

感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析

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

代表者の疫学研究より見出された、自身が肝炎ウイルス検査陽性なことを知りながら肝疾患専門医療機関を受診しない陽性者が多く存在する問題について、毎年郵送による受診勧奨を行ったところ、多くの陽性者を肝疾患専門医療機関に受診させることに成功した。一方、残存キャリア数の推定を行ったところ、B型、C型いずれも減少傾向にあるものの、B型では60歳以上、C型では70歳以上の高齢者がキャリアとして多く存在することが問題として見出された（本研究は広島大学田中純子先生、日赤医療センター佐竹正博先生と共同で行われた）。

A. 研究目的

自覚症状のないまま社会に潜在しているキャリアは、HBVは約48万人、HCVは約30万人も存在する。さらに感染を知らず治療を続けていない人も53-120万人も存在すると推定されている（厚生労働省第12回肝炎対策推進協議会広島大学田中純子先生平成26年7月）。効果の高い治療薬や医療費助成があるにもかかわらず、自覚症状がなく治療の必要性を感じないため、検査が治療に結びついていない。そこで、自治体・医療現場・職場での肝炎ウイルス検査により見いだされた陽性者を肝疾患専門医療機関へ導き、その後のフォローアップが必要であると考えられる。しかし、肝炎ウイルス検査陽性者リストは高度な個人情報であるため、その扱いに慎重にならざるを得ない。そこで、2012年からモデル自治体A県O市と共同で肝炎ウイルス陽性者を行ってきた。本年は、日赤医療センターと共同で2019年におけるA県O市に残存するキャリア数の検討を行い、今後の肝炎対策を検討した。

B. 研究方法

自治体から「趣旨説明の手紙、アンケート用紙、個別受診勧奨の手紙、肝疾患相談室、肝疾患専門医療機関、肝臓学会専門医リスト、切手付き返信用封筒」を陽性者に送付する。陽性者からアンケート用紙は自治体に返送され、研究班とともに解析する。

自治体における推定キャリア数は、40歳未満はA県の献血者陽性率、40歳以上はO市の健康診断時の陽性率から、各年のO市における年齢別キャリア数を推定した。

（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を保持しない。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

2012年の受診勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関受診率はいずれも35%程度だったが、毎年受診勧奨を行ったところ、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約80%、C型肝炎ウイルス陽性者の約90%が専門医療機関を受診していた。

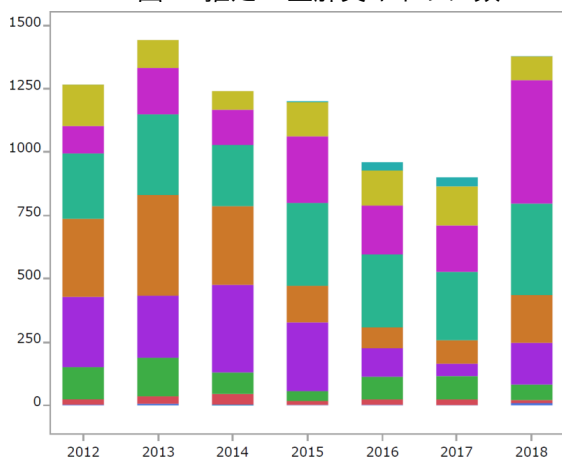
日赤医療センター佐竹正博先生からA県の献血者陽性率の情報の提供を受け、O市におけるB型C型肝炎ウイルス陽性者の推定キャリア数を推定した。B型肝炎ウイルス陽性者の推定キャリア数については、40歳未満はA県の献血者陽性率、40歳以上はO市の健康診断時の陽性率から、各年のO市における年齢別HBVキャリア数を推定した（図1）。

30歳代以下の推定キャリア数は、毎年全体の5-10%程度であった。40-50歳代は減少傾向を示した。60歳代以上は、2014年まで35-50%程度、2015

年以降は60%以上と推定キャリア数の過半数を占めた。全体で見ると2017年まで推定HBVキャリア数は減少傾向にあったが、2018年に増加したため、今後の傾向をみる必要があると考えられる。

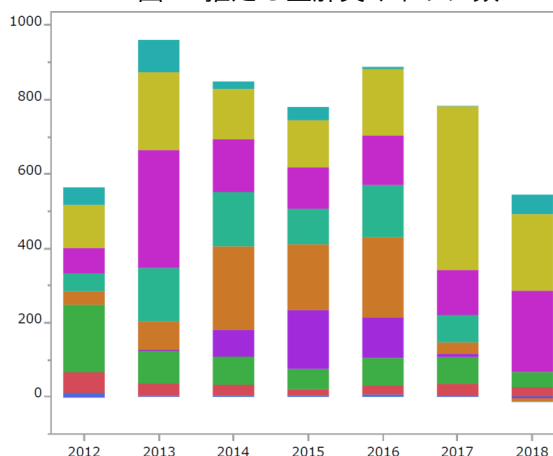


図1. 推定B型肝炎キャリア数



C型肝炎ウイルス陽性者の推定キャリア数については、40歳未満はA県の献血者陽性率、40歳以上はO市の健康診断時の陽性率から、各年のO市における年齢別HCVキャリア数を推定した(図2)。2012年には30歳代以下の推定キャリア数が約40%を占めたが、2018年になると70歳以上が大部分を占めた。全体で見ると推定HCVキャリア数は減少傾向にある。

