

- ウイルスワーキングチーム：ノロウイルス感染と予防指針、臨床とウイルス 39:155-160、2011.
- 8) 田尻仁、高野智子：細菌感染症にどう対処するか サルモネラ・チフス、小児科学レクチャー1:434-438、2011.
 - 9) 高野智子、田尻仁、仙波秀峰：脂肪肝を呈し日齢2に突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症の1男児例、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 25:25-28、2011.
 - 10) 清水真理子、山村なつみ、木村貞美、野間治義、楠本義雄、高野智子、田尻仁：Methimazoleによる初期治療に難渋した小児バセドウ病の2例、大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌 33:59-62、2011.
 - 11) 丸山朋子、馬場美子、高野智子、小西暁子、木村貞美、野間治義、楠本義雄、田尻仁：当センターにおける過去10年間の被虐待児入院症例215例の実態と問題点、日本小児科学会雑誌 115:354、2011.
 - 12) 田尻仁、高野智子：C型肝炎、小児科 52:29-34、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.

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

表1 HBV患者数(大阪府立急性期・総合医療センター)

	全例 (39例)	無治療 (22例)	治療 (17例)
性 (男:女)	21:18	10:12	11:6
年齢	1-34 (8)	1-31 (5)	5-34 (13)
観察期間	1-32 (7)	1-31 (4.5)	2-32 (11)
感染経路: 母子	28	19	9
父子	7	2	5
その他の水平	1	0	1
輸血	2	0	2
不明	1	1	0
Genotype A/B/C/D	0/2/14/0	0/1/5/0	0/1/9/0
転帰: SC	15	4	11
e抗原陰性	1	0	1
s抗原陰性	1	0	1
無症候性キャリア	20	17	3
慢性肝炎	1	0	1
肝硬変	0	0	0
肝がん	1	1	0

表2 HBV治療17例の治療効果

	IFN (7例)	IFN + 短期併用 LAM (6例)	LAM (7例)*
性 (男:女)	6:1	4:2	4:3
感染経路: 母子	4	3	4
父子	2	2	1
その他の水平	1	0	1
輸血	0	1	1
Ggenotype A/B/C/D	0/0/5/0	0/1/4/0	0/0/3/0
治療効果:			
治療終了後1年以内のSC	4	4	5
e抗原陰性	0	1	0
無効	3	1	2

* IFN治療無効 3例を含む

表3 HCV患者数（大阪府立急性期・総合医療センター）

HCV感染（30例）	
性（男：女）	18：12
年齢	1-29（14.5）
感染経路：母子	21
輸血	9
Serotype 1/2	13/14
Genotype 1b/2a/2b	9/7/4
基礎疾患あり	6
転帰：ウイルス陰性化	
IFN+RVB治療後	20
自然消失	1
無症候性キャリア	7
慢性肝炎	0
肝硬変	0
肝がん	0
不明	1

表4 HCV患者へのIFN+RVB治療

IFN+RVB 治療 （22例）	
性（男：女）	13：9
年齢	8-29（17.5）
感染経路：母子	14
輸血	8
Serotype 1/2	10/11
Genotype 1b/2a/2b	7/4/4
基礎疾患あり	5
治療効果：SVR	19（86%）
NVR	1
治療後6ヶ月以内	1
不明	1

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

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

研究分担者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授
研究協力者 藤井洋輔 国立病院機構福山医療センター小児科

研究要旨

小児のC型慢性肝炎の治療法についてはまだ標準化されたものはない。一方、成人では既にインターフェロンを柱とした治療法が確立している。ここではインターフェロン療法の副作用に焦点を当てて検討した。C型慢性肝炎の小児43例についてインターフェロン(以下 IFN)治療の副作用を検討した。成人の副作用と異なる点は瘧れん(12%)と鼻出血(35%)の頻度が高いことである。発熱を主体としたいわゆるインフルエンザ様症状は成人同様多くの児でみられた。白血球、好中球、血小板も成人同様ほぼ全例で減少したが、すべて前値に回復し、血球減少による治療中止例はなかった。基礎疾患として化学療法の既往のある血液・悪性腫瘍児は他と比べてやや脱毛の頻度が高かった(15例中7例)ものの、43例中1例がうつ様精神症状を示し、1例は間代性瘧れんを繰り返し、治療を中止した。治療中止後症状は回復した。自己免疫疾患、間質性肺炎、眼底出血等はみられなかったが、アトピー性皮膚炎の悪化や抗核抗体の陽性を認める症例があった。今後、インターフェロンを柱とした combination therapy が小児でも標準化されると思われるが、小児に対する IFN 治療においては成人と異なる副作用の出現にも注意する必要がある。

A. 研究目的

小児のC型肝炎の治療法についてまだ確立していない点が多い。しかし、インターフェロンが治療の中心となることは成人と同様である。小児でインターフェロンを使用した場合起きうる小児特有の副作用について検討することは治療法の標準化に際して重要である。本研究は後方視的にインターフェロン治療を実施した小児例について主な副作用をまとめたもの

