

厚生労働科学研究費補助金  
肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究  
(H17-肝炎-3)

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大戸 齊

平成 19(2007)年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 -----	1
大戸 齊	
II. 分担研究報告	
1. 小児B型肝炎並びにC型肝炎の全国アンケート調査 -----	19
白木和夫, 長田郁夫, 飯塚俊之, 村上 潤	
2. HB ワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究 -----	22
大戸 齊, 白木和夫, 藤澤知雄, 松井 陽, 田尻 仁, 稲葉憲之, 溝上雅史 長田郁夫, 木村昭彦, 石井 勉	
3. C型肝炎ウイルス (HCV) の母子感染における感染児の転帰 -----	26
大戸 齊, 石井 勉	
4. B型肝炎ウイルス母子感染予防法の緊急再検討—対策漏れゼロを目指して—	32
稲葉 憲之, 喜多 恒和, 塚原 優己, 谷口 晴記, 小林 信一, 佐久本 薫 山崎 一美, 松田 秀雄, 大島 教子, 西川 正能, 林田 綾子	
5. 当科における HCV 母子感染—第2報— -----	36
稲葉 憲之, 喜多 恒和, 塚原 優己, 谷口 晴記, 小林 信一, 佐久本 薫 山崎 一美, 松田 秀雄, 大島 教子, 西川 正能, 林田 綾子	
6. 筑波大学関連施設におけるC型およびB型肝炎ウイルス母子感染の現況 -----	39
松井 陽, 須磨崎 亮, 工藤 豊一郎	
7. C型肝炎母子感染例におけるPEG-IFN単独療法の効果 -----	44
藤澤知雄, 乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛	

8. 本邦におけるB型肝炎ウイルス関連腎症6例のウイルス学的検討	
C型肝炎母子感染例に対しPEG-IFN療法を実施中に肝障害を生じたため 中止せざるを得なかった症例についての報告	
「HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究」に関する 当院の状況 -----	47
溝上 雅史, 田中 靖人, 後藤 健之, 日下部 篤宣, 伊藤 孝一,	
9. 小児期のB型肝炎に関する研究：父子感染の分子疫学的証明と慢性感染者 の臨床像の検討 -----	67
田尻 仁, 恵谷 ゆり	
10. 妊婦のHCV感染の疫学とHCV母子感染例の経過 -----	71
長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 白木和夫	
11. B型肝炎母子感染予防例におけるHBV-DNAの検討 -----	77
長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 白木和夫	
12. HBV感染による肝細胞癌の4例 -----	82
木村昭彦, 熊谷優美, 大和靖彦	
研究業績 書籍・雑誌の一覧 -----	86
Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊 -----	91

# I. 総括研究報告書

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

主任研究者 大戸 斉 福島県立医科大学医学部

研究要旨

- 1) 分担研究者各施設において妊婦 C型肝炎ウイルス(HCV)抗体を前方視的検査した結果、陽性率は0.4～0.6%であった。このうちのHCV-RNA陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は、7.5～13.7%であった。これらの各施設の症例を集計すると330例となり、このうち34例の児に感染が成立し、母子感染率は10.3%であった。
- 2) 母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討した。キャリア妊婦の分娩時肝炎の発症が母子感染率を高める傾向があったが、いずれの因子においても有意な差を認めなかった。
- 3) 分担研究者各施設において、HCV感染児のうちHCV-RNAが陰性化した症例は、27.3～37.5%にみられ、陰性化した時期は6～36ヶ月であった。全施設の集計では感染児30例中10例で33.3%の児が感染状態を脱した。トランスアミナーゼの変動は、乳児期に軽度の上昇を示すものが約半数、その中でも中等度以上の上昇を示すものが3分の1みられた。これらの症例でも3～4歳頃までに徐々に沈静化していた。
- 4) 母子感染による小児HCV持続感染例11例にPEG-IFNの治療を施行し、72.7%(8/11)の高い率でウイルスが陰性化した。発熱(100%)、倦怠感(43%)等多くは軽微な副反応であったが、肝障害をきたした例もみられ、投与に際しては高度な専門知識が必要と思われた。
- 5) 前方視的調査による妊婦HBs抗原陽性率は0.5%であった。HBIG接種にもかかわらず4.8%の児に感染がみられキャリア化した。キャリア化した例はHBe抗原陽性の母体からであった。
- 6) 分担研究者施設による「HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究」を開始し、現在までの登録症例数は23例で、早期接種の有効性と安全性の評価を行っている。

## 分担協力者

白木和夫	鳥取大学名誉教授
稲葉憲之	獨協大学医学部教授
松井 陽	筑波大学臨床医学系教授
藤澤知雄	国際医療福祉大学教授
溝上 雅史	名古屋市立大学大学院教授
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科部長
長田郁夫	鳥取大学医学部助教授
木村昭彦	久留米大学医学部講師
石井 勉	国立病院機構福島病院

## A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)持続感染は肝硬変や肝癌の最大の原因であり、このうち水平感染に関しては、輸血血液に C 型肝炎ウイルス検査が導入されて以来、輸血を原因とする感染は激減した。しかし、垂直感染としての母子感染の危険因子に関しては高ウイルス量が確定されてはいるものの他の因子は同定されておらず、母子感染による新規の HCV 感染児は発症している。また感染成立児に対する管理については平成 16 年度に策定された HCV キャリア感染妊婦および出生児の管理指導指針がこの対策として期待されており、今後はこの指針を広く周知させるとともに実効性および有効性について評価し、検証することが必要である。しかし、感染児に対する治療方針および治療法に関してはいまだ確立してはいない。