図2. 推定C型肝炎キャリア数



D. 考察

田中らの疫学研究より見出された、自身が肝炎ウイルス検査陽性なことを知りながら肝疾患専門医療機関を受診しない陽性者が多く存在する問題について、個人情報に留意しながら、毎年郵送による受診勧奨を行ったところ、多くの陽性者を肝疾患専門医療機関を受診させることに成功した。一般的には、肝炎ウイルス陽性者の個人情報は高度な個人情報として自治体はその情報を保有して、陽性者の存在を把握しているものの、対処できないでいた。一部の自治体の肝炎対策者は陽性者に電話をして受診確認を行っていたものの、この方法では陽性者が電話に出るまで何度も電話する必要があり、電話に出ても本人確認が必要で、内容も助成金の説明もありそのため特殊詐欺への警戒もあり、大変負担になっていた。調査票の送付は自治体の負担軽減に大きく貢献した。一方、日赤医療センターの協力を受けて、残存キャリア数の推定を行ったところ、B型、C型いずれも減少傾向にあるものの、B型では60歳以上、C型では70歳以上の高齢者が多く存在することが問題として見出された。残存キャリア対策として、O市の医師会に働きかけ、かかりつけ医から肝炎ウイルス検査の受診を認識していない高齢者への受診勧奨を行ってもらう予定である。

E. 結論

継続的な受診勧奨により多くの陽性者が肝疾患専門医療機関を受診するようになった。一方、肝炎ウイルス検査を受けていないキャリアが高齢者に多く存在することがわかり、この集団に対する対策が必要ということがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, [Aizaki H](#), Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J Virol*. 2020 Dec 9;JVI.01680-20. doi: 10.1128/JVI.01680-20. Online ahead of print.PMID: 33298539.
- 2) Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, [Aizaki H](#), Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. *Sci Rep*. 2020 Nov 27;10(1):20763. doi: 10.1038/s41598-020-77166-z.PMID: 33247161
- 3) Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, [Aizaki H](#). Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in the Viral RNA Replication Factories. *J Virol*. 2020 Sep 16;JVI.01080-20. doi: 10.1128/JVI.01080-20. PMID: 32938759
- 4) Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Watashi K, [Aizaki H](#), Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med*. 2020 Aug 20. doi: 10.1002/cam4.3357. MID: 32815637
- 5) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, [Aizaki H](#), Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell*. 2020 Jul;33(3):590-598. doi: 10.1007/s13577-020-00383-1. Epub 2020 May 30. PMID: 32474770
- 6) 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*. 2020 Jan 6;94(2). pii: e00858-19. doi:10.1128/JVI.00858-19. Print 2020 Jan 6.

2. 総説発表

- 1) [相崎英樹](#)、[脇田隆字](#)、[坂本亭字](#)、C型肝炎からの

発癌機序、肝癌診療マニュアル第4版、日本肝臓学会、医学書院、東京、2020、7-9.

3. 学会発表

1) 国際学会

- 1) Aoyagi H, Iijima H, Kikuchi M, Koyama M, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Saito T, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, [Aizaki H](#). Abnormal hepatocellular organelles are still present in patients with sustained virological response (SVR). 29th Annual Conference Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2020, 2020/3/4-8. Bali, Indonesia.

2) 国内学会

- 2) 菊池みなみ, 吉岡健太郎, 青柳東代, 服部悟, 川部直人, 若江亨祥, 渡士幸一, 村松正道, 脇田隆字, 沢辺元司, 相崎英樹; 自治体と医療関係者が連携したB型・C型肝炎ウイルス陽性者へのフォローアップシステムの構築とその有用性. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪. 8月. 2020.
- 3) 小山舞子, 浦野日峰, 吉田進也, 青柳東代, 大崎由喜, 渡士幸一, 若江亨祥, 村松正道, [相崎英樹](#)、脂肪由来幹細胞(ASC)を用いた肝細胞様細胞の解析. 第20回日本再生医療学会総会. 2021/3/11-13 神戸.

4. Web 発表

- 1) [相崎英樹](#)、[鈴木亮介](#)、[加藤考宣](#)、[村松正道](#)、ウイルス肝炎(E型肝炎およびA型肝炎を除く)、病原体マニュアル、国立感染症研究所、<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HepatitisBCD20200908.pdf>、2020.
- 2) [相崎英樹](#)、[石井孝司](#)、A型肝炎、お医者さんオンライン、プレシジョン、<https://www.premedi.co.jp/%E3%81%8A%E5%8C%BB%E8%80%85%E3%81%95%E3%82%93%E3%82%AA%E3%83%B3%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3/h00448>、2021.

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