である。

B. 研究方法

インターフェロン療法を実施した小児43例(男児24名、女児19名、年齢9ヶ月～21歳、平均9.8歳)を対象とした。天然型インターフェロン(10万単位/kg/回)24例、組み換え型インターフェロン α -2a(15万単位/kg/回)19例に使用した。経過観察期間は44週から296週(平均110週)である。

投与期間は12週投与が12例、24週投与が31例である。

C. 研究結果

1) インフルエンザ様症状(図1)

37.5℃以上の発熱が93%の児に、38.5度以上の発熱が84%の児にみられた。81%の児が投与初日に連日投与期間中の最高体温を記録した。図1にINF初回投与後最高体温に達するまでの時間を示す。3から9時間の幅があり、中央値は5時間後であった。

発熱時には頭痛、食欲不振、倦怠感、悪寒、嘔気、関節炎などを伴うことが多かった。頭痛は45%の児が訴え、そのうち70%が投与初日の発熱時に訴えた。食欲低下が33%にみられた。関節痛は投与1週以内から出現し始め、遅い例では開始後8週目に出現していた。部位は膝、肘、肩、母指、および全身の関節とさまざまであった。このうちCRP上昇など炎症反応の上昇がみられた例はなかった。投与前に比較して5%以上の体重減少が男児を中心に30%の児にみられた。

2) 鼻出血

鼻出血を呈した児が目立ったため、その内容を検討した。図2にその出現日と頻度を示す。鼻出血は43例中15例(35%)にみられ、出血回数はこのべ33回であった。基礎疾患の内訳は悪性腫瘍児7例、その他8例であった。出血はIFN投与2日目から出現し始め、投与3日目にピークを示した。出血は容易に止まり、耳鼻科的処置が必要になった例はなかった。性別、年齢、基礎

疾患、血小板絶対数、血小板減少率、凝固能について鼻出血のなかった児と比較し、有意な差はみられなかった。

3) 精神神経症状

IFN投与中5例に痙れんが出現した。年齢は11ヶ月から9歳、2例に熱性痙攣の既往があった(熱性痙れん既往児は43例中3例)。その詳細を表1に示した。成人での報告は少なく、小児でのインターフェロン治療の上で、注意すべき副作用と思われた。精神症状(うつ様症状)は15才男児に8週目から認められたが治療中止後まもなく消失した。

4) その他の副作用(表2、図3)

脱毛は頻度の高い副作用の一つである。43例中9例(21%)でみられ、そのうち7例が悪性腫瘍患児であり、過去の化学療法が影響しているものと思われた。脱毛は早期からみられ、投与開始後2か月頃から増加し始め、4~5ヶ月目あたりが最も目立った。全例投与終了後1~2ヶ月で回復した。この点を治療開始前、本人・家族に理解してもらう。

またアトピー性皮膚炎の増悪が1例にみられインターフェロンの影響が示唆された。

成人で報告のある眼底出血、間質性肺炎は調べた範囲では認めなかった。

5) 検査値の異常

連日投与中:成人ではインターフェロン投与においては白血球(特に好中球)および血小板が高率に減少するとされている。いずれもインターフェロン投与開始前に行った2回の採血結

果の平均を 100%とし、前値の 80%以下になった例を減少例とした。白血球、好中球は全例で減少し、血小板は 95%の児で減少がみられた。投与開始前値に復帰するのは白血球では開始 40 日目、血小板では開始 70 日目であったが、好中球の減少はやや長期間持続した。なお、インターフェロン終了後は白血球、好中球、血小板とも、全例前値に復帰した。表 2 に検査値異常の頻度も示した。

抗核抗体の陽性化 3 例、抗平滑筋抗体の陽性化が 2 例、RA 因子の陽性化が 1 例にみられた(表 2)。しかしいずれも関連する症状はみられなかった。抗サイトグロブリン抗体、抗マクログロブリン抗体、抗ミトコンドリア抗体などその他の自己抗体関連マーカーの陽性化例はなかった。抗インターフェロン抗体の出現例もなかった。甲状腺機能の軽度亢進例が 1 例あったが一過性であり、症状は伴わなかった。

D. E. 考察とまとめ

インフルエンザ様症状(発熱、悪寒、頭痛、倦怠感など)、好中球や血小板の減少など成人と共通するものが多かった反面、鼻出血や瘰癧など成人では頻度が低いと言われている症状が比較的高率に認められた。瘰癧についてはサイトカインとしてのインターフェロンが何らかの作用をしている可能性があり、十分に注意しなければならない症状と思われる。熱性瘰癧の既往のある 3 例のうち 2 例が瘰癧を起こし、そのうち 1 例は無熱性

