

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

オーダーメイドな肝炎ウイルス感染防止・重症化予防ストラテジーの確立に資する研究
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 室長

研究要旨 感染症法に基づくサーベイランスで見出された日本の感染症の発生状況のコロナ禍における変化を感染症間で比較した。2020年は2019年に比べて、脳髄膜炎、呼吸器感染症等多くの感染症で急激な届出数の減少が見られたものの、性感染症、人獣共通感染症、シラミ等の昆虫を介した感染、SFTSのように日本に定着した輸入感染症等では変化がなかった。A、C型肝炎では大きな減少が見られ、一方B、E型肝炎では見られなかったことから、感染様式の違いが推定できる。

A. 研究目的

日本では、感染症を予防し、発生の端緒を掴み、広範囲に広がったときに適切に対応できるように、1999年4月から「感染症法」に基づくサーベイランスを施行しているものの、コロナ禍で感染症の発生動向は大きく変化している。本研究では感染症法に基づくサーベイランスで見出された日本の感染症の発生状況のコロナ禍における変化を感染症間で比較した。その変化の特徴から感染ルートの違いについて考察する。

B. 研究方法

感染症法で取り扱う感染症のうち、本邦でこれまでに報告があるものについて、感染症を主要な症状、標的臓器、感染ルートごとに分類して解析する。Dataは「感染症発生動向調査 週報 (IDWR)」および「病原微生物検出情報 (IASR)」より引用した。

(倫理面への配慮)

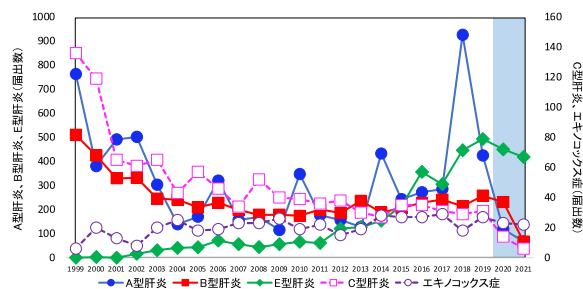
情報については匿名化し、研究班では個人情報を持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) 急性肝炎

A型肝炎は4年ごとに大きな流行を繰り返し、特に2018年は男性同性愛者を中心に大流行を見せた。2020年には2019年から半減した。B型肝炎は1999年からその後徐々に減少したものの、2009年ごろからは減少していない。E型肝炎は1999年から徐々に増加し2019年にピークになった。C型肝炎は1999年から徐々に減少してきたが2010年ごろからは減り止まり、2019年から2020年には半減した。キツネ、イヌなどの糞便内のエキノコックス属条虫の虫卵を経口摂取することで感染するエキノコックス症は近年大きな変化はない。

に減少したものの、2009年ごろからは減少していない。E型肝炎は1999年から徐々に増加し2019年にピークになった。C型肝炎は1999年から徐々に減少してきたが2010年ごろからは減り止まり、2019年から2020年には半減した。キツネ、イヌなどの糞便内のエキノコックス属条虫の虫卵を経口摂取することで感染するエキノコックス症は近年大きな変化はない。



(2) 熱性疾患

熱性疾患としては、レプトスピラ症、Q熱、ブルセラ症は減少傾向または落ち着いているが、回帰熱は増加傾向にあり注意が必要である。コロナ禍で、レプトスピラ症、回帰熱は大きな増減が見られる。

(3) 性感染症

性感染症では、AIDS、性器クラミジア、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマは最近届出数に増減はなく、一方、梅毒は増加傾向にある。他の多くの感染症が減少傾

向にある中で、減少傾向が見られない性感染症は引き続き注意が必要である。

(4) 脳炎、髄膜炎

脳炎・髄膜炎としては、ダニ媒介脳炎や日本脳炎は発生数が少なく、急性弛緩性麻痺や無菌性髄膜炎は減少傾向にあり、クロイツフェルト・ヤコブ病、細菌性髄膜炎は変化が少ない。一方、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、急性脳炎、侵襲性髄膜炎菌感染症は増加傾向にあり注意が必要である。コロナ禍でクロイツフェルト・ヤコブ病以外は大きく減少した。

