

201137005A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の  
標準化に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田尻 仁

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の  
標準化に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田尻 仁

平成24（2012）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究  
研究代表者：田尻 仁 1

### II. 分担研究報告書

1. 当センターにおける小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者の実態  
田尻 仁 12
2. 小児のC型肝炎に対するインターフェロン療法の副作用について  
森島 恒雄 19
3. 小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究  
木村 宏 25
4. 小児HBV感染およびHCV感染の治療効果に関する疫学的評価  
細野 覚代 30
5. 小児のC型肝炎ウイルスの治療実績  
田中 靖人 36
6. 治療効果を規定する宿主因子の検討  
杉山 真也 41
7. 「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」  
小児B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の使用経験  
乾 あやの 46
8. 小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者の実態  
牛島 高介 52

9.	「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」 慢性ウイルス性肝炎 (HBV, HCV) に対する IFN 療法の臨床的検討 長田 郁夫	57
10.	小児 HBV および HCV 感染の調査 (関東地区) 筑波大学附属病院における HBV および HCV 感染の状況と対策 工藤 豊一郎	62
11.	札幌医科大学小児科における小児ウイルス肝炎 (B 型及び C 型) 患者の実態 要藤 裕孝	68
12.	順天堂大学小児科における慢性 C 型肝炎患者に対する ペグインターフェロン/リバビリン併用療法の現状 (2008~2011 年) 鈴木 光幸	71
13.	宮城県立こども病院における B 型・C 型肝炎患者の実態 虻川 大樹	75
14.	生体肝移植を行った HB 持続感染児に対する HBIG による 再燃予防とワクチンによる HB s Ab の持続的維持 —HBV 持続感染からの離脱は可能か— 鍵本 聖一	80
15.	大阪府立母子保健総合医療センターにおける 小児 B 型肝炎、C 型肝炎の治療実態 惠谷 ゆり	85
16.	小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究 三善 陽子	90
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	95

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究  
総括研究報告書

小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究

研究代表者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長

研究要旨

本研究の第1の目的は、小児期発症のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の自然経過と治療効果を検討することである。本年度は班員の施設において現時点で把握しているB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者数について概数把握調査を行った。その結果、B型慢性肝炎420名、C型慢性肝炎394名の報告を得た。B型慢性肝炎ではその80%が無治療で経過見られていたのに対し、C型慢性肝炎では76%が治療を受けていた。本年度はB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の自然経過と治療効果に関する調査票を作成した。次年度に班員を中心に全国規模の患者調査を行ってデータを集積する予定である。

次に、第2の目的は、C型慢性肝炎の治療における治療効果予測因子を明らかにすることである。まずは、成人で報告されている宿主側因子としてIL28B、ウイルス側因子としてコア70の変異を検討するために、本年度は実験室を始めとして研究関連設備を整えた。次年度は、C型肝炎についてはIL28BとHCVコア70の変異を解析する予定である。またB型肝炎については自然経過およびインターフェロンの治療効果に関連する可能性があるIL28Bを始めとする遺伝子多型因子の検討を行う予定である。

研究分担者	乾 あやの	済生会横浜市東部病院
森島 恒雄	岡山大学大学院 小児医科学	こどもセンター 肝臓消化器部門
木村 宏	名古屋大学大学院 医学系研究科	牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科
細野 覚代	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	長田 郁夫 鳥取大学周産期・小児医学 工藤豊一郎 筑波大学医学医療系小児科
田中 靖人	名古屋市立大学大学院 医学研究科 病態医科学	要藤 裕孝 札幌医科大学医学部 小児科 鈴木 光幸 順天堂大学小児科
杉山 真也	国立国際医療研究センター	虻川 大樹 宮城県立こども病院 総合診療科

鍵本 聖一 埼玉県立小児医療センター  
総合診療科  
惠谷 ゆり 大阪府立母子保健総合医療  
センター消化器・内分泌科  
三善 陽子 大阪大学大学院  
医学系研究科小児科学

