

研究要旨 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は、肝炎感染の現状把握が必須である。本研究では1999–2022年の国内の急性肝炎の発生動向を解析し、特にHBVおよびHCV新規感染報告の地域的・経時的変化の解明を行うことを目的とした。急性C型肝炎は1999年から順調に減少しているが、急性A型肝炎は4年ごとの流行に注意が必要であることが明らかになった。一方、B型肝炎は2010年に最低水準に達した後、2019年まで微増していた。特に一部の地域では増加傾向が見られる。急性E型肝炎も1999年から徐々に増加しており、特に2011年以降急速に増加し、2025年には493例に達し、コロナ禍でも減少傾向は見られない。減少傾向にあるC型肝炎は比較的問題ないが、減少が止まったB型肝炎、増加傾向にあるE型肝炎、4年ごとに流行が見られるA型肝炎には今後も注意が必要であると考えられた。

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。また、慢性B型肝炎も核酸アナログでコントロール可能になっている。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は、肝炎感染の現状把握が必須である。本研究では1999–2022年の国内の急性B、C型肝炎の発生動向を解析し、HBVおよびHCVの新規感染報告の地域的・経時的変化の解明を行うことを目的とした。

B. 研究方法

感染症サーベイランスにより1999–2022年の急性B型および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、HBVおよびHCVの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、HBVおよび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) 急性肝炎届出数の変異

急性A型肝炎は1999年に763例でしたが、2004年には139例まで減少している。2002年、2006年、2010年、2014年、2018年と4年ごとの流行が見られ、特に2018年には926例と大流行した。コロナ禍の2022年は流行が見られず、減少傾向を示している。急性B型肝炎は1999年の510例から徐々に減少し、2010年には174例と最低水準になり、2019年に257例まで微増した。コロナ禍では減少している。急性C型肝炎は1999年の136例から徐々に減少し、2019年に31例と最低水準になった後、コロナ禍ではさらに減少している。一方、急性E型肝炎は1999年の報告が0例で、その後徐々に増加し、特に2011年に61例から急増し、2025年には493例に達し、コロナ禍でも減少傾向は見られず、2023年552例になっている。

(2) 急性C型肝炎

1999年から2020年の全報告数は1,073例で、男性622例、女性451例で男女比は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

した。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代後半にピークが見られ、時間の経過とともに男性の割合が増加している。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年以降に数が増加していた。人口100万人当たりの都道府県別急性C型肝炎患者報告数では、数が少ないため、1999年から2005年、2002年から2012年、2013年から2020年の3期間に分けて変化を調べたところ、東京都と和歌山県で増加傾向が見られた。

(3) 急性B型肝炎

2016年から2022年までの急性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。2016年から2022年までの間に、全47都道府県から1,410例が届出された。報告数が多かったのは東京都353例、大阪府100例、神奈川県94例の順であり、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、群馬県の順が多かった。人口100万人当たりの都道府県別急性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）で増加傾向があり、宮崎県（男性）で減少が見られなかった。

D. 考察

急性C型肝炎は1999年から順調に減少している。急性A型肝炎は4年ごとの流行に注意が必要である。一方、急性B型肝炎は2010年に最低水準になった後、コロナ前の2019年まで微増していた。特に一部の地域では増加傾向が見られる。その原因は不明だが、外国人の増加が原因の1つとして考えられる。実際、東京都内のS区では区の肝炎ウイルス検査要請者の半数近くを外国籍の人が占めており、T区保健所では窓口対応の中心が外国籍の人となっている。急性E型肝炎も1999年から徐々に増加し、特に2011年以降急速に増加し、2025年には493例に達し、コロナ禍でも減少傾向は見られていない。

E. 結論

減少傾向にあるC型肝炎は問題ないが、減少が止まったB型肝炎、増加傾向にあるE型肝炎、4年ごとに流行が見られるA型肝炎には今後も注意が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

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, Zaito 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.000000000000335. 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 K, Kobayashi K, Hosoya Y, Kanayama V, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura Y, 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
- (4) 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.
- ### 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、邊士幸二、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 drugdiscovery、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, Nia 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 drugdiscovery、第31回日本抗ウイルス療法学会、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、脇田隆宇、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、脇田隆宇、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. 2023
- (7) 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、杉山真也、坪田昭、島田紀朋、加藤慶三、林和彦、榎本大、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、遺伝子発現異常と発癌. 第70回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 9月. 2023.
- (8) 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、脇田隆宇. 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