

図 3

B型肝炎小児(無治療)の自然経過期間の検査データ調査票(1)(初診日から7年まで)

施設名	
登録番号(施設番号-症例の通し番号)	SHC-HBV-_-_-
生年月日	年 月 日
性別	1 男 2 女

【お願い】 年月日は西暦でご記入ください

【お願い】検査データは1年毎を目安にご記入ください

検査の時期(初診日から)	初診日	0.1~1.0年	1.1~2.0年	2.1~3.0年	3.1~4.0年	4.1~5.0年	5.1~6.0年	6.1~7.0年
検査日	年月日	年月日	年月日	年月日	年月日	年月日	年月日	年月日
検査時の年齢	歳:月	歳:月	歳:月	歳:月	歳:月	歳:月	歳:月	歳:月
白血球数 (/μl)								
ヘモグロビン (g/dl)								
血小板数 (/μl)								
アルブミン (g/dl)								
AST (IU/l)								
ALT (IU/l)								
GGTP (IU/l)								
PT (%)								
Hpt (%)								
AFP (ng/ml)								
HBs抗原								
HBs抗体								
HBc抗原								
HBc抗体								
HBV DNA 定量	アンプリコア法 (log copies/ml)							
	TMA法 (log copies/ml)							
	real time PCR (log copies/ml)							
	備考(LC, HCCの発症など)							

PT:プロトロンビン時間 Hpt:ヘパラステンテスト AFP:アルファフェト蛋白
 日付入力には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。
 その時の年齢が自動計算されます。

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型肝炎ウイルスの治療実績

研究分担者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学 教授
研究協力者 杉浦時雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 助教
研究協力者 伊藤孝一 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 助教
研究協力者 遠藤 剛 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 臨床研究医

研究要旨

小児C型慢性肝炎においてPEG-IFN単独療法を行った。また、IL28B遺伝子多型と小児期の治療効果との関連も検討した。対象は小児8例(3-16歳,男:女=4:4)。Genotype 1b 高ウイルス量1例、Genotype 2a 高ウイルス量5例、Genotype 2b 高ウイルス量1例、Genotype 2b 低ウイルス量1例。PEG-IFN α -2a 90 μ g または 180 μ g を週1回投与した。治療期間は24週間または48週間。7例は治療完遂し、1例はALT著増のため12週で治療中止した。治療4週時、8週時のHCV-RNA陰性化は、それぞれ3例(3/8(37.5%)、8/8例(100%)。治療終了後24週でのHCV-RNA陰性(SVR)は7例(88%)。治療中止した1例はいったんHCV-RNA陽性となったが、その後無治療で陰性化し、4年以上HCV-RNA陰性が続いている。最終的に8例全例でHCV RNA陰性を確認している。IL28B遺伝子多型解析は7例で施行し、6例がメジャーアレル(TT)、1例がマイナーアレル(TG)だった。小児C型慢性肝炎に対するPEG-IFN単独療法の治療成績は良好であり、安全性も高い。

A. 研究目的

[名古屋市立大学病院小児科の成績]

成人のC型慢性肝炎(HCV)に対する治療において、PEG-IFN+リバビリン併用が標準治療とされ、最近ではプロテアーゼ阻害剤を含めた3剤併用療法も試みられている。しかし、リバビリンは貧血、催奇形性などの副作用がある。小児領域ではリバビリン併用への忍容性が問題となり、治療ガイドラインも作成されていない。IL28B遺伝

子多型と治療効果との関連についての報告も少ない。

名古屋市立大学病院小児科における小児HCVに対するPEG-IFN単独療法の治療効果を明らかにする。また、IL28B遺伝子多型と小児期の治療効果との関連も明らかにする。

[HCV関連糸球体腎炎の治療]

成人では、C型肝炎ウイルス(HCV)はクリオグロブリン血症や、皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群、腎

障害などの肝外病変を来すことが知られている。しかし、小児での肝外病変合併の報告は希である。関連病院においてHCV関連糸球体腎炎の1例に対し、治療目的でPEG-IFN単独療法を行った。

B. 研究方法

[名古屋市立大学病院小児科の成績]