(4) 以上を総合的に検討し、我が国のB型肝炎およびC型肝炎小児に対する標準的な治療方法を立案することができる。

これらの成果は、我が国における小児B型およびC型肝炎の撲滅にむけての重要な一歩となることが期待できる。

## A. 研究目的

成人のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の治療は、厚生労働省研究班によるガイドラインが適時改訂されており成人では確立していると考えられる。一方、小児については、公表された治療ガイドラインはない。新薬開発とその臨床応用が飛躍的に進みつつある現状では、小児に対する標準的な治療方法を立案する意義は極めて大きい。

- (1) B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の小児期における治療について、我が国の自然経過および治療成績に基づいたガイドラインを策定する。
- (2) 本研究により小児B型およびC型肝炎の感染状況および特殊治療の長期成績が全国レベルで初めて明らかとなる。
- (3) 小児B型肝炎に対してはIFN治療による長期成績と自然経過との比較による有効性の高い治療方法、また小児C型肝炎に対しては母子感染例の自然治癒と治療による治癒を包括的に考えた長期的な治療戦略を立案することが期待できる。

## B. 研究方法と進捗結果

1. 小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の分担研究施設の患者数調査（長田、牛島、要藤、三善、惠谷、田尻、虻川、乾、木村、工藤、鍵本、鈴木）

1990年以降、輸血によるウイルス肝炎は激減し、小児のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者さんは母子感染もしくはB型慢性肝炎に関しては幼少時の水平感染によるものがほとんどとなっている。まずは本研究班員の施設で経過観察されている小児のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者数を調査した。

図1のように、12施設からB型慢性肝炎420名、C型慢性肝炎394名の報告があった。B型慢性肝炎では約80%が無治療で経過を見ているのに対し、C型慢性肝炎の無治療は24%で、76%は治療を受けている点が対称的であった。また、B型慢性肝炎では若年発症の肝細胞癌が15例報告された。

2. 小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の調査票の作成（田尻、細野）  
研究分担施設からのデータをもと

に、小児のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者さんの自然経過及び治療効果について全国調査を行うために、調査票を作成した。調査票はB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、各々について作成し、調査後データ解析がしやすいものを考慮した。

### 3. 小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の自然経過及び治療効果に関わる宿主側因子、ウイルス側因子の検討(田中、田尻)

(1) 主側因子としてIL28BはC型慢性肝炎のペグインターフェロン/リバビリン併用療法の治療効果予測因子であることは、内科領域では常識となっているが、小児領域での報告はない。また、C型肝炎ウイルスの母子感染例では30%にウイルスの自然消失を認めることが言われているが、IL28Bがそれに関わる因子の可能性も考えられた。治療効果予測因子および母子感染成立因子としての2つの観点から、C型慢性肝炎患者におけるIL28Bを検討する。

(2) 宿主のHLA-DPがB型肝炎ウイルス感染のキャリア化に関与しているという報告があり、小児の母子感染を防止できない因子(母子感染が成立しやすい因子)としてHLA-DPが関与している可能性が考えられている。B型肝炎ウイルスの母子感染成立に関与する因子の観点からHLA-DPを検討する。

(3) C型慢性肝炎のペグインターフェロン/リバビリン併用療法のウイル

ス側の治療効果予測因子として、コア70を検討する。

(4) 以上のことを検討するために、名古屋市立大学ウイルス学・肝臓学教室の協力のもと、大阪府立急性期総合医療センター内に、実験施設を整え、準備した。

### C. 考察と結論

(1) 小児のB型慢性肝炎及びC型慢性肝炎患者の全国的な患者数調査はこれまでもあったが、詳細な自然経過及び治療に関する調査はされることがなく、非常に興味ある重要なデータが得られることが予測される。今後、成人領域でも輸血によるウイルス肝炎患者が減っていく中で、母子感染によるB型慢性肝炎及びC型慢性肝炎患者のデータ、水平感染によるB型慢性肝炎患者のデータは重要な意味を持つてくると考えられる。

(2) B型慢性肝炎に関しては、無治療で自然経過を見ている症例が多いという傾向がつかめた。小児におけるB型慢性肝炎の自然経過を詳細に検討し、無治療例と治療例の比較から、治療の意味を考える必要がある。しかし、少数例ながら若年性肝細胞癌の発症を認めたというデータからは、それを防ぐための何らかの治療介入の必要性も示唆される。これまで行われてきたインターフェロン治療の効果を多数のデータから検討することは意義があると考えられる。

