

### 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

#### 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

##### 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 医師（名誉院長））

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）

河野 豊（徳島大学大学院医歯薬学研究部 特任准教授）

井上貴子（名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授）

田中聰司（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 ウィルス第二部 室長）

田倉智之（日本大学医学部医療管理学分野 主任教授）

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新たな感染、健康上の障害を抑えこんでいくことを目標にしている。肝炎に関する啓発活動、小児・新規感染者に関する疫学調査、HBV 再活性化対策、急性肝炎の疫学の 4 項目の研究を進めた。

##### 1. 肝炎に対する啓発活動

一般生活者（医療機関勤務者）用の肝炎ガイドライン資材を更新した。また、歯科領域における e-learning のパイロット版を作成した。

##### 2. 小児・新規感染者に関する疫学調査

小児救急外来受診者を対象にした HBs 抗体・HBc 検体の測定を継続し、7 歳までの小児における HBs 抗体陽性率のデータを得ることができた。また、2011 年 7 月から 2014 年 11 月の間に出生した小児の B 型肝炎感染疫学をエコチル調査に参加した 8 歳および 12 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。ブースター接種の効果は良好であった。

##### 3. HBV 再活性化対策

Medical data vision 社の保険請求データを用いて薬剤毎の再活性化に関する Real World Data を集めた。低用量のステロイドで中リスク相当、通常の免疫抑制剤でも低リスク相当の再活性化が起こっていた。また、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開始した。

##### 4. 急性肝炎の疫学

B 型/C 型急性肝炎に関するアンケート調査の結果をまとめた。B 型・C 型ともに都市部では男性が多く、非都市部では女性比率が有意に高くなっていた。感染症発生動向調査公開済みデータの詳細解析を行い、都市部のリスク集団を同定した。E 型肝炎の感染経路の解析を開始した。

## A. 研究目的

肝炎ウイルスの新規感染の防止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。感染経路は多彩であり、肝炎ウイルスにより異なる予防戦略が必要である。

肝炎ウイルス感染防止の柱は感染経路対策、殊に標準予防策の徹底及びワクチン接種である。申請者はこれまで医療施設・高齢者施設・保育施設などを対象とした e-learning 教材を作成し、啓発を行ってきた。専門教育を受ける機会の少なかった施設勤務者・コメディカルスタッフなどは啓発効果が大きかった。こうした人たち、さらには歯科医療従事者に対して e-learning 教材を含めた資材を作成し、広げていくことが必要と思われる。

2016 年に HB ワクチンの定期接種が導入されて以降、B 型肝炎に罹患する小児は確実に減ってきた。一方で多くの児において HBs 抗体価が次第に低下することも明らかになった。こうした状況では HBs 抗体の効果をエスケープする株の感染が拡大する可能性があり、そのモニタリングや解析が必要である。

重症化を防ぐための介入が重要な群の一つに免疫抑制療法・化学療法を受ける患者がある。こうしたハイリスク例では HBVDNA の測定により再活性化の評価が行われているが結果判明までのタイムラグが問題である。迅速測定可能な高感度検査を導入することを目指した研究が大切である。

肝炎の疫学状況の把握に関して急性 B 型・C 型肝炎の検討を進めてきた。その解析・評価を継続する必要があるが、加えて最近も増えている E 型肝炎に関しては現在まで詳細な評価が行えていない。こうした点の検討も必要である。

## B. 研究方法

本研究は

1. 肝炎に関する啓発活動
2. 小児・新規感染者に関する疫学調査
3. HBV 再活性化対策

## 4. 急性肝炎の疫学

の 4 グループから構成される。令和 6 年度は以下の研究を行う計画を立てた。

### 1. 肝炎に関する啓発活動

- 歯科医療従事者に対する e-learning 教材を作成する。
- 肝炎ウイルスに感染した患者さんに対する資材の作成を開始する。

### 2. 小児・新規感染者に関する疫学調査

- これまでの 小児救急外来調査を継続し、HB ワクチンの定期接種の効果の検証を継続する。
- 小児のエコチル調査の際に調査した HB マーカーの解析を進め、12 歳時調査の結果も含めて追加する。
- 初回 HBs 抗原陽性者における VEM の調査を行う。

### 3. HBV 再活性化対策

- iTACT を用いた臨床試験を開始し、情報を収集する。
- データベースを用いた HBV 再活性化の検討を進める。

## 4. 急性肝炎の疫学

- 昨年行った B, C 型急性肝炎のアンケート調査の結果をまとめる。
- E 型肝炎の疫学に関して感染研に届け出られたデータ・健保データベースを用いた調査を行う。

### (倫理面への配慮)

前研究班からの継続課題、新規課題のいずれも既に倫理申請を済ませたものであり、新たな申請はない。

## C. 研究結果

### 1. 肝炎に関する啓発活動

- 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ワーポイント教材を作成した（河野）。
- 以前に作成した“一般生活者のための