また近年 B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止処置の実施率の低下が問題となっており、この原因の一つとして現在の HB ワクチンの接種方法が長期にわたることもあげられ、有効かつ安全な早期の接種法の検討が早急に必要

である。これらの目標を達成するため、次の研究目標を設定した。

- (1) 経年的に C 型肝炎ウイルス陽性妊婦数および母子感染率を調査するため、C 型肝炎ウイルス感染が判明した妊婦に、インフォームド・コンセントを得た上で、妊婦および児を定期的に追跡検査する。
- (2) 母子感染が成立した児の長期自然経過を観察する。その経過中における、ウイルス量の増減、肝障害そして自然治癒を明らかにし成人にいたるまでの経過を明らかにする。
- (3) HCV 母児感染小児例における PEG-IFN 治療について、最大治療効果の得られる投与方法および安全性を検討する。
- (4) C 型肝炎ウイルス感染妊婦とその児への対応方針を示した「C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」(平成 16 年度作成)の周知をはかるとともに、検証および刷新を行う。
- (5) B 型肝炎ウイルス母子感染の最新の疫学調査を実施しその実態と児の転帰を明らかにしたうえで、現行の予防対策方式(免疫グロブリンとワクチン)の有効性を評価し、予防対策を

再検討する。

## B. 研究方法

### 1) 多施設共同研究による C 型肝炎ウイルス母子感染の実態と要因に関する研究

主任研究者、分担研究者、研究協力者の施設において、C 型肝炎ウイルス感染妊婦からインフォームド・コンセントを得たうえで、妊婦のウイルス学的検査を行い、出生時からその児を定期的に(生後 1, 3, 6, 12 ヶ月, 以後 6 ヶ月毎)に診察と検査を行い、母子感染の有無を前方視的に調査する。妊婦の感染経路について、輸血、鍼灸治療、フィブリノゲン製剤の使用、静脈注射など個人のプライバシーに十分に配慮して、聞き取りを行う。感染成立児についてはウイルス学的検査、肝機能検査を行い、長期時系列的ウイルスの増減、ウイルス変異の動向などを調査する。

### 2) 母子感染成立に関与する要因の検討

上記の前方視的観察で得られた結果をもとに、母子感染成立に関与する可能性のある各種要因(ウイルス学的、産科的要因、母乳投与など)を調査し検索する。C型肝炎ウイルスキャリア妊婦の頻度は低く、本年度は昨年度作成した分担研究員間の情報収集システムを運用し、母子感染の成立にかかるリスク因子を多施設共同にて共通した感染成立因子のデータを収集する。

### 3) C 型肝炎ウイルス感染児の自然経過と転帰の検討

母子感染の成立した児を長期的に経過観察し予後を追跡調査する。ウイルスの自然消失率、消失時期、消失にかかる因子および再陽性化の有無について検討するとともに、ウイルス持続感染が続く児に関しては、成人期に

いたるまでにウイルス量や肝障害の程度について検討する。

### 4) C 型肝炎ウイルス感染児への治療法の検討

C 型肝炎ウイルス感染児に対して、インターフェロン(IFN)などの抗ウイルス療法を施した場合、成人症例よりも高い確率で持続感染状態から脱することが期待されているが、発育期にあり、長期投与の副反応の可能性は否定できない。PEG-IFN の治療例を集積することで、治療の適応、時期、治療方法を検討し、効果および治療後の転帰や副反応発生などを明らかにし、多施設共同研究にて治療プロトコルを作成する。

### 5) キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針の周知と有用性の検証

平成 16 年度に完成した「C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」(白木和夫班長)は医療機関にとって C 型肝炎ウイルス母子感染にかかる諸問題に対する有用な指標となると思われる。しかし、これら指針を関連学会や機関誌などで周知をはかるとともに、有用性を持続して検証してゆく必要がある。

### 6) B 型肝炎ウイルスなど他のウイルス母子感染の実態と転帰の調査

B 型肝炎ウイルスの疫学的調査を行い、現行の母子感染予防処置実施状況を含む母子感染の実態について検討する。その上で母子感染防止処置における HB ワクチン早期接種法の有効性と安全性を多施設共同研究にて行う。すなわち HBIG は1回のみ接種し、遺伝子組み換え HB ワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回行う。primary endpoint としてワクチン接種終了後 1 ヶ月の時点での HBs 抗体価を、secondary endpoint とし

て生後4ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月の時点での HBs 抗体価の推移, HB ワクチン追加投与の有無と回数, HBs 抗原の陽転化を調査し HB ワクチンの早期接種の効果を評価する.

#### 7) 倫理面への配慮

C 型肝炎ウイルス持続感染にある妊産婦には, 不必要な不安や家族(夫や姑など)からの差別感を生まないように十分に配慮する. それを前提にして持続感染が妊産婦に及ぼす影響と生まれてくる児への影響を現在知られている確実な情報を提供し, 妊産婦に行う通常検査の際にウイルス検査と新生児の採血検査を6ヶ月間隔で数回実施する旨の承諾(文書)を得る. さらに, 児に感染が成立した場合には, その後の自然経過などの可能性を説明した上で, 数年に亘って定期的な検査を実施することの承諾を得る. この際, 児に垂直感染が生じたことの罪悪感などを抱かないように格段の配慮をする. なお, 各研究者が所属する施設の倫理委員会の承認を得た上で, 実施体制を確立する. B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置における HB ワクチン投与方法の選択にあつては, 被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い代諾者の自由意志による文書同意を取得する. 同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする. また代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ, 撤回による不利益を受けないことを十分に説明(情報開示)することに特段の配慮を払った.(全ての分担研究者施設倫理委員会承認済)

#### C. 研究結果

1) 分担研究者各施設において前方視的調査を行った結果, 妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検

査陽性率は 0.3~0.7%で, 全例数の検討では 0.6%であった. さらに抗体陽性妊婦のうち HCV-RNA 陽性妊婦は 55.7%であり, 妊婦中の HCV-RNA 陽性妊婦の割合は, 0.3%であった. この HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果, 6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は施設により差があり, 7.5~13.7%であった. これらの各施設の症例を集計すると 330 例となり, このうち 34 例の児に感染が成立した. 平均母子感染率は 10.3%であった.