(3) C型慢性肝炎に関しては、成人と同じような治療をしている例が多



いという結果であった。治療効果を予測する宿主側及びウイルス側の因子を検討することは意義がある。

(4) 小児のB型肝炎ウイルスの母子感染において、母子感染予防法にのって予防しても予防しきれない例があり、母子感染が成立しやすい因子を検討することは、母子感染予防の新たな方法を考察するうえで重要である。

(5) 小児のC型肝炎ウイルスの母子感染例における3才までの自然ウイルス排除機構はウイルス学的観点からも興味ある課題である。本研究では宿主側因子からの検討を行いたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control* 2011;22:523-7.
- 2) 田尻仁, 高野智子. 小児の肝疾患 up to date—C型肝炎. *小児科* 52 巻 Page29-34, 2011
- 3) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. *Pediatr Transplant* 15: 112-116, 2011.
- 4) Torii Y, Kimura H, Gotoh K, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29: 4187-9, 2011
- 5) 木村 宏. 小児科領域での抗ウイルス薬の使い方. 小児の感染症診療の落とし穴. 尾内一信、編. 南江堂、p12-15, 2011
- 6) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2011 Oct;41(10):936-45.
- 7) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsuhashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1853-60.
- 8) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara

- Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T; Working Group for the Study of Pegylated Monotherapy for Children with Chronic Hepatitis C in the Japan Society of Pediatric Hepatology. Efficacy of pegylated interferon- $\alpha$  2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* · 2011
- 9) Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol*. · 2011
- 10) 長田郁夫, 村上 潤: 肝炎ウイルスの母子感染・母子感染 (金原出版) · 2011
- 11) 村上 潤、長田郁夫: C型肝炎ウイルス母子感染および家庭内感染とその予防対策・日本臨床 69 増刊号 · 2011
- 12) 村上 潤、長田郁夫: 生理的胆汁うっ滞・小児内科 43 · 2011
- 13) 長田郁夫, 堂本友恒, 村上 潤: 黄疸・小児看護 34 · 2011
- 14) 長田郁夫, 村上 潤: ウイルス性肝炎・周産期必修知識 · 2011
- 15) 松下博亮, 村上 潤, 宮原直樹, 村山圭, 宮原史子, 美野陽一, 中川ふみ, 堂本友恒, 船田裕昭, 梶 俊策, 長田郁夫, 近藤章子, 大野耕策, 神崎 晋: 肝障害・難治性下痢を契機に発見されたミトコンドリア呼吸鎖 I 異常症・日本小児科学会雑誌 · 2011
- 16) 村上 潤、長田郁夫: 肝生検・小児科診療 75 増刊号 · 2012 (印刷中)
- 17) 長田郁夫: B 型肝炎ワクチン—母子感染予防 (selective vaccination) から universal vaccination へ—。日本産産婦人科医会報 · 2012 (印刷中)
- 18) 鍵本聖一 【小児の輸液ベーシックガイド】 肝性脳症、肝不全 小児科診療 74 : Page253-259、2011
- 19) 金井宏明, 西崎直人, 平野大志, 藤永周一郎, 鍵本聖一 劇症肝不全 2 例に対する人工肝補助療法の経験。日本小児科学会雑誌 115 : Page661-662、2011

## 2. 学会発表

- 1) 高野智子, 田尻仁, 清原由起, 恵谷ゆり, 三善陽子: 小児 B 型慢性肝炎の HBe 抗原・抗体系のセロコンバージョンに関連する因子の検討. 第 39 回日本肝臓学会西部部会, 2011. 12. 10, 岡山
- 2) 田尻仁, 高野智子: 小児 B 型肝炎の家族内感染と予防の実態に関する検討. 第 39 回日本肝臓学会西部部会, 2011. 12. 9, 岡山
- 3) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美, 西浦博史: 小児 B 型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の試み. 第 28 回 日本小児肝臓研究会, 2011. 7. 16~17, つくば
- 4) 高野智子, 木村貞美, 田尻仁: ペグインターフェロン・リバビリン併用療法に難渋した C 型慢性肝炎の 2 症例. 第 28 回 日本小児肝臓研究会, 2011. 7. 16~17, つくば
- 5) 清原由起, 高野智子, 田尻仁, 恵谷ゆり、