対象は小児8例(3-16歳,男:女=4:4)。感染経路は全例母子感染だった。Genotype 1b 高ウイルス量1例、Genotype 2a 高ウイルス量5例、Genotype 2b 高ウイルス量1例、Genotype 2b 低ウイルス量1例であった(表1)。

方法はPEG-IFN α -2a 90 μ gまたは180 μ g 週1回投与とした。治療期間は24週間または48週間。減量・中止基準は添付文書に従った。同意が得られた例でIL28B遺伝子多型を検討した。

[HCV関連糸球体腎炎の治療]

症例は9歳女児。輸血歴なし。学校検尿で初めて蛋白尿を指摘された。1g/day前後の蛋白尿が続くため、腎生検を施行。Genotype 1b、HCV-RNA定量1800 KIU/ml。腎生検ではメサンギウム細胞の増殖と糸球体基底膜の肥厚を認めた。蛍光抗体法では、IgG、C3、IgM、C1q、Fibrinogenの沈着を認めた。肝生検では新犬山分類F2A2、リンパ濾胞形成、piecemeal necrosisを認めた。PEG-IFN α -2a 週1回投与を開始した。

C. 研究結果

[名古屋市立大学病院小児科の成績]

7例は治療完遂し、1例はALTが500U/L以上と著増したため12週で治療中止した。治療4週時、8週時のHCV-RNA陰性化は、それぞれ3/8例(37.5%)、8/8例(100%)であった。治療終了後24週でのHCV-RNA陰性(SVR)は7例(88%)であった。治療中止した1例はいったんHCV-RNA陽性となったが、その後無治療で陰性化し、4年以上HCV-RNA陰性が続いている。最終的に8例全例でHCV RNA陰性を確認している。副作用は発熱5例、ALT上昇3例、下痢2例、脱毛2例、好中球減少2例、関節痛1例。IL28B遺伝子多型解析は7例で施行し、6例がメジャーアレル(TT)、1例がマイナーアレル(TG)だった。

[HCV関連糸球体腎炎の治療]

開始後4週間でウイルスの消失を認め、その後蛋白尿も減少した(図1)。48週の治療を完遂した。IL28Bの遺伝子多型はメジャーアレル(TT)であった。SVRを確認し、4年間以上HCV-RNA陰性が継続している。

D. 考察

[名古屋市立大学病院小児科の成績]

小児のHCV治療適応に関してはさまざまな意見があり、コンセンサスが得られていない。HCVキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針では、「3歳以降にインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する」とされている。しかし、積極的な意見としては、海外

では治療の報告が増加していること、治療に対する反応は成人と同等か良好であること、副作用は成人より軽い、投与量が少ないので低コスト、将来的な慢性肝炎、肝硬変、肝癌の予防、女児であれば将来的な母子感染を予防できること、社会的な適応など挙げられる。一方、成人でも過半数が治癒する時代になり、今後も新たな治療法が開発されているため、現時点では待つべきであるという意見もある。

小児 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 単独療法の治療成績は良好であり、安全性も高い。特に genotype 2 型に対しては第一選択となり得る。今回の症例は 2 型が多かったので IL28B 遺伝子多型の有用性は不明であったが、小児においても 1 型に対する IL28B 遺伝子多型の有用を検討する必要がある。

[HCV 関連糸球体腎炎の治療]

成人領域では HCV 関連腎炎に対しての抗ウイルス療法が腎炎の予後を改善すると報告されている。小児の HCV 関連腎炎に対しても PEG-IFN 単独療法は有効である。

E. 結論

小児 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 単独療法の治療成績は良好であり、安全性も高い。

F. 健康危険情報

特記事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiase Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011;20(17):3507-16.
- 2) Seto WK, Tanaka Y, Liu K, Lai CL, Yuen MF. The Effects of IL-28B and ITPA Polymorphisms on Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 6. *Am J Gastroenterol.* 2011 ;106(5):1007-8.
- 3) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2011;16(5):685-94.
- 4) Tamori A, Kioka K, Kurai O, Sakaguchi H, Enomoto M, Fujii H, Kobayashi S,

