

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460631

研究課題名(和文) ウイルス性肝炎での集団予防接種の寄与と輸入型B型肝炎ウイルスキャリアの将来予測

研究課題名(英文) Estimating number of HBV carriers infected through needle/syringe sharing, and number of carriers infected from imported HBV carriers

研究代表者

古屋 博行 (FURUYA, Hiroyuki)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：10276793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：集団予防接種での注射器連続使用により感染したとしてB型肝炎特措法で救済が始まっている。これによるB型肝炎ウイルスキャリアの寄与推定を試みた。モデルによる推測では1950年～1985年にかけて水平感染によるHBVキャリア率は男女全体で0.12%から0.07%へ推移していた。性交感染によると考えられるB型肝炎の増加がある。1994年から2010年までのB型肝炎のジェノタイプAの割合と、肝炎キャリアの多いアジアからの入国者数との間に有意な正の相関が認められ、モデルから肝炎キャリア流入率増加に伴い急性肝炎患者の増加を認めたが、肝炎キャリア流入率が小さい場合endemicとならなかった。

研究成果の概要(英文)：The Japanese Government settled a class litigation case with hepatitis B virus (HBV) carriers who claim to have been infected through needle/syringe sharing in mass vaccination with a compensation agreement. Thus, how many of the present HBV carriers were infected horizontally from mass vaccination was estimated. One of two reports showed the ratio horizontal to vertical infection decreased exponentially, the other showed the ratio decreased linearly from 1950 to 1960. In this study, the estimated prevalence of HBV carriers by horizontal infection decreased from 0.12% to 0.07%. As progressing globalization, acute hepatitis of HBV cases caused by sexual transmission were observed in urban areas. Significant positive correlation between number of imported people from endemic countries and the prevalence of acute hepatitis of HBV with Genotype A. Model also showed estimated that increase in imported cases may increase its prevalence.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：肝炎ウイルス 集団予防接種 輸入感染例 肝炎キャリア

## 1. 研究開始当初の背景

平成元年、B型肝炎患者らが集団予防接種における注射器連続使用によってB型肝炎ウイルスに感染したとして国を提訴した後、同様の訴訟が全国で継続している。原告側と国との間で和解となった訴訟を受けて、「特定B型肝炎ウイルス感染者給付金等の支給に関する特別措置法」(B型肝炎特別措置法)が制定され、集団予防接種等の際の注射器の連続使用によるB型肝炎ウイルスの感染被害の全体的な解決を図るため、救済が開始されている。しかし、感染拡大の原因とされた集団予防接種の注射器使い回しについて実態が明らかでない。厚生労働省も実態調査のために今年度から「集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会」を立ち上げ、全国レベルでの調査を行い今年度末に結果を出す予定である。現在、B型、C型肝炎は、早期発見することで病態の改善や治癒が期待できる有効な治療法が存在するため、生涯に一度ウイルス性肝炎の検査を受診するよう勧奨されている。

肝炎検査受検状況実態把握事業(平成23年度)によると国民全体でのウイルス性肝炎検査の受検率は17.6%に留まっている。研究代表者は、昨年度から厚生労働科学補助金研究事業「職域における慢性ウイルス性肝炎患者の実態調査とそれに基づく望ましい配慮の在り方に関する研究」に研究協力者として参加し、全国レベルでの調査を実施した。その結果、職域でのウイルス性肝炎検診の実施状況は17%程度に留まり、働きながら肝炎治療を受けられるよう職域での配慮も中小企業では十分でないことが示唆された。

これまで肝がん死亡地域集積が認められる一部の地区を対象として、過去の肝炎流行との関連について検討した報告はあるが、全国レベルでの研究報告は認められない。今回、全国レベルでの調査結果を基に予防接種での連続使用によるB型肝炎ウイルス感染者数及びその感染者から母子感染したと考えられる人数を推定することで、現在のB型肝炎ウイルスのキャリアにおける予防接種の連続使用が原因となる寄与割合を推定できる。

