

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和4年度 分担研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

感染症サーベイランスによる急性肝炎の疫学研究

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

ウイルス性肝炎 elimination に向けた方策の確立には新規感染者の全国規模での状況の把握が必須である。研究では 1999-2020 年の国内の急性 C 型肝炎の発生動向を解析し、HCV 新規感染報告の経時的変化の解明と HCV 感染のリスク因子の同定を行うことを目的とした。急性 C 型肝炎は減少してきている。最近は性的接触が感染ルートとして割合が増加しており、梅毒等の他の性感染症とともに啓発が必要である。

A. 研究目的

慢性 C 型肝炎は直接作用型抗ウイルス剤(DAA) が開発され、ほぼ全ての患者で HCV 排除が可能になっている。そこで、ウイルス性肝炎 elimination に向けた方策の確立には新規感染者の全国規模での状況の把握が必須である。本邦では感染症法により 1999 年から 4 類感染症、2003 年から 5 類感染症として急性 C 型肝炎の届出が義務付けられている。本研究では 1999-2020 年の国内の急性 C 型肝炎の発生動向を解析し、HCV 新規感染報告の経時的変化の解明と HCV 感染のリスク因子の同定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

病原微生物検出情報 IASR（国立感染症研究所）より 1999-2020 年の急性 C 型肝炎発生届のデータを抽出・解析した。毎年の報告数および症例の年齢、性別、居住地域、感染経路等を解析することで、HCV 新規感染報告の経時的変化を明らかにし、感染経路と年齢、性別、居住地域の関連を解析することで、HCV 感染のリスク因子の同定を行った。

（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

2006-2020 年に急性 C 型肝炎を届けた医療機関 519 にのぼった。1999-2020 年の全報告数は 1,073 例（男性 622 例、女性 451 例、男女比 1.38）であった。毎年の報告数は 2000 年代後半までに 100 例以上から約 50 例に減少したが、2010 年以降は約 30 例で横ばいであった。男女比は経年的に上昇した（1999 年: 0.92, 2020 年: 3.6）。男性は 30 代前半、女性は 50 代後半にピークがみられ、時間経過に伴い、男性の割合が増えている。都道府県別報告数は大阪府、東京都、福岡県の順に多く、東京都のみ 2005 年以降に数が上昇していた。人口 10 万対では西日本で多い傾向があった。初発症状は全身倦怠感、黄疸、肝機能検査異常等が現れるが、特に肝機能検査異常で見出される症例が 2006 年以降増加していた。感染経路は性的接触 188 例（17.1%）、針等の鋭利なものの刺入 84 例（7.6%）、静注薬物常用 56 例（5.1%）、輸血・血液製剤 46 例（4.2%）、母子感染 5 例（0.5%）、不明 572 例（52.0%）、その他 148 例（13.5%）であった。性的接触は 2010 年代に増加しており、性的接触は男性が 146 例、女性が 42 例で、30-40 代の男性に多かった。急性 C 型肝炎サーベイランス届出数に占める Heterosexual contact の割合とその要因分析（Poisson regression）を行った。異性間性的接触感染は近畿に比べて、以前は東海、九州で少なく、最近では北海道、東北、東海、四国で少なかった。

年齢について最近では 70 歳以上の高齢者で少なかった。急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Homosexual contact の割合とその要因分析では、最近では関東の男性に多く、50 歳以上では少なかった。急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Blood transfusion/Blood product の割合とその要因分析では、以前は四国で少なく、最近では 70 歳以上の高齢者で多かった。急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Injury by sharp tools の割合とその要因分析では、以前は女性に多く、関東、四国、九州で少なかった。最近では 29 歳未満で多く、東北、中国、九州で少なかった。男性は刺青による感染が多かった。女性は針刺し事故による感染が多かった。

D. 考察

急性 C 型肝炎サーベイランス報告の年齢・性別・居住地域と感染経路の関連を含めた解析により、本邦における 21 年間の新規 HCV 感染の実態把握が可能となり、現代における感染経路ごとの課題が明らかとなった。急性肝炎を診断された先生には届出をお願いしたい。

E. 結論

急性 C 型肝炎は減少してきている。最近では性的接触が感染ルートとして割合が増加しており、梅毒等の他の性感染症とともに啓発が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokokawa H, Shinohara M, Teraoka Y, Imamura M, Nakamura N, Watanabe N, Date T, Aizaki H, Iwamura T, Narumi H, Chayama K, Wakita T. Patient-derived monoclonal antibody neutralizes HCV infection in vitro and vivo without generating escape mutants. PLoS One. 2022 Sep 22;17(9):e0274283. doi: 10.1371/journal.pone.0274283. eCollection 2022. PMID: 36137152
- 2) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Date T, Hayashi K, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Mizokami M, Muramatsu M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a hepatitis C virus carrier. Biochem Biophys Rep. 2022 Aug 29;32:101327. doi:

10.1016/j.bbrep.2022.101327. eCollection 2022 Dec. PMID: 36072891

- 3) Li X, Ito M, Aoyagi H, Murayama A, Aizaki H, Fukasawa M, Kato T, Wakita T, Suzuki T. Development and Use of a Kinetical and Real-Time Monitoring System to Analyze the Replication of Hepatitis C Virus. Int J Mol Sci. 2022 Aug 5;23(15):8711. doi: 10.3390/ijms23158711. PMID: 35955844
- 4) Kobayashi C, Watanabe Y, Oshima M, Hirose T, Yamasaki M, Iwamoto M, Iwatsuki M, Asami Y, Kuramochi K, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Sunazuka T, Watashi K. Fungal Secondary Metabolite Exophillic Acid Selectively Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses. Viruses. 2022 Apr 6;14(4):764. doi: 10.3390/v14040764. PMID: 35458494 Free PMC article.
- 5) Yato K, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Suzuki R. Induction of neutralizing antibodies against hepatitis C virus by a subviral particle-based DNA vaccine. Antiviral Res. 2022 Mar;199:105266. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105266. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35196560

2. 総説発表

- 1) 相崎英樹、日本の感染症の発生動向、菅又昌実、日本の感染症—明らかにされたこと残された課題—南山堂、東京、2022、13-34.
- 2) 相崎英樹、青柳東代、杉山真也、村松正道、溝上雅史、脇田隆字、相崎英樹、ウイルス肝炎制御時代の肝発癌、HCV 排除後の肝発癌における課題 HCV 駆除後発癌の基礎的考察—形態とゲノムからの考察—、臨床消化器内科 Vol.37 No.9、日本メディカルセンター、東京、2022、914-919.

3. 学会発表

1) 国際学会

- (1) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Masamichi Muramatsu, Kenjiro Wake, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. 28th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Belgium, 2022. 6. 6-9

- (2) Kaho Shionoya, Shyosi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi, Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection, International HBV meeting 2022, Paris in France, 2022 年 9 月 18 日- 22 日
- (3) Guang Yang, Yutaka Furutani, Haruyo Aoyagi, Ryuda Ueda, Madoka Sonobe, Kousho Wakae, Kenji Ogawa, Takashi Niwa, Kaoru Kobayashi, Takamitsu Hosoya, Yousuke Kanayama, Yasuyoshi Watanabe, Sumiko Nagoshi, Tomokazu Matsuura, Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Construction of an animal model transplanted with HBV-producing cells for hepatitis B drug discovery, International HBV meeting 2022, Paris in France, 2022 年 9 月 18 日- 22 日
- (4) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Masumichi Saito, Takae Toyoshima, Akihito Tsubota, Hideki Aizaki, Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi Watashi, Wataru Sugiura, Masamichi Muramatsu, Establishment of a novel method for analyzing hepatitis B virus DNA integration, International HBV meeting 2022, Novotel Paris Center Tour Eiffel, France 2022 Sep18-22
- (5) Kaho Shionoya, Shyosi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi, Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection, 第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日
- (6) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Masumichi Saito, Takae Toyoshima, Akihito Tsubota, Hideki Aizaki, Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi Watashi, Wataru Sugiura, Masamichi Muramatsu, RAISING sequencing is a high-performance method for analyzing HBV DNA integration, 第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日
- (7) Guang Yang, Yutaka Furutani, Haruyo Aoyagi, Ryuda Ueda, Madoka Sonobe, Kousho Wakae, Kenji Ogawa, Takashi Niwa, Kaoru Kobayashi, Takamitsu Hosoya, Yousuke Kanayama, Yasuyoshi Watanabe, Sumiko Nagoshi, Tomokazu Matsuura, Hiroshi Suemizu, Yuichiro Higuchi, Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Construction and application of an animal model transplanted with HBV-producing cells for drug discovery, 第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日
- 2) 国内学会
- (1) 楊光、相崎英樹、古谷裕、松浦知和、丹羽節、細谷孝充、渡辺恭良、小林カオル、名越澄子、HBV 産生細胞を用いた B 型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第 29 回肝細胞研究会、東京、2022 年 8 月 25-26 日
- (2) 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、杉山真也、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、溝上雅史、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、C 型肝炎ウイルス除去後のオルガネラ異常、第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日
- (3) 塩野谷果歩、岩本将士、若江亨祥、相崎英樹、村松正道、渡士幸一、Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection, 第 69 回日本ウイルス学会学術会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日
- (4) 楊光、古谷裕、青柳春代、上田竜大、園部円、小川健司、丹羽節、小林カオル、細谷孝充、金山洋介、渡辺恭良、名越澄子、松浦知和、若江亨祥、渡士幸一、村松正道、脇田隆字、相崎英樹、HBV 産生細胞を用いた B 型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第 69 回日本ウイルス学会学術会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日
- (5) 深野 顕人, 若江 亨祥, 直 亨則, 斎藤 益満, 豊嶋 孝恵, 坪田 昭人, 相崎 英樹, 松平 崇弘, 木村 基, 渡士 幸一, 杉浦 互, 村松 正道, B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立、第 69 回日本ウイルス学会、出島メッセ長崎、2022 年 11 月 13-15 日
- (6) 園部円、渡邊則幸、鈴木貴也、小柳円、有村裕、相崎英樹、村松正道、脇田隆字、RHV RNA

複製の高い cured 細胞の樹立とその評価、第 69 回日本ウイルス学会学術集会 長崎 2022 年 11 月 13-15 日

- (7) 渡邊則幸、園部円、鈴木貴也、李天成、須崎百合子、網康至、花木賢一、小柳円、有村裕、鈴木亮介、相崎英樹、村松正道、脇田隆字、ラット肝炎ウイルス感染動物モデルを用いた C 型肝炎ウイルスワクチン開発第 26 回日本ワクチン学会学術集会 高松 2022 年 11 月 26-27 日
- (8) 深野 顕人, 若江 亨祥, 直 亨則, 斎藤 益満, 豊嶋 孝恵, 坪田 昭人, 相崎 英樹, 松平 崇弘, 木村 基, 渡士 幸一, 杉浦 互, 村松 正道、肝炎癌へ寄与する B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立、日本薬学会第 143 年会、札幌、2023 年 3 月 25 日～28 日

4. Web、新聞発表

- 1) 相崎英樹、四柳宏、コロナと病、日本経済新聞朝刊、2022 年 4 月 21 日。
- 2) 鈴木亮介、相崎英樹、ウイルス性肝炎の現在、E 型増加 予防の徹底を、毎日新聞夕刊、2022 年（木）。
- 3) 鈴木亮介、相崎英樹、E 型が A 型を上回る勢い、肝炎ウイルスなお警戒を、長崎新聞、2022 年 5 月 16 日。
- 4) 鈴木亮介、相崎英樹、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型が A 型を上回る勢い、岐阜新聞、2022 年 5 月 23 日。
- 5) 鈴木亮介、相崎英樹、ヘルス、肝炎ウイルス 予防徹底を、E 型増加 生肉は十分加熱、山陽新聞、2022 年 5 月 7 日。
- 6) 鈴木亮介、相崎英樹、すこやか、肝炎ウイルスなお警戒、E 型が A 型を上回る勢い、北日本新聞、2022 年 4 月 5 日。
- 7) 鈴木亮介、相崎英樹、医療新世紀、E 型が A 型を上回る勢い、性的感染にも注意必要、山口新聞、2022 年 3 月 28 日。
- 8) 鈴木亮介、相崎英樹、からだ、肝炎ウイルスなお警戒、神戸新聞、2022 年 3 月 28 日。
- 9) 鈴木亮介、相崎英樹、はつらつ、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型が A 型を上回る勢い、日本海新聞、2022 年 5 月 2 日。

- 10) 鈴木亮介、相崎英樹、からだ・こころナビ、肝炎ウイルスなお警戒を、性的感染にも注意必要、佐賀新聞、2022 年 3 月 30 日。
- 11) 鈴木亮介、相崎英樹、医療新世紀、肝炎ウイルス警戒緩めず、対策進めど性的感染増、新潟新聞、2022 年 4 月 1 日。
- 12) 鈴木亮介、相崎英樹、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型感染 A 型上回る勢い、山陰中央新報、2022 年 4 月 4 日。
- 13) 鈴木亮介、相崎英樹、LiFE 暮らし、E 型肝炎 届出増、沖縄タイムス、2022 年 4 月 5 日。
- 14) 相崎英樹、新型コロナウイルス感染症流行下での感染症の動向について、感染症 TODAY、メディカル・健康、ラジオ NIKKEI、2023 年 2 月 13 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