

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 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 院長）

磯田広史（佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 副センター長・助教）

河野 豊（徳島大学大学院医歯薬学研究部 特任准教授）

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）

井上貴子（名古屋市立大学大学院医学研究科 講師）

田中聡司（国立病院機構大阪医療センター 消化器内科 医師）

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政策学 特任教授）

堤 武也（東京大学医学部附属病院 感染制御部 教授）

奥新和也（東京大学医学部附属病院 感染制御部 特任講師（病院））

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分野で研究を進めている。

1. 小児分野

小児救急受診者を対象にした HBs 抗体・HBc 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継続した。ワクチン接種を受けた小児の抗体反応は時期による差は大きくないが、個人差があることが示唆された。

2. 成人分野

新たな e-learning system の施行準備を行い、歯科領域における施行のためアンケート調査を行った。また、佐賀県の広域介護支援専門員協議会員に対する調査のまとめを行った。

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継続して検討した。

4. 疫学分野

感染症法を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。また、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、C 型肝炎の発症件数と血液透析の関連について研究を行い、両者に関連のあることを見出した。さらにコロナ禍で肝炎を含めた感染症の疫学がどのように変化したか解析を行った。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎の対策として、新規感染の予防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。新規感染の予防としてはワクチンが重要である。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まだ開発されていない。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な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。ウイルス肝炎のうちA型、E型は4類、B型、C型は5類の全数報告疾患であるが、診療にあたるのが主に消化器内科医であることもあり、十分な報告が行われていないことが指摘されてきた。そこで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4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

い、開始する。

- 保育施設におけるe-learningを実施する。
- 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を実施する準備をし、開始する。
- 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い、開始する。
- 高齢者施設職員を対象にe-learningを実施する準備を行い、開始する。
- 歯科領域におけるe-learningを作成する。

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・解析を行う。
- CDXを用いた急性肝炎の症例把握のパイロット研究を行う。
- 健康保険データベースを用いた急性肝炎症例の解析を行う。

（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、再度の倫理申請を行った。4に関しては倫理上の申請は不要である。

C. 研究結果

1. 小児分野

- 多施設（日本大学・つくばメディカルセンター・神戸こども初期急病センター）でのHBワクチン定期接種後の疫学調査（HBワクチン定期接種開始後のHBs抗体・HBc抗体陽性率の検討：対象は2016年4月1日以降に出生した児）を進め、現時点での測定結果をまとめた。

- 保育施設勤務者に対する e-learning の実施の準備を完了した。

2. 成人分野

- 成人（医療従事者・老人施設勤務者・肝炎コーディネーター・患者および家族）に対する e-learning の実施にあたっての倫理申請を行い、実施の準備を完了した。
- 歯科医療従事者に対する e-learning 教材作成のためのアンケートを行い、肝炎ウイルスの感染経路・標準予防策の認知度などをまとめた。
- HBV 再活性化の感度・有効性・簡便さにおいて有効な検査法に関して血液・腫瘍内科の専門家を中心とした組織を立ち上げ、ウェブ会議を行った。

3. データベース分野

- エコチル検診（小児成人病検診）を受診した 8 歳児における HBV への感染状況を、ワクチンを受けた児、受けていない児それぞれについて調査し、前者では感染はほぼ見られないことを示した。

4. 疫学分野

- コロナ禍での肝炎を含めた感染症の発生状況の調査を行い、E 型肝炎は増加しつつあるものの他のウイルス肝炎の発生状況は減少したままであること、B 型肝炎の発生状況には大きな変化がないことを示した。
- データベースに基づき、医療施設に対する肝炎治療の実績収集の準備を終えた。また、血液透析に関わる重回帰分析の結果、C 型急性肝炎の発症数と血液透析の発症数との関係が比較的強いことが示された。
- CDX を用いた疫学研究を東京大学医科学研究所附属病院で開始した。今後多施設で実施の予定である。
- データベースに基づいた B 型肝炎発生状況の追加調査として、日本病院会へ

の調査の準備を行った。

D. 考察

本年度は研究開始 2 年目であり、コロナ禍で大変な中 研究を進行させた。以下各分野について考察する。

1. 小児分野

多施設（日本大学・つくばメディカルセンター・神戸こども初期急病センター）での HB ワクチン定期接種後の疫学調査（HB ワクチン定期接種開始後の HBs 抗体・HBc 抗体陽性率の検討：対象は 2016 年 4 月 1 日以降に出生した児）を進め、現時点での測定結果をまとめた。1～5 歳の HBc 抗体陽性率は 0.21% で、HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性は 82.4% であった。HBs 抗体の陽性率は低くなっているが、HBc 抗体陽性者は少なく、1～5 歳の HB ワクチン定期接種効果は高いと考えられた。

保育施設勤務者に対する e-learning の実施に関しては倫理委員会の通過待ち状態であり、次年度に研究を速やかに開始する予定である。

2. 成人分野

磯田班員には県内の各支部地区介護支援専門員協議会に順次アンケート調査を行い、その後に研修会（講義とグループディスカッション）を行っていただいた。168 名から回答があり、167 名(99%)が「肝炎について知っている」と回答した。肝炎ウイルスについて知っている内容については、「血液を介して感染する」は 125 名（74.4%）、「放置すると肝硬変・肝がんになる可能性がある」は 152 名（90.5%）と認識率が高かった。

今年度は倫理申請の通過が年度末になり、実際の e-learning が施行できなかったため、八橋班員には、病院職員を対象として、過去に HB ワクチン追加投与をおこなった者を対象として最終 HB ワクチン投与時の HBs 抗体価と最終 HB ワクチン投与後 5 年目の抗体価を比較検討して頂いた。最終 HB ワ

クチン投与後 5 年間に HBs 抗体価の平均値は、およそ 1/10 以下に低下していたことがわかり、最終 HB ワクチン投与時の HBs 抗体価が 100mIU/ml 以上であれば、その 5 年後の抗体価は 10mIU/ml 以上の値が期待できることがわかった。

また、歯科医に対するアンケート調査の結果からは勤務医を中心に知識はある一定のものがあるが細かな知識は認知度の差が大きいことも示唆された。

既に e-learning の倫理は通過しているため来年度は速やかに遂行の予定である。

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 ワクチン接種情報に関する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（ワクチン接種完了日より 30-179 日と定義）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。HB ワクチン接種直後の HBs 抗体価が最も低いグループ（Quartile 1）は陽性率が速やかに低下したが、抗体価が 324.3mIU/mL 以上の場合約 5 年間観察しても HBs 抗体陽性率 100%であった。今年度は男女別と年齢階級別に解析を行い、それらの影響を検討した。

HBs 抗体価の推移に男女差は認められなかった。また、HB ワクチン接種後 30-179 日の HBs 抗体価 324.3mIU/mL 以上ならば、いずれの解析においても約 5 年観察後の HBs 抗体陽性率 100%であったため、Quartile3, 4 群の場合は肝炎ウイルス検査の検査間隔を 5 年まであけることが可能である可能性が示唆された。

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。2021 年は 2020 年と同様の傾向であった。すなわち、性感染症を除く、脳炎、髄膜炎、呼吸器感染症、消化器感染症、小児科領域感染症、輸入感染症等で大きく減少していた。

データベースに基づき、医療施設に対する肝炎治療の実績収集の準備を終えた。また、血液透析に関わる重回帰分析の結果、C 型急性肝炎の発症数と血液透析の発症数との関係が比較的強いことが示され、現在も透析が C 型肝炎の感染の大きな問題であることが示された。

この他 CDX、商業データベースなどの研究が今後新興予定である。

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。今後エコチル調査と連動してワクチンの効果が明らかにされるものと思われる。
2. 福祉相談員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. 医療従事者のうち、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. データベース研究からコロナ禍で性感染症以外の疾病が一時的に大きく減っていることが示唆された。
5. 血液透析と HCV 感染の関連が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oikawa R, Watanabe Y, Yotsuyanagi H, et al. DNA methylation at hepatitis B virus integrants and flanking host mitochondrially encoded cytochrome C oxidase III. *Oncol Lett.* 2022;24:424
2. Sugimori H, Hirao M, Yotsuyanagi H, et al. Health state utilities of patients with hepatitis B and C and hepatitis-related conditions in Japan. *Sci Rep.* 2022;12:17139.
3. Sakamoto K, Ito K, Yotsuyanagi H, et al. Trends of hepatitis B virus genotype

distribution in chronic hepatitis B patients in Japan. J Gastroenterol.2022; doi: 10.1007/s00535-022-01921-4.

4. Washizaki A, Murayama A, Yotsuyanagi H, et al. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. Nat Commun 2022;13:5207.

2. 学会発表

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