であったことより、神経学的疾患の既往児には特に慎重な投与と、十分なインフォームドコンセントが必要である。

検査値の異常としては好中球の減少が著明であったが、易感染性を示した例はなく、全例回復した。血球減少からみた治療中止基準を好中球 500/ μ l 以下、血小板 5 万/ μ l 以下としているが、この中止基準に該当する例はなかった。

また、化学療法施行した血液・悪性疾患児についても検討したが、脱毛の頻度が高い以外は特に他の疾患児と症状において有意差はなく、血液学的検査についても白血球、好中球、血小板でやや低値をとるものの全例回復しており、慎重な観察を続ければ、インターフェロンは安全に投与できるものと思われた。内科領域で問題となった精神症状(うつ、自殺企図)は今回の調査では 15 才の 1 例に認められた。小児では性格の変化、不登校など成人とは別の形をとる可能性もあり、今後も注意深い観察が必要であろう。また成長・発達など小児特有の注意点について長期的な経過観察も必要と思われた。

今回の報告は既に報告した内容(柳瀬 陽一郎ら, 日小児誌 100 : 786-792, 1996)に新たな症例を加え解析したものである。今後、小児において中心となるインターフェロンを柱とした combination therapy の副作用について、注意深く観察していきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

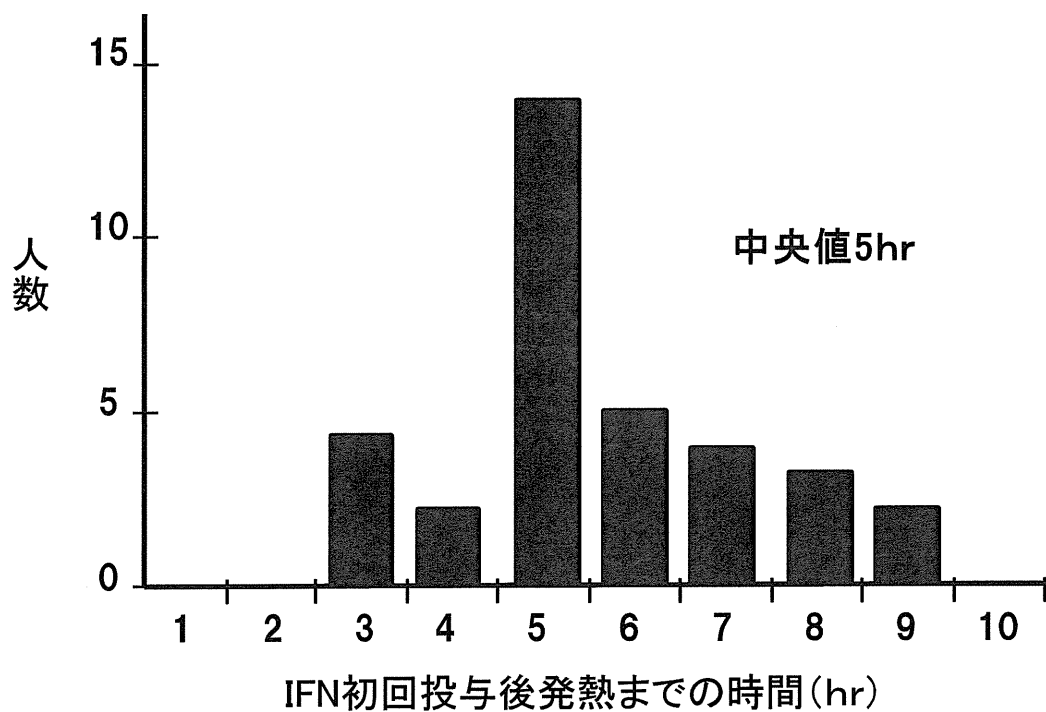


図1 IFN初回投与後発熱するまでの時間

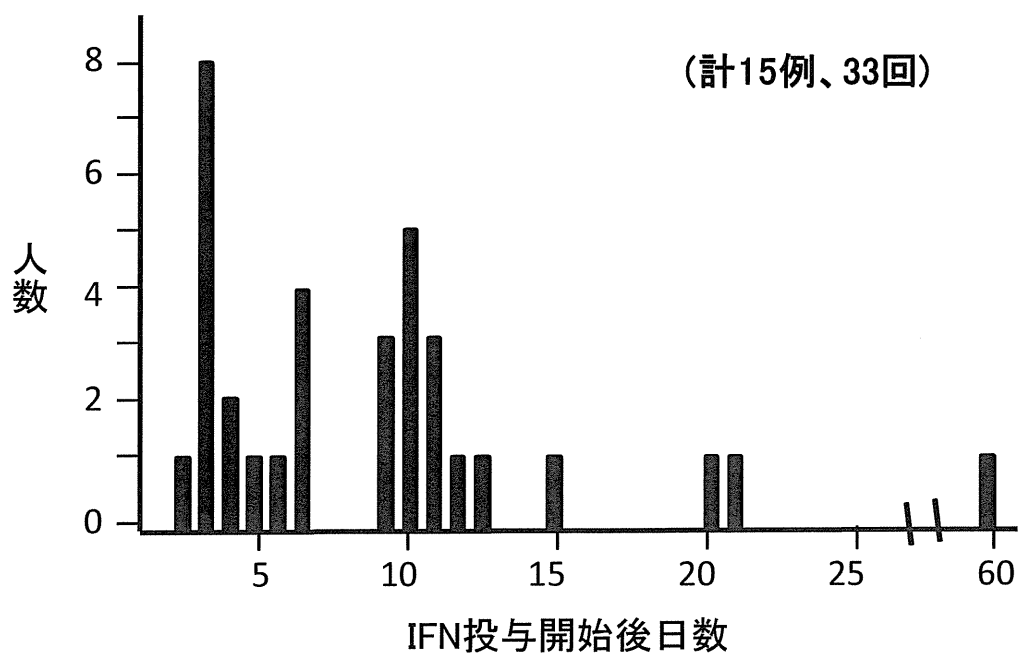


図2 鼻出血出現日とその頻度

表1 痙攣を起こした児の詳細

	年齢	神経学的既往	痙攣出現時期	痙攣時発熱	痙攣の内容	脳波	痙攣の治療	経過
1	11ヶ月	なし	94日目	39°C	GTC	正常	なし	IFN続行
2	12ヶ月	なし	52日目	40°C	GTC	正常	DZP間歇投与	IFN続行
3	8歳	Fc	33日目	なし	GPS	正常	CBZ	IFN中断
4	8歳	Fc	21日目	38°C	強直性痙れん	正常	DZP間歇投与	IFN続行
5	9歳	なし	49日目	なし	間代性痙れん	C4	PB	IFN中止

表2 主な副作用とその頻度

発現頻度	自覚症状	他覚症状	検査所見
≥50%		37.5°C以上の発熱(93%) 38.3°C以上の発熱(84%)	
40-49%	頭痛		
30-39%	倦怠感、食欲低下	鼻出血	
20-29%	嘔気、嘔吐	5%以上体重減少、脱毛	
10-19%	掻痒、悪寒、腹痛、関節痛	発疹、口内炎、下痢、痙攣	抗平滑筋抗体陽性化
≤9%	筋肉痛、頸部痛、うつ様症状	点状出血、顔面紅潮、アトピー増悪、注射部の掻痒・腫脹、紅斑、歯肉出血・発赤	蛋白尿、肝機能障害、total proteinの低下、RA・抗核抗体陽性化