- Iwai S, Morikawa H, Yamaguchi S, Kawasaki Y, Oka H, Tanaka Y, Kawada N. Favorable factors for re-treatment with pegylated interferon α 2a plus ribavirin in patients with high viral loads of genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Res.* 2011;41(12):1169-77.
- 5) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miura S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res.* 2011;41(12):1216-1222.
- 6) Tanaka Y. Interleukin28B and Inosine Triphosphatase Help to Personalize Hepatitis C Treatment. *Digestion.* 2011;84 Suppl 1:50-5.
- 3) 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
- 4) 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女兒例. 第39回日本肝臓学会西部会. 2011.12.10. 岡山

H. 知的財産権の出題・登録状況
なし

2. 学会発表

- 1) Tanaka Y. Genome-wide searches personalize hepatitis C treatment. The 8th Japan-Korea Liver Symposium. Jul. 17, 2011. Kobe
- 2) 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

表 1

症例	性	年齢	遺伝子型	ウイルス量	治療期間 (週)	治療	ウイルス陰性化 (週)	SVR	治療後観察期間	IL28
1	F	8	1b	1300	52	完遂	8	SVR	4年	TT
2	M	5	2a	1400	9	中止	8	NVR	6年	TT
3	F	16	2a	1300	24	完遂	4	SVR	2年	TT
4	M	5	2a	1000	48	完遂	8	SVR	2年	TG
5	F	10	2b	75	48	完遂	4	SVR	2年	ND
6	F	12	2b	1000	48	完遂	8	SVR	1年	TT
7	M	5	2a	1000	48	完遂	4	SVR	1年	TT
8	M	3	2a	1000	48	完遂	8	SVR	1年	TT

図1

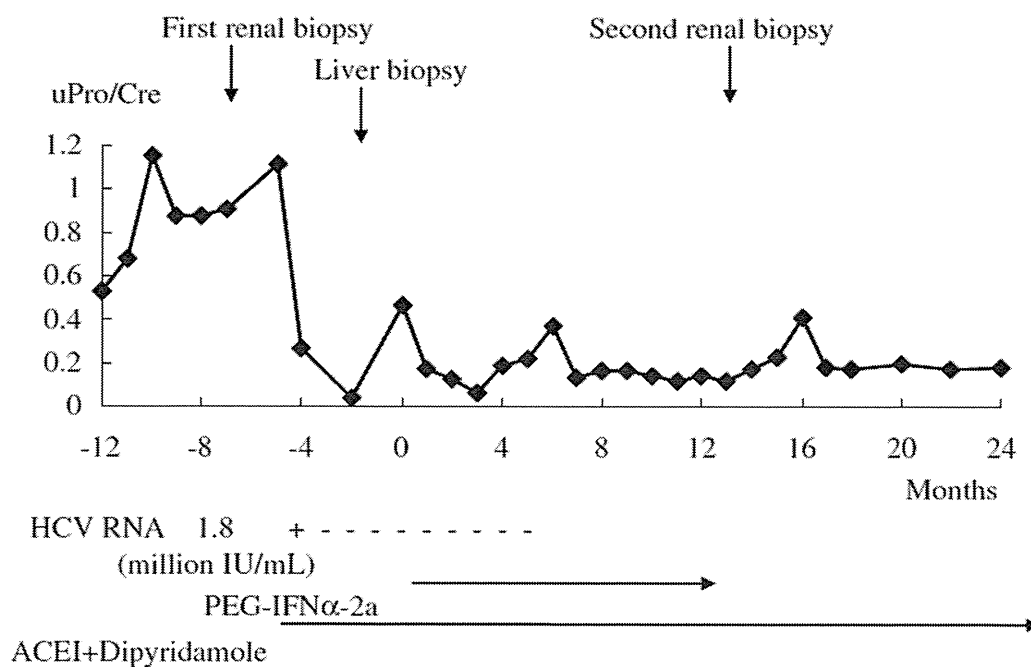


Fig. 2 Laboratory data before and after antiviral therapy. *uPro/Cre* urinary protein/creatinine ratio. *HCV* hepatitis C virus, *PEG-IFN* pegylated interferon, *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor

治療効果を規定する宿主因子の検討

研究分担者 杉山真也 国立国際医療研究センター 上級研究員

研究要旨

本年度では、小児における B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎に関連があることが知られている宿主因子の測定に関して検討を行った。特に、ホストの遺伝要因としては、IL28B, ITPA, HLA-DP が報告されており、今回の測定対象である。既存の検査法としてインベーター法、ダイレクトシーケンス法、TaqMan 法、ハイブリプローブ法がよく知られている。各多型について、これらの測定法で検査を実施して、結果を比較した。その結果、いずれの検査法でもほぼ正確な結果を得ることができた。例外的な変異をもつ患者検体に対して、ダイレクトシーケンス法が比較的高い確立で検査結果が異なることがあったが、プライマーのデザインを変更することで対応可能であった。特にインベーター法では今回の比較においては正確性が高いと考えられた。

A. 研究目的

小児における B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎に関連する既知のホストの遺伝要因を検査することで、治療の標準化を目指す。加えて、新たな宿主因子の探索を実施する。

B. 研究方法

既知のホスト遺伝要因については、インベーター法、ダイレクトシーケンス法、TaqMan 法、ハイブリプローブ法等で検査を実施する。その中で、最適な検査手法について比較検討した。項目は、IL28B, ITPA, HLA-DP である。検体については、各班員が収集したものを受託企業経由で名古屋市立大学へ

回収する。その検体を一部分与により当研究室に提供される。本研究に供される臨床検体は、各施設の倫理委員会において承認を受けたもののみとされている。検体情報の管理は班長のもとで行われ、我々には連結不可能な状態で届けられる。

副次的解析対象ヒト遺伝子として、事前経過や治療効果と関連があると考えられるヒト遺伝子が想定されている。具体的には、B 型肝炎ウイルスの母子感染成立を規定する遺伝子、B 型慢性肝炎のインターフェロン治療効果を規定する遺伝子が設定されている。当研究室ではこの探索に関して、ゲノムワイドな関連解析を実施する

こととなっており、検体の収集がなされた段階で解析を実施する。

C. 研究結果

主な宿主因子は一塩基多型であるが、この測定法は多種多様である。その中から最適なものを選択する必要がある。我々は、既報の一塩基多型測定について比較研究を実施した。いずれの方法も90%を超える精度での解析精度を示した。しかしながら、各方法で結果の異なる検体が散見された。その詳細を検討したところ、各個人が特異的に保有しているレアな一塩基多型が原因でタイピングエラーとなっていることが明らかとなった。特に、ダイレクトシーケンス法ではその影響が顕著であり、今回設定したプライマーの位置が影響を受け易い位置出会ったと考えられた。このようなレアな変異の存在が影響を受けにくいものとして、インバーダー法が挙げられた。この方法は、プライマー、プローブ、FRETカセットと短い増幅と多段階のハイブリダイゼーションによって構成されているため、目的の多型以外の場所にある変異が影響を与えにくいと考えられた。

ゲノムワイド関連解析に対しては、B型肝炎ウイルスの母子感染成立を規定する遺伝子、B型慢性肝炎のインターフェロン治療効果を規定する遺伝子の同定をすべく、各班員の検体準備が整い次第実施する。

当研究室では新たにゲノムワイド解析用に検体管理システムを導入し、

運用の準備を進めている。臨床データの収集とサンプルの関連付けを行い、実験データの収集も一括して行うことが出来る。臨床データは、各医師に専用の入力フォームに記載してもらうことで人為的な入力エラーを最小限にとどめた。本システムでは、検体の検索から実験データの入出力、解析までを一括したシステム内で実施することができる。そのため、各検体のデータを解析目的に合わせて他のスタディで収集した検体集団と組み合わせることも可能である。

D. 考察

各検査法共に高いレベルでの精度を有していた。その中でも、レア一塩基多型の影響を受けにくい検査法として、インバーダー法が挙げられた。操作が簡便で、検査結果を得るまでの時間が短いことから、本研究で解析の対象としている一塩基多型に対しても有用性があると考えられた。

E. 結論

今回の一塩基多型の検査に置いては、インバーダー法がもっともよい判定結果を示した。慎重を期すのであれば、2種類程度の検査法を重ねて使用することがもっとも正確な判定となると考えられた。

