

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和5年度 研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

**HCV 撲滅に向けた薬物使用者および MSM における HCV 感染の疫学的分子生物学的検討
(最終報告)**

研究代表者 田中 純子¹⁾
研究協力者 Zayar Phyo¹⁾, Ko Ko¹⁾, 杉山 文¹⁾, 秋田 智之¹⁾, 高橋 和明¹⁾,
田中 聡司²⁾, 阪森 亮太郎²⁾

- 1) 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
2) 国立病院機構大阪医療センター消化器内科

研究要旨

WHO は 2030 年までの HCV Elimination 達成を目標として掲げている。国立感染症研究所感染症サーベイランス事業報告によると 2006 年 4 月～2020 年 10 月に届出された 516 例の急性 C 型肝炎例のうち、感染原因/感染経路が推定可能であった 288 例の中で最も多かったのは性的接触 120 例（25%）、次いで針等の鋭利なものの刺入（刺青、ピアス、カミソリ等）81 例（17%）、静脈薬物使用 22 例（4.5%）であった。肝炎疫学班が実施した全国調査の結果（S. Uchida, J. Tanaka et al, *Transfusion*, 58(12):2880-2885, 2018）から、一般集団の HCV 新規感染率は 0.40/10 万人年と極めて低い水準であることが明らかとなっているが、感染ハイリスク集団である静脈薬物使用者(PWID: People who inject drugs)および MSM(Men who have Sex with Men)における感染実態や規模はこれまで十分把握されていない。

本研究では、国立病院機構大阪医療センター消化器内科と共同で調査を行い、同科受診歴のある HCV 感染者の保存血清を用いて PWID と MSM を含めた HCV の感染伝播の実態を検討した。

昨年度は、2009 年 1 月から 2023 年 2 月までの期間中に、国立病院機構大阪医療センター消化器内科で診療を受けた HCV 感染者（N=104）の解析結果を中間報告したが、今回、期間を延長し、2023 年 9 月までに診療を受けた HCV 感染者（N= 115）の解析結果を最終報告する。

対象は 2010 年 1 月から 2023 年 9 月までの期間中に、国立病院機構大阪医療センター消化器内科で診療を受けた全 HCV 感染者のうち、【PWID・MSM のいずれか、あるいは両方に該当する全患者】および【PWID・MSM のいずれにも該当しない患者のうち無作為抽出により選出された患者】とした。

- ① 2022 年 6 月から 2023 年 9 月までの期間中に同科を受診した対象者に対しては、文書による研究への参加同意を得て HCV 治療開始前の血清を採取した。
なお前述のとおり、対象者のうち、【PWID・MSM のいずれか、あるいは両方に該当する HCV 患者】については、全例に対して研究へ参加同意を試みた。【PWID・MSM のいずれにも該当しない HCV 患者】については人数を設定し、無作為に抽出して研究へ参加同意を試みた。
- ② 2022 年 6 月時点では継続受診が確認されていない HCV 患者に対して、オプトアウト手続きを行い、HCV 治療開始前の保存血清を用いた検討を行った。

最終的に、【PWID・MSM のいずれか、あるいは両方に該当する HCV 患者】71 名、【PWID・MSM のいずれにも該当しない HCV 患者】44 名、合計 115 人を登録し、HCV 治療開始前の血清試料および臨床情報を用いて、検討を行った。

なお、解析に際し、対象者 115 人は、以下の 4 群に分類した。

A 群：Non-MSM & PWID 群	N=31
B 群：MSM & PWID 群	N=15
C 群：MSM & Non-PWID 群	N=25
D 群：Non-MSM & Non-PWID 群	N=44

広島大学において、保存血清から HCV を抽出し、HCV-Core 領域（576 塩基）の塩基配列をダイレクトシーケンス法で決定し、系統樹解析により HCV 感染の疫学的分子生物学的検討を行った。

本研究は、広島大学疫学倫理審査委員会および国立病院機構大阪医療センター倫理審査委員会の承認を得て行った（第 E-2634、E2022、21121）。

その結果、以下の結果を得た。

1. 115 検体中、114 検体の Genotype を決定した。

A 群（Non-MSM & PWID 群）（N=31）では、HCV genotype 2a (55%)が最も多く、次いで 2b (23%)、1b (23%)であった。

