Hum Cell*. 2020 Jul;33(3):590-598. doi: 10.1007/s13577-020-00383-1. Epub 2020 May 30. PMID: 32474770

12) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Wataishi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Surf4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles. *J Virol*. 2020 Jan 6;94(2). pii: 00858-19. doi:10.1128/JVI100858-19. Print 2020 Jan 6.

2. 書誌

1) 相崎英樹、藤田隆字、坂本亨字、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, Wataishi K, Suzuki R, Masaki T, Saito T, Shinada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Minata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Abnormal hepatocellular organellas are still present in patients with sustained virological response (SVR). 29th Annual Conference Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2020. 2020/3/48. Bali, Indonesia.

2) 菊池みなみ、吉岡健太郎、青柳東代、服部浩、川部直人、若江亨祥、渡土幸一、村松正道、藤田隆字、沢田元司、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, 若江亭祥, 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 (B型肝炎および A型肝炎を除く), 病原体マニユアル, 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.premedic.jp/> % E3 % 81 % 8A % E5 % 8C % BB % E8 % 80 % 85 % E3 % 81 % 95 % E3 % 82 % 93 % E3 % 82 % A4 % 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

(3) 急性肝炎の発生状況に対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

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

1. 2018年度は、予備的報告として、医療ビッグデータを応用し、C型肝炎を対象に抽出・連結を行い、試行的にサーベイを実施した。C型肝炎受療群の同居のサンプル数は、患者ベースで74人（全体4608人、1.61%）となった。医療ビッグデータを当該領域の疫学調査に活用することについて、幾つかの制約要件も明らかとなったが、有用な手法であることも示唆された。
2. 2019年度から2020年度にかけて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型急性肝炎は、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の精緻化をさらに検討する予定である。

A. 研究目的

本報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。

2018年度は、予備的報告として、医療ビッグデータを応用し、対象群の抽出・連結を行い、試行的にサーベイを実施した。利用したデータベースは、東京大学が管理する医療経済系ビッグデータ (TheBD: 約600万件×6年間) を選択した (医科、調剤)。なお、調査の端点として、以下の内容が挙げられた。

(1) 急性肝炎の疫学

・「急性期」の定義とデータセットの仕様をどうするか

⇒ 前治療歴、治療内容、治療期間、治療転記などから関連のリスク等を作成中

(2) 感染経路の疫学

・「家族内」の定義および同定、バイアスをどうするか

⇒ 被保険者番号と受療医療機関、受診時期と患者年齢、前治療歴、主副病名（登録時期）、医療機関紹介、等の情報の組み合わせから、対象のコホートを生成中

上記の端点を踏まえ、以下の整理の手法（研究デザイン）を設定し、準備を始めた。

- ・層別解析：疾病（ICD10）、性・年齢、診療行為（検査・投薬・療養・指導等）、地域等
- ・補正処理：人口動態（エリア含）、季節変動（月次）、施設分布（可能な場合のみ）
- ・推計分析：マルコフモデル（又は決定木分析）、モンテカルロシミュレーション

なお、横断調査で短期間（2013年～2017年）のサンプリング（急性期・慢性期のC型肝炎群）を抽出し、感染経路の調査等が可能か、FSを実施した

2019年度から2020年度の研究対象の肝炎病態は、B型肝炎肝炎として、2015年度～2018年度（2015年4月から2019年3月）の4年間の観察期間とした（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、図2の通りであった。

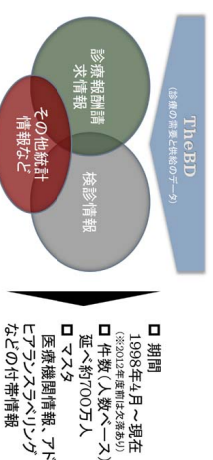


図1 利用したデータベースの概要

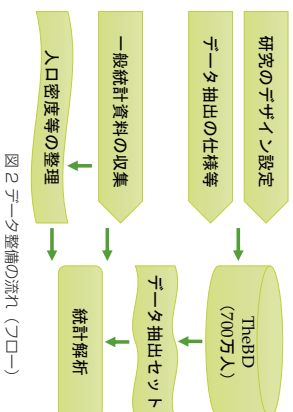


図2 データ整備の流れ（フロー）

(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型急性肝炎を次のように定義をした。対象基準は、1) 初めて感染したケースを同一としつつ、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リングを対象とした。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歴のあるサンプリングを除外する、
 - 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、分子標的治療等の診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リングを除外する、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。

(論理面への配慮)

本研究は、データサイエンスの形態で実施したため、論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：2018167NT、2019年3月26日）。

C. 研究結果

2018年度

継続治療群（肝炎関連の薬物療法）として38,468人、受診歴有群（検査等）として70,395人のサンプリングがあった。

うちC型肝炎受療群の同居のサンプリング数は、患者ベースで74人（全体4,608人、1.61%）、世帯ベースで37件（全体4,571件）となった。

- (1) B型肝炎の疫学（発症件数と構成）
B型急性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型急性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型急性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型急性肝炎の地域（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型急性肝炎の発症背景の初期仮説
B型急性肝炎のサンプリングのうち、家族内伝播が疑われた割合は、全体の2.6%であった（表1）。