2) 母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過, 分娩経過, 分娩様式, ウイルス学的要因について検討した. キャリア妊婦の分娩時肝炎の発症が母子感染率を高める傾向があつたが, 有意な差を認められなかつた. 分娩様式に関しては, 予定帝王切開例で感染を認めない施設が 1 施設あつた.

3) HCV 感染児の経過について, ウイルスの動態, トランスアミナーゼ(ALT)を追跡調査した. 分担研究者各施設において, HCV 感染児のうち HCV-RNA が陰性化した症例は, 27.3~37.5%にみられ, 陰性化した時期は 6~36ヶ月であつた. 全施設の集計では感染児 30 例中 10 例で 33.3%の児が感染状態を脱した.

一方, ウイルスが陰性化した後に再陽転した児が 3 例みられ, 2ヶ月から 12ヶ月の経過でウイルスが再度検出されるようになった. トランスアミナーゼの変動は, 感染児により異なるものの, 乳児期に軽度の上昇を示すものが約半数, その中でも中等度以上の上昇を示すものが 3分の1みられた. これらの症例でも 3~4 頃までには徐々に沈静化していた. さらに長期



経過観察可能であった症例では学童期後半の8歳以降になり再度ALTが上昇してくる症例もみられた。

4) 母子感染による小児 HCV 持続感染例 11例に PEG-IFN の治療を施行し、72.7%の高い率でウイルスが陰性化した。製剤の違いによる治療に対する反応については、従来型IFNではほとんどの場合ウイルスが陰性化していたと比較して、本研究班で用いられているPEG-IFN治療のプロトコールでは、ウイルスが陰性化しにくい傾向があった。本年度は1症例ではPEG-IFNを増量投与し、1症例では増量とともにリバビリンを併用することでウイルスの陰性化が得られた。今後更に治療例を蓄積し、小児の薬剤動態およびクリアランスを考慮に入れた小児至適投与量を検討している。

軽微な副作用としては発熱（100%）、倦怠感（43%）がみられた。1例に、投与によりウイルスは速やかに陰性化したものの肝障害をきたし投薬を中止した症例もみられ、投与に際しての注意も必要と思われた。一方、PEG-IFN投与にて肝障害がみられたものの、従来型IFN製剤に変更投与し、肝障害の沈静化とウイルスの陰性化が得られた症例もあり、治療にあたっては高度に専門性のある知識が必要と思われた。

5) 前方視的調査による妊婦 HBs抗原陽性率は0.5%であった。感染を起こしたのはすべてHBe抗原陽性母体からであり、48時間以内にHBIGを接種したにもかかわらず4.8%(2/42)でキャリア化した。

6) 分担研究者施設による「HBワクチン早期接

種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究」を開始した。現在までの登録症例数は23例で、9例でワクチンの接種を終了している。今後早期接種の有効性と安全性の評価を行っていく。

7) 各分担研究者の研究結果の概要を以下の如くであった。

白木班員：我が国における小児のB型肝炎並びにC型肝炎の発生数を調査し今後の対策を検討する目的で、B型肝炎ウイルス(HBV)並びにC型肝炎ウイルス(HCV)に感染した20歳以下の小児について、全国小児科施設を対象としてアンケート一次調査を行った。2003年1月から2005年12月までの過去3年間に、HBV感染小児は310例、HCV感染小児は209例が集計され、これらの内、新規症例はB型肝炎で94例、C型肝炎で68例であり、一施設あたりにするとB型肝炎1.1例/3年間、C型肝炎1.0例/3年間と極めて少なくなっていることが判明した。今後は感染小児の感染経路、感染時期、臨床像、治療法の動向を検討するため二次調査を実施する。

大戸班員、石井班員：C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染の頻度および危険因子および感染した児の経過と予後についての観察的研究を行った。HCV-RNA陽性の母親からの感染率は7.5%(9/120名)であった。分娩時期(在胎週数)、流早産徴候の有無、妊娠中毒症徴候の有無、胎盤剥離所見の有無、分娩時間、出血量、分娩様式、母体HCV genotypeについて検討したが、今年度も有意な感染危険因子は見出せなかった。母

児感染が成立した児の検討では、3歳以降の症例における自然寛解例は37.5% (3/8名)であった。これらの児ではウイルス量が極く低値であった。一方、ウイルスが生後早期から陽性化し、高ウイルス量である児は持続感染に移行し、以後の経過で全例ともにキャリア化した。また1例のみ12ヶ月時に抗体およびウイルスが一時的に消失した例があり、ウイルスの自然消失の機序にとって興味ある経過と思われた。

B型肝炎ウイルス母子感染予防方法のためのHBワクチン早期接種方式の臨床試験を開始し、現在23症例が登録され9例にワクチンの接種を終了し、早期接種の有効性と安全性を検討している。