B 群：MSM & PWID 群(N=14)、C 群：MSM & Non-PWID 群(N=25)、D 群：Non-MSM & Non-PWID 群(N=44) では、いずれも 1b の頻度が最も高く、それぞれ 86%、68%、70%であった。

HCV genotype2c は、MSM 集団にのみ確認され 7.7%を占めた（B 群：MSM & PWID 群では 7%、C 群：MSM & Non-PWID 群では 8%）。

2. 系統樹解析の結果、Genotype 1b において、C 群：MSM & Non-PWID 群と D 群：Non-MSM & Non-PWID 群から分離された HCV の塩基配列は、相対的に一致度が低かった。一方で、B 群：MSM & PWID 群と C 群：MSM & Non-PWID 群、すなわち静脈薬物使用の有無に関わらず MSM 集団では、感染クラスターを形成したと考えられた。
3. PWID 集団では、A 群：Non-MSM & PWID 群において genotype 2a, 2b の頻度が他群より高いことが特徴的であったが、MSM か否かに関わらず形成されたクラスターはいずれの Genotype 内にも認められなかった。

以上より、

MSM 集団では、静脈薬物使用の有無に関わらず同一クラスターを形成した一方で、PWID 集団では MSM か否かに関わらず形成されたクラスターは認められなかったことから、HCV の感染経路を決定づける因子として「MSM か否か」は「静脈薬物使用有無」よりも優先される因子の可能性があると考えられた。

諸外国においては、静脈薬物使用が主要な HCV 感染経路であることから^{1,2}、WHO elimination 指標には PWID に対する Harm reduction (sterile syringe/needle set distributed per person per year for people who injects drugs)が含まれている。しかしながら、今回の調査からは、日本におけるハイリスク集団の主要な感染経路には、諸外国とは異なる特徴があることが示唆された。そのため、ハイリスク感染の防止策普及レベルを図る指標として現行の指標に加え、新たな指標の設定が必要であることが示唆された。

1. Reported risk behaviours or exposures among reported cases of acute hepatitis C-United States, 2022, CDC Viral Hepatitis. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2022surveillance/hepatitis-c/table-3.3.htm>.
2. Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2022, European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-c-annual-epidemiological-report-2022>.

A. 研究目的

As the World Health Organization (WHO) aims to eliminate hepatitis C virus (HCV) by 2030, the National Institute of Infectious Diseases (NIID) in Japan has reported the number of acute hepatitis C cases annually, ranging from 20 to 40, even following the introduction of Direct-Acting Antivirals (DAAs) in 2014 (1). This number presents a substantial challenge to the hepatitis eradication efforts. According to a nationwide survey, while the overall incidence of new HCV infections in the general population remains remarkably low at 0.40 per 100,000 person-years (95% CI: 0.27-0.57) (2), higher rates of new infections persist among people who inject drugs (PWID) and men who have sex with men (MSM). The NIID's data from 2006 to 2020 shows that out of 516 cases of acute HCV infection with known transmission routes, 120 cases (25%) were due to sexual contact and 22 cases (4.5%) were linked to intravenous drug use (1). However, the epidemiological status of HCV transmission within these groups remains unclear and reports were limited due to their relatively small population sizes and hidden nature in society (3, 4). Therefore, this study aimed to examine the potential existence of cross-transmission of HCV infection among PWID and MSM in Japan.

B. 研究方法

This is the cross-sectional study conducted in collaboration between Hiroshima University and Osaka National Hospital. The subjects were HCV infected patients who were treated at Gastroenterology Department of National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Japan between January 2010 and September 2023. The HCV infected patients visiting abovementioned hospital from June 2022 to September 2023 were recruited prospectively with written consent whilst the patients who interrupted hospital visit until June 2022 were recruited retrospectively with opt-out system. All HCV patients with either PWID or MSM or both were recruited and grouped into non-MSM PWID, MSM non-PWID and MSM PWID respectively. HCV patients with neither PWID nor MSM were recruited randomly as non-MSM non-PWID group. Data from medical records was used to collect socio-demographic information. The stocked serum samples which had been collected before their anti-HCV treatment were used for laboratory analysis to be done in Hiroshima University (Figure 1). HCV RNA was extracted from stocked serum samples and HCV-core region (576 base pairs) was directly sequenced by Sanger method. Then, HCV genotype distribution was determined by phylogenetic tree analysis. This study was approved by the Ethics Review Committee of Hiroshima University and the National Hospital Organization Osaka Medical Center (No. E-2634, E2022, 21121).

