

新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路に関する研究

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

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法を基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎症例について解析した。最近、急性 B 型肝炎は減少している可能性が示された、さらに、HIV 陽性男性同性愛者が多い定点医療施設での急性肝炎のモニタリングの有効性について報告する（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

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。さらに、日本有数の繁華街に近い HIV 陽性男性同性愛者が多い定点医療機関で急性肝炎の発生動向を解析する。

急性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」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四類(A, E 型肝炎)、五類感染症(B, C 型肝炎等)に分類され、その発生動向が監視されている。

B. 研究方法

(1) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性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。本研究では届け出された急性肝炎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。

(2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

2012 年より、日本有数の繁華街に近い HIV 陽性男性同性愛者が多い医療施設で急性肝炎の定点観察を行っている。定点医療施設における急性 A 型肝炎、急性 C 型肝炎の遺伝子レベルでの解析を行った。

(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) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性 B 型肝炎は 1999 年から 2003 年ごろまでは減少していた。2004 年ごろから 200 症例程度で変化がなかった。しかし、2016 年頃から減少傾向が見られている。感染ルートは性的接触が 6 割を占め、残り 4 割は原因不明が中心であった。原因不明は減少傾向にあるが、性的接触は 2009 年頃から増加傾向に転じ、男性、特に男性同性愛者の増加が著名であった。地域別では、全国の県で減少傾向にあるが、東京都は増加傾向にあった。

急性 A 型肝炎全国的な流行が見られた 2014 年(433 例)を除き、年間約 100~300 例で推移していたが、2018 年は急激な増加を認め、男性の性的接触が多く、特に男性同性間性的接触の報告数が多かった。2010, 2014, 2018 年と 4 年ごとに多い年があるが、2019 年も例年より多かった。

(2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

近年、急性肝炎は性感染症としての傾向が大きくなっている。そこで、定点観察機関として日本有数の繁華街に近い診療所を選択した。この HIV 陽性男性同性愛者の多い定点医療施設における急性 A 型肝炎

炎は 2012 年から 2017 年まで発生がなかったが、2018 年 1 月に報告され、5 月まで増加を続けた。そこで HA ワクチン接種を勧奨したところ、6 月以降急性 A 型肝炎は減少に転じ、8 月には発生がなくなった。HAV 抗体価について調べたところ、急性 A 型肝炎感染防御可能と考えられている 1 以上は 329 名 (81%) であり、1 以下は 75 名であった。

急性 C 型肝炎は 2012 年 5 人、2013 年 0 人、2014 年 3 人、2015 年 1 人、2016 年 6 人、2017 年 1 人、2018 年 2 人、2019 年 2 人であった。塩基配列を比較したところ、2019 年の症例 O は 2014 年の F, G と、2016 年の H, I, L とホモロジーが高かった。一方、2019 年の症例 P は 2012 年の C、2014 年の D, E とホモロジーが高かった。

D. 考察

急性 B 型肝炎は減少傾向にあるものの、性感染症としての傾向が強くなり、特に東京都等の大都市での性感染症対策が重要であると考えられた。近年、男性同性間性的接触の報告数が多かった急性 A 型肝炎については、定点医療施設において、高リスク者へのワクチン接種の推奨が急性 A 型肝炎の鎮圧に有効と考えられた。急性 C 型肝炎の定点医療施設における観察では同じ HCV 株由来と考えられる感染が継続的に観察されたことから、繰り返す感染の機会が存在し、啓発効果が不十分であることが考えられた。

E. 結論

急性 B 型肝炎の発生動向調査は予防対策、啓発活動に有効であると考えられる。さらに、定点医療機関での観察により、急性 A 型肝炎のアウトブレイクを早期に発見することができ、ワクチン接種の推奨で封じ込めに成功できたことから、東京都心の繁華街に近い HIV 陽性男性同性愛者の多い医療機関での定点モニタリングは性感染症の早期発見に有効である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato T, Takemura A, Ikeyama Y, Sakamaki Y, Mimata A, Aoyagi H, Aizaki H, Sekine S, Ito K, Transmission

electron microscopy of the benzobromarone-induced change in mitochondrial morphology in HepG2 cells, *Fundam. Toxicol. Sc.*, 6(8):281-286. 2019

