

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

研究報告書

オーダーメイドな肝炎ウイルス感染防止・重症化予防ストラテジーの確立に資する研究

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 小児医療・がん研究センター 研究員）

恵谷ゆり（大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 主任部長）

八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 副院長）

磯田広史（佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 助教）

河野 豊（北海道医療大学 予防医療科学センター 准教授）

細野覚代（国立がん研究センター がん対策研究所検診研究部 室長）

田中靖人（名古屋市立大学大学院医学研究科 客員教授）

田中聡司（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科 医員）

相崎英樹（国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長）

田倉智之（東京大学大学院医学系研究科医療経済学 特任教授）

森屋恭爾（東京大学医学部感染制御学 教授）

研究要旨 本研究は様々な集団におけるウイルス肝炎の感染状況の調査、肝炎に対する意識調査を行うことにより肝炎をグループ毎にコントロールしていくことを目標としている。小児、成人、ワクチンデータベース、疫学の4分野で研究を開始した。

1. 小児分野

研究チームを構築し、倫理委員会の承認を得た後、各施設で検体収集を行い、検体の測定を開始した。また、B型肝炎ワクチン定期接種化以前に出生した小児のB型肝炎感染疫学をエコチル調査に参加した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て行い、8歳児では30%がHBs抗体陰性となっていることを示した。

2. 成人分野

佐賀県の広域介護支援専門員協議会員に対して肝炎に関する調査を行った。また、外来通院中の肝疾患患者を対象として、偏見差別や患者QOLに関する患者アンケート調査を実施し、肝炎患者の肝炎の感染性に対する意識調査を行った。

3. データベース分野

3施設の職員から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構築したデータベースを用いて、医療従事者におけるB型肝炎ワクチン接種直後のHBs抗体価が長期的なHBs抗体陽性率に与える影響を検討した。

4. 疫学分野

感染症法に基づくサーベイランスデータを肝炎に関して検討した。2020年は2019年に比べてA、C型肝炎では大きな減少が見られ、一方B、E型肝炎では見られなかった。また、医療ビッグデータの分析の結果、最近5年間のC型急性肝炎の発症数は、年々減少する傾向にあること、年齢分布は50歳代をピークとする分布傾向にあることが判明した。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎の対策として新規感染の防止は既感染者に対する治療とともに最も大切な対策の一つである。新規感染の防止としてB型肝炎にはワクチンが存在するが、未接種の人も多い。また、C型肝炎のワクチンはない。従って効果的な感染拡大防止には、それぞれの個人が属する集団・可能性の高い感染経路などを考慮したよりきめの細かい対応策の確立が必要である。

本研究では小児・医療従事者（医科および歯科）などハイリスク集団を対象にその感染状況やHBワクチン実施率などの現状把握、過去の施策の効果検証を行い、これらの集団における特性やリスク因子の分析を行う。また、その結果を参考にそれぞれの集団ごとの実情に応じて、e-learning等の教育・啓発資料の開発・改修及びそれらの展開を行う。さらに、ワクチンなどを含めた感染防御策に関する資料の作成などを行い、それぞれの集団に対し対応策の提案を行うことで、新規感染者の発生を効果的に抑制する政策企画立案に資する研究を実施する。

研究の評価には肝炎の疫学状況の把握が必要である。これまで申請者が行ってきた研究に基づき、国立感染症研究所における届出状況、健康保険データベースをもとにした肝炎患者数の推計などによりできるだけ正確に状況を把握する。

B. 研究方法

本研究は

1. 小児分野
2. 成人分野
3. ワクチンデータベース分野
4. 疫学分野

の4グループから構成される。令和3年度は以下の研究を行う計画を立てた。

1. 小児分野

- 救急外来における小児検体の収集・ウイルスマーカーの測定開始の準備を行う。
- 名古屋市立医科大学のエコチル拠点における検体収集・測定を継続する。

2. 成人分野

- 医療従事者・事務職員を対象に e-learning を実施する準備を行う。
- 患者および家族に対して e-learning を実施する準備を行う。
- 肝炎コーディネーターを対象に e-learning を実施する準備を行う。
- 高齢者施設職員を対象に e-learning を実施する準備を行う。
- 歯科領域における e-learning のデザインを考える