C. 研究結果

A total of 115 HCV infected patients were included in this study, in which 67.8% were male and the mean age of the subjects was 45.8 ± 10.8 years old. The overall prevalence of HIV coinfection and HBV coinfection in HCV infected patients were 44.3% and 2.6% respectively. (Table 1) Among total 115 HCV infected patients, Group A: 31 non-MSM PWID, Group B: 15 MSM PWID, Group C: 25 MSM non-PWID and Group D: 44 non-MSM non-PWID were included (Figure 2). Genotyping was able to determine in 114 patients. The HCV genotype distribution of patients by groups are showed in Figure 3. HCV genotype 2a (55%) is predominant followed by 2b (23%) and 1b (23%) in Group A (non-MSM PWID). HCV genotype distribution in Group B: MSM PWID, Group C: MSM non-PWID and Group D: non-MSM Non-PWID are similar: 1b is predominant (86%, 68% and 70%). HCV genotype 2c is found only in Group B: MSM PWID (7%) and Group C: MSM non-PWID (8%). There were statistically significant differences in the distribution of HCV genotypes within the four groups ($p < 0.001$). In phylogenetic tree analysis, Group C: MSM non-PWID and Group D: non-MSM non-PWID were separately distributed. Three distinct cluster cases among Group B: MSM PWID and Group C: MSM non-PWID had closed each other in genotype 1b and 2c having the homology of 93.7-100%, 99.6-100% and 99.1-99.4% respectively (Figure 4).

D. 考察

By phylogenetic tree, HCV genotype distribution in Group A: non-MSM PWID is different from other three groups, suggesting that HCV strains circulated within PWID group is not associated to other groups. HCV genotype 2a primarily found in Group A: non-MSM PWID and genotype 1b prevalent among Group B: MSM PWID, Group C: MSM non-PWID, and Group D: non-MSM non-PWID groups. This reflects distinct transmission dynamics within these populations (5). Phylogenetic analysis suggests HCV circulated mainly within the Group A: non-MSM PWID group. Cluster cases between Group b: MSM PWID and Group C: MSM non-PWID, indicate a genetic and epidemiological link through unsafe sexual practices rather than drug injection behaviors. Moreover, the rarely reported HCV genotype 2c is exclusively found in Group B and C (MSM containing groups) suggesting that MSM has shared the same risk behavior and the sexual transmission is potentially higher than injection practice.

E. 結論

In our study, the same cluster of HCV strains was formed in Group B and C (MSM PWID and MSM non-PWID), suggesting that HCV infection is highly transmitted between PWID and non-PWID through MSM. Despite intravenous drug injection remaining the predominant route of HCV transmission in the United States and European countries (6, 7), our study highlights that male-to-male sexual contact is also a crucial factor for HCV transmission in MSM, regardless of whether they engage in injection drug use. Therefore, this study recommends that new HCV control measures should be focused not only PWID but also MSM in efforts for hepatitis elimination in Japan.

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

1. Phyo Z, Ko K, Sugiyama A, Akita T, Takahashi K, Tanaka S, Sakamori R, Tanaka J, Investigating Cross Transmission of Hepatitis C Virus among Rare and Limited Risk Groups in Japan, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Single Topic Conference (APASL STC 2023), 2023.09.21, Busan, South Korea. (Travel Award)
2. Phyo Z, Ko K, Sugiyama A, Akita T, Takahashi K, Tanaka S, Sakamori R, Tanaka J, Exploring hepatitis C virus transmission among people who inject drugs and men who have sex with men: Rare and limited risk groups in Japan, The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2023), 2023.11.10, Boston, United States of America. (Selected to be presenting a poster tour during the AASLD TLM HCV Elimination session)
3. Phyo Z, Ko K, Sugiyama A, Akita T, Takahashi K, Tanaka S, Sakamori R, Tanaka J, HCV transmission among Japan's limited risk groups, The 33rd Annual Meeting of Asia Pacific Association for the Study of Liver (APASL 2024), 2024.03.28, Kyoto, Japan, (Presidential Award)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

