

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

肝炎ウイルスに感染している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。そこで、自治体 A 県 O 市で、検査前同意を取得することで、全ての肝炎ウイルス検査陽性者に毎年調査票により受診・受療・通院勧奨を行ったところ、B 型の受診、C 型の受診、受療率に有意な増加を認めた。一方、通院率、B 型肝炎患者の治療率には大きな影響を与えなかった。日赤医療センターの協力を受けて、残存キャリアー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。（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ーは、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に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の手紙による受診・受療・通院勧奨を行ってきた。

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ー数は、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ー数を推定した。

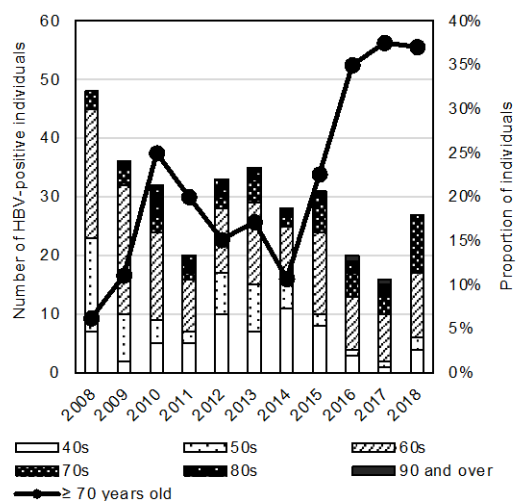
（倫理面への配慮）

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。

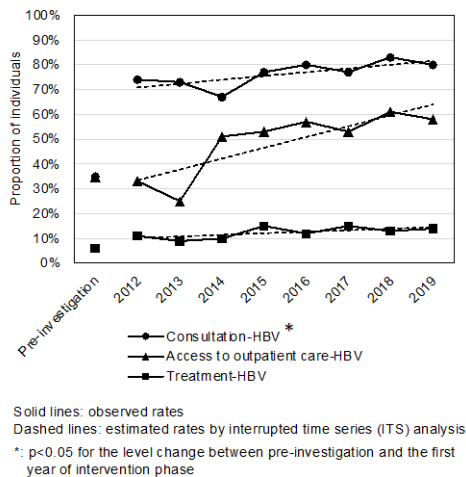
C. 研究結果

(1) B 型肝炎ウイルス陽性者

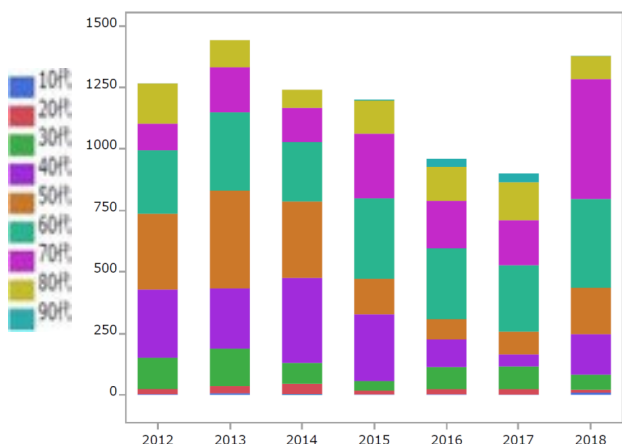
2018 年に一時的な増加は見られるものの、2008 年から B 型肝炎ウイルス陽性者数は徐々に減少している。年齢は 60 歳以上が大部分を占めている。



調査票が受診・通院・受療勧奨に与えた影響を調べたところ、受診率を有意に増加させた。一方、通院率、治療率には大きな影響を与えなかった。

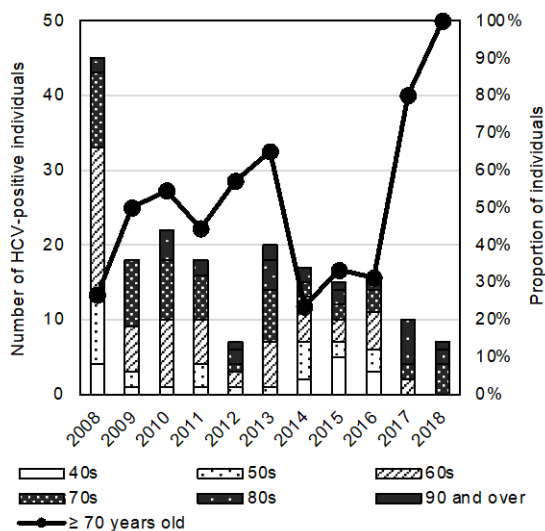


B型肝炎ウイルス陽性者の30歳以下の推定キャリアー数は、毎年全体の5-10%程度であった。40-50歳代は減少傾向を示した。60歳代以上は、2014年まで35-50%程度、2015年以降は60%以上と推定キャリアー数の過半数を占めた。全体で見ると2017年まで推定HBVキャリアー数は減少傾向にあったが、2018年に増加したため、今後の傾向をみる必要があると考えられる。