- 三善陽子：小児期 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果に関する検討. 第 15 回日本肝臓学会大会, 2011. 10. 20, 福岡.
- 6) 高野智子, 木村貞美, 田尻仁：ネフローゼ症候群に対する標準的なステロイド治療に予防的核酸アナログを併用した HBV キャリアの 4 歳男児例. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2011. 10. 8, 盛岡.
- 7) 田尻仁：ウイルス性肝炎の進歩と課題. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2011. 10. 9, 盛岡.
- 8) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美：HBV 関連小児期肝細胞癌に関する検討 臨床像と HB ワクチンによる発癌予防. 第 27 回日本小児肝臓研究会, 2011. 7. 24, 千葉市.
- 9) 高野智子, 木村貞美, 田尻仁, 吉田洋：母子感染による慢性 B 型肝炎から肝細胞癌を発生した 9 歳男児例. 第 27 回日本小児肝臓研究会, 2011. 7. 24, 千葉市.
- 10) 高野智子, 田尻仁, 清原由起, 三善陽子：C 型肝炎ウイルス母子感染 52 症例の小児期の臨床経過及び治療成績に関する検討. 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011. 6. 3, 東京.
- 11) 田尻仁, 藤澤知雄：B 型肝炎 universal vaccination へ向けて 2006～2008 年の 3 年間を対象とした B 型肝炎母子感染実態の全国アンケート調査. 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011. 6. 2, 東京.
- 12) 藤井洋輔, 森島恒雄, 藤澤知雄, 田尻仁：B 型肝炎母子感染に関する全国調査結果(厚生労働省研究班). 第 114 回日本小児科学会, 2011. 4. 15, 東京.
- 13) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美：B 型肝炎 9 歳男児の症例報告および小児期発症 B 型肝炎に関する文献的検討. 第 114 回日本小児科学会, 2011. 4. 15, 東京.
- 14) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美：小児 B 型肝炎の家族内感染と予防の実態. 第 114 回日本小児科学会, 2011. 4. 15, 東京.
- 15) 釣永雄希, 高野智子, 木村貞美, 野間治義, 楠本義雄, 小西暁子, 田尻仁：前肝硬変状態を呈した B 型慢性肝炎の 2 症例. 第 114 回日本小児科学会, 2011. 4. 15, 東京.
- 16) 高野智子, 木村貞美, 野間治義, 楠本義雄, 小西暁子, 田尻仁：当科フォロー中の B 型肝炎ウイルス母子感染 26 例の臨床経過についての検討. 第 114 回日本小児科学会, 2011. 4. 15, 東京.
- 17) 藤井洋輔, 森島恒雄, 藤澤知雄, 田尻仁. B 型肝炎母子感染に関する全国調査結果(厚生労働省研究班) 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2012.
- 18) 木村 宏. 先天性・周産期感染症 (TORCH) の実態に関する全国アンケート二次調査結果. 第 43 回日本小児感染症学会総会. 岡山. 2011. 10
- 19) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、森内浩幸、木村宏. 日本における先天性サイトメガロウイルス感染症の現状～先天性・周産期感染症 (TORCH) の実態に関する全国アンケート二次調査結果より. 第 43 回日本小児感染症学会総会. 岡山. 2011. 10
- 20) 鈴木道雄、鳥居ゆか、河野好彦、木村宏、伊藤嘉規. 肝移植後成人および小児例におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性についての検討.