一方、国際交流がさらに盛んになり、B型肝炎ウイルスのキャリア率が高い国々からわが国に流入する人々の増加が予想される。最近、都市部において性交感染によると考えられる急性B型肝炎が報告され、しかも従来わが国では認めることが少ないB型肝炎ウイルスのジェノタイプの比率が増えてきている。このタイプのB型肝炎ウイルスは成人での感染で慢性化することから、今後、これらを原因とするB型肝炎ウイルスのキャリアの増加も懸念される。

これらの推定結果は、今後の職域、地域におけるウイルス性肝炎の実施率について、実行可能性のある妥当な目標を設定するのに不可欠な情報である。

## 2. 研究の目的

これまで、過去の集団予防接種での注射器連続使用の実態は明らかでなく、今年度から開始される「集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会」により初めて全国規模での調査が実施されている。本研究ではこれらの結果をいち早く分析、利用することで、注射器の連続使用により発生したと考えられるB型肝炎ウイルスによるキャリアを推測することで寄与割合を求める。一方、B型肝炎ウイルスのキャリア率が高い国々からわが国に流入する人々の増加が認められ、それに伴う都市部での性交感染によると考えられる急性B型肝炎とその後の慢性肝炎の発生を予測し、今後のユニバーサルワクチンの必要性について検討する。

本研究では、過去の肝炎ウイルス感染の成因と、輸入感染症としての将来予測、から今後の肝炎対策について検討するという特徴を持つ。過去の集団予防接種等による成因と今後の将来予測について以下の数理モデルにより検討を行った。

(1)「集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会」の結果を分析し、それを基に現在のB型肝炎ウイルスのキャリアにおける予防接種の連続使用が原因となる寄与割合の推定。

(2)詳細な数理モデルによる予防接種の連続使用により発生した肝炎ウイルスキャリアの推定と肝炎ウイルス検診受診率、検診後のフォローアップ率向上による肝がん発生の予防効果の検討

このモデルは集団の構成員を同質とみなし、人口の時間変化に着目した微分方程式によるモデル(Kermack and McKendrick model)であり、感受性のある者(S)、急性肝炎(A)、慢性肝炎(C)、回復(R)の4集団からなるコンパートメントを仮定した連立微分方程式によるモデルを作成。過去の注射針、注射筒の連続使用回数をパラメータとしてB型、C型肝炎ウイルスキャリアを推定する。さらに、今後の肝がん発生予防の立場から検診、その後のフォローアップの検討を行う。

(3)数理モデルによる海外からの輸入、性行為感染B型肝炎ウイルスのキャリアの将来予測

B型肝炎ウイルスのキャリア率が高い国々からわが国へのこれまでの流入状況をもとに、性行為感染の確率、流入人口について増加シナリオを仮定してB型肝炎ウイルスのキャリアの動向を推測する。

## 3. 研究の方法

(1)研究計画当初、本邦での集団予防接種等によるB型肝炎感染キャリアの推定に関する報告は見られなかった。平成25年度は「集

団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会」の調査結果の分析を行ったが、モデル作成に必要なパラメータ抽出に参考となる情報に欠けていた。さらに、当時の集団での注射器の連続使用による感染確率を、個体での感受性確率、予防接種への曝露確率、注射後の肝炎ウイルスの感染確率から mass action model を使用して推定する予定だったが、2013年秋に本邦での集団予防接種等によるB型肝炎感染キャリアの推定に関する2つの論文報告が相次いで発表された。この研究結果を比較検討し、数理モデルの見直しを要した。

(2) B型肝炎ウイルスによる垂直感染、水平感染について感受性のある者(S)、潜伏期(L)、増殖期(T)、キャリア(C)、回復期(R)からなるコンパートメントモデルによる感染モデルと、キャリアから慢性肝炎の病態進行を表したマルコフモデルとを結合したモデルにより、潜伏期、増殖期、キャリアへの進行と、慢性肝炎から代償性肝硬変、肝がん、肝がん死亡への予測を行った。