2) Watanabe N, Suzuki T, Date T, Hussan HA, Hmwe SS, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Delaney Iv W, Cheng G, Muramatsu M, Wakita T. Establishment of infectious genotype 4 cell culture-derived hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2019 Dec 20. doi: 10.1099/jgv.0.001378. PMID: 31859613

3) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun JH, Park SY, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem.* 2019 Dec 12. pii: jbc.AC119.010366. doi: 10.1074/jbc.AC119.010366. PMID: 31836663

4) Nakajima S, Watashi K, Fukano K, Tsukuda S, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Toyoda T. Non-nucleoside hepatitis B virus polymerase inhibitors identified by an in vitro polymerase elongation assay. *J Gastroenterol.* 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00535-019-01643-0. PMID: 31768802

5) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles. *J Virol.* 2019 Oct 23. pii: JVI.00858-19. doi: 10.1128/JVI.00858-19. PMID: 31645450

6) Hatanaka T, Naganuma A, Tateyama Y, Yoshinari F, Hoshino T, Sato K, Hmwe SS, Aizaki H, Wakita T, Kakizaki S, Uraoka T. Ledipasvir and Sofosbuvir for Acute Hepatitis C Virus Monoinfection Associated with a High Risk of Acute Liver Failure: A Case Report. *Intern Med.* 2019 Jun 27. doi: 10.2169/internalmedicine.2982-19. PMID: 31243225

7) Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Apr 23;116(17):8487-8492. doi: 10.1073/pnas.1811064116. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952782

8) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Virology.* 2019 Mar;529:226-233. doi: 10.1016/j.virol.2019.01.024. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30738360

9) Bang BR, Li M, Tsai KN, Aoyagi H, Lee SA, Machida K, Aizaki H, Jung JU, Ou JJ, Saito T. Regulation of Hepatitis C Virus Infection by Cellular Retinoic Acid Binding Proteins through the Modulation of Lipid Droplet Abundance. *J Virol.* 2019 Apr 3;93(8). pii: e02302-18. doi: 10.1128/JVI.02302-18. 2019 Apr 15.

PMID:30728260

10) Fukano K, Tsukuda S, Oshima M, Suzuki R, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Ogasawara Y, Watashi K. Troglitazone Impedes the Oligomerization of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Entry of Hepatitis B Virus Into Hepatocytes. *Front Microbiol.* 2019 Jan 8;9:3257. doi:10.3389/fmicb.2018.03257. eCollection 2018. PMID: 30671048 5

2. 総説発表

3. 学会発表

1) 国際学会

- 1) Wakana Saso, Mio Ohki, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Akihide Ryo, Sam-Yong Park, Masamichi Muramatsu, Shingo Iwami, Yasuhito Tanaka, Camille Sureau, Takiji Wakita, Koichi Watashi, Epidermal growth factor receptor as a novel host entry cofactor that triggers hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 2) Senko Tsukuda, Mizuki Oshima, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Kosho Wakae, Hideki Aizaki, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi. NTCP oligomerization involved in hepatitis B virus internalization. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 3) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Maiko Koyama, Kosho Wakae, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takeshi Saito, Noritomo Shimada, Keizo kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis B patients. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 4) Taishi Onodera, Mami Matsuda, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Kohji Morishita, Kohji Tamura, Yoshimasa Takahashi, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Ryosuke Suzuki. Characterization of monoclonal antibodies agonist HBV preS1 region from antigen-specific memory B cells. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 5) Koichi Watashi, Kento Fukano, Senko Tsukuda, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tetsuya Toyoda. High throughput screening of hepatitis B virus reverse transcriptase inhibitor. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.
- 6) Mizuki Oshima, Masashi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki Aizaki, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita, Camillie Sureau, Koichi Watashi. Receptor tyrosine Kinase inhibitors as novel anti-hepatitis B virus entry inhibitors. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

7) Masashi Iwamoto, Akihide Ryo, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Camille Sureau, Takaji Wakita, Tetsuro Morimoto, Koichi Watashi. Evaluation of NTCP decoy peptide as an HBV internalization inhibitor though dissociation of NTCP-EGFR complex. 2019 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Malborne, Australia, 1-5, October, 2019.