肝炎ガイドライン”の改訂を行った(四柳・八橋・磯田・田中聰司・米澤協力者)。

## 2. 小児・新規感染者に関する疫学調査

- 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。7歳児までのデータが収集された。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(森岡・酒井・恵谷・岡橋協力者)。
- 2011年7月から2014年11月の間に出生した小児のB型肝炎感染疫学をエコチル調査に参加した8歳および12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。ブースター接種の効果は良好であった(井上・田中靖人・村上協力者)。

## 3. HBV再活性化対策

- Medical data vision社の保険請求データを用いて薬剤毎の再活性化に関するReal World Dataを集めた。低用量のステロイドで中リスク相当、通常の免疫抑制剤でも低リスク相当の再活性化が起こっていた。欧米のガイドラインと比較し本邦のガイドラインが実態をよく反映していることがわかった(奥新・池内協力者)。
- また、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開始した。組み入れは予定通り進んでいる。再活性化の早期検知例も経験した(田中靖人)。

## 4. 急性肝炎の疫学

- 国内の急性肝炎の発生動向に関するアンケート調査を行い、結果を解析した。B型・C型とともに都市部では男性が多く、非都市部では女性比率が有意に高くなっていた(奥新・田倉)。
- E型肝炎の感染経路の解析を開始した。豚肉などウイルスに汚染されている食品の喫食が多く、調理などの調査が必要であることが示唆された(奥新・相崎)。

## D. 考察

本年度は初年度であるがいくつかの興味深い研究結果を得ることができた。

### 1. 肝炎に関する啓発活動

- 前年度までのアンケート調査で、ウイルス肝炎に関する知識は多くの歯科医にかなり定着していることがわかった。このため細部を意識したe-learning教材を作成した。今後協力頂いている日本歯科医師会とも相談の上でアンケートを実施する予定である。
- 一般生活者に対する啓発資材は第1版の発行から約10年を経たため再度作成した。今後講演会などでの配布、ウェブでの公開などを順次進めていく予定である。

### 2. 小児・新規感染者に関する疫学調査

- 救急外来受診者の残余血清を用いたHBs抗体、HBc抗体の解析結果からは①HBs抗体陽性率は就学時には60%程度まで低下していること、②HBc抗体陽性例の多くは母体からの移行抗体を検出しているものであり、感染している児はほとんどいないこと、③従って定期接種の効果は非常に高いこと、が判明した。

- 定期接種導入前の任意接種期の小児に対するエコチル調査の結果からは、①HBs 抗体陽性率は8歳時には70%程度まで低下していること、②HBワクチン接種者と未接種者の間には有意差は認めなかつたものの感染率は極めて低かったこと、が示された。
- 2016年から開始された定期接種から8年余が経過し、8歳児を対象とするエコチル調査との間を埋めることができるようにになった。今後はエコチル調査の詳細な解析、救急外来受診者とエコチル受検者との比較により定期接種の効果をさらに深く解析可能になる。

### 3. HBV 再活性化対策

Medical data vison 社の保険請求データではすべての症例ではないが検査結果の情報が得られる特長がある。このデータを用いて薬剤毎の再活性化に関する Real World Data を集めた。

- HBV核酸検査は高リスク群では頻回（中央値41.5日）にHBV DNAの測定が行われていたが、その他のグループでは、約25%の患者で3ヶ月に1回のフォローが行われていなかった。
- HBV再活性化にも関わらず治療を行っていない～治療が遅れる症例が非常に目立った。検査結果が判明するまでに時間がかかっており、適切な治療がなされていない可能性がある。

HBV既往感染歴を有する造血器腫瘍におけるiTACT-HBcrAg モニタリングによるHBV再活性化対策の有用性の検討は全国56施設が参加している。

- 2025年1月時点で42例の登録を得ており、予定通りのペースで登録が進んでいる。
- 再活性化は現時点で7%の症例に

観察され、予想に近い結果が得られている。

### 4. 急性肝炎の疫学

- 国内の急性肝炎の発生動向に関するアンケート調査の解析からは、①B型・C型とともに都市部では男性が多い、②非都市部では女性比率が有意に高い、ことがわかった。感染者の特徴、推定感染経路などの情報がないためこれ以上の解析は難しいが、行政に届け出のあったデータの解析も加え、必要に応じてさらなる解析を考えていく。
- E型肝炎は現在も感染者が増加している疾患である。本邦における関係経路は主に加熱の不十分な獣肉の接種によると考えられる。行政からは獣肉は十分に加熱するようとの通達が出されており、畜産業者からの出荷時期、店舗での提供などは適切に行われていると思われるが、今後解析を深めていく必要がある。

### E. 結論

- 歯科医療従事者、一般生活者（患者および家族も含む）に対して肝炎の感染経路の周知、適切な予防に関する情報提供およびその準備を行った。
- 2011年以降に誕生した小児のB型肝炎感染状況、ワクチン接種効果の検証を継続した。
- HBV再活性化のリアルワールドデータの解析を行った。また、再活性化のPOC診断に関する研究を進めた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
別添の通り

2. 学会発表

別添の通り

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