- 第 15 回日本ワクチン学会学術集会。  
東京。2011.11
- 21) Kimura H, Gotoh K, Maruo S, Takada K, Iwata S, Goshima F, Nishiyama Y, Ito Y. Establishment of ex vivo primary EBV infection model using human tonsil tissue explants. The 15th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Venice, Italy. 2011.10
- 22) Hosono S, Matsuo K, Ito H, Watanabe M, Hirose K, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Polymorphisms in DNA repair genes are associated with endometrial cancer risk among Japanese women. AACR 102nd annual meeting. 2011.4.6. Florida.
- 23) 細野覚代 日本人女性における大腸がんリスクと生殖因子・女性ホルモン関連因子との関連について がん予防大会 2011 2011.6.21 京都
- 24) 細野覚代 日本人女性における DNA 修復遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連 第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2011.7.23 札幌
- 25) Hosono S Dietary folate intake and the risk of colorectal cancer in Japanese population. 70th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 2011.10.4. Nagoya.
- 26) 細野覚代 日本人女性におけるインスリン様成長因子 1 (IGF-1) 遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連 第 22 回日本疫学会学術総会 2012.1.28 東京
- 27) Tanaka Y. Genome-wide searches personalize hepatitis C treatment. The 8th Japan-Korea Liver Symposium. Jul.17, 2011. Kobe
- 28) Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. Influence of genetic variation in IL-28B promoter on the gene expression levels. International Union of Microbiological Societies Congresses 2011, Sep.13, 2011. Sapporo
- 29) 遠藤剛, 伊藤孝一, 杉浦時雄. B 型肝炎ウイルスキャリアにおけるプレコア、コアプロモータ領域の変異についての検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011.8.12-14. 東京
- 30) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一. PEG-IFN 単独療法が有効であった C 型肝炎ウイルス関連糸球体腎炎の一児例. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011.12.10. 岡山
- 31) 「キメラマウスでの B 型肝炎の病態進展に関わる分子機構の検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 シンポジウム SY-1-11 第 47 回日本肝臓学会総会、東京 2011 年 6 月 2 日
- 32) 「ホストのスフィンゴ脂質合成系を標的とした抗 HBV 薬のキメラマウスにおける検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 パネルディスカッション PD4-3 第 19 回日本消化器関連学会週間、福岡 2011 年 10 月 20 日
- 33) 「IL-28B 遺伝子周囲に存在する SNP s の機能解析と臨床的意義」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 シンポジウム S2-13 第 19 回日本消化器関連学会週間、福岡 2011 年 10 月 20 日

- 34) 「Influence of genetic variation in IL-28B promoter on the gene expression levels」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, and Masashi Mizokami Poster VI-P018-6 International Union of Microbiological Societies Congresses 2011, Sapporo September 13, 2011
- 35) 「The impact of core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 on viral replication」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, and Masashi Mizokami Poster 848 Asian Pacific Digestive Week 2011, Singapore, 2<sup>nd</sup> October 2011
- 36) 「Host sphingolipid biosynthesis as a therapeutic target for HBV replication」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, Masayuki Sudoh, and Masashi Mizokami Poster P-1462, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, Nov 7<sup>th</sup>, 2011
- 37) 「Polymorphism of IL-28B promoter region could improve the prediction value of response to CHC treatment following rs8099917 genotyping.」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami Poster P-407, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, Nov 5<sup>th</sup>, 2011
- 38) 「No infectivity of HBV DNA and HBsAb double-positive sera in uPA/SCID chimeric mouse」 Masaya Sugiyama, Miki Yoshida, Yuji Hoshi, Yasumi Furui, Shigeharu Uchida, Masashi Mizokami Poster PP10-010, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, Feb 17<sup>th</sup>, 2012
- 39) 「Core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 regulating viral replication」 Masaya Sugiyama, Sachiko Sato, Yasuhito Tanaka, Kiyooki Ito, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, and Masashi Mizokami Poster PP10-017, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, Feb 17<sup>th</sup>, 2012
- 40) Ayano Inui. Challenge with Hepatitis B Vaccine in Infants Infected HBV in Uterus. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. (2011/4/30-5/3 Denver, Colorado, USA)
- 41) Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa. The Relationship between Serum Alanine Transaminase levels and Liver Pathology in Children with Chronic Hepatitis C. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. (2011/4/30-5/3 Denver, Colorado, USA)
- 42) H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo, T. Fujisawa. Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. 29th Annual Meeting of the EUROPEAN

- SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES.  
(2011/6/7-11 Hague, Netherlands)
- 43) 田尻仁、藤澤知雄. 2006~2008年の3年間を対象としたB型肝炎母子感染実態の全国アンケート調査. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 44) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液のHBV DNA定量と感染性有無の検討. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 45) 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河剛. HBV母子垂直感染によるHBs抗原早期陽転群児に対するHBワクチン接種の有用性. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 46) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄. 小児B型肝炎に対する核酸アナログ製剤の使用経験. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011/8/12-14 東京)
- 47) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児期のC型肝炎に対するペグインターフェロン治療成績. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011/8/12-14 東京)
- 48) 乾あやの、角田知之、西村謙一、川本愛里、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV母子感染によるHBs抗原早期陽転例に対するHBIG+HBワクチン投与の有用性. 第312回日本小児科学会神奈川県地方会 (2011/9/17 横浜)
- 49) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児C型肝炎に対する治療成績. 第38回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2011/10/8-9 盛岡)
- 50) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児C型肝炎に対するペグインターフェロン単独療法とリバビリン併用療法の治療成績. 第15回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 51) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児C型肝炎に対するペグインターフェロン治療における副作用. 第15回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 52) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor cloneを含めたG145変異株の頻度. 第15回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 53) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、村山昌俊、十河剛、藤澤知雄. HBs抗原早期陽転例に対するHBIG+HBワクチン投与の有用性. 第43回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 54) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期のC型肝炎における血清トランスアミナーゼ値と肝組織の関連. 第43回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 55) 水落建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 牛島高介, 木村昭彦, 谷川 健, 鹿毛 政義, 武藤晃奈, 武井 一, 入戸野博,

- 田中 篤, 滝川 一: 肝内胆汁うっ滞に対するリファンピシン作用機序の解析. 第 28 回日本小児肝臓研究会 2011. 7. 16-17 (つくば)
- 56) 柳 忠宏, 水落建輝, 関 祥孝, 田中悠平, 後藤憲志, 大津 寧, 永光信一郎, 松石豊次郎, 井上貴仁: ヒトパルボウイルス B19 による急性肝不全の 1 例. 第 467 回日本小児科学会福岡地方会 2011. 12. 10 (福岡)
- 57) 鈴木光幸. 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011. 8. 12-14 (東京)
- 58) 鈴木光幸. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓病学会 2011. 10. 8-9 (盛岡)
- 59) 鍵本聖一, 岩間達, 鳥羽山寿子, 馬場洋介, 生駒直寛, 小林早織, 閑野将行, 大竹明, 村山圭. 臓器障害におけるミトコンドリア関連アポトーシス 日本小児科学会雑誌 115 : 428、2011
- 60) 鍵本聖一, 関島俊雄, 岩間達, 馬場洋介, 長田浩平, 閑野将行 臓器不全におけるミトコンドリア障害の診断と治療 日本小児救急医学会雑誌 9 : 223、2010
- 61) 金井宏明, 西崎直人, 平野大志, 藤永周一郎, 鍵本聖一 劇症肝不全 2 例に対する人工肝補助療法の経験 日本小児科学会雑誌 115 : 661-662、2011
- 62) 馬場洋介, 閑野将行, 長田浩平, 岩間達, 関島俊雄, 鍵本聖一. 重篤な臓器不全を呈する疾患におけるチトクローム C 測定の有用性 日本小児救急医学会雑誌 9 : 209、2010
- 63) Yuri Etani, Shinobu Ida. Peginterferon  $\alpha$ -2a, ribavirin and fluvastatin combination therapy for chronic hepatitis C in children and adolescents (2011. 5. 米国消化器病学会 シカゴ)
- 64) 恵谷 ゆり, 中尾 紀恵, 庄司 保子, 河本 浩二, 位田 忍 小児・青年期 C 型慢性肝炎難治例 6 例に対する PEG-IFN / ribavirin + fluvastatin 併用療法の試み (2011. 8. 11 日本小児科学会 東京)
- 65) 高野智子, 田尻 仁, 清原由起, 恵谷ゆり, 三善陽子: 小児期 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果に関する検討. 第 15 回日本肝臓学会: 2011. 10. 20-21, (福岡)
- 66) 高野智子, 田尻 仁, 清原由起, 恵谷ゆり, 三善陽子: 小児 B 型慢性肝炎の HBe 抗原・抗体系のセロコンバージョンに関する因子の検討. 第 39 回日本肝臓学会西部会: 2011. 12. 9-10, (岡山)

#### 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

図1 研究分担研究施設で経過観察されている小児のB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者数

	B型慢性肝炎					C型慢性肝炎			
	全数	未治療			HCC	全数	未治療		
			IFN	核酸アナログ				IFN or PegIFN	PegIFN +RVB
鳥取			32		2			12	0
久留米	20	20	0	0	4	7	7	0	0
札幌	10	9	1	0	0	8	7	1	0
大阪	31	21	8	3	2	24	1	0	23
母子	41	35	6	0	0	29	8	5	16
大阪府立	39	17	14	3	1	30	8	0	22
宮城	13	11	2	2	1			1	3
横浜	198	162	21	3	3	192	59	133	29
名古屋	21	18	3	0	2	38	16	18	4
筑波	8	8	0	0	0	10	2	3	5
埼玉	28	27	0	0	0	36	27	8	1
順天堂	11	10	1	0	0	20	3	5	12
合計	420	338	88	11	15	394	138	186	115



## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究  
分担研究報告書

当センターにおける小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者の実態

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長  
研究協力者 高野智子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科

研究要旨

大阪府立急性期・総合医療センター小児科で経過フォロー中の小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者を診療録をもとに後方視的に調査した。HBV患者数は39例（男：女＝21：18）。感染経路は母子感染28例、父子感染7例、その他の水平感染1例、輸血2例、不明1例、Genotypeは検査した16例中2例がB型、14例がC型であった。そのうち無治療例は22例で、4例が自然セロコンバージョン、17例が無症候性キャリア、1例がセロコンバージョン後に肝がんを発症していた。治療17例はIFN治療7例、IFN+短期併用LAM治療6例、LAM治療7例で、治療有効例（治療終了後1年以内のセロコンバージョン）はIFN治療4例、IFN+短期併用LAM治療4例、LAM治療5例であった。HCV患者数は30例（男：女＝18：12）。感染経路は、母子感染21例、輸血9例。Genotypeは、1b：9例、2a：7例、2b：7例。IFN+RVB治療は22例に施行され、SVR19例、NVR1例、判定未1例、不明1例であった。

A. 研究目的

大阪府立急性期・総合医療センター小児科で経過フォロー中の小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者の実態を明らかにする。

B. 研究方法

2010年1月から2011年12月に大阪府立急性期・総合医療センター小児科を受診した小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者を診療録をもとに後方視的に調査を行った。

C. 研究結果

①B型肝炎（表1、2）

HBV患者数は39例（男：女＝21：18）、年齢1-34才（中央値8才）、観察期間は1-32年（中央値7年）。感染経路は母子感染28例、父子感染7例、その他の水平感染1例、輸血2例、不明1例、Genotypeは検査した16例中2例がB型、14例がC型であった。そのうち無治療例は22例で、4例が自然セロコンバージョン(SC)、17例が無症候性キャリア、1例がセロコンバージョン後に肝がんを発症していた（表1）。

治療例は17例あり、IFN治療7例、IFN+短期併用LAM治療6例、LAM治療7例(このうち3例はIFN療法無効例)であった。治療終了後1年以内のSC例を有効と考えると、治療有効例はIFN治療4例、IFN+短期併用LAM治療4例、LAM治療5例であった(表2)。そして、治療を受けた17例の現在の状況はSC17例、e抗原陰性化1例、SC後s抗原陰性化した例が1例、無症候性キャリア3例、慢性肝炎1例であった。

1例に9才時に肝細胞癌を発症した。本症例は2才時に自然SCしたが、5才まで肝炎が続き、ウイルス量も多かった。その後肝機能正常化し、ウイルスも陰性化した。9才時AFPの上昇から肝細胞癌が見つかった。部分肝切除術を行い、2年異常なく経過している。

#### ②C型肝炎(表3、4)

HCV患者数は30例(男:女=18:12)。年齢は、1-29才(中央値14.5才)、感染経路は母子感染21例、輸血9例、Genotypeは1b:9例、2a:7例、2b:4例であった。基礎疾患のある例が6例(ダウン+先天性心疾患3例、ALL1例、脳腫瘍1例、再生不良性貧血1例)で、いずれも輸血感染であった。