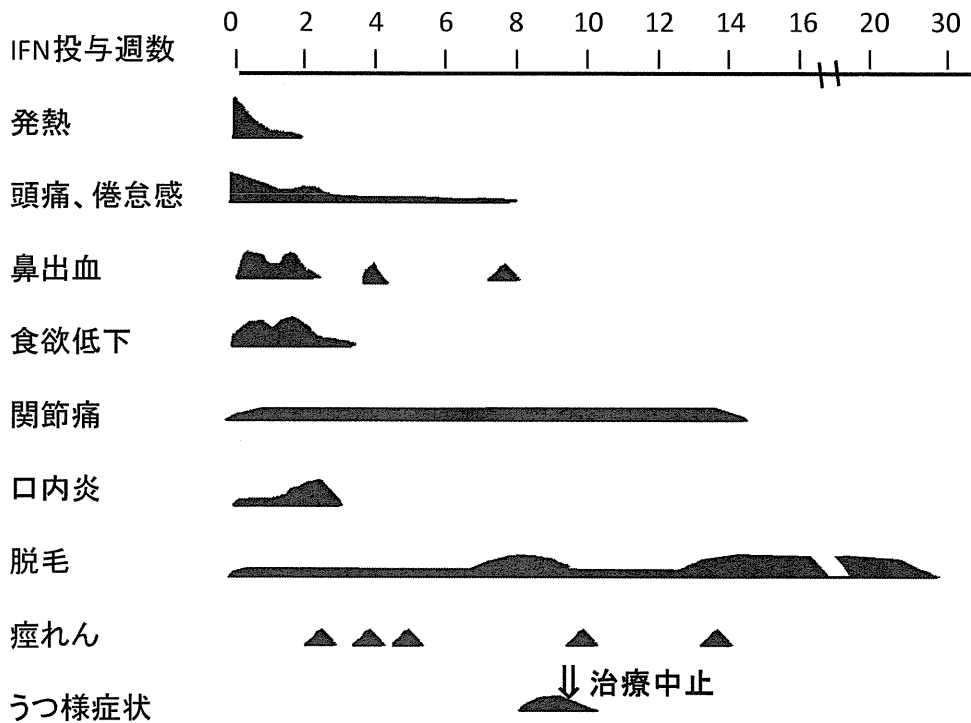


図3 IFN投与期間と副作用出現時期

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

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

研究分担者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

名古屋大学医学部附属病院にて、1998年以降フォローしている小児C型慢性肝炎患者について後方視調査を行い、以下のことを明らかにした。1) C型慢性肝炎患者は38例あり、感染経路は母子感染が28例、輸血（血液疾患）6例、輸血（心疾患）3例、不明1例であった。2) 転帰は、2例が自然治癒（RNAの消失）、22例に治療を行い、残り14例は未治療（1例はフォロー脱落）であった。3) 治療例22例のうち、初回治療後Sustainable viral response (SVR)が得られたのは7例のみであったが、近年になりPEG-IFN α 2a単独もしくはPEG-IFN α 2bとリバビリン併用するようになってからは、初回治療の全例にSVRが得られていた。4) 初回治療でSVRが得られなかった症例の5例がPEG-IFN α 2bとリバビリン併用の再治療を受け、4例(80%)にSVRが得られていた。これらの結果は、今後小児に対するC型肝炎慢性肝炎患者の標準治療の基礎データとなりうると考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎はかつて輸血・血液製剤・観血的処置などで感染し、小児においても多数の慢性C型肝炎患者が存在した。本ウイルスに対する知識の普及・輸血/血液製剤スクリーニングの確立・標準的予防策の徹底などにより、小児のC型肝炎ウイルスの感染は減少しつつある。しかしながら、母子感染および生後の水平感染によるC型肝炎感染者がなお発生している。5-15%前後と考えられている母子垂直感染が、

現在のC型肝炎ウイルスの主たる感染経路と思われるが、その実態は明らかではない。これまで厚生労働省研究班などにより母子感染調査が断続的に行われているが、感染経路に関する全国的な調査は行われていない。

一方、C型肝炎の治療に関しても、1990年代に天然型インターフェロン(IFN) α を用いた小児C型肝炎患者に対する治験が行われ、標準プロトコールが作成され、このプロトコールに基づいた治療がなされてきた。

一方で、近年の PEG-IFN 製剤やリバビリン経口併用療法の普及により、主として成人領域における C 型肝炎治療は大きな変革を遂げた。C 型肝炎慢性肝炎の治療法は成人では確立し、明確なガイドラインが制定されているが、小児については、治療の指針となる治療ガイドラインはなく、統一した治療も行われていない。PEG-IFN 製剤とリバビリンが普及し、小児での安全性も確かめられつつある現状において、C 型肝炎慢性肝炎の小児に対する標準的な治療方法を、改めて立案する必要性は極めて大きい。

本研究では、C 型肝炎慢性肝炎患者の標準治療の基礎データとすべく、名古屋大学医学部附属病院小児科における C 型肝炎慢性肝炎患者診療の実態についての後方視的調査を行った。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院小児科にて 1998 年以降フォローしている、C 型肝炎小児患者について、患者診療録を用い、以下に示した点について後方的調査を行った。なお、本調査は 2011 年 6 月に横断的に施行した。

- 1) 年齢・性
- 2) 受診の契機
- 3) 感染経路
- 4) 臨床経過
- 5) ALT/AST などの血液生化学検査結果
- 6) ウイルス量・ウイルスゲノタイプ
- 7) 行っている場合は病理組織所見
- 8) 施行した治療とその効果・副反応
- 9) 再治療例があればその方法と効果

について

- 10) 内科等への紹介を含めた患者の最終転帰

(倫理面への配慮)

平成 21 年 4 月に改訂された、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報保護について十分な注意を払い、患者診療録の調査を行った。

IFN もしくはリバビリン治療を行う際には、患者本人もしくは保護者に対して、その効果・副作用について十分な説明を行い、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

- 1) 1998 年以降名古屋大学医学部附属病院小児科においてフォローしていた慢性 C 型肝炎患者およびキャリアは 38 例であった。当院における院内出生例はなく、全例関連病院からの紹介例であった。表 1 にこれらの患者のまとめを示す。

表1. C型肝炎患者38例のまとめ

▶1998年以降フォロー症例

- 関連病院から、キャリア化例を紹介されフォロー
- 18歳を超えた時に内科に紹介
- 現年齢 2-37歳 (中央値 13 歳)
- 性別 男23/女15
- 感染経路

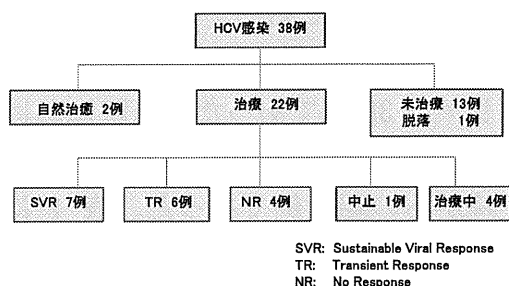
母子感染	28
輸血(血液疾患)	6
輸血(心疾患)	3
不明	1

- 2) 全例、愛知県を主とした東海地方に分布する名古屋大学医学部小児科関連病院から紹介された C 型肝炎ウイルスキャリア化例であった。当科にてフォローした後、概ね 18 歳で当院もしくは他院の内科に紹介・転科していた。