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) Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):339-45.
- 2) Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic variation of the IL-28B promoter affecting gene expression. *PLoS One.* 2011;6(10):e26620.
- 3) Sugiyama M, Mizokami M. [Genome-wide association study and the clinical application to chronic hepatitis C]. *Uirusu.* 2011 Jun;61(1):15-24. Review. Japanese.
- 4) 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.
- 5) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDR1GK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- 6) Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, Mizokami M, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res.* 2011 Jun;158(1-2):209-15.
- 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, Yatsushashi 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) Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: Genetic variation in IL-28B is associated with response to the therapy for chronic hepatitis C. *J Pharmacol Sci.*

2011;115(3):263-9.

- 9) Tatematsu K, Tanaka Y, Sugiyama M, Sudoh M, Mizokami M. Host sphingolipid biosynthesis is a promising therapeutic target for the inhibition of hepatitis B virus replication. *J Med Virol.* 2011 Apr;83(4):587-93.
- 10) Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011 Mar;83(3):412-8.
- 11) Yuen MF, Wong DK, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, Mizokami M, Lai CL. Transmissibility of hepatitis B virus (HBV) infection through blood transfusion from blood donors with occult HBV infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 1;52(5):624-32.

2. 学会発表

- 1) 「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
- 2) 「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

- 3) 「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
- 4) 「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
- 5) 「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, 2nd October 2011
- 6) 「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 7th, 2011
- 7) 「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 5th, 2011

- 8) 「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 17th,
2012
- 9) 「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 17th, 2012

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

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」

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

研究分担者	乾あやの	済生会横浜市東部病院	こどもセンター
		肝臓消化器部門	担当部長
	小松陽樹	同	副部長
	藤澤知雄	同	部門長

研究要旨

小児 B 型慢性肝炎 3 例に核酸アナログ製剤を中心とした短期治療を行い、drug free の HBe 抗体 inactive carrier に至った。HBV キャリアは小児期にも肝硬変、肝癌を発症する可能性があり、①肝機能異常が 3 年以上持続、②肝組織が A2 あるいはまた F2 以上、③HBe 抗体陽性の慢性肝炎で HBV DNA ≥ 5 log copies/ml のいずれかを満たす場合は、drug free を目指した治療を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎は、小児期に肝硬変や肝癌を発症することがあり、これらを阻止するためには成人と同様に慢性肝炎の終息と HB ウイルス量の低下が重要である。しかし、小児では長期に核酸アナログを使用することはできない。小児 B 型慢性肝炎における核酸アナログ製剤の使用法についての検討。

B. 研究方法

6 か月以上経過観察した小児 HBV 感染者 196 例のうち、3 年以上にわたりトランスアミナーゼの上昇があり、かつ HBV DNA ≥ 5 log copies/ml で治療

を積極的に希望した 3 例について核酸アナログ製剤を中心とした治療を行い、その効果を検討した。

C. 研究結果

症例 1 (図 1) : 10 歳、女兒。胎内感染例で genotype C。1 歳時からトランスアミナーゼの上昇がみられ改善せず、HBV DNA 量は常に 5 log copies/ml 以上であった。肝生検では新犬山分類で A1/F1、血小板数 ≥ 20 万/ μ l、プロトロンビン時間 $\geq 80\%$ であった。両親の希望によりステロイドリバウンド+エンテカビル投与を選択した。ステロイド 30mg/d を 21 日間投与後、約 8 週間後に AST 283 IU/ml、ALT 414 IU/ml

まで上昇し、エンテカビル 0.5mg/d を開始した。その後 AST 538 IU/ml、ALT 1.026 IU/ml まで上昇したが、エンテカビル開始 1 か月後には HBV DNA<3.7 LGE/ml まで低下した。3 か月後には、トランスアミナーゼは正常化した。エンテカビルは 1 年間投与し、投与終了後 4 か月後に HBe 抗体陽性 inactive carrier となった。