稲葉班員：昨年度に引き続きB型肝炎ウイルス(HBV)の母子感染予防について千葉大方式(出生後24時間以内にHBIGとワクチンを接種し、1ヶ月健診時と3ヶ月から4ヶ月目にワクチンを接種)と、獨協医大新方式(生後24時間内HBIG・ワクチン同時投与し、生後1ヶ月ワクチン追加接種)の二予防法についてその臨床的治験を行った。千葉大方式による母子感染予防を10名に行い、6ヶ月の時点で全例において、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性であった。獨協医大新方式は5名の児に施行し、4名において6ヶ月目の採血でHBs抗原陰性、HBs抗体陽性で、母子感染予防効果が確認された。

C型肝炎(HCV)の疫学および感染児の経過について前方視的に調査を行った。1365名の妊婦にHCV抗体検査、陽性者へのHCV RNA確認検査、HCV RNAのgenotyping検査を行い、妊婦におけるHCV

RNA陽性率は、0.7% (9/1314)、母児感染率は10.7% (13/121)であり、感染児は全例自然分娩にて出生した児であった。30.8% (4/13)の児にウイルスの自然消失をみた。発症したchemical hepatitisの回復と共に一時HCV RNAが陰性となったが、3ヵ月後に再び陽転化した感染児が1名みられた。母子感染のリスクファクターに関しては、キャリア妊婦の分娩時HCV RNA-titersと母子感染率との間に正の相関は認められず、またキャリア妊婦の分娩時肝炎発症は母子感染成立に有意な因子とは考えられなかった。

松井班員：C型およびB型肝炎ウイルスの母子感染の最新の頻度を観察する目的で感染母体から出生した児について前方視的疫学調査を行った。筑波大学小児内科関連施設におけるC型肝炎ウイルス抗体陽性母体の頻度は0.4%、HBs抗原陽性母体のそれは0.5%であった。B型肝炎ウイルスではHBs抗原陽性母体から出生した42例のうち2例が感染した。これら2例は外国人の母親から出生しており、適切な感染防止策を行ったにもかかわらず児が感染していた。感染後の対策としてC型肝炎母子感染例3例にインターフェロン治療を行い全例著効を確認した。小児期に積極的治療を行うことに意義があるかどうか考察した。

藤澤班員：HCV母子感染によるC型慢性肝炎患児7例に対しPEG-IFNを投与し、効果ならびに副作用について検討した。投与時年齢平均8.0歳、全例genotype II、投与前ウイルス量は11-3,500KIU/mlであった。投与開始後12週までに著減したのは4例でそのうち3例はウイルスが陰性化した。著

減が得られなかった3例では、1例が31週で中止し、2例は13週から180  $\mu\text{g}$ /回へ増量した。増量した2例のうち、1例は増量後著減し、48週投与し、現在投与終了後4週でHCV RNAは持続陰性化した。他の1例は著減せずリバビリンを併用し、変更後12週で著減している。副作用は全例で発熱がみられたが、それ以外の症状は従来のIFNに比して軽微であった。PEG-IFNは利便性が高く、母子感染のC型慢性肝炎小児例で安全に施行することができる。小児における従来のIFN単独療法においてはHCV RNAはほとんど陰性化したため無効と判断して投与を中断する例はなかった。PEG-IFNの最大効果を得るため、今後は現在の投与方法（3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ あるいは100  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$ （最大投与量180  $\mu\text{g}/\text{回}$ ））の検討を行う。

溝上班員：B型肝炎ウイルス(HBV)の合併症の一つにB型肝炎ウイルス関連腎症(HBV-associated nephropathy)がある。本疾患におけるB型肝炎ウイルス(HBV)のgenotype、遺伝子変異と腎症発症との関係について検討することを目的として、本邦におけるB型肝炎ウイルス関連腎症(HBV-associated nephropathy)とHBV genotype、遺伝子変異との関連性について検討した。6例のHBV-associated nephropathy症例でのgenotypeはAa 2例、Ae 2例、Ce 2例とHBV/Aが優勢であった。データベースから作成した各genotypeのconsensus sequenceと比較したところ、HBV/Aaの2例においてprecore領域G1862T変異とこれに伴うアミノ酸変異(Val17  $\rightarrow$  Phe17)を認めた。またHBV/Ceの1例においてcore領域のdeletion

を認めた。これら以外には他の全ての領域において、腎症発症に特異的と思われる遺伝子変異は認められなかった。今後は更に症例を増やしての検討を行っていく。

HCV母子感染成立例に対しPEG-IFN療法を実施し、速やかな血中ウイルスの消失を認めたものの同時期に肝機能異常をきたしたため治療継続を中止せざるを得なかった症例を報告した。投与中止により肝障害は速やかに改善したが、PEG-IFN療法施行時の問題点について検討した。

また、本研究班にておこなうHBワクチン早期接種法に参加するにあたり、倫理委員会で問題となった点及び現時点での実施例の中間結果について報告した。

田尻班員：B型肝炎父子感染の存在を分子疫学的に証明するために、B型肝炎父子感染が疑われる5家系において父親と子ども8名(男児2例、女児6例、年齢3~14歳)についてHBウイルス塩基配列の相同性を比較し系統樹解析を行い、HBVは父親由来であることを明らかにした。4家系において子どもはHBVキャリアで、1家系では子どもは、重症急性肝炎を起こしていた。小児のHBV感染症を考えた場合、母子感染のみでなく、父子感染によるB型肝炎の重要性も認識される必要がある。次に小児B型肝炎キャリアの肝病理所見とインターフェロン治療効果について検討を行ない、小児HBVキャリアの一部には、自然経過で肝硬変に進行していた幼児例が存在し、またIFN治療の有効率は従来の報告同様に53%であった。以上より、小児におけるB型肝炎の病理組織的評価を含めた経過観察の重要性および小児B型慢性肝炎に対するIFN

治療の有効性が再確認された。

長田班員：C型肝炎母子感染の疫学的調査を詳細に行なった。41,856 例の妊婦をスクリーニング検査し、HCV 抗体陽性率は 0.48%(202 例)で、HCV RNA 陽性妊婦 55.0%(111 例)であった。母子感染率は 14%(10/73 例：HCV RNA 陽性母体出生児)であった。

C型肝炎ウイルス(HCV)母子感染小児例については前方視的に 12 例を、後方視的に 9 例の検討を行った。前方視的検討では、HCV RNA は全例生後6ヵ月までに陽性化していた。4 例において1~4 歳に HCV RNA は陰性化した。1 例では 12 ヶ月後に再陽転化した。持続陽性例ではトランスアミナーゼ値が乳児期から上昇するものの一旦は軽快し、ウイルスが陰性化しない場合には再び悪化することがあり継続的な定期検査が必要である。後方視的検討の症例は、学童期から青年期の児で、この時期にはウイルスが自然に陰性化することではなく、トランスアミナーゼの強い上昇を認めるものがあつた。治療に関しては、従来型 IFN もしくは PEG-IFN 治療を 4 例について行ない、全例でウイルスが陰性化している。

B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染を「国際方式」にて予防措置を行った 10 例について、抗体価と HBV-DNA を検討した。全例で HBV 母子感染を防止でき、1 症例で4ヶ月時に追加ワクチンを必要としたが、1歳前後の抗体価は十分な値を保持していた。また、ワクチンの反応が問題なく経過していた 1 例のみで HBV-DNA が弱陽性となった。さらに同措置施行例のうち、ワクチン追加例 11 例とワクチン低反応例 3 例で血清中の HBV-DNA の検出を行なった。HB ワクチン低反応例1例でウイルス

は陽性となった。HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性で、HBV-DNA が弱陽性を示す症例が少数例存在することが判明し、今後検討を重ねていく。

木村班員：4 例の HBV による小児(若年)肝細胞癌症例を報告し、この 4 例(2 例は輸血後感染で他の 2 例は母子感染)の感染経路、診断方法および予後について検討した。4 例中 3 例は HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後に発症していた。診断には肝組織の免疫染色が有用であつた。5 年以上生存したのは 1 例のみであつた。今後、小児であっても HBV 感染者の外来フォローに関しては HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後も肝細胞癌を念頭に置き定期的な観察が必要と考えられた。

#### D. 考察

輸血製剤への HCV スクリーニング検査が導入され、主要な感染経路の遮断が成功した現在 HCV 感染妊婦数も減少している。本研究班の本年度の疫学調査では、各研究者施設での陽性率は 0.3~0.7%であり、では 0.6%であつた。妊婦 HCV 抗体陽性率は低下してはいるものの、下げ止まりつつある。C 型肝炎の治療成績が向上してはいるものの、妊孕年齢層において治療により直接感染者数を減少させるのには時間が必要であり、世代間にて感染が引き継がれる HCV 母子感染による感染児数は今後も一定数予想される。白木班員のアンケート結果の報告からは 209 例/1.9 年の C 型肝炎発症がみられており、母子感染率を低下させ、感染した児への適切な管理および治療は、感染対策上今後も重要な課題である。

本研究班は本邦でのHCV母児感染の疫学調査に大きな役割を果たしただけでなく、この課題に対しても前主任研究者の白木らが「C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」を平成16年に作成した。これにより臨床現場での混乱は解消されつつあるが、本年度はHCV検査案内を作成し、感染妊婦および家族により周知を図った。しかしHCV母児感染疫学の現状の解析にとどまらず、今後は積極的な感染制御および感染の成立した児への治療介入の方策等を探索することが必要である。

分娩様式に関しては、日本産科婦人科学会周産期委員会によりC型肝炎母児管理指導指針への委員会見解が作成報告された。この見解では、現在のエビデンスの内容を患者に十分に提示し、患者の意思を尊重し分娩様式を決定すべきと示された。本研究班では昨年度も帝王切開による母子感染抑止効果の報告を行っているが、来年度は感染因子として確定している母体血中ウイルス量の検査時期および検査方法を検索し、妊婦の管理および妊婦家族の意思決定に有意義な管理・指導方針を確定していく予定である。

HCV-RNA陽性妊婦からの母子感染率は各施設では、7.5～13.7%で、全症例での検討では10.3%であった。これらの児において6～36ヶ月の間に33.3%でウイルスは陰性化したものの、これ以外の感染児はキャリア化している。成人でのHCV急性肝炎の経過とは異なる感染児が成人するまでの詳細な経過については、例数も少なく依然として不明である。さらに、陰性化した後、2～12ヶ月の経過でウイルスが再陽転化した例が本年度も1例みられた。感染児の管理指導指針への将来における変更を

みこし、これらの点を考慮した長期経過観察を継続する必要がある。

小児HCV感染症に対する従来型IFNの有効性をふまえ、本研究班では治療プロトコルを作成し、これにもとづいてPEG-IFNによる治療を実施し症例を蓄積している。現在までの治療経験からPEG-IFN治療の副作用は軽度であるが、ウイルス消失効果に関しては、従来型IFNによる効果と比較した場合は、PEG-IFNの投与量では同等の効果が得られているとは言いがたい。今後は小児の薬剤動態およびクリアランスを考慮した至適薬剤投与量の詳細な検討が必要と考え、治療開始12週の時点での治療効果を判定し、投与薬剤量の変更の必要性を評価し症例を重ね検討している。また、2症例に肝障害がみられ、1症例では、ウイルスは速やかに陰性化したものの投薬を中止した。もう1症例では、PEG-IFN投与にて肝障害がみられたものの、従来型IFN製剤に変更投与し、肝障害の沈静化とウイルスの陰性化が得られた症例もあり、治療にあたっては高度に専門性のある知識が必要と思われる。

近年のHBV感染疫学の変化を受け、HBV母児感染防止対策におけるHBワクチン接種に対する考え方を再検討する必要により、本研究班では、B型肝炎ウイルス母児感染に関する疫学調査を行っている。現行の予防措置施行例に母児感染をきたした症例のあることが確認され、引き続き調査をすすめていく。また昨年度作成した「HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究」試験実施計画書に沿って、各分担研究者施設にて倫理委員会の承認を受けた後に、試験参加症例の登録を行っている。現在まで23例の登録症例

があり、9例でワクチンの接種を終了した。今後症例数を蓄積するとともに、早期接種の有効性と安全性の評価を行っていく。

#### E. 結論

1) 本邦における妊婦C型肝炎ウイルス抗体検査を前方視的に検討した結果、陽性率は0.3～0.7%で、全体では0.6%であった。HCV-RNA陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は7.5～13.7%で、全施設の症例では10.3%であった。

2) 母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討したが有意な差を認めるものはなかった。分娩様式に関しては、予定帝王切開例で母子感染を認めなかった施設が1施設あった。

3) HCV感染児の経過について、HCV-RNAが陰性化する症例は全施設平均して33.3%にみられ、陰性化した時期は6～36ヶ月であった。3例でウイルスが再陽転化し、陰性化から2～12ヶ月の経過でウイルスが再検出された。

4) PEG-IFNによる治療は10例に対して施行され8例でウイルスが陰性化した。副作用としては発熱(100%)、倦怠感(43%)等軽微なものであったが、肝障害をきたした例もみられ投与に際しては高度な専門性が必要と思われた。

5) 前方視的調査による妊婦HBs抗原陽性率は0.5%であった。感染を起こしたのはすべてHBe抗原陽性母体からであり、48時間以内にHBIGを接種したにもかかわらず4.8%(2/42)でキャリア化した。

6) HBワクチン早期接種の臨床試験に、現在まで23例の登録症例があり、9例でワクチンの接種を終了した。今後症例数を蓄積するとともに、早期接種の有効性と安全性の評価を行っていく。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

(論文発表)

1) 大戸 齊. 母児間ウイルス垂直感染機序の解明と感染予防. 福島医学雑誌 2005;55(1):15-21.

2) 大戸 齊, 竹内千華子, 杉山誠治, 石井 勉, 他. 輸血血液C型肝炎ウイルス(HCV)スクリーニングによるHCVキャリア妊婦の減少と母子感染減少二次効果. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2005;15(1):53-54.

3) Tsutomu Ishii, Hitoshi Ohto, et al. Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission. Pediatrics International 2005;47:278-285.

4) 白木和夫. B型肝炎ワクチン, 予防接種のすべて- 2006. (編集: 日本小児科学会ほか) 日本小児医事出版社, 東京. 2006;104-108.

5) 白木和夫. 肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生児をどう管理するか? - B型肝炎, C型肝炎の診療ガイドライン-. Medical Practice 23(1): 92-96, 2006.

- 6) 白木和夫. HCV 母子感染. 肝胆膵 52(1): 21-25, 2006.
- 7) 白木和夫. 小児ウイルス肝炎のキャリアオーバー—B型肝炎, C型肝炎を中心として. 肝臓 47(2):71-77, 2006.
- 8) 白木和夫. 母子感染各論 - B型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 55(3): 433-440, 2006.
- 9) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 白木和夫. 肝炎ウイルス—とくにB, C型肝炎ウイルスの母子感染対策について—. 産科と婦人科 8:980-985,2005
- 10) 白木和夫, 大戸 斉, 稲葉憲之, 藤澤和雄, 田尻 仁, 神崎 晋, 松井 陽, 森島恒雄, 戸蒔 創, 木村昭彦, 日野茂男. C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針. 日本小児科学会雑誌 109:78-79 2005
- 11) 稲葉憲之. B型肝炎ウイルスの母子感染—新たな予防提唱—. 教育医事新聞 3.25: 14 2005
- 12) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 白木和夫. 肝炎ウイルスと母子感染対策—とくにB, C型肝炎ウイルスについて—. 産婦人科治療 90:149-155 2005
- 13) 稲葉憲之. 研究スポット「B型肝炎の母子感染」. 中日新聞 4.22,2005
- 14) 稲葉憲之. HCV 母子感染率の上昇傾向を再確認. Medical Tribune 4.28,2005
- 15) 稲葉憲之. B型肝炎ウイルスの母子感染—予防法の見直し—. 教育医事新聞 2005
- 16) 稲葉憲之. B型肝炎ウイルス母子感染予防の見直し. 栃木県医学会会誌 35:81-85 2005
- 17) 渡辺 博, 西川正能, 稲葉憲之. 感染症合併妊娠1)ウイルス性肝炎. 産科と婦人科 72: 1537-1541
- 18) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 高見澤裕吉, 白木和夫. 周産期と肝炎ウイルス—特にB型, C型肝炎ウイルスについて—. 日本医事新報 4273号:21-27,2006
- 19) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 根岸正実, 深澤一雄, 渡辺 博. 母子感染のスクリーニング 2)肝炎ウイルス(HBV, HCV) 産婦人科の実際 55:1694-1700,2006
- 20) 稲葉憲之: B型肝炎ウイルス母子感染予防法見直しの動き-新稲葉方式-教育医事新聞 11.25,2006
- 21) Michitaka K, Hiroike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, Matsuura K, Hiasa Y, Onji M. Heterogeneity of hepatitis B virus genotype D in Japan. Intervirology 2006 22:150-155