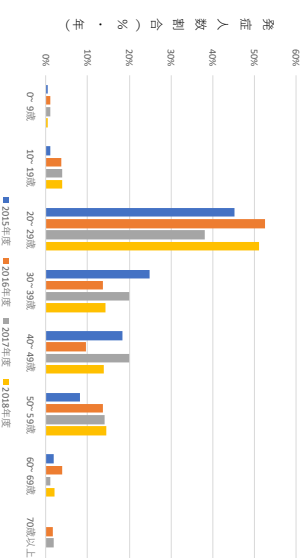


図3 B型急性肝炎の年齢帯別の発症割合（年次）

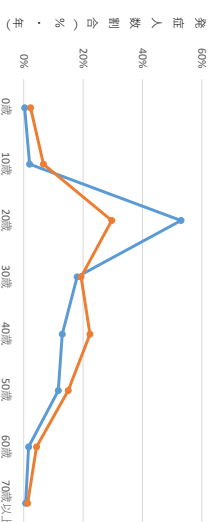
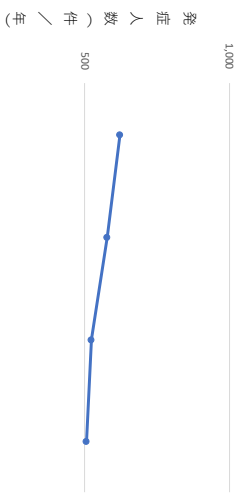


図4 B型急性肝炎の年齢帯別の発症割合（性別）



(注) 受療への急性発症群：ICD10確定病名「A0C」等検査実績から算定、人口動態（年齢/地域）とD件数から推定

(※ B型肝炎治療の処方実績でアウトライヤーについて調整)
 ・TheeBは、東京大学医療経済政策学講座が管理する全国への医療系ビッグデータ（本分析は、当該データを中心で、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70万件（被保険者へへへ）で約7年間の縦断研究用にデータベース化（他に後診等あり）

図5 B型急性肝炎の年次別の発症件数（推移）

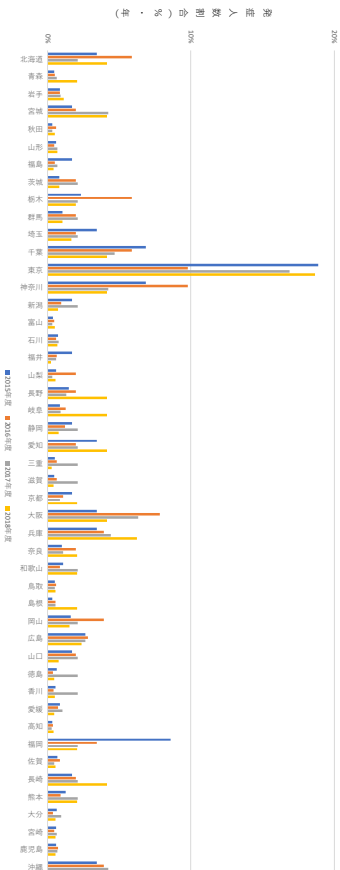


図6 B型急性肝炎の地域別の発症割合（都道府県別）

表1 B型急性肝炎の家内伝播を疑った割合

「患者へへへ」		（うち区分）			
48か月前症へへへ件数（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

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型急性肝炎の件数、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

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	F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

重回帰式	標準偏回帰係数	t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	(**)	0.021	6.32
生産年齢	0.091	1.724	0.196		0.041	2.79
定数項						

(補記) データベース以外に本研究に利用した一般統計資料のデータソース（2017年度）
 ・人口動態：厚生統計要覧（厚労省）一部利用
 ・生産年齢：国勢調査（総務省）一部利用

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	$p<0.01$

患者へへへ		C型肝炎患者推計数	
C型肝炎患者数	同一世帯	同居	非同居
4,608	74	46	28

図4 C型肝炎患者推計数

C. 考察

2018年度

得られた結果は、他の統計情報等と比較その妥当性の検証が必要と考えられた。以上を踏まえ、今後の研究は、次の内容を予定する。
 ・サンプリングの精査（新規発症者等）
 ・急性期と慢性期の精査と層別化実施
 ・受療医療機関の要件等をより精細化
 ・治療内容等を考慮した母集団の設定

2019年～2020年度

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（人口密度を含む）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

医療ビッグデータ応用したC型肝炎の感染経路の疫学調査を試行したところ、家族内感染の可能性が示された

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。

医療ビッグデータを当該領域の疫学調査に応用することについて、幾つかの制約要件も明らかとなったが、有用なアプローチであることも示唆された。

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

（補足）データベース以外に本研究に利用した

一般統計資料のデータベース（2017年度）

・人口密度：厚生統計要覧（厚労省）一部利用

・生産年齢：国勢調査（総務省）一部利用

- 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 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 Mono-infection 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 3) 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 5) 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