(3) 海外からの輸入肝炎の可能性のあるHBV ジェノタイプAが増加していることから肝炎の輸入モデルについて検討を行った。水平感染について感受性のある者(S)、感染曝露(E)、急性肝炎(A)、キャリア(C)、コンパートメントモデルを作成し、肝炎キャリア流入による影響を評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 本邦での集団予防接種等によるB型肝炎感染キャリアの推定に関する報告が、2013年秋に相次いであった。平成25年度の研究としては、これらの研究結果のメタ分析と、「集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会」の報告を中心とした文献調査に留まった。Okamotoによる報告では、数理モデルにより1951年から1955年の出生コホートに対する推定で出生時のHBVキャリア率0.65%から1995年におけるキャリア率が1.4%と増加し、1981年から1985年の出生コホートに適応した場合には、その後のキャリア率は出生時のHBVキャリア率より減少していた。一方、Satoらは、1950年から1985年のコホートを対象とした数理モデルからHBVキャリア率を推定した。水平感染の寄与によるキャリア率は男性で1.43%から0.1%、女性で0.95%から0.03%であった。水平感染によるキャリア率の垂直感染キャリア率に対する比の変化を経時的に分析すると、Okamotoの研究では1950年から1960年にかけて急激な減少を示していたのに対し、Satoらでは1950年から1985年にかけて線形的に減少していた。

(2) 本邦での集団予防接種等によるB型肝炎感染キャリアの推定に関する2014年の報告

と比較すると、Okamotoによる報告では、数理モデルにより1951年から1955年の出生コホートに適応した場合には、その後のキャリア率は0.65%から、1995年におけるキャリア率が1.4%と増加、1981年から1985年の出生コホートに適応した場合には、その後のキャリア率は、出生時のキャリア率より減少を認めた。一方、1950年から1985年のコホートを対象とした数理モデルからHBVキャリア率を推定したSatoらの報告では、水平感染の寄与によるキャリア率は男性で1.43%から0.1%、女性では0.95%から0.03%であった。今回のモデルによる推測では男女全体でHBVキャリア率で0.12%から0.07%への推移が認められた。

(3) 肝炎キャリア流入率の増加に伴い、急性肝炎患者の増加を認めた。肝炎キャリア流入率が小さい場合、肝炎キャリアがendemicになることは認められなかった。実際には1994年から2010年までのB型肝炎のジェノタイプAの割合の変化と、肝炎キャリアの多いアジアからの入国者数との間に有意な正の相関が認められた。(相関係数0.894)。HIV患者報告数との相関は相関係数0.994と高く、本邦のB型肝炎の原因の割合はSTDが多いことに一致していた。社会的ハイリスク者については公費でB型肝炎ワクチンを進める等の検討も重要と考えられた。

一方、厚生労働科学研究費による委託研究に関連して、肝炎検査未受診者に対する職域における肝炎検診について検討している。広島県での職域を対象とした肝炎検査ではHBVのキャリア率1.01%との報告もあり、他県で最近実施された職域の肝炎ウイルス検査でも、HCV、HBVキャリアを発見していることから、肝がん予防のため職場の壮年期を対象とした検診は新たなキャリアを発見法として有効と考え啓発を行っているが、同時に若年労働者に肝炎について関心を持ってもらう工夫の検討を継続したい。

#### <引用文献>

1. Okamoto E. A mathematical model to predict the risk of hepatitis B infection through needle/syringe sharing in mass vaccination. *Infect Dis Poverty*. 2013 Nov 19;2(1):28. doi: 10.1186/2049-9957-2-28.
2. Sato T, Do SH, Asao T, Akita T, Katayama K, Tataru K, Miyakawa Y, Tanaka J. Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan. *Hepatol Res*. 2014 Oct;44(10):E181-8.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)  
〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

古屋博行、立道昌幸、渡辺哲．神奈川県内の事業者を対象とした肝炎ウイルス検査と肝炎に関する啓発活動に関する調査．第61回神奈川県公衆衛生学会，2015年10月23日，神奈川県総合医療会館(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

古屋 博行 (FURUYA, Hiroyuki)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：10276793