

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

急性肝炎の診療実態に関する多施設対象アンケート調査および
B 型肝炎再活性化に関するリアルワールドデータ研究

研究分担者 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 本研究班の主たる目的の一つである“肝炎の予防”に対して、肝炎の新規感染の防止および肝炎の重症化の抑止に資する疫学情報を得ることを本分担研究の目的とした。前者に対して、研究班ではこれまでに医療情報ビッグデータを用いた解析から本邦における急性 B 型肝炎・急性 C 型肝炎の発生数が減少傾向にあることを示唆するデータを得ており（田倉智之班員）、その裏付けとなる実施設での発生状況について、全国の肝疾患診療連携拠点病院を通じて全都道府県の肝炎診療の中核的な施設にアンケート調査を実施した。後者に対しては、B 型肝炎再活性化、特に重篤となる *de novo* B 型肝炎に着目したリアルワールドデータを用いた解析を実施中である。再活性化の頻度が高いとされるリツキシマブ投与患者に着目した検討においても学会が策定したガイドラインの遵守率が十分ではないこと、実際にそのような患者の一部から *de novo* B 型肝炎が発症していることが示唆された。このように実臨床でのデータ収集と大規模データベース研究を両輪で進めることを通して、“肝炎の予防”に資するエビデンスの集積と発信を行っていききたい。

共同研究者

田倉智之（東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学）

堤武也（東京大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科）

池内和彦（東京大学医学部附属病院感染症内科）

A. 研究目的

本研究班の主たる目的の一つである“肝炎の予防”は、肝炎対策基本指針の中でも重点的に取り上げられている。

本分担研究では、“肝炎の予防”に対して以下の二つの視点からアプローチを行った。

①新規感染の防止

急性肝炎の多くは肝炎ウイルスの新たな感染に伴って生じるため、その発生状況に関する正確な情報を把握し、施策を講じることは、肝炎対策において重要である。

本研究班では、感染症法に従って届出された急性肝炎症例の解析、およびレセプトデータを基盤とする医療経済ビッグデータ

を用いた急性肝炎症例の解析を実施することで、急性肝炎の発生状況を調査してきた。特に医療経済ビッグデータ解析（田倉智之班員）の中で、本邦における急性 B 型肝炎・急性 C 型肝炎の発生数が減少傾向にあることが示唆されてきたが、それらを裏付ける実施設での発生状況におけるデータはこれまで存在しなかった。

そこで、本分担研究では実際の医療現場における発生数についてのアンケート調査を通して、より精度の高い疫学情報を収集することを目的とした。

②重症化の防止

現在、B 型肝炎では核酸アナログ製剤に

より、C 型肝炎では Direct-Acting Antivirals (DAAs)により、慢性肝炎からの進展抑制が効果的に行えるようになってきている。そこで重症化抑止という点で B 型肝炎再活性化に着目した。様々な疾患に対して免疫抑制療法および抗悪性腫瘍薬が幅広く使用されるようになっているが、これらの薬剤により B 型肝炎の再活性化が引き起こされる可能性があることが知られている。特に既感染状態から生じる de novo B 型肝炎は重篤な経過を辿ることが知られている。

本邦では再活性化予防のためのガイドラインが策定されているものの、諸外国とはプロトコルが異なり、その有効性について検証した十分なデータはない。そこで本研究では、実際のリスクやガイドラインの遵守率などについてリアルワールドデータを用いて評価することを目的とした。

B. 研究方法

①新規感染の防止

国立国際医療研究センター肝炎情報センターに協力を要請し、肝疾患診療連携拠点病院（全国 72 施設）を通じて全都道府県下の肝炎診療に中核的に取り組む医療機関にアンケート調査を実施した。

アンケート内容は、各施設における 2015 年度から 2022 年度にかけての急性 B 型肝炎および急性 C 型肝炎の診療数および男女比とした。

（倫理面への配慮）

アンケート調査に先立って研究代表者の所属機関（東京大学医科学研究所）の倫理審査委員会の承認を得た（審査番号：2023-67）。

②重症化の防止

日本国内の大規模なレセプトおよび DPC 情報のデータベースを有する Medical Data Vision 社（以下、MDV 社）から 2008 年から 2022 年にかけてのウイルス性肝炎および性感染症に関するレセプト・DPC 情報を取得した。B 型肝炎再活性化を引き起こす可能性がある薬剤に着目し、再活性化率および予防ガイドラインの遵守率を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究に関して研究分担者の所属機関（東京大学大学院医学系研究科・医学部）の倫理委員会の承認を得た（審査番号：2023143NI）。

