

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

感染症サーベイランスの現状把握、
新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨

本邦には約 150 万人の B 型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B 型肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に感染症法に基感染症サーベイランス事業で届け出された B 型肝炎 4273 症例について報告する。近年、B 型肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。
(本研究は感染研疫学センターと共同で行われた)

A. 研究目的

B 型肝炎の発生動向の把握は、1987 年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ、全国約 500 カ所の定点病院からの調査として開始された。その後、1999 年 4 月の感染症法施行により、四類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月の感染症法の改正に伴い五類感染症の「ウイルス性肝炎（E 型肝炎及び A 型肝炎を除く）」に分類され、その発生動向が監視されている。届出基準に基づき診断したすべての医師に、診断後 7 日以内に保健所への届出が義務付けられている。本研究では、感染症法のもとで、診断・報告された急性肝炎について報告する。

B. 研究方法

(1) B 型肝炎の疫学

現在、日本には約 150 万人の B 型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B 型肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓延を防ぐための対策や医療従事者、国民への情報提供に役立っている。本研究では、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に届け出された B 型肝炎 4273 症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) B 型肝炎の疫学

B 型肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年から 2003 年まで減少傾向(502 症例から 249 症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている(243 症例から 178 症例)。年齢別の報告数は、男性では 25～29 歳にピークが認められ、女性では 20～24 歳にピークが認められた。14 歳以下の小児及び 70 歳以上の高齢者の報告は少なかった。報告された B 型肝炎 4273 症例は、男性 3162 例、女性 1111 例で、男女比(男/女)が 2.8 であった。都道府県別の人口 100 万人あたりの報告症例数は、宮崎県(38.2 例)、岡山県(37.5 例)また広島県(33.1 例)に多く、一方、B 型肝炎の報告が 5 例以下の県もあり、地域によって大きな偏りがあった。2006 年 4 月以降に報告された B 型肝炎 1934 症例の初発症状について調べたところ、肝機能異常は 1493 症例(77%)、全身倦怠感 1412 症例(73%)、黄疸は 1163 症例(60%)に認められ、他の症状には褐色尿、発熱、嘔吐などが観察された。感染経路別(複数回答含む)に分類したところ、性的接触 2526 例(59%)、血液または血液製剤 35 例、母子感染 24 例、静脈注射使用 9 例であった。また、原因不明は 1690 例(39%)であった。性的接触のうち、男性の異性間接触は 1501 例(76%)、男性の同性間接触は 303 例(15%)であり、女性の異性間接触は 545 例(95%)であった。

D. 考察

近年、B 型肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。

E. 結論

B 型肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、

啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要があると考えられる。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 論文発表

- (1) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology*. 2016 in press
- (2) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T. Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Virol*. 2016 Sep 29;90(20):9058-74.
- (3) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. *J Virol*. 2016 Sep 12;90(19):8464-77.
- (4) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28688.
- (5) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- B Activation. *J Gen Virol*. 2016 97(4):887-92.
- (6) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding

protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. *J Virol*. 2016 90(6):3093-111.

2) 総説発表

- 1) 相崎英樹, 和気健二郎, 脇田隆字, ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮するC型肝炎治療、Mebio、メジカルビュー社、東京、2017;34(1);4-13.
- 2) 相崎英樹, 脇田隆字、肝炎ウイルス検査のすすめ、くらしの豆知識、国民生活センター、東京、2016、200-201.
- 3) 相崎英樹, 脇田隆字、C型肝炎治療における新時代の幕開け、C型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム、医薬ジャーナル、医薬ジャーナル社、大阪2016;52;67-70.

2 . 学会発表

1) 国際学会

- (1) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine antigen for Japanese encephalitis virus and Hepatitis C virus. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.
- (2) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein and Surfeit 4 are involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.
- (3) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2016.9.6-9.
- (4) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.
- (5) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S,

- Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.
- (6) Gewaid HE, Aoyagi H, Watashi K, Suzuki R, Aly H, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Wakita T, Aizaki H. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (7) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Iwamoto M, Tsukuda S, Ohashi H, Kawai F, Mizokami M, Park SY, Tanaka Y, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Otani N, Wakita T. Vanitaracin A is a novel entry inhibitor of hepatitis B and D viruses through targeting NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (8) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to hepatitis B virus infection by modulating the expression of NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (9) Watashi K, Nakajima S, Ohashi H, Kamisuki S, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Sugawara F, Wakita T. The HCV cell culture system identified fungal-derived neochinin B as a novel antagonist of liver X receptor. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (10) Iwamoto M, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Hepatitis B virus capsid formation is regulated by microtubules and their posttranslational modification. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (11) Zaitso T, Aoyagi H, Matsuda M, Watanabe N, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura Y, Wake K, Suzuki T, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (12) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (13) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Multiple flaviviruses neutralization assay based on single-round infectious particles. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (14) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Role of lipid droplets in the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (15) Fukano K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Wakita T, Ogasawara Y, Watashi K. Establishment of the method for evaluating molecular interaction between hepatitis B virus entry inhibitors and sodium taurocholate cotransporting polypeptide. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (16) Lingbao Kong L, Aoyagi H, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 is involved in HCV replication by interacting with NS4B. Positive-strand RNA viruses, Austin, TX, 2016. 5. 2-5.
- (17) Xin Z, Aoyagi H, Puig-Basagoiti F, Kao YT, Watashi K, Suzuki R, Takahashi T, Sunagawa T, Ohnishi M, Wakita T, Aizaki H. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 -December 2015. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.
- (18) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossain GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki S, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained

virological response. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.

2) 国内学会

- (1) 鈴木亮介、松田麻未、山中敦史、好井健太郎、渡士幸一、相崎英樹、小西英二、高崎智彦、脇田隆字. デングウイルスレプリコンを用いたフラビウイルス網羅的中和抗体アッセイ系の開発. 第51回日本脳炎ウイルス生態学研究会、福島、2016年5月13-14日.
- (2) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坂巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (3) 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、田中義正、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字. B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (4) 小嶋聡一、掛谷秀昭、古谷裕、相崎英樹、松浦知和, 次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (5) ホッサムゲワイド、青柳東代、渡士幸一、鈴木亮介、熊谷圭悟、山地俊之、深澤征義、酒巻有里子、市野瀬志津子、花田賢太郎、脇田隆字、相崎英樹. スフィンゴ脂質のC型肝炎ウイルス複製における役割の解析. 第58回日本脂質生化学学会 秋田、2016年6月9-10日.
- (6) Iwamoto M, Kaneko M, Ohashi H, Kawai F, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Ryo A, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (7) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (8) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Development of a neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (9) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Characterization of origomeric flavivirus as a novel class of anti-HBV entry inhibitors that directly target viral envelope protein. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (10) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against DAAs. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (11) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化、広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム、広島、2016年6月25日.
- (12) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、會澤信弘、政木隆博、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.
- (13) 相崎英樹、吉岡健太郎、脇田隆字, 自治体における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし