

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） 分担研究報告書

様々な状況での肝炎ウイルス感染予防・重症化・再活性化予防の方策に資する研究
-急性肝炎の実地疫学調査および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 本研究班の命題のうち主に肝炎ウイルスの“感染予防”と“再活性化予防”に資することを本分担研究の目的とした。“感染予防”について、全国の肝炎診療に中核的に取り組む施設に対してアンケート調査を行い、2015年度から2022年度までの急性B型及びC型肝炎の診療実態を調査した。地域特性に着目した解析により、人口密集地ではその他の地域と比較して両疾患共に男性比率が高いことが明らかとなり、都市部とそれ以外で感染経路が異なる可能性が示唆された。後者については、リアルワールドデータを用いて免疫抑制を来す幅広い薬剤についてB型肝炎再活性化のリスク評価を網羅的に行い、Low risk や Unknown risk に該当する薬剤における比較的高い再活性化リスクが改めて明らかとなった。これらの薬剤についても本邦のガイドラインに準じてHBV DNAのモニタリングを徹底することが肝要である。このように実地的な疫学調査と大規模医療データベース研究を両輪で進めることを通して、“肝炎ウイルスの感染予防・重症化・再活性化予防”に資するエビデンスの集積と発信を行っていきたい。

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）
相崎英樹（国立感染症研究所ウイルス第二部）
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

本研究班の命題のうち主に肝炎ウイルスの“感染予防”と“再活性化予防”に資することを本分担研究の目的とした。

① 肝炎ウイルスの“感染予防”

急性肝炎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、予防的な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、感染症発生動向調査として感染症法に従って届出された急性ウイルス肝炎症例の解析、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ウイルス肝炎症例の解析を実施することで新規感染の発生状況を調査してきた

が、両者において発生動向等に差異があり、相互に比較可能な第3の指標が必要と考えられた。

そこで、本分担研究では急性ウイルス肝炎の診療件数について全国の医療機関にアンケート調査を行い、実臨床における発生状況を把握することを目的とした。

② 肝炎ウイルスの“再活性化予防”

免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬や一部の抗ウイルス薬がB型肝炎再活性化を引き起こす可能性については広く知られており、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。

本邦や諸外国で予防ガイドラインが策定されているが、各薬剤の再活性化リスクの

詳細やガイドラインの遵守率についての知見は十分ではない。本分担研究では、これらについてリアルワールドデータを用いて網羅的に評価することを目的とした。

B. 研究方法

① 急性肝炎に関する多施設対象アンケート調査

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性別とした。

（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 B 型肝炎再活性化に関するリアルワールドデータ解析

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ついて American Gastroenterological Association (AGA) の最新のガイドラインに準じてリスク層別化を行い、各薬剤におけるリスク期間における再活性化率（incidence）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）

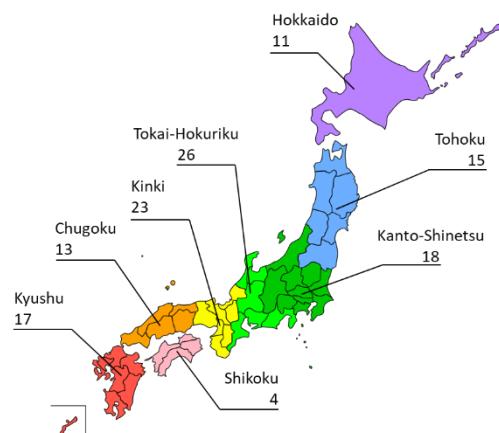
本研究に関して研究分担者の所属機関（東京大学大学院医学系研究科・医学部）の倫理委員会の承認を得た（審査番号：2023143NI）。

C. 研究結果

① 急性肝炎に関する多施設対象アンケート調査

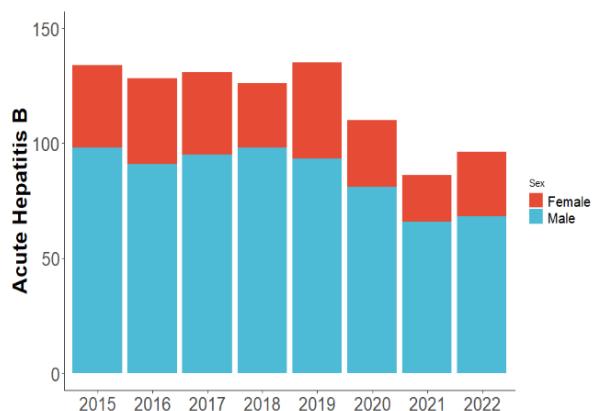
全 8 地方 29 都道府県の 127 施設から回

答を得た（図 1）。



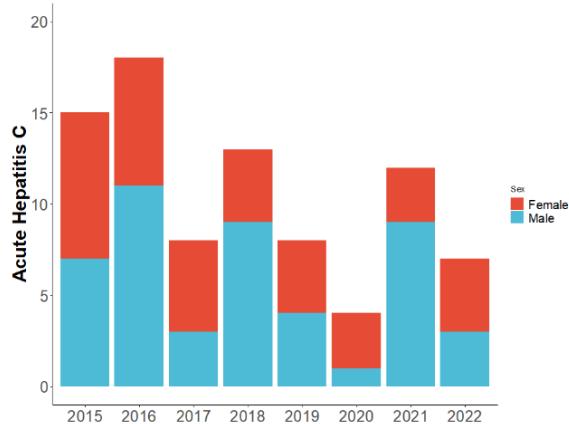
（図 1. 回答を得られた医療機関の分布）

施設区分では、400 床以上が 89 施設（70.1%）、200 床以上 400 床未満が 33 施設（26.0%）と大半を占めた。急性 B 型肝炎は各年度で中央値 127.0 例が報告され、COVID-19 流行の影響により 2020-2022 年度では 2015-2019 年度と比較して有意に減少していた（中央値=96.0 vs 131.0 例、 $p=0.03$ 、図 2）。一方で、男性比率は中央値 72.8% で期間を通じて一定であった。