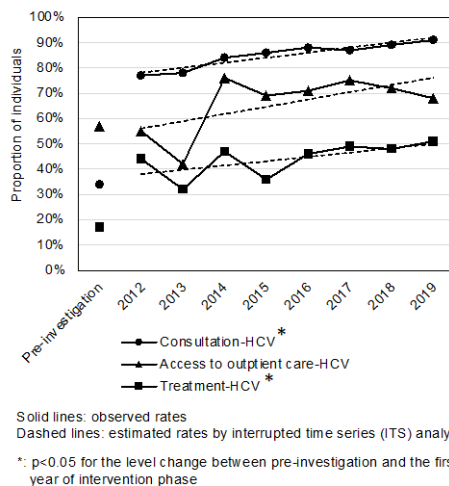


(2) C型肝炎ウイルス陽性者

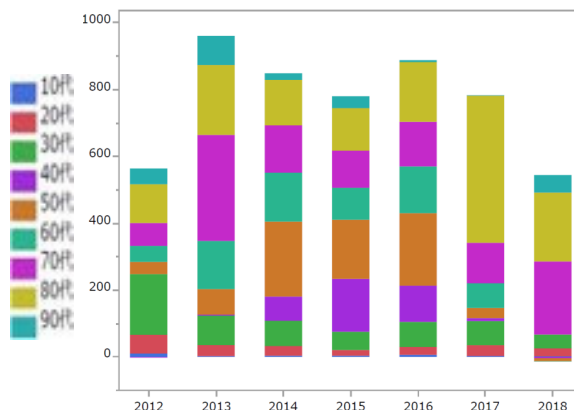
初回の2008年は40名を超えていたが、その後2009年からは2016年は20名を切っており、特に2017年から1桁台となっている。近年は、年齢は60歳以上が大部分を占めている。



調査票による受診・通院・受療勧奨に与えた影響を調べたところ、受診、受療率を有意に増加させた。一方、通院率には大きな影響を与えなかった。



C型肝炎ウイルス陽性者の推定キャリアー数については、2012年には30歳以下の推定キャリアー数が約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キャリアー数は減少傾向にある。



考察

毎年、繰り返し、郵送による受診・通院・受療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、治療を受けさせ、その後の継続通院に到ることに成功している。本年は調査票の影響を統計学的に解析した。調査票による勧奨の受療率、通院率、治療率へ与える影響を解析したところ、B型肝炎患者の受診率、C型肝炎患者の受診率、受療率で有意な増加を認めた。一方、B、C型肝炎患者の通院率、B型肝炎患者の治療率には大きな影響を与えなかった。調査票により、B、C型肝炎患者いずれも受診増加につながり、調査票の目的は果たしていた。受療につながるかどうかは、DAAと言う有効な治療法があるC型肝炎と継続的な服用が必要なB型肝炎の違いが現れた。通院については、B、C型肝炎患者いずれにも調査票は有意な影響は与えられなかった。B型肝炎の病気の進行、C型肝炎のSVR後の発がんを考えると通院の必要性はあり、通院勧奨の方法の検討が必要であると考えられた。

日赤医療センターの協力を受けて、残存キャリアー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。残存キャリアー対策として、0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検勧奨を行ってもらう予定である。

D. 結論

調査票による勧奨の受療率、通院率、治療率へ与える影響を解析したところ、B型肝炎患者の受診率、C型肝炎患者の受診率、受療率で有意な増加を認めた。今後は高齢化するキャリアー対策が必要であると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, [Aizaki H](#), Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M. Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus

genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2021 Dec 27:S0022-202X(21)02636-1. doi: 10.1016/j.jid.2021.12.019. PMID: 34968501

2) Kikuchi M, Sawabe M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshioka K, Tanaka J, Muramatsu M, Wakita T, [Aizaki H](#). Development of an intervention system for linkage-to-care and follow-up for hepatitis B and C virus carriers. *Hepatol Int*. 2021 Dec 2:1-13. doi: 10.1007/s12072-021-10269-5. PMID: 34855104

3) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, [Aizaki H](#), Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Viruses*. 2021 Oct 18;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101. PMID: 34696531

4) Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, [Aizaki H](#), Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M. NTCP oligomerization occurs downstream of the NTCP-EGFR interaction during hepatitis B virus internalization. *J Virol*. 2021 Oct 6;JV10093821. doi: 10.1128/JVI.00938-21. Online ahead of print. PMID: 34613794

5) Yang Z, Ouyang T, Aoyagi H, Wang T, Xing X, Zhang Y, Wang Y, Li Y, [Aizaki H](#) [corresponding author], Li S, Kong L. Cellular OCIAD2 protein is a proviral factor for hepatitis C virus replication. *Int J Biol Macromol*. 2021 Oct 1;188:147-159. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.032. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34371038