- 22) 乾あやの, 藤澤知雄. HB ウイルス母子感染予防. 周産期医学 36 増刊号:917-918 (2006)
- 23) 乾あやの. C型肝炎. 小児臨床検査ガイド. 五十嵐隆, 水口 雅 編. 文光堂 p414-418 東京 2006
- 24) Sanchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of Mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. Intervirology. 2007;50(1):9-15.
- 25) Tanaka Y, Mizokami M. Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. J Infect Dis. 2007;195(1):1-4.
- 26) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, Ito K, Ohno T, Hirashima N, Hasegawa I, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Res. 2006;36(4):272-276.
- 27) Liu WC, Mizokami M, Buti M, Lindh M, Young KC, Sun KT, Chi YC, Li HH, Chang TT. Simultaneous quantification and genotyping of hepatitis B virus for genotypes a to g by real-time PCR and two-step melting curve analysis. J Clin Microbiol. 2006;44(12):4491-7.
- 28) Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sanduijav R, Khajidsuren O, Dagvadorj B, Mizokami M. High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. J Med Virol. 2006;78(12):1688-95.
- 29) Kuiken C, Combet C, Bukh J, Shin-I T, Deleage G, Mizokami M, Richardson R, Sablon E, Yusim K, Pawlotsky JM, Simmonds P; Los Alamos HIV Database Group. A comprehensive system for consistent numbering of HCV sequences, proteins and epitopes. Hepatology. 2006;44(5):1355-61.
- 30) Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Yuen MF, Ito K, Kurbanov F, Sugauchi F, Asahina Y, Izumi N, Kato M, Lai CL, Ueda R, Mizokami M. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2006;45(5):646-53.
- 31) Osiowy C, Giles E, Tanaka Y, Mizokami M, Minuk GY. Molecular evolution of hepatitis B virus over 25 years. J Virol. 2006;80(21):10307-14.
- 32) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M,



- Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res*. 2006;36(2):107-114.
- 33) Sugiyama M, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ito K, Acharya SK, Gish RG, Kramvis A, Shimada T, Izumi N, Kaito M, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens. *Hepatology*. 2006;44(4):915-24.
- 34) Banerjee A, Kurbanov F, Datta S, Chandra PK, Tanaka Y, Mizokami M, Chakravarty R. Phylogenetic relatedness and genetic diversity of hepatitis B virus isolates in Eastern India. *J Med Virol*. 2006;78(9):1164-74.
- 35) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoué T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2006;44(2):326-34.
- 36) Hasegawa I, Tanaka Y, Kurbanov F, Yoshihara N, El-Gohary A, Lyamuya E, Matee M, Magessa P, Fujiwara K, Ozasa A, Sugauchi F, Orito E, Ueda R, Mizokami M. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in the United Republic of Tanzania. *J Med Virol*. 2006; 78(8):1035-42.
- 37) Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 7):1873-82.
- 38) Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen MF, Lai CL, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanoué T, Niitsuma H, Sakugawa H, Hasegawa I, Mizokami M. A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C. *Hepatol Res*. 2006;35(2):127-34.
- 39) Kuiken C, Mizokami M, Deleage G, Yusim K, Penin F, Shin-I T, Charavay C, Tao N, Crisan D, Grando D, Dalwani A, Geourjon C, Agrawal A, Combet C. Hepatitis C databases, principles and utility to researchers. *Hepatology*. 2006;43(5):1157-65.
- 40) Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*. 2006;130(3):

703-14.

41) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsunashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int.* 2006;26(1):90-6.

42) 田尻 仁, 沢田 敦, 恵谷ゆり, 他. ラミブジンによる小児期・青年期 B 型慢性肝炎の治療経験. *日本小児科学会雑誌* 109: 1022-1026;2005.

43) 田尻 仁. 日本の予防接種・海外の予防接種:B 型肝炎ワクチン. *臨床と微生物* 32: 489-491;2005.

44) 長谷川泰浩, 田尻 仁, 梶本吉孝, 他. 急性増悪を示した C 型肝炎無症候性キャリアの 17 歳男性例. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 20:15-19;2006.

45) Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Hasegawa Y, Ozono K. Acute exacerbation of hepatitis in a boy with chronic HCV genotype-2 infection after a 9-year period of normal transaminases levels. *Eur J Pediatr.* 2006 Oct 28; [Epub ahead of print]

46) 林 篤, 花田卓也, 神田貴行, 村上 潤,

岡本学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎晋, 笠置綱清, 岡田隆好, 宇都宮靖. B 型肝炎ウイルス(HBV)genotype A による水平感染後に発症した HBV 関連腎症の 1 男児例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 18: 117-121, 2005.

47) 長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 神崎 晋. 劇症肝炎, 肝不全. *小児科診療* 69: 620-624, 2006.