3) 感染経路は母子感染が 28 例、輸血（血液疾患）6 例、輸血（心疾患）3 例、不明 1 例であった。母子感染が 74% を占め、1998 年以降の、当地域における C 型肝炎の主たる感染経路と考えられた。

4) 図 1 に 38 症例の経過・転帰を示す。2 例が自然治癒（RNA の消失）、22 例に治療を行い、残り 14 例は未治療（1 例はフォロー脱落）であった。自然治癒の 2 例はいずれも母子感染例であり、出生後 3 年以内に自然治癒に至っていた。

図1. C型肝炎患者の経過



5) 初回治療例 22 例のうち、Sustainable viral response (SVR) が得られたのは 7 例、Transient response (TR) が 6 例、No response (NR) が 4 例で、1 例は副反応により中止、4 例は 2011 年 6 月現在治療中であった。

6) 初回治療では、IFN α 単独治療例は 15 例中 4 例と 27% の SVR 率であったが、近年になり PEG-IFN α 2a 単独もしくは PEG-IFN α 2b とリバビリン併用するようになってからは、初回治療の全例に SVR が得られていた（表 2）。

表2. C型肝炎初回治療例

	症例数	SVR	治療中
IFN α	15	4	0
PEG-IFN α 2a、48週	3	2	1
PEG-IFN α 2b+Rib、24週	2	1	1
PEG-IFN α 2b+Rib、48週	1	0	1
PEG-IFN α 2b+Rib、72週	1	0	1

7) 初回治療 TR もしくは NR 群のうち 5 例が PEG-IFN α 2b とリバビリン併用の再治療を受けた。ウイルス量・ゲノタイプに応じて、治療期間を定めた。これらの再治療は、当科のみならず当院消化器内科において施行された症例も含んでいる。再治療を受けた 5 例中 4 例（80%）に SVR が得られていた（表 3）。

表3. C型肝炎再治療例

	症例数	SVR	NR	TR
PEG-IFN α 2b+Rib、24週	2	2	0	0
PEG-IFN α 2b+Rib、48週	2	1	1	0
PEG-IFN α 2b+Rib、72週	1	1	0	0
計	5	4	1	0

D. 考察

本研究では、1998 年以降の名古屋大学医学部附属病院における C 型慢性肝炎の診療実態を、患者診療録から調査した。C 型肝炎ウイルスは、元来母子感染率は 5-15% と必ずしも高くない上に、輸血/血液製剤スクリーニングの確立以降、小児患者は少なくなってきた。また、IFN 治療などの特殊治療を要することなども相まって、C 型慢性肝炎患者は、小児肝炎治療に長けた

一部施設に集中しているのが実態である。名古屋大学医学部附属病院小児科は、東海地区において小児肝炎治療を担ってきた。実際に本研究に手調査した患者のほとんどは、愛知県および岐阜県の一部の中核/一般病院から、専門治療を求めて当院へ紹介されていた。よって、本研究で示した結果は、ほぼ当地区の患者背景および治療実績を表していると考えてよからう。

C型肝炎の感染経路については、母子感染が74%と大半を占めた。当地域においては1998年以降の主たる感染経路は母子垂直感染であり、今後も母子感染が小児科領域における主要な感染経路であろう。近年、日本小児感染症学会を中心に先天性・周産期感染症（TORCH症候群）に対する全国アンケート調査が実施された。この調査の一環として、C型肝炎母子感染についての一次アンケート調査による実数把握、二次アンケート調査による実態把握も行われている。C型肝炎母子感染は、TORCH症候群の中では3番目に多いものの、年間発生数は10万出生あたり3.2人とかなり少ない数値が得られている。妊娠・出産年齢の女性におけるC型肝炎ウイルスキャリア率の減少により、新たな母子感染は少なくなりつつあると予想される。

C型慢性肝炎患者に対しては、治療対象となった22例中、IFNによる初回治療後SVRが得られたのは7例(32%)と、必ずしも良好な結果は得られていなかった。しかし、最近では成人で効果が認められているPEG-IFN α 2a単独もしくはPEG-IFN α 2bとリバビリン併用療法を用いるようになって以降、

SVR率は高まっている。図2に現在当院小児科で用いているC型慢性肝炎の治療方針を示す。

図2. 名古屋大学医学部附属病院小児科におけるC型慢性肝炎の治療方針

初回治療の対象^{※1}

- ・血清HCV RNAが陽性
 - ・4歳以上
 - ・ALT値が6カ月以上にわたり異常高値を示す、あるいは肝生検にて慢性肝炎を確認している
- ※1: 除外条件も詳細に設定している。