(5) 呼吸器感染症

呼吸器感染症としては、結核、オウム病、インフルエンザ、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎は減少傾向にあり、A 群溶連菌咽頭炎、RS ウイルス感染症、咽頭結膜炎は大きな増減はない。一方、播種性クリプトコックス症、レジオネラ症は増加傾向にあり、注意が必要である。コロナ禍でインフルエンザ、咽頭結膜炎、マイコプラズマ肺炎、A 群溶連菌咽頭炎、RS ウイルスは大きく減少しているが、RS ウイルスは 2021 年には急増しているのが特徴的である。

(6) 消化器感染症

消化器感染症としては腸管出血性大腸菌、アメーバー赤痢、細菌性赤痢、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症、感染性胃腸炎は減少傾向が続いており、パラチフス、腸チフス、コレラ、ロタウイルスは当初減少後、最近は落ち着いている。食餌性ボツリヌス症はほとんど報告がない。消化器感染症は近年の良好な衛生環境により全体として減少傾向にある。特にコロナ禍では、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症、感染性胃腸炎、パラチフス、腸チフス、ロタウイルスは大きく減少している。

(7) 小児科領域感染症

小児科領域感染症としては水痘、流行性下腺炎、ヘルパンギーナ、突発性発しんは減少傾向にあり、百日咳、風疹、伝染性紅斑、手足口病はときに増加するので注意すべきで

ある。乳児ボツリヌス症、先天性風疹症候群はほとんど一桁台で経過している。コロナ禍では百日咳、風疹、麻疹、水痘、手足口病、伝染性紅斑、ヘルパンギーナ、流行性下腺炎は急激に減少している。

(8) 皮膚科領域感染症

皮膚科領域感染症としてはツツガムシ病、破傷風、ライム病は大きな増減はなく、一方、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、日本紅斑熱は増加傾向にあり、注意が必要である。コロナ禍で大きな変化は見られない。

(9) 輸入感染症

輸入感染症としては、マラリアは減少傾向にあるものの、チキンギニア熱は減少傾向が見られず、重症熱性血小板減少症候群、デング熱は増加傾向にあり注意が必要である。コクシジオイデス症、類鼻疽菌、ジカウイルスの発生はほとんど一桁台で経過している。コロナ禍で多くの感染症は減少しているが、SFTS は大きく減少しておらずダニが日本に定着しているものと思われる。

D. 考察

届出感染症をコロナ禍における届出数の変化(2019年からの2020年の減少率)で4群に分類した。

(i) 半減した感染症

脳・髄膜炎：侵襲性肺炎球菌感染症、急性脳炎、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性髄膜炎菌感染症、無菌性髄膜炎、急性弛緩性麻痺

呼吸器：A 群溶連菌咽頭炎、マイコプラズマ肺炎、咽頭結膜炎、クラミジア肺炎

消化器：感染性胃腸炎、A 型肝炎、C 型肝炎、ジアルジア症

小児科：水痘(入院)

薬剤耐性菌：薬剤耐性アシネトバクター感染症

(ii) 75%程度減少した感染症

呼吸器：インフルエンザ

消化器：パラチフス

小児科：ヘルパンギーナ、流行性角結膜

輸入感染症：マラリア

(iii) 90%減少した感染症

呼吸器:RS ウイルス感染症 (2021 年急増)

消化器: コレラ、ロタウイルス

小児科: 百日咳、風疹、麻疹、手足口病

輸入感染症: デング熱、チキンニア熱

(iv) ほとんど減少してない感染症 (数が少ない疾患は除く)

性感染症: 後天性免疫不全症候群(AIDS)、梅毒、性器クラミジア、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ

脳炎、髄膜炎: クロイツフェルト・ヤコブ病、細菌性髄膜炎

呼吸器: レジオネラ症

消化器: B型肝炎、E型肝炎、エキノコッカス症

小児科: 突発性発疹

皮膚科: ツツガムシ病、日本紅斑熱(増加)

薬剤耐性菌: バンコマイシン耐性腸球菌感染症 (急増)

輸入感染症: 重症熱性血小板減少症候群

発生届の急激な減少の原因としては、マスク着用、手指衛生、ヒト同士の接触、海外旅行者の減少、受診控等が考えられる。一方、性感染症、人獣共通感染症、シラミ等の昆虫を介した感染等ではコロナ禍でも減少していないものが多かった。

E. 結論

コロナ禍で本邦の感染症の発生状況に大きな変化が見られている。コロナ禍で急激に減少した感染症も社会の低免疫状態のため、RS ウイルス感染症のようにコロナ後急激に増加する可能性も考えられる。引き続き注意深い観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 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:JVI0093821. 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. 著書

- 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型肝炎患者の今後の課題—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. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし