

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5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 2016-2022 年の国内の急性 B 型肝炎の発生動向を解析し、HBV 新規感染報告の地域性・経時的変化の解明を目的とした。その結果、急性 B 型肝炎は減少してきているものの、一部地域では増加の可能性もあり、原因の解明と注視が必要である。さらに、elimination には肝炎ウイルス検査で見出された陽性者のフォローアップが重要である。地域単位の micro elimination の試みが有効と考えられた。

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。一方、慢性 B 型肝炎も有効な治療薬があるものの、HBV 完全排除は難しく、現状の把握とそれに基づいた対策が必要になっている。本研究では 2016-2022 年の国内の急性 B 型肝炎の発生動向を解析し、HBV 新規感染報告の地域性・経時的変化の解明を目的とした。また、感染をしながら治療を受けていない人は 50-125 万人と推定されており、肝炎ウイルス検査陽性者への受診受療勧奨が喫緊の課題となっている。

B. 研究方法

感染症サーベイランスにより 2016-2022 年の急性 B 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、居住地域を解析することで、HBV 新規感染報告の地域的・経時的変化を明らかにする。また、本研究では、自治体が把握する肝炎ウイルス陽性者の受診受療勧奨システムを導入し、その効果検証を行った。

(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 B 型肝炎の疫学

2016-2022 年に急性 B 型肝炎の届出数は 1,410 例であった。この期間に届出された 1,410 例の内訳は、男性 1,152 例、女性 258 例で、男女比(男/女)は約 4.5 であった。各年の男女比は 3 倍以上であり、明らかな性差が認められた。年齢群別では、男性は 25～29 歳と 40～41 歳の 2 つに、女性は 20～24 歳にピークがみられた。100 万人あたりに直すと、男性は 25～29 歳に、女性は 20～24 歳にピークがみられた。

2016～2022 年の間に、全 47 都道府県から 1,410 例が届出された。東京都 353 例、大阪府 100 例、神奈川県 94 例の順に届出数が多く、20 県は届出数 10 例以下であった。人口 100 万人当たりの届出数では、宮崎県、東京都、群馬県の順に多かった。人口 100 万人対の都道府県別急性 B 型肝炎患者報告数の年次推移は、多くの県で減少傾向を示しているが、群馬県(男女とも)で増加傾向、宮崎県(男性)で減少が見られなかった。

2016～2022 年に届出された急性 B 型肝炎の症状および所見は(重複あり)、肝機能異常が 1,100 例(78%)、全身倦怠感が 972 例(69%)、黄疸が 822 例(58%)、褐色尿が 514 例(36%)、発熱が 316 例(22%)、嘔吐が 233 例(17%)である。また、劇症肝炎は 35 例(2.5%)であった。その他の症状として、食欲不振、腹部違和感、関節痛などが記載されていた。2016～2022 年における届出時点での死

亡は6例(0.4%)であった。

1,410例の感染原因・経路(複数回答を含む)は、性的接触が983例(70%)と最も多くを占めており、針等の鋭利なものの刺入が39例(2.8%)(男性28例、女性11例)、輸血・血液製剤が1例、母子感染が1例だった。その他または原因不明は409例であった。なお、海外に多い静注薬物常用を感染原因・経路とする届出はなかった。性的接触感染を詳細にみると、男性の性的接触感染(829例)の内訳は、異性間性的接触が467例(56%)、同性間性的接触が250例(30%)、その他または不明が130例であった(同性間・異性間または異性間・不明の重複18例を含む)。女性の性的接触感染(154例)では、異性間性的接触が131例(85%)を占め、同性間性的接触が3例(1.9%)、その他または不明21例であった(同性間・異性間の重複1例を含む)。性的接触が感染原因である患者年齢分布のピークは、男性は20~34歳と40~49歳の2つであり、女性は20~34歳のみであった。

(2) 自治体におけるB型肝炎ウイルス陽性者の受診受療勧奨システムの構築と効果検証

2022年度の愛知県岡崎市の肝炎ウイルス検査陽性者の調査票による現状調査および受診通院受療の結果を示す。対象陽性者数はB型246名、C型104名であった。調査票の回収率はB型38%、C型40%であった。専門医療機関の受診はB型89%、C型98%であり、B型で少ない理由としては、自覚症状がないからという返答が大部分を占めた。診断の結果は、B型陽性者は無症候キャリア33%、慢性肝炎25%、肝硬変0.04%、肝がん1名0.01%、C型陽性者は無症候キャリア42%、慢性肝炎32%、肝硬変0.03%であった。現在の通院状況は、B型86%、C型83%であった。受療率は、B型26%、C型78%であり、B型で受療した理由は勧められた、必要性を感じたが大きな割合を占めた。B型、C型いずれも治療を受けるように進められたのは医師が多くを占めた。一方、治療を受けない理由も医師の影響が多いことがわかった。QRコードによる受診通院受療勧奨であるが、回答に占めるQRコードの割合は、2019年度10%、2020年度16%、2021年度15%、2022年度14%であった。4年間の回答者86名は70歳未満の男性(B型肝炎陽性者)が多かった。

D. 考察

最近、数年間の急性B型肝炎の届出数は、年間140-260例の範囲でほぼ横ばいである。輸血による感染は減少し、性的接触による感染が約7割を占めている。性的接触による感染は20~30代前半に年齢のピークがあることを考慮し、ワクチン接種やコンドームの使用等の予防啓発を行う必要がある。急性B型肝炎と診断・届出された症例中、4割は黄疸を示していなかったことから、肝機能異常が指摘されるまでは、感染を自覚しない感染者が多数いる可能性がある。自治体による住民検診等の機会があれば、肝機能検査を受けることが望ましい。人口あたりで換算すると増加傾向にある地域の存在が考えられる。増加の原因について解析が必要である。

自治体の陽性者対策については毎年1回の受診通院受療勧奨が有効なことがわかった。新規肝炎ウイルス検査陽性者数が減少しており、特にHCV陽性者は1桁に減少しており、HCV eliminationは目に見える目的として、自治体の担当者のモチベーションになっているものと考えられる。

E. 結論

急性B型肝炎は減少してきている。最近是一部地域で増加している可能性があり、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) Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Tsubota A, Toyoshima T, Aizaki H, Iijima H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. A versatile method to profile hepatitis B virus DNA integration. *Hepatol Commun.* 2023 Dec 1;7(12):e0328. doi: 10.1097/HC9.0000000000000328. eCollection 2023 Dec 1. PMID: 38051537
- 2) Oshima M, Stappenbeck F, Ohashi H, Iwamoto M, Fukano K, Kusunoki A, Zheng X, Wang F, Morishita R, Aizaki H, Suzuki R, Muramatsu M, Kuramochi K, Sureau C, Parhami F, Watashi K. Selective inhibition of hepatitis B virus internalization by oxysterol derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Oct 1;675:139-145. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.07.014. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37473528

- 3) Aoyagi H, Iijima H, Gaber ES, Zaitzu T, Matsuda M, Wakae K, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Kahn J, Saito T, El-Kassas M, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. *Liver Int.* 2023 Aug;43(8):1677-1690. doi: 10.1111/liv.15624. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37312620
 - 4) Uchida T, Imamura M, Hayes CN, Suehiro Y, Teraoka Y, Ohya K, Aikata H, Abe-Chayama H, Ishida Y, Tateno C, Hara Y, Hino K, Okamoto T, Matsuura Y, Aizaki H, Wake K, Kohara M, Liang TJ, Oka S, Chayama K. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. *Hepatology.* 2023 Mar 13. doi:10.1097/HEP.0000000000000335. PMID: 36896966
2. 総説発表
- 1) 相崎英樹、溝上雅史、脇田隆字、ウイルス性肝炎発見の歴史、ウイルス性肝炎学 2023—最新の病態・診断・治療—、日本臨床、日本臨床社、東京、2023、7-11.
3. 学会発表
- 1) 国際学会
 - (1) Eukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima I, Tsubota A, Aizaki H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. RAISING sequencing 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
 - (2) Shionoya K, Iwamoto M, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Watashi K. 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
 - (3) Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Sonobe M, Wakae K, Ogawa K, Nishida T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama V, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura T, Suemizu H, Higuchi Y, Watashi K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. 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) 深野頭人、指江亨祥、直亨則、壺藤益満、豊嶋孝恵、坪田昭人、相崎英樹、松平崇弘、木村基、遠土幸二、杉浦互、村松正道・肝発へ寄与するB型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立、日本学会第143年会、北海道2023/3/25-28.
 - (2) Yang G, Furutani Y, Ogawa K, Nagoshi S, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Construction and application of an animal model transplanted with HBV-producing cells for drug discovery, 第59回日本肝臓学会総会、奈良、2023年6月15日-6月16日
 - (3) Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Wakae K, Ogawa K, Nishida T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama V, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura T, Suemizu H, Higuchi Y, Watashi K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Construction and application of an animal model transplanted with HBV-producing cells for drug discovery, 第31回日本抗ウイルス療学会、横浜、2023年9月14日-9月16日
 - (4) 青柳東代、相崎英樹. C型肝炎ウイルス(HCV)除去後の肝細胞オルガネラ異常. 第79回日本顕微鏡学会学術講演会. 島根. 6月. 2023.
 - (5) 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、村松正道、溝上雅史、和氣健二郎、脇田隆字、
 - 3) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular organelle and gene expression abnormalities following elimination of hepatitis C virus and carcinogenesis. 第3回 International Liver Conference 2023. 東京. 9月. 2023
 - (5) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Hossam Eid Gewaid, 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 organelle and gene expression abnormalities following. 29th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Atlanta. 1-4. October 2023.

相崎英樹. C 型肝炎ウイルス除去後の病態、発癌のメカニズム. 第 59 回日本肝癌研究会. 大阪. 7 月. 2023

- (6) 青柳東代、飯島尋子、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、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病態、発癌のメカニズム. 第 30 回肝細胞研究会. 鹿児島. 8 月. 2024

- (7) 相崎英樹、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、村松正道、溝上雅史、脇田隆字、C 型肝炎ウイルス除去後の病態、発癌のメカニズム、第 63 回日本臨床化学会年次学術集会. 東京. 10 月. 2023.

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