

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

総括研究報告書

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）

田中靖人（熊本大学大学院生命科学研究部 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にしている。本年度は小児、成人、疫学、再活性化の4分野で研究を進めた。

1. 小児分野

小児救急外来受診者を対象にした HBs 抗体・HBc 検体の測定を行った。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次第に減弱するものの水平感染は認められなかった。

2. 成人分野

一般生活者（医療機関勤務者）、保育施設勤務者、高齢者施設勤務者に対して e-learning を施行し、結果をまとめた。また、歯科領域における e-learning のパイロット版を作成した。

3. 疫学分野

国内の急性肝炎の年次動向をまとめた。健康保険データベースを用いて入院患者での公費負担の割合が高いことを示した。CDX を用いることで電子カルテから急性肝炎症例を正確かつ安全に抽出できることを示した。

4. 再活性化分野

HBV 再活性化の診断に高感度コア関連抗原、s 抗原が有用であるかどうかを HBV DNA との比較で検証する前向き臨床試験の体制を構築した。商業データベースを用いて実臨床における HBV 再活性化の現状を調査した。

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処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、さらには肝炎拠点病院への受診状況調査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. 疫学分野
4. 再活性化分野

の4グループから構成される。令和5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・ウイルスマーカー測定を測定する。
- 保育施設におけるe-learningを実施・解析する。
- 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

- 一般生活者の代表として医療従事者・事務職員を対象にe-learningを実施・解析する。
- 肝炎コーディネーターを対象にe-learningを実施・解析する。
- 高齢者施設職員を対象にe-learningを実施・解析する。
- 歯科領域におけるe-learning(案)を作成する。

3. 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。
- 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。
- 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。
- 感染症法上の届出と実際の発生状況の間の相関・乖離について都道府県の肝炎拠点病院に対してアンケートを行い、解析する。

4. 再活性化分野

- HBV感染既往例のモニタリングにおける高感度抗原の有用性に関する前向き研究を行う体制を構築する。
- HBV再活性化の起きている頻度・基礎疾患などについてデータベースを用いてパイロット研究を実施する。

(倫理面への配慮)

1、2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。3、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してe-learningを実施・解析した。

2. 成人分野

- 成人（医療従事者・事務職員・老人施設勤務者・医療系学生）に対するe-learningを実施・解析した。
- 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に基づきパイロット教材を作成した。

3. 疫学分野

- 1999-2022年の国内の急性肝炎の発生動向を解析し、特にHBVおよびHCV新規感染報告の地域的・経時的変化の解明を行った。
- データベースに基づき、C型急性肝炎とB型急性肝炎について、公費負担との関係を医療ビッグデータの応用により分析を行った。医科入院の集団は、C型・B型ともに、公費負担の割合が医科外来に比べて高かった（C型肝炎：19%、B型肝炎：34%）。さらに更生医療の免疫機能障害が背景にある場合は、性感染症との関係も想像され、実際、B型肝炎感染はその公費負担の割合が高かった。
- 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行った。2019年から2024年2月上旬までに急性肝炎の病名がつけられた患者の肝炎ウイルスマーカーの抽出が正確かつ安全に行えることを確認した。

4. 再活性化分野

- HBV再活性化の診断に高感度コア関連抗原、s抗原が有用であるかどうかをHBV DNAとの比較で検証する前向き臨床試験を行うこととなり、血液・腫瘍内科の専門家を中心としたグループを立ち上げ、ウェブ会議を行った。既に研究体制が組みあがり、来年度には臨床試験を開始できる予定である。
- 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開始した。

D. 考察

本年度は最終年度にあたり、いくつかの研究をまとめた。

1. 小児分野

1～6歳の2263人のHBs抗体、HBc抗体の測定の結果、HBc抗体陽性率は0.35%（8/2263人）で、HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性は88.2%（1988/2255人）であった。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の割合が減少し < 10 や10-99 mIU/mLの割合が増加していた。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一方、定期接種後の1歳時点で97%あったHBs抗体陽性率は、経年的に低下し6歳時で60%まで低下することが明らかになった。実際に水平感染が起きている症例は確認されなかったが、今後も注意深い観察が必要である。

保育施設勤務者に対するe-learningは高齢者施設勤務者同様、経口肝炎の感染経路、ワクチンに関する認識度が医療従事者に比べ低かった。その一方で学習後の認知度は医療従事者よりも高く、啓発の重要性、有効性が示された。

2. 成人分野

医療施設に勤務する医療従事者、事務職員、学生、高齢者施設勤務者に対して e-learning を実施した。医療従事者においては他職種よりも肝炎ウイルスの感染経路、ワクチンを用いた予防などに関して認知度は高かったものの、認知していない人の学習効果は低かった。認知したつもりで実際には認知できていない医療従事者の存在を示唆するデータであり、啓発を続けることの重要性が示された。

医療従事者以外の医療施設勤務者、高齢者施設従事者は C 型肝炎にワクチンがあると答えたり、A 型肝炎の感染経路を知らなかったりという問題点はあったものの、学習後は正解率が 90% 近くまで達した。E-learning による学習効果が高いことが示唆された。

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が今年の検討で示唆されたため、こうした点を意識した e-learning 教材のパイロット版を作成した。歯科診療の場では診療の順番や消毒をめぐる問題も報告されており、今後内容の調整を行う予定である。

3. 疫学分野

- ① 1999–2022 年の国内の急性肝炎の発生動向を解析し、特に HBV および HCV 新規感染報告の地域的・経時的変化の解明を行った。B 型急性肝炎の報告数はコロナ禍でも減っておらず、性感染症のコントロールは難しいことが示唆された。
- ② B 型および C 型急性肝炎の入院例では外来入院例に比べ、公費負担の割合が高いことが示された。入院例はより症状が強いため、抗ウイルス薬による公費補助、さらには重症例での濃厚な治療が影響していることが示唆された。
- ③ CDX を用いることで、電子カルテからの急性肝炎の抽出を正確かつ安全に（個人情報に十分配慮して）抽出することが可能であった。抽出項目の基準を統一化

することにより、複数のシステムを平行して走らせることも可能と思われ、今後行政だけではなく、臨床研究などにも活用可能な方法であると考えられた。

4. 再活性化分野

HBV 再活性化のモニタリングは現在日本肝臓学会のガイドラインに示す方法で行われているが、HBV DNA をモニタリングする方法であり、その日のうちに結果が得られず、安全性・利便性に問題があった。今回の高感度コア関連抗原、s 抗原を用いたモニタリングはその欠点を補うものであり、これが広く導入されるとその効果は大きいと考えられる。次年度以降前向き検討が行われる予定である。

現在のガイドラインには免疫を抑制する可能性のある薬のすべてが適応対象となっており、どのような薬の頻度が高いのか、どのような薬に特に注意すべきなのかが示されていない。今年度開始したデータベース研究はその重みづけに役立つ研究であることが期待される。

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。検討例が増えることで実際の頻度が明らかになると思われる。
2. 保育施設、高齢者施設に勤務する職員に対する e-learning の効果が高いことが示された。
3. 歯科医療従事者に対する e-learning のパイロット教材を作成した。
4. B 型、C 型急性肝炎の発生実態をデータベースから明らかにした。
5. CDX を使うことで、急性肝炎の症例を正確かつ安全に拾い上げることが示され、今後疫学調査に導入されることが期待された。
6. HBV 再活性化のモニタリング、リアルワールドデータに関する新たな研究を開始した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

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