治療方法

- ・成人の治療方法に準じている
- ・再治療については個別に対応している

ウイルス量	ジェノタイプ	
	1	2
5 LogIU/ml 以上	PEG-IFN α 2b+Rib 48-72週	PEG-IFN α 2a 48週 or PEG-IFN α 2b+Rib 24週
5 LogIU/ml 未満	PEG-IFN α 2b 48週	PEG-IFN α 2a 8週

C型肝炎では、成人領域で効果と安全性が確かめられた治療を、順次小児に導入されてきたという歴史がある。近年、内科領域においては、C型肝炎はPEG-IFNおよびリバビリン併用療法の出現により、治療の選択肢が増える一方で、複雑化もしている。内科領域においては、きめ細かいガイドラインが定められ、定期的に改訂されているが、これまで小児に対してはガイドラインの制定はなされてこなかった。小児は成長過程にあり、生殖機能および将来の胎児への影響などの小児特有の問題もあるため、一刻も早い小児独自の治療ガイドライン制定が望まれる。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院にて1998年以降フォローしている、C型肝炎小児患者について、患者診療録を用い転帰・治療成績を中心とした後方的調査を行った。治療の変遷および治療成績の改善は認められるものの、一刻も早い小児の慢性肝炎治療ガイドライン制定が望まれる。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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: 4187-4189, 2011

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

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

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

研究分担者 細野覚代 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 主任研究員

研究要旨

成人の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎に比較して、小児ウイルス慢性肝炎の患者数は非常に少ない。そのため、小児ウイルス肝炎の自然経過や治療効果について大規模な調査を行うのが困難であった。本研究班の目的である「小児ウイルス肝炎の標準的治療方法の立案」のためには、まず正確な小児ウイルス肝炎の実態把握が必要である。

本年は、小児ウイルス肝炎の診療情報を詳細に調べるための調査票作成を行った。治療ガイドラインの策定に必要な情報として、小児ウイルス肝炎症例の基本データ、治療情報、長期予後などを調査項目とした。

この調査票を使用し、全国各地の小児の肝臓・消化器・感染症の専門医による現在までの診療情報を収集する。今後はこのデータを基に、小児ウイルス肝炎データベース作成と解析を行う予定である。

A. 研究目的

小児ウイルス肝炎の治療ガイドラインの策定には、まず正確な小児ウイルス肝炎の実態把握調査が必要である。今回は 1989 年以降診断された小児 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の診療情報を収集し、それらの自然経過、治療方法、副作用情報、長期予後を調べる。これを基に全国的規模の小児ウイルス肝炎データベースを作成し、予後解析を行う。

B. 研究方法

1. 調査対象者の決定

(1) 対象

ウイルス肝炎の診断法が確立した 1989 年以降の小児 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の診療情報を収集する。また、研究期間内に新規に診断された症例も調査対象とする。

(2) 目標症例数

治療標準化解析に必要な症例数は以下のように設定した。B 型肝炎治療の短期的なアウトカムである HBe 抗原の陰性化率 (SNR) またはセロコンバージョン率 (SCR) を使用した。治療群の SNR は 50%、非治療群では 20% と仮定した。アルファエラーが 0.05、

ベータエラーが 0.1 の場合、解析に必要な症例数は治療群は 63 例、非治療群は 126 例となる。

しかし、本研究では小児ウイルス性肝炎の実数把握も目的としているため、上記「(1) 対象」の条件を満たす全症例のデータを収集する。

2. 収集するデータ項目の決定

小児ウイルス肝炎の感染経路やウイルス型（ジェノタイプ・セロタイプ）、既往歴や家族歴等の情報を収集する（図 1）。また、治療を受けた症例では治療情報も収集する。インターフェロン治療や核酸アナログ、リバビリンの投与量や治療期間、副作用情報も調べる（図 2）。自然経過例、治療例ともに経過を追跡し、セロコンバージョン、肝硬変や肝細胞癌などのイベント発症を調べる（図 3）。

C. 研究結果

本研究班内での意見交換によって、網羅的に小児ウイルス肝炎患者の診療情報を収集する調査票が作成された。

D. 考察

全国各地の小児の肝臓・消化器・感染症の専門医の意見をもとに作成された調査票であり、ガイドライン策定に必要な情報がほぼ網羅されている。また、登録症例が増えれば治療効果の比較だけでなく、副作用情報の提供や肝硬変・肝細胞癌へ進展するリスク因子の検討なども可能である。

E. 結論

小児ウイルス肝炎のガイドライン策定に必要な症例数の設定と調査票作成を行った。今後はこのデータを基に、小児ウイルス肝炎データベース作成と解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

- 1) Hosono S, Matsuo K, Ito H, Watanabe M, Hirose K, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Interaction Between CYP19A1 Polymorphisms and Body Mass Index in the Risk of Endometrial Cancer in Postmenopausal Japanese Women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(10):2747-52.
- 2) Hosono S, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *J Epidemiol.* 2011 Nov 5;21(6):466-73. Epub 2011 Oct 8.
- 3) 細野覚代 運動によるがん予防のメカニズム *体育の科学* 2012;62(2):97-102.