8) Minami Yoshida, Noriyuki Watanabe, Hussein H Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takiji Wakita. Establishment of Neutralizing E2 Antibody from E2-Immunized Mouse. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

9) Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. The Inhibition of AhR-Dependent Lipid Accumulation Pathway Impacted the Host Permissiveness to HCV Production and Lead to Elimination. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

10) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Maiko Koyama, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal Hepatocellular Organelles Patients with Sustained Virological Response (SVR). 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

11) Xin Zheng, Kousho wakae, Noriyuki Watanabe, Aly H Hussein, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki. Takaji Wakita, Shaojiang Song, Masamichi Muramatsu. Screening of Anti-hepatitis C Virus Natural Compounds Extracted from Crude Drugs Using an in Vitro Visualization System. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

12) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Hideki Aizaki. Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands as Inhibitor of lipid Accumulation and Hepatitis C Virus Production. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, South Korea, 5-8, October, 2019.

2) 国内学会

1) 西岡華実, 大橋啓史, 鈴木亮介, 相崎英樹. 村松正道, 脇田隆字, 渡士幸一, C型肝炎ウイルスおよび幹細胞内脂質蓄積を制御する芳香族炭化水素受容体リガンドの同定およびその特性解析. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31

日。

2) 大橋啓史, 鈴木亮介, 相崎英樹, 深澤征義, 倉持幸司, 村松正道, 脇田隆字, 渡士幸一, C型肝炎ウイルス感染および薬剤耐性出現における aryl hydrocarbon receptor 依存的脂肪滴産生機構の役割. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

3) 竹内(柴田)潤子, 深野顕人, 岩本将士, 九十田千子, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, Sureau Camille, 渡士幸一, B型肝炎ウイルス(HBV)関連ヘパウイルスの適応進化メカニズムの解明. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

4) 矢藤慶悟, 小野寺大志, 松田麻未, 藤本陽, 渡士幸一, 相崎英樹, 加藤孝宣, 森石恆司, 田村浩二, 高橋宜聖, 脇田隆字, 村松正道, 鈴木亮介. B型肝炎ウイルス受容体結合領域に対するモノクローナル抗体のエピトープ解析. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

5) 佐宗若奈, 岩本将士, 西岡華実, 大橋啓史, 杉山隆一, 梁明秀, 大木規央, 朴三用, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, 俣野哲郎, 渡士幸一. B型肝炎ウイルスの細胞内侵入は上皮成長因子受容体(EGFR)のエンドサイトーシス機構を利用する. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

6) 深野顕人, 九十田千子, 大嶋美月, 朴三用, 若江亨祥, 相崎英樹, 脇田隆字, 村松正道, 渡士幸一. NTCP 多量体化による B型肝炎ウイルス内在化制御機構. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

7) 中嶋章悟, 渡士幸一, 深野顕人, 九十田千子, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字, 豊田哲也. B型肝炎ウイルス(HBV)逆転写伸長反応系を利用した HBV 複製阻害の同定. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

8) 青柳東代, 飯島尋子, 菊池みなみ, 小山舞子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 齋藤剛, 島田紀朋, 加藤慶三, 榎本大, 林和彦, 坪田昭人, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 村松正道, 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67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10

月29日~31日.

9) 鄭シン, 燕翼, 若江亨祥, 渡邊則幸, フセインアリ, 渡士幸一, 鈴木亮介, 相崎英樹, 脇田隆字, 宋少江, 村松正道. 生薬から単離した天然化合物の抗HCV作用の検討. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

10) 吉田南風, 渡邊則幸, Aly Hussein, 小柳円, 有村裕, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字. C型肝炎ウイルス感染阻害活性. 第67回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019年10月29日~31日.

11) ホッサムゲワイド, 青柳東代, 有田峰太郎, 鈴木亮介, 熊谷佳悟, 山地俊之, 深澤征義, 村松正道, 脇田隆字, 相崎英樹, 花田賢太郎. C型肝炎ウイルス複製膜複合体におけるスフィンゴミエリンの必要性. 第12回セラミド研究会学術集会. 札幌. 2019年10月24日~25日.

12) ホッサムゲワイド, 青柳東代, 若江亨祥, 有田峰太郎, 渡士幸一, 鈴木亮介, 熊谷佳悟, 山地俊之, 深澤征義, 花田賢太郎, 村松正道, 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29回抗ウイルス療法学会学術集会・総会. 東京. 2019年7月18日~20日.

13) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 若江亨祥, 渡士幸一, 鈴木亮介, 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26回肝細胞研究会. 横浜. 2019年5月23~24日.

14) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 島田紀朋, 加藤慶三, 林和彦, 榎本大, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 村松正道, 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51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会. 横浜. 2019年9月20~21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