References

1. National_Institute_of_Infectious_Diseases. Infectious Agent Surveillance Report on Acute Hepatitis C (2006 April - 2020 October), 2021. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/hepatitis-c-m/hepatitis-c-iasrtpc/10125-491t.html>. Accessed 6 May 2023. (Japanese).
2. Uchida S, Satake M, Kurisu A, Sugiyama A, Ko K, Akita T, et al. Incidence rates of hepatitis C virus infection among blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *Transfusion*. 2018;58(12):2880-5.
3. Wada K, Funada M, Shimane T. Current status of substance abuse and HIV infection in Japan. *J Food Drug Anal*. 2013;21(4):S33-s6.
4. Ezoe S, Morooka T, Noda T, Sabin ML, Koike S. Population size estimation of men who have sex with men through the network scale-up method in Japan. *PLoS One*. 2012;7(1):e31184.
5. Satoh Y, Hino K, Kato T, Mizokami M, Yamashita S, Nakamura H, Okita K. Molecular epidemiologic analysis of hepatitis C virus infection in injecting drug users with acute hepatitis C in Japan. 08 October 2004.
6. Reported risk behaviours or exposures among reported cases of acute hepatitis C-United States, CDC Viral Hepatitis. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2022surveillance/hepatitis-c/table-3.3.htm>.
7. Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-c-annual-epidemiological-report-2022>.

Table 1: Characteristics of HCV patients in four groups (N=115)

Characteristics	Total (N=115)	Group A non-MSM PWID (n=31)	Group B MSM PWID (n=15)	Group C MSM non-PWID (n=25)	Group D non-MSM, non-PWID (n=44)
Male	78 (67.8%)	17 (54.8%)	15 (100.0%)	25 (100.0%)	21 (47.7%)
Female	37 (32.2%)	14 (45.2%)	0	0	23 (52.3%)
Age, mean (SD), y	45.8±10.8	44.1±10.9	41.0±8.5	44.7±9.6	51.1 ± 10.9
Blood Transfusion					
Before 1990	6 (5.2%)	0	1 (6.7%)	0	5 (11.4%)
After 1990	6 (5.2%)	0	3 (20.0%)	1 (4.0%)	2 (4.6%)
Unknown	18 (15.7%)	1 (3.2%)	0	0	17 (38.6%)
Surgery					
Before 1993	1 (0.9%)	0	1 (6.7%)	0	0
After 1993	10 (9.6%)	1 (3.2%)	1 (6.7%)	4 (16.0%)	4 (9.1%)
Unknown	5 (4.3%)	2 (6.5%)	0	0	3 (6.8%)
Tattoo	15 (13.0%)	5 (16.1%)	2 (13.3%)	3 (12.0%)	5 (11.4%)
Piercing	32 (27.8%)	9 (29.0%)	7 (46.7%)	8 (32.0%)	8 (18.2%)
Health care staff	6 (5.2%)	0	1 (6.7%)	2 (8.0%)	3 (6.8%)
HIV+	51 (44.3%)	1 (3.3%)	15 (100.0%)	25 (100.0%)	10 (22.7%)
HBsAg+	3 (2.6%)	0	2 (13.3%)	1 (4.0%)	0
HBsAb+	35 (30.4%)	3 (9.7%)	11 (73.3%)	15 (60.0%)	6 (13.6%)
HBcAb+	43 (37.4%)	7 (22.6%)	14 (93.3%)	14 (56.0%)	8 (18.2%)

