

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・重症化予防戦略の確立に資する研究

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究要旨 新型コロナウイルスのパンデミックでは肝炎ウイルスなど他の感染症の流行に大きな影響を与えている。本研究では感染症の現状と今後の見通しについて解析した。Dataは国立感染症研究所の「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。感染症法で取り扱う感染症のうち、1999年から本邦で報告があるものについて、届出対象の感染症を主要な標的臓器、感染ルートごとに分類して解析した。コロナ禍で、性感染症を除く、脳炎、髄膜炎、呼吸器感染症、消化器感染症、小児科領域感染症、輸入感染症等で大きく減少していた。インフルエンザなどコロナ禍で流行が抑えられている反面、感染して免疫をつけた人が減ったため、今後感染しうる人が増えている。社会を揺るがすような感染症の発生への備えは一層重要になっている。病原体の監視、検査体制、治療薬やワクチンの確保など、国を挙げた戦略が問われている。

A. 研究目的

新型コロナウイルスのパンデミックでは肝炎ウイルスなど他の感染症の流行に大きな影響を与えている。本研究では感染症の現状と今後の見通しについて解析する。

B. 研究方法

Dataは国立感染症研究所の「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。感染症法で取り扱う感染症のうち、1999年から本邦で報告があるものについて、届出対象の感染症を主要な標的臓器、感染ルートごとに分類して解析する。

(倫理面への配慮)

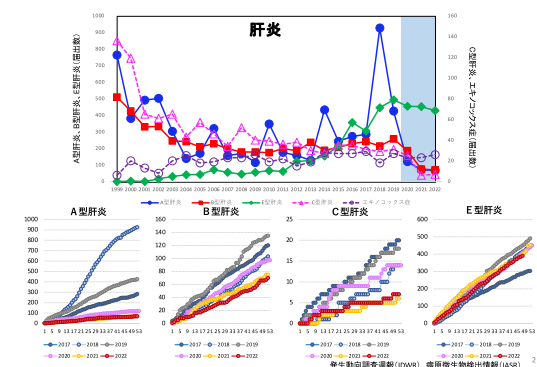
情報については匿名化し、研究班では個人情報を持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

1. 肝炎

A型肝炎はほぼ4年ごとに流行を繰り返し、特に2018年は男性同性愛者を中心に大きな広がりを見せた。B型肝炎は2008年くらいまでは徐々に減少してきた。C型肝炎も徐々に減少してきた。一方、E型肝炎は

徐々に増加した。コロナ禍での肝炎の流行をわかりやすくするため、コロナ前の3年間2017-2019年とコロナ禍の2020-2022年の届出数を週ごとの累積数を下に示した。血液により感染するB型、C型肝炎はコロナ禍での継続的な減少はない。一方、糞口感染のA型、E型肝炎では、A型は明らかな減少を示したが、ジビエ食などによるE型肝炎では減少しなかった。



2. 脳炎、髄膜炎

「脳組織の炎症に起因する疾患群の総称」で、日本脳炎等を除く、急性脳炎は2019年まで徐々に増加したものの、2020年には半減している。肺炎レンサ球菌による侵襲性肺炎球菌感染症は、2019年まで急激に増加

したものの、2020年には半減している。急性弛緩性麻痺はポリオを除く「急性に四肢の弛緩性運動麻痺を呈する疾患」の総称であり、減少傾向にある。異常プリオン蛋白によるクロイツフェルト・ヤコブ病は、徐々に増加して2018年にピークに達している。ヒトの上気道に常在するインフルエンザ菌が髄液又は血液から検出された侵襲性インフルエンザ菌感染症は、2019年まで急増した後、2020年には半減している。主にコガタアカイエカによって媒介され、日本脳炎ウイルスによっておこる日本脳炎は、1-3年ごとに増減するものの、ほぼ一桁台の報告数に留まっている。化膿性髄膜炎のうち、髄膜炎菌を起炎菌とするものを髄膜炎菌性髄膜炎と呼んでいたが、2013年から髄膜炎菌が無菌部位から検出されたものを侵襲性髄膜炎菌感染症と呼ぶようになった。2019年まで増減しながら徐々に増加したものの、2020年には急減している。届出数の週ごとの累積数では、いずれもコロナ禍で大きく減少している。

3. 呼吸器感染症（定点）

患者数が多いため、指定した医療機関からの報告をまとめたものである。インフルエンザは隔年で増減を繰り返しながら徐々に増加してきたものの、2020年に急減している。RSウイルス感染症は2020年には急に減少した後、2021年に急増した。A群溶血性レンサ球菌は侵入部位や組織によって多彩な臨床症状を引き起こす。A群溶連菌咽頭炎は、2015年にピークに達したものの、その後徐々に減少し、2020年には半減している。マイコプラズマ肺炎は増減を繰り返しながら増加し、2012、2016年にピークに達し、その後2019年まで徐々に減少し、特に2020年には半減している。数種の型のアデノウイルスによる咽頭結膜炎は2006年にピークに達し、その後1-2年ごとに増減を繰り返しながら、2020年には半減している。オウム病を除くクラミジア肺炎は2013年にピークに達し、その後徐々に減少し、2020年に半減している。届出数の週ごとの累積数では、コロナ禍で2021年のRSウイルス以外は大きく減少しており、マスク着用が効いている可能性がある。インフルエ

ンザは今後の増加に注意が必要である。

4. 消化器感染症

患者や保菌者の糞便等の汚染で感染する細菌性赤痢は2001年にピークに達した後、その後徐々に減少している。ベロ毒素を産生する大腸菌由来であり、特に血清型のO157がもっとも多い腸管出血性大腸菌は、2007年にピークに達した後、減少傾向にある。アメーバー赤痢は2016年にピークに達した後、徐々に減少している。コレラは2004年に一桁に達し、その後減少傾向を示し、最近は一桁台である。腸チフスは2013年にピークに達し、その後徐々に減少し、最2020年に半減している。パラチフスは2004年にピークに達し、その後20-30名で経過し、2020年には急減している。ウシなどの腸管寄生原虫により水様下痢症の原因となるクリプトスポリジウム症は2002、2004、2014年に大流行を示したものの、それ以外は落ち着いている。ヒトとヒトの接触や食品を介した小規模集団感染と飲料水を介した大規模な集団感染が知られているジアルジア症は2001年にピークに達し、その後徐々に減少し、2020年には半減している。届出数の週ごとの累積数では、コロナ禍で消化器感染症は減少している。手洗いの意識が広まり、さらに外食が控えられたことによる可能性がある。

5. 小児科領域感染症

百日咳は2019年にピークありましたが、2020年は急激に減少した。風疹は2013年にピークを示し、2020年には急激に減少した。麻疹は2008年から急激に減少し、さらに2020年に急激に減少した。先天性風疹症候群は年間0-4名程度だが、2004年、2013年、2014年と多い年もある。水痘入院例は2000年にピークに達した後、2020年急激に減少している。届出数の週ごとの累積数では、コロナ禍で百日咳、風疹、麻疹いずれも大きく減少している。

6. 小児科領域感染症（定点）

水痘は2000年にピークに達した後徐々に減少している。エンテロウイルス感染により手足口病は徐々に増加し、最近隔年で増減を繰り返し、2021年はピークを形成していない。ヒトパルボウイルスB19感染に

よる伝染性紅斑は約 4 年ごとに増減を繰り返している。ヒトヘルペスウイルス 6, 7 による突発性発しんは 2000 年にピークに達した後、徐々に減少した。コクサッキーウイルス A 群が主な原因となるヘルパンギーナは 1999 年から徐々に減少し、2020 年に急減した。ムンプスウイルスによって起こる流行性耳下腺炎は 4-5 年ごとに増減を繰り返しており、2019、2020 年にはピークが見られていない。届出数の週ごとの累積数では、コロナ禍で減少している感染症が多いが、2022 年の手足口病など例外も見られる。子どもは集団生活でさまざまな感染症に触れて抵抗力をつけるが、コロナ禍ではそのような場が減っている可能性がある。

7. 輸入感染症

ダニ媒介性感染症の重症熱性血小板減少症(SFTS)は 2013 年から徐々に増加している。蚊によって媒介されるデングウイルスによるデング熱は 1999 年から 2019 年まで徐々に増加しているものの、2020 年には半減した。熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリア原虫の 4 種に分けて報告されているマラリアは 2000 年をピークに 2019 年まで徐々に減少しているものの、2020 年には急減した。不顕性感染率が約 80%と高いジカウイルス感染症は年間 0-5 名と落ち着いている。ヤブカによって媒介されるチクングニアウイルスによるチキングニア熱は年間 5-15 名程度で落ち着いていたが、2019 年には一時的に流行した。届出数の週ごとの累積数では、コロナ禍でデング熱、マラリア、チキングニアは減少した。海外との人の往来がほとんどなくなったことによるものと考えられる。

8. 性感染症

後天性免疫不全症候群(AIDS)の届出数は 2008 年まで徐々に増加してきたが、その後徐々に減少している。梅毒トレポネーマの感染によって生じる梅毒は 2012 年頃から急激に増加している。性器クラミジア、茶色の淋菌感染症は 2002 年にピークに達した後、徐々に減少し、2010 年頃からは横ばいである。性器ヘルペス、紫の尖圭コンジローマは 1999 年から届出数に増減はない。以上のように、性感染症は新型コロナウイルス

感染症の影響は見られていない。

D. 考察

インフルエンザなどコロナ禍で流行が抑えられている反面、感染して免疫をつけた人が減ったため、今後感染しうる人が増えている。社会を揺るがすような感染症の発生への備えは一層重要になっている。

E. 結論

病原体の監視、検査体制、治療薬やワクチンの確保など、国を挙げた戦略が問われている。

F. 健康危険情報

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 Kinetic 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 Exophthallic 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 202, 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、脇田隆宇、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、肝発癌へ寄与する 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ーウイルス性肝炎を含むー、感染症 TODAY、メディカル・健康、ラジオ NIKKEI、2023年2月13日。

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