IFN+RVB治療は22例に施行した。年齢は8-29才(中央値17.5才)、感染経路は母子感染14例、輸血8例、Serotype1型:10例、2型:11例、Genotypeは1b:7例、2a:4例、2b:4例、基礎疾患のある例が5例であった。19例が治療後6ヵ月以上ウイルスは

陰性化しており、SVR86%であった。

#### D. 考察

HBV感染症は1970年以降、献血検体のHBV関連マーカーの検査導入により輸血関連の感染は減少し、母子感染も1986年のB型肝炎母子感染防止事業が開始され、小児科領域で経験されるB型肝炎は減少している。しかし胎内感染や予防処置失敗例による母子感染例、父子感染を中心とした水平感染は以前認める。今回我々の施設でも同様な状況が認められ、HBV感染症は母子感染72%、父子感染を含む水平感染21%であった。家庭内や集団生活での水平感染の予防にはユニバーサルワクチンの導入が切望される。

当科ではHBV感染症にも積極的に治療が行われていた。各治療法とも例数が少なく、治療の有効性の有意差の判定には及ばないが、IFN単独治療7例中4例、IFN+短期併用LAM治療6例中5例、LAM投与例7例中5例が治療後1年以内にSCもしくはe抗原陰性化していた。特に最近行っているIFN+短期併用LAM治療はウイルス量をLAMで減らしながら、宿主免疫の賦活化を促す療法は有効ではなかと考えており、今後も検討していきたい。

自然SCし肝炎消失、ウイルスも陰性化していた例で肝細胞癌を発症していた。HBV感染には治癒がなく、SC後も継続したフォローが必要であることを痛感させられた。

HCV感染症に対するIFN+RVB治療は成人ではガンドライン化されており、

治療法として確立されている。小児に関しても、IFN+RVB 治療は有効であり、我々の施設での SVR は 86%であった。これは一般的に報告されている成人の SVR より高い。小児では成人に比べ、治療を中断するほどの副作用が少なく、体重当たりの治療薬も多く使用でき、治療完遂できること、肝臓の線維化が少ないことなどが、治療効果の高い理由と考えられる。1990 年以降、献血検体の HCV 関連マーカーの検査導入がなされ、近年の HCV 感染はほとんどが母子感染である。HCV 母子感染には予防法はないが、妊娠以前に IFN+RVB 治療がなされれば、一般的に治療は 80%に有効（ウイルスの陰性化）であり、80%の HCV 母子感染を減らすことが可能と考えられる。小児における HCV 感染の治療の標準化が望まれる。

#### E. 結論

ウイルス学的検査方法の確立、B 型肝炎母子感染防止事業により、小児ウイルス肝炎（B 型及び C 型）の発生は近年減少してきているが、依然として根絶には至っていない。ウイルス肝炎は将来、成人になってから肝硬変、肝細胞癌に移行することが多い。慢性感染させないために HBV 感染については母子感染予防の徹底、ユニバーサルワクチンの導入の検討が必要である。また、HCV 感染に関しては、小児期でも IFN+RVB 治療の有効性は報告されており、小児期の治療を標準化し、母子感染の減少に努めるべきと考える。

#### F. 予防健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomomasa T, Tajiri H: Japanese Study Group for Pediatric Ulcerative Colitis. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 53:34-9,2011.
- 2) Tajiri H, Takano T, et al: Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. Cancer Causes Control. 22:523-7,2011.
- 3) Takano T, Tajiri H, Kimura S, Kawashima H, et al: Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 30:117-20,2011.
- 4) 丸山朋子,馬場美子,高野智子,田尻仁: 当センターにおける過去 10 年間の虐待による硬膜下血腫 30 例の検討、日本小児科学会雑誌 115:1901-1907,2011.
- 5) 高野智子、田尻仁: 母子感染 肝炎ウイルス感染症、臨床と微生物 38:675-680、2011.
- 6) 丸山朋子、田尻仁: 腹部膨満、小児内科 43:1627-1630、2011.
- 7) 田中智之、位田忍、浅利誠志、藤沢卓爾、鍵本聖一、牛島廣治、武田直和、田尻仁、日本小児消化管感染症研究会ノロ