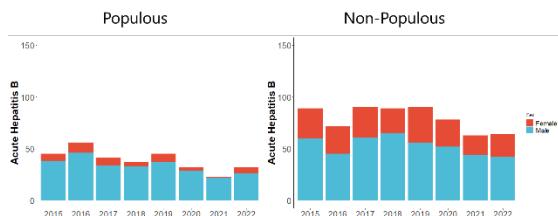
（図 2. 急性 B 型肝炎の年次推移）

急性 C 型肝炎は各年度で中央値 10.0 例が報告されたが、COVID-19 の影響は明らかではなかった（中央値=7.0 vs 13.0 例、 $p=0.19$ 、図 3）。男性比率が中央値 48.3% と比較的低いことも特徴であった。

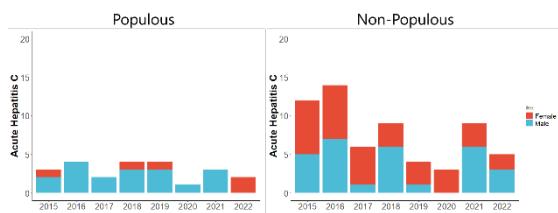


(図3. 急性C型肝炎の年次推移)

また、人口密集地ではそれ以外と比較して、急性B型肝炎（中央値83.7% vs. 67.0%、 $p < 0.001$ 、図4）および急性C型肝炎（中央値=87.5% vs. 45.8%、 $p = 0.03$ 、図5）の双方について男性比率が有意に高くなっていた。



(図4. 地域特性に着目した急性B型肝炎の年次推移)



(図5. 地域特性に着目した急性C型肝炎の年次推移)

② B型肝炎再活性化に関するリアルワールドデータ解析

B型肝炎再活性化を引き起こす可能性がある薬剤や処置を受けた9,594人を解析した。AGAガイドラインのリスク分類で、High riskで50.9 cases / 1,000 person-years、Moderate riskで14.7 cases / 1,000 person-yearsと既報に準じた再活性化率が確認できた。しかしながら、Low riskに分類される低用量または短期間の副腎皮質ス

テロイド投与で11.5 cases / 1,000 person-yearsとmoderate risk相当の高い発症率を示し、Unknown riskとされる免疫抑制剤においても9.3 cases / 1,000 person-yearsと高い頻度で再活性化が生じることが示された。ガイドラインの遵守率については、High risk群以外では約30%の症例で3ヶ月に1回のHBV DNAフォローが行われていないことが明らかとなった。

D. 考察

① 肝炎ウイルスの“感染予防”

急性ウイルス肝炎に関する多施設アンケート調査で得られた診療件数と感染症発生動向調査の推移は類似しており、前者で大半を占めた大規模な医療機関での届け出遵守率の高さが示唆された。一方で、小規模な医療機関で診療された軽症と目される症例の正確な把握が今後の課題であるとも考察できる。

また、地域特性に着目すると、人口密集地ではその他の地域と比較して、両疾患共に男性比率が非常に高くなっている、都市部とそれ以外で感染経路が異なる可能性が示唆された。

アンケート調査、感染症発生動向調査、そして医療情報データベースの特性を理解し、それから得られる知見を対比および連結することで、本邦の急性ウイルス肝炎の実態を明らかにすること、そして効果的な感染予防策を講じることが今後の課題である。

② B型肝炎再活性化に関するリアルワールドデータ解析

免疫抑制作用を有する薬剤について再活性化率をincidenceとして網羅的に評価することができた。その中でもLow riskやUnknown riskに該当する薬剤における比較的高い再活性化リスクが改めて明らかとなり、本邦の予防ガイドラインが推奨するように、これらの使用患者においてもHBV DNAモニタリングを行うことの重要性が示された。

更なる検討を加え、本邦のB型肝炎再活性化の実態把握、そして問題点および解決

策の提示を行っていきたい。

E. 結論

肝炎ウイルスの“感染予防”と“再活性化予防”に資する研究が複数の方法論を組み合わせる形で進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuya Okushin, Kanto T, Korenaga M, Ikeuchi K, Kishida T, Kado A, Fujishiro M, Tsutsumi T, Takura T, and Yotsuyanagi H. Real-world trends in acute viral hepatitis in Japan: A nationwide questionnaire-based survey. *Hepatol Res.* 2025; 55(3): 301–8.
- 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. Comparable Outcomes Among Etiologies in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of a Nationwide Registry in Japan. *Hepatol Res.* 2024, in press.
- 3) Kazuya Okushin, Ikeuchi K, Saito M, Kishida T, Kado A, Fujishiro M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, and Tsutsumi T. Use of Ursodeoxycholic Acid and the Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Elderly Patients with Viral Hepatitis. *Intern Med.* 2025, in press.
- 4) 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.
- 5) 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.

2. 学会発表

- 1) 奥新和也, 考藤達哉, 四柳宏
本邦の実臨床における急性ウイルス肝炎の診療件数の推移：多施設対象アンケート調査
第 45 回日本肝臓学会東部会 2024 年 12 月 6 日
- 2) Kazuya Okushin, Kanto T, Korenaga M, Ikeuchi K, Kishida T, Kado A, Fujishiro M, Tsutsumi T, Aizaki H, Takura T, and Yotsuyanagi H. Real-world trends in acute viral hepatitis in Japan: A nationwide questionnaire-based survey.
U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP)
25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim 2025 年 3 月 13 日

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