6) Zheng X, Guo R, Liu Q, Wakae K, Watanabe N, Fukano K, Que L, Li Y, Aly HH, Watashi K, Suzuki R, Murayama A, Kato T, [Aizaki H](#), Wakita T, Huang X, Yan Y, Song SJ, Muramatsu M. Identification of natural compounds extracted from crude drugs as novel inhibitors of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jun 11;567:1-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.06.022. Online ahead of print. PMID: 34130179

7) Takeda H, Takai A, Iguchi E, Mishima M, Arasawa S, Kumagai K, Eso Y, Shimizu T, Takahashi K, Ueda Y, Taura K, Hatano E, Iijima H, Aoyagi H, [Aizaki H](#), Marusawa H, Wakita T, Seno H. Oncogenic transcriptomic profile is sustained in the liver after the eradication of the hepatitis C virus. *Carcinogenesis*. 2021 Feb 22;bgab014. doi: 10.1093/carcin/bgab014. PMID: 33617626

2. 総説発表

1) [相崎英樹](#)、C型肝炎ウイルスの感染増殖と病原性発現メカニズム、創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学、技術情報協会、東京、2021、3-11

2) 青柳東代、村松正道、脇田隆字、相崎英樹、C型

肝炎のウイルス学と病態、C型肝疾患の今後の課題—
肝炎、肝硬変、肝がん—、消化器内科、東京、2021、
6-13

3.学会発表

1) 国際学会

1) Minami Kikuchi, Haruyo Aoyagi, Kosho Wakae, Koichi Watashi, Satoru Hattori, Naoto Kawabe, Kentaro Yoshioka, Junko Tanaka, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Motoji Sawabe, Hideki Aizaki, Development of a community-based intervention system for linkage to care and follow-up for hepatitis virus-positive individuals cooperating with health care providers, Global Hepatitis Summit, The 17th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Taipei, Taiwan, June 17 - 20, 2021.

2) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima Minami Kikuchi, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Takeya Tsutsumi, Kazuya Okushin, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Masamichi Muramatsu, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki The 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Toronto, Canada, 06-09/7/2021.

3) Kento Fukano, Mizuki Oshima, Senko Tsukuda, Hideki Aizaki, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Takaji Wakita, Kousho Wakae, Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, NTCP oligomerization is initiated downstream of the NTCP-EGFR interaction during HBV internalization, International HBV meeting, Web, September 18-22th, 2021.

2) 国内学会

1) 深野顕人, 大嶋美月, 九十田千子, 相崎英樹, 大木規央, 朴三用, 脇田隆字, 若江亨祥, 渡士幸一, 村松正道, SLC10A1/NTCP 多量体形成が制御する B 型肝炎ウイルス細胞内侵入機構の解析、第 94 回日本生化学大会、Web 開催、2021 年 11 月 3-5 日

2) 大嶋美月, 深野顕人, 岩本将士, Frank Stappenbeck, Feng Wang, 鄭シン, 山崎雅子, 若江亨祥, 相崎英樹, 倉持幸司, 村松正道, 脇田隆字, Farhad Parhami, 渡士幸一、新規の作用により B 型肝炎ウイルス感染を阻害する酸化ステロール合成誘導体の同定、日本薬学会第 141 年会、Web 開催、2021 年 3 月 26-29 日

3) 深野顕人, 大嶋美月, 九十田千子, 相崎英樹, 大木規央, 朴三用, 脇田隆字, 若江亨祥, 渡士幸一, 村

松正道、感染受容体 NTCP の多量体化が導く B 型肝炎ウイルス内在化機構の解明、日本薬学会第 141 年会、Web 開催、2021 年 3 月 26-29 日

4) 菊池みなみ, 川部直人, 青柳東代, 服部悟, 若江亨祥, 渡士幸一, 吉岡健太郎, 佐竹正博, 是永匡昭, 田中純子, 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肝炎ウイルスキャリアの動向調査および陽性者のフォローアップシステムによる行動変容の解析、第 57 回日本肝臓学会総会、札幌ハイブリッド開催、2021 年 6 月 17-18 日

5) Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Stappenbeck F, Wang F, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Parhami F, Watashi K, Identification of an oxysterol derivative that inhibits HBV infection by interrupting NTCP oligomerization.第 68 回日本ウイルス学会、神戸ハイブリッド、2021 年 11 月 16-18 日

6) 石坂 彩、古賀 道子、水谷 壮利、林 阿英、安達英輔、池内 和彦、上田 竜大、青柳 東代、清野 宏、俣野 哲朗、相崎 英樹、由雄 祥代、村松 正道、考藤 達哉、堤 武也、四柳 宏、HIV 陽性者における A 型肝炎ウイルス罹患による急性炎症と腸内細菌叢の動態解析、第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京、2021 年 11 月 21-23 日

4. Web 発表

1) 相崎英樹、石井孝司、A 型肝炎、お医者さんオンライン、プレジジョン、

<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.

G. 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