2. 学会発表

- 1) 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.

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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

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

B型肝炎小児の自然経過に関する調査票(HBV-1)

調査票記入日	年 月 日(西暦で)
施設名	
医師名	
登録番号(施設番号-症例の通し番号)	SHC-HBV-.....
生年月日	年 月 日(西暦で)
性別	1. 男 2. 女
年齢(調査票記入時)	歳 ヶ月
他院からの紹介	1. 有り 2. 無し
最終受診日または最近の受診日	年 月 日(西暦で)
転帰(現在の状況)	1. F/U中 2. 転院 3. F/Uなし 4. 死亡
死亡例については死因	1. LC 2. HCC 3. 他()
HBV感染の診断日	年 月 日(西暦で)
HBV感染診断時の年齢	歳 ヶ月
HBV感染年数(記入日-診断日)	
のべ肝炎罹患年数(ALT60以上の期間)	
臨床診断(調査票記入時、分類は脚注参照)	1. ASC 2. CH 3. LC 4. HCC 5. 他()
感染経路(○を付けてください):	1. 母子感染 2. 父子感染 3. 同胞 4. 祖母 5. 祖父 6. 輸血 7. その他() 8. 不明
輸血・血液製剤の授与歴	1. 有り 2. 無し
母子感染予防(○を付けてください)	1. 完全 2. 不完全 3. なし 4. 不明
基礎疾患(HCV, HIV感染含む)	1. 悪性腫瘍 2. ダウン 3. 他()
HBVゲノタイプ	1. A型 2. B型 3. C型 4. 他()型
家族歴	
HBV感染肝癌	1. 父 2. 母 3. 祖父母 4. 他()
HBV感染肝硬変	1. 父 2. 母 3. 祖父母 4. 他()
HBs抗原陰性化の有無	1. 有り 2. 無し
HBs抗原陰性化の診断日	年 月 日(西暦で)
HBs抗原陰性化の年齢	歳 ヶ月
セロコンバージョンの有無	1. 有り 2. 無し
セロコンバージョンの診断日	年 月 日(西暦で)
セロコンバージョンの年齢	歳 ヶ月
肝生検の有無	1. 有り 2. 無し
* 肝生検実施日(初回)	年 月 日(西暦で)
* 肝生検(初回)の年齢	歳 ヶ月
* 肝炎活動性(A因子:A0-3)	1. A0 2. A1 3. A2 4. A3
* 肝線維化(F因子:F0-4)	1. F0 2. F1 3. F2 4. F3 4. F4

患者臨床情報

F/U:フォローアップ、ASC:無症候性キャリア、CH:慢性肝炎、LC:肝硬変、HCC:肝細胞がん
 日付入力は2005年1月1日の場合、半角英数で2005/01/01と入力してください。
 事務局の集計時に年齢が自動計算されます。

B型肝炎小児の治療歴に関する調査票 (HBV-2)

(* 治療については初回の治療について記載してください)

調査票記入日	年 月 日(西暦で)
施設名	
医師名	
登録番号(施設番号-症例の通し番号)	SHC-HBV-.....
生年月日	年 月 日(西暦で)
年齢(調査票記入時)	歳 ヶ月
性別	1. 男 2. 女
HBVゲノタイプ	1. A型 2. B型 3. C型 4. 他()型
インターフェロン治療について*	
治療回数	1. 1回 2. 2回 3. なし 4. 他()
IFN開始日	年 月 日(西暦で)
IFN開始年齢	歳 ヶ月
開始時の身長と体重	()cm ()kg
使用したIFNの種類	1. Natural IFN- α 2. Recombinant IFN- α 3. Consensus IFN- α 4. IFN- β
IFNの投与量	()単位×()回/週
IFNの投与期間(月)	1. 1ヶ月 2. 3ヶ月 3. 6ヶ月 4. 12ヵ月 5. 他()
治療完遂	1. 有り 2. 無し
重大な副作用	1. 貧血 2. 白血球減少 3. 血小板減少 4. 発疹 5. うつ 6. けいれん 7. 他()
治療効果(治療終了1年後に判定)	1. HBsAg陰性化 2. SC 3. HBsAg陰性化 4. 無効
核酸アナログ治療について*	1. 治療歴あり 2. 治療歴なし
核酸アナログ開始日	年 月 日(西暦で)
核酸アナログ開始年齢	歳 ヶ月
開始時の身長と体重	()cm ()kg
核酸アナログの種類	1. ラミブジン(LAM) 2. エンテカビル 3. LAMとアデフォビル併用 4. 他()
核酸アナログの投与量	()mg/日
核酸アナログ投与期間(月)	()ヵ月
治療完遂	1. 有り 2. 無し
重大な副作用について	
治療効果(治療終了1年後に判定)	1. HBsAg陰性化 2. SC 3. HBsAg陰性化 4. 無効