3. ワクチンデータベース分野

- 医療従事者のワクチン接種に関するデータを収集し、データベースを更新する

4. 疫学分野

- 肝炎情報センターに届け出のある肝炎症例の収集・解析を開始する。
- 健康保険データベースを用いた急性肝炎症例の解析を開始する

（倫理面への配慮）

1、2、3に関しては前研究班からの継続案件ではあるが、研究計画に修正が加えられており、再度の倫理申請が必要である。4に関しては申請不要である。

C. 研究結果

1. 小児分野

- 日本大学医学部附属板橋病院、大阪母子医療センター、茨城県立こども病院、静岡厚生病院で行う研究チームを構築し、研究開始のために各施設の倫理委員会の承認を得た。実務運用会議を行い、実際の研究実施体制を確認し、各施設で検体収集を行い、検体の測定を開始した。本年度は、6歳まで評価年齢を拡充したHBワクチンの定期接種の効果の検証や追加接種の必要性を議論するためのデータを作成するための研究体制の整備を行った。
- 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

感染症学の調査を行っている。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て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。HBワクチンの任意接種者は534/1560人、このうちHBs抗体価10 mIU/mL以上の陽性者は373人(69.9%)であり、ワクチン接種者の約30%が既にHBs抗体陰性となっていた。

2. 成人分野

- 佐賀県の広域介護支援専門員協議会員に対して①肝炎について知っているか、②肝炎について知っている内容、③利用者に肝炎患者がいるか、④肝炎患者への対応について医師と連携がとれるか、⑤治療適応となる陽性者がいるか、等について調査を行った
- 国立病院機構36施設、肝疾患診療連携拠点病院11施設、計47施設に外来通院中の肝疾患患者を対象として、ウイルス性肝炎に対する治療の進歩を考慮した上での偏見差別や患者QOLに関する患者アンケート調査を実施し、肝炎患者の肝炎の感染性に対する意識調査結果について検討した。日常生活でのC型肝炎やB型肝炎などのウイルス肝炎の感染性については、経血液感染であることから、一般的な日常生活の中では頻度は高くないが、ウイルス肝炎患者の3人にひとりの頻度で、ウイルス肝炎の感染性に対する意識が高まっていると考えられた。
- 新型コロナ感染症下でのワクチンに対する意識調査の一環としてHBワクチンの接種状況の変化を医療従事者を対象に調査した。

3. データベース分野

- 名古屋市立大学病院、佐賀大学医学部附属病院、大阪医療センター勤務者の

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した(前研究班)。

- 本データベースを用いて、医療従事者におけるB型肝炎ワクチン接種直後のHBs抗体価が長期的なHBs抗体陽性率に与える影響を検討した。

4. 疫学分野

- 感染症法に基づくサーベイランスで見出された日本の感染症の発生状況のコロナ禍における変化を感染症間で比較した。2020年は2019年に比べてA、C型肝炎では大きな減少が見られ、一方B、E型肝炎では見られなかった。
- 診療報酬請求および健診データから成る医療ビッグデータを応用して、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、最近5年間のC型急性肝炎の発症数は、年々減少する傾向にあった。また、年齢分布は50歳代をピークとする分布傾向にあった。参考までに、血液透析の患者数とC型急性肝炎の発症数の関係を整理したところ、統計学的有意な関係が認められた($R_s=0.295$, $p<0.05$)。

D. 考察

本年度は研究開始初年度ということとコロナ禍ということもあり、主に研究立案を行った。以下各分野について考察する。

1. 小児分野

倫理審査を通過させ、分担施設での検体収集を開始した。今後HBマーカーの集中測定を行う予定である。本年度は、6歳まで評価年齢を拡充したHBワクチンの定期接種の効果の検証や追加接種の必要性を議論するためのデータを作成する準備を行った。今後収集を続け、エコチルデータの結果も参考にすることで小学校低学年までの接種

効果の検証が可能になることが期待される。

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歳詳細調査の検体の解析からは、この年齢でのHBs抗体価10 mIU/mL以上の陽性者は約70%であることが判明した。接種者の中にHBc抗体のはっきりした上昇が認められる例はなく、現在のところは定期接種は有効と考えられる。

2. 成人分野

磯田班員には高齢者施設に勤務する人としてケアマネジャーの意識調査を行って頂いた。「放置すると肝硬変・肝がんになる可能性がある」は101名(95.3%)が知っていたが、「飲み薬で治療できること」を知っているのは32名(30.2%)と少なく、最新の知識へのアップデートができていない可能性が示唆された。また、「利用者の中に肝炎患者がいる」と回答したのは56人(53%)であったが、「肝炎について医師と連携がとれる」のは33名(37%)と少なく、肝炎に対する意識の高い佐賀県でも認識は不十分であることがわかった。