C. 研究結果

①新規感染の防止

2024 年 1 月 26 日に開催された令和 5 年度第 2 回都道府県肝疾患診療連携拠点病院間連絡協議会にてアンケート調査への協力を要請した。回答期限は 6 月 30 日と設定しており、3 月 12 日時点で全国 31 施設からの回答を得ている。

②重症化の防止

B 型肝炎再活性化を生じ得る薬剤のうち、最もリスクが高い（約 10%）とされるリツキシマブについてまず解析を行った。該当患者約 2,500 名のうち、HBV 核酸検査を定期的にフォローされている患者は半数未満であった。また、そのような患者において実際に de novo B 型肝炎の発症または治療開始に時間を要した症例が認められた。

D. 考察

①新規感染の防止

本アンケート調査では、全国の肝疾患診療連携拠点病院を介して地域の中核病院にアプローチを行った。急性肝炎は、実地医家から肝臓専門医を擁する専門医療機関に紹介されることが多く、本調査により各都道府県における診療数の変化を推し量ることができると考えられる。

さらに、今回のアンケートと医療情報データベース上における推移や施設規模等を比較することで、ビッグデータ解析結果の裏付けになるだけでなく、データベース解析で克服すべき課題についても明らかとすることができると思われる。

②重症化の防止

最も再活性化リスクが高いリツキシマブ投与後の症例について、リアルワールドデータ上での B 型肝炎再活性化およびその予防策の実態について解析を行った。その結

果、ガイドライン遵守率が必ずしも十分ではないことが明らかとなり、リツキシマブ以外のより低リスクとされる薬剤では更に遵守率が低いことが予想された。リツキシマブを含む各薬剤について、より詳細な検討を行い、本邦の B 型肝炎再活性化の実態把握と問題点および解決策の提示を本研究を通して行っていきたい。

E. 結論

急性肝炎の診療実態に関する医療機関向けのアンケート調査および B 型肝炎再活性化に関するリアルワールドデータ研究が進行中である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuya Okushin, Kurano M, Yatomi Y, Moriya K, Fujishiro M, and Tsutsumi T. Ursodeoxycholic acid for coronavirus disease 2019 prevention. *J Intern Med.* 2024, 295(1): 106-109.
- 2) Kazuya Okushin, Tateishi R, Hirakawa S, Tachimori H, Uchino K, Nakagomi R, Yamada T, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Yoshiji H, Izumi N, Kudo M, and Koike K. The impact of COVID-19 on the diagnosis and treatment of HCC: analysis of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL). *Sci Rep.* 2024, 14(1), 2826.
- 3) Kazuya Okushin, Yamana H, Tateishi R, Sato M, Tsutsumi T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Koike K, and Fujishiro M. Treatment and outcome of hepatorenal syndrome in Japan: a retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Gastroenterol.* 2023, 23(1), 218.
- 4) Kado A, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Ikeuchi K, Kazuya Okushin, Moriya K,

Koike K, and Fujishiro M. Differential peripheral memory T cell subsets sensitively indicate the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2023.

- 5) Kado A, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Ikeuchi K, Kazuya Okushin, Moriya K, Koike K, and Fujishiro M. Noninvasive approach to indicate risk factors of nonalcoholic steatohepatitis overlapping autoimmune hepatitis based on peripheral lymphocyte pattern. *J Gastroenterol.* 2023, 58(12), 1237-1251.
- 6) Ikeuchi K, Saito M, Adachi E, Koga M, Kazuya Okushin, Tsutsumi T, and Yotsuyanagi H. Injection drug use and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a retrospective cohort study at an HIV/AIDS referral hospital in Tokyo, 2013-2022. *Epidemiol Infect.* 2023, 151, e195.
- 7) Kado A, Inoue Y, Moriya K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kazuya Okushin, Yotsuyanagi H, Koike K, and Fujishiro M. Triglyceride level and soft drink consumption predict nonalcoholic fatty liver disease in nonobese male adolescents. *Hepatol Res.* 2023, 53(6), 497-510.

8)

2. 学会発表 なし

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