(学会発表)

1) Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Okajima Y: The evidence based method for preventing infantile development of Hepatitis B Virus(HBV)carrier-state : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics (Malaysia) 11.5-10, 2006.

2) 西川正能, 稲葉憲之, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 太田順子, 渡辺博. 更に簡略化された B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案: 第 80 回日本感染症学会総会(東京)4.20-21, 2006

3) 池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 太田順子, 渡辺博. C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い-厚労省班研究成果に基づいて: 第 80 回日本感染症学会総会(東京)4.20-21, 2006.

4) 西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉: B 型

肝炎ウイルス母子感染予防-更に簡略化された新方式の提案-:第58回日本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)4.22-25,2006

5) 池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 岡崎友紀, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 白木和夫:C型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱いについて-厚労省班研究成果に基づいて-:第58回日本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)4.22-25,2006

6) 西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉:更に簡略化された新しいB型肝炎ウイルス母子感染予防法:第24回日本産婦人科感染症研究会学術講演会(新潟)6.10,2006

7) 池田綾子, 稲葉憲之, 西川正能, 大島教子, 渡辺 博, 大戸 斉, 白木和夫:当科におけるC型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い方針:第24回日本産婦人科感染症研究会学術講演会(新潟)6.10,2006

8) H Komatsu, T Sogo, A Inui, T Fujisawa. Evolution of hepatitis C virus after mother to infant transmission role of humoral cellular response. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. (2005, 11, 24-26, Tokyo)

9) 乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹, 阿部賢治, 藤澤知雄. B型肝炎母子感染防止事業前後におけるHBV genotypeの変遷. 財団法人宮川庚子記念研究財団 平成17年度第2回

研修会 (2006,2, 4, 東京)

10) 乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹, 永井敏郎, 藤澤知雄. HBV genotypeと臨床経過の検討. 第109回日本小児科学会 (2006,4, 21-23, 金沢)

11) 小松陽樹, 乾あやの, 十河 剛, 藤澤知雄. 小児C型肝炎におけるPEG-IFN  $\alpha$  2a単独療法の効果. 第10回日本肝臓学会大会. (2006.10, 11,12, 札幌)

12) 乾あやの, 菅原秀典, 橋本卓史, 十河剛, 小松陽樹, 藤澤知雄. 小児C型肝炎におけるPEG-IFN  $\alpha$  2a単独療法の効果. 第38回日本小児感染症学会 (2006,11, 10-11, 高知)

13) Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Mizokami M. Specific Mutations in Enhancer II/Core Promoter of Hepatitis B Virus Subgenotypes C1/C2 Increase the Risk of Hepatocellular Carcinoma. 6th HCC workshop in Asia. November 19, 2006. Tokyo.

14) Tanaka Y, Yamaguchi T, Segawa M, Sugiyama M, Mizokami M. Development of novel tree-dementional long-term culture system of human hepatocytes for hepatitis B virus infection. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31 2006. Boston.

15) Skamoto T, Tanaka Y, Sugiyama M, Ito K, Sugauchi F, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y,

Mizokami M. Replication of hepatitis B virus genotype G requires co-infection with other genotypes in uPA/SCID mice carrying human hepatocytes. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31 2006. Boston.

16) Sugiyama M, Tanaka Y, Takahashi S, Kato T, Ito K, Sakamoto T, Orito E, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on liver injury in vitro and in vivo. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31 2006. Boston.

17) Sugauch F, Orito E, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Mizokami M. Influence of hepatitis B genotypes as well as precore and core promoter mutations on fulminant outcome of acute infection. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31 2006. Boston.

18) Nakamura I, Ochiai K, Tanaka Y, Moriyasu F, Mizokami M, Imawari M. Classification of interspousal HCV infection in acute hepatitis C patients by phylogenetic analyses of HCV E1 region. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31 2006. Boston.

19) Orito E, Ito K, Sugauchi F, Tanaka Y, Mizokami M. Difference of HBV genotypes and hepatocellular carcinoma in Asian countries. International Symposium on HBV. May 27

2006. Kyoto.

20) Tanaka Y, Sugiyama M, Orito E, Mizokami M. Intra- and Extracellular Expression of Viral DNA and Antigens Different among Hepatitis B Virus Genotypes In Vivo and In Vitro. 16th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL. March 5-8 2006. Manila Philippines.

21) 田中靖人, 杉山真也, 溝上雅史. シンポジウム 2:急性 B 型肝炎におけるウイルス遺伝子多様性と臨床的意義. 第 36 回日本肝臓学会東部会. 平成 18 年 12 月 9 日. 東京.

22) 菅内文中, 田中靖人, 溝上雅史. シンポジウム 5:劇症肝炎の抗ウイルス療法 劇症肝炎における B 型肝炎ウイルス遺伝子型の特徴と抗ウイルス療法の適応. 第 10 回日本肝臓学会大会, 平成 18 年 10 月 11-12 日. 札幌.

23) 田中靖人, 小笹貴士, 伊藤清顕, 菅内文中, 折戸悦朗, 溝上雅史. パネルディスカッション:劇症肝炎をめぐる諸問題 B 型劇症肝炎に寄与するウイルス因子の検討. 第 32 回日本急性肝不全研究会. 平成 18 年 5 月 24 日. 京都.

24) 折戸悦朗, 田中靖人, 溝上雅史. シンポジウム 5:B 型肝炎に対する抗ウイルス療法 (年齢等の背景因子と治療選択) B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療反応性と HBV genotype との関連性について. 第 92 回日本消化器病学会総会. 平成 18 年 4 月 20-21 日. 小倉.