八橋班員には、通院中の患者に対する意識調査を行って頂いた。患者や家族に十分な知識を持ってもらうことも大切である。日常生活でのC型肝炎やB型肝炎などのウイルス肝炎の感染性については、経血液感染であることから、一般的な日常生活の中では頻度は高くないが、ウイルス肝炎患者の3人にひとりの頻度で、ウイルス肝炎の感染性に対する意識が高まっていると考えられた。

3. データベース分野

HBワクチンのブースター接種の必要性を議論するデータベースがないということで細野分担者を中心に名古屋市立大学病院、佐賀大学医学部附属病院、大阪医療センター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した。今回はこのデータベースを用いて、医療従事者

におけるB型肝炎ワクチン接種直後のHBs抗体価が長期的なHBs抗体陽性率に与える影響を検討した。4分の1の従事者は5年間で陰性化すること、年齢の高い非常勤スタッフが主体と思われることなどが判明した。

4. 疫学分野

感染症法に基づくサーベイランスで見出された日本の感染症の発生状況のコロナ禍における変化を感染症間で比較した。2020年は2019年に比べてA、C型肝炎では大きな減少が見られ、一方B、E型肝炎では見られなかった。必ずしも感染経路で分かれるだけではないが、性感染症であるB型肝炎が減っていないのは興味深い。

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、C型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、最近5年間のC型急性肝炎の発症数は、年々減少する傾向にあった。また、年齢分布は50歳代をピークとする分布傾向にあった。B型肝炎同様C型肝炎の発生が減っていることが示唆された。

E. 結論

1. ワクチン定期接種の導入は小児におけるB型肝炎ウイルスへの感染を減らしてきている。今後対象者・観察期間を増やしての検討が必要である。
2. ケアマネジャー・患者においては肝炎の認知度は高いが不十分な点もあることが示唆された。
3. 医療従事者の中でワクチン接種で得たHBs抗体が消えやすい群の特徴が明らかになりつつある。
4. C型急性肝炎の発症数が減りつつあることがデータベース研究から示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeuchi K, Okushin K, Yotsuyanagi H et al. Prevalence of HIV infection among non-elderly individuals with hepatitis C in Japan: a population-based cohort study using a health insurance claim data. *BMC Infect Dis.* 2022 Feb 21;22(1):167. doi: 10.1186/s12879-022-07152-5.
2. Takatsuki M, Natsuda K, Yotsuyanagi H, et al. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol.* 2021 Dec;12(6):2952-2959. doi: 10.21037/jgo-21-157.
3. Koga M, Senkoji T, Yotsuyanagi H, et al. Predictors associated with a better response to the Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine, Aimmugen®, for people living with HIV. *Hepatol Res.* 2021 Nov 26. doi: 10.1111/hepr.13736.
4. Ishizaka A, Koga M, Yotsuyanagi H. et al. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Viruses.* 2021 Oct 18;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101.
5. Minami T, Tateishi R, Yotsuyanagi H, et al. Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after HCV Eradication with Antivirals. *Liver Cancer.* 2021 Jul;10(4):309-319. doi: 10.1159/000513705. Epub 2021 Jun 4.
6. Eguchi S, Egawa H, Yotsuyanagi H, et al. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. *Hepatol Res.* 2021 Aug;51(8):909-914. doi: 10.1111/hepr.13686. Epub 2021 Jun 26.
7. Okushin K, Suzuki R, Yotsuyanagi H, et al Change in hepatitis C virus positivity among needle-stick injury source patients: a 10-year experience in a Japanese tertiary hospital. *BMC Infect Dis.* 2021 Apr 30;21(1):399. doi: 10.1186/s12879-021-06117-4.
8. Yotsuyanagi H, Kurosaki M, Yatsunami H, et al. Characteristics and Healthcare Costs in the Aging Hepatitis B Population of Japan: A Nationwide Real-World Analysis. *Dig Dis.* 2022;40(1):68-77. doi: 10.1159/000515854.

2. 学会発表

1. 四柳宏 ウイルス性肝炎の感染制御 第36回日本環境感染学会 2021年9月22日 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況（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