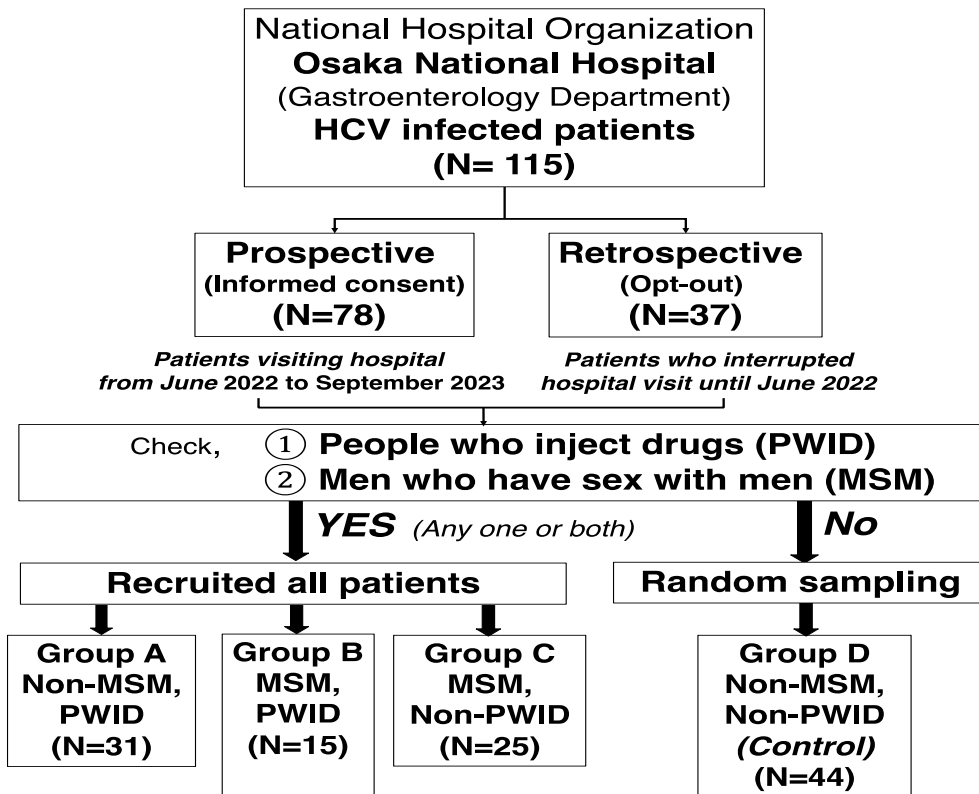


Figure 1: Flow of patient recruitment

		Retrospective (Opt-out)	Prospective (Informed Consent)		
		2010	2022, June	2023, December	
		Total			
Recruited all patients	A	Non-MSM PWID	N= 17	N= 14	31
	B	MSM PWID	N= 0	N= 15	15
	C	MSM Non-PWID	N= 6	N= 19	25
Recruited by random sampling	D	Non-MSM Non-PWID	N=14	N= 30	44
	Total		37	78	115

Figure 2: Study patients' distribution by sampling methods

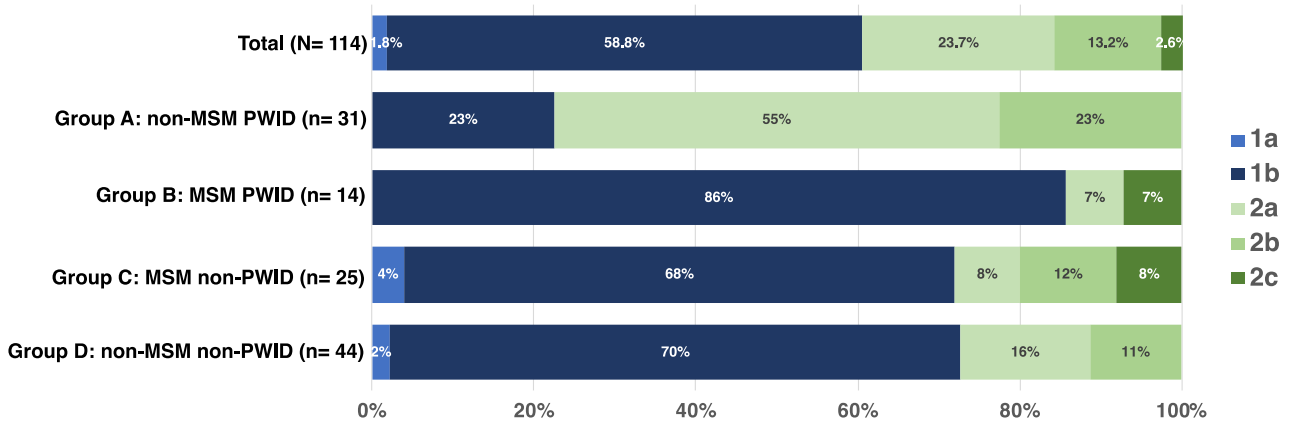


Figure 3: HCV genotype distribution of study patients by four groups (N=114). The genotypes distribution was statistically significant among the four groups (chi-square - 40.16; df-12; p<0.001).

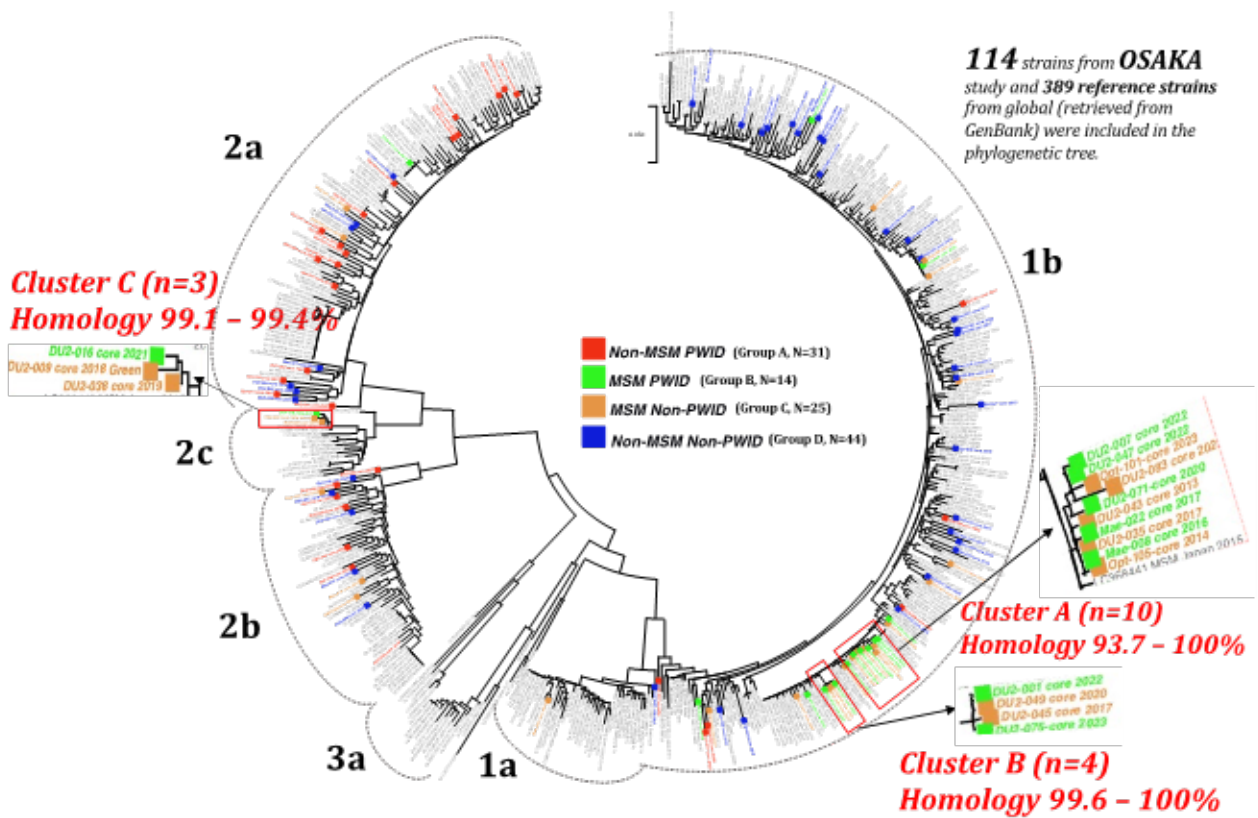


Figure 4: Phylogenetic tree analysis of hepatitis C virus by four groups (N=114)