症例 2 (図 2) : 5 歳、女兒。父からの水平感染例で genotype C。1 歳時からトランスアミナーゼの上昇がみられ 4 歳時に HBe 抗原から HBe 抗体へ seroconversion したにもかかわらず、HBV DNA 量は常に 5 log copies/ml 以上であった。肝生検では新犬山分類で A2/F3、血小板数 16.6 万/ μ l、プロトロンビン時間 63.3%、 α -フェトプロテイン 25.8ng/ml であった。両親と相談しエンテカビル 0.5mg/d を開始した。エンテカビル開始 1 か月後には HBV DNA<3.7 LGE/ml まで低下した。4 か月後には、トランスアミナーゼは正常化した。エンテカビルは 2 年間投与し、5 年経過後も HBe 抗体陽性 inactive carrier を維持している。

症例 3 (図 3) : 15 歳、男児。母が急性肝炎を発症し、その後の水平感染例で genotype C。7 歳時からトランスアミナーゼの上昇がみられ改善せず、HBV DNA 量は常に 5 log copies/ml 以上であった。肝生検では新犬山分類で A2/F1、血小板数 \geq 20 万/ μ l、プロトロンビン時間 \geq 80%であった。両親の希望によりステロイドリバウンド+ラミブジン投与を選択した。ステロイド 40mg/d を 21 日間投与後、約 8 週間後に AST 209 IU/ml、ALT 427 IU/ml ま

で上昇し、ラミブジン 100mg/d を開始した。ラミブジン開始 3 か月後には HBV DNA<3.7 LGE/ml まで低下した。6 か月後には、トランスアミナーゼは正常化し、この時点でラミブジンを終了した。しかし、投与終了後 1 か月で HBV DNA が 6.4 LC/ml となった。その後もトランスアミナーゼの上昇と HBV DNA の高値は持続し、18 歳時の肝生検で A2/F2 であったため、インターフェロン α 600 万単位を 2 週間連日投与後、週 3 回、計年 6 か月間投与した。投与終了後約 1 年で HBe 抗原から HBe 抗体へセロコンバージョンし、HBe 抗体陽性 inactive carrier となった。

D. 考察

小児期でも、肝硬変や肝癌を発症する危険性のある HBV キャリアが存在する。①肝機能異常が 3 年以上持続、②肝組織が A2 あるいはまた F2 以上、③ HBe 抗体陽性の慢性肝炎で HBV DNA \geq 5 log copies/ml のいずれかを満たす場合は、drug free を目指した治療を考慮すべきと考えられた。

E. 結論

小児 B 型慢性肝炎では、免疫賦活療法、抗ウイルス療法、インターフェロン療法を用いて drug free を念頭においた肝炎を鎮静化できる可能性がある。

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) Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T.: Dose the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? J Infect Chemother. 17;272-277(2011)
- 2) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T.: Efficacy of Pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. Hepatol Res 41;399-404(2011)
- 3) 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. 41;936-945(2011)
- 4) 乾あやの:わが国における B 型肝炎母子感染の問題と対策—ユニバーサルワクチンに向けて— 日本小児科学会雑誌 115; 529-537(2011)
- 5) 小松陽樹、藤澤知雄: B 型肝炎 小児科 52;19-28(2011)
- 6) 藤澤知雄:B 型肝炎ウイルスマーカー 小児内科 43;278-282(2011)
- 7) 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄:母子および家族内感染による HBV 感染と予防対策 日本臨床 69(増刊号);390-396(2011)
- 8) 角田知之、乾あやの、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄:HBV 母子感染防止対策事業による母子感染

予防の長期予防効果 肝臓 52;491-493(2011)

- 9) 乾あやの:小児の黄疸 日本医師会雑誌 140 特別号(2);S316-S319(2011)
- 10) 角田知之、乾あやの:皮膚が黄色い 小児内科 43;1646-1649(2011)
- 11) 藤澤知雄:C 型肝炎ウイルスマーカー 小児内科 43;1101-1105(2011)
- 12) 藤澤知雄:1 か月健診での黄疸の対応について教えてください 小児内科 43(増刊号);226-228(2011)
- 13) 小松陽樹、藤澤知雄:HBs 抗原陽性児を見つけた場合の対応はどうすればよいですか 小児内科 43(増刊号);726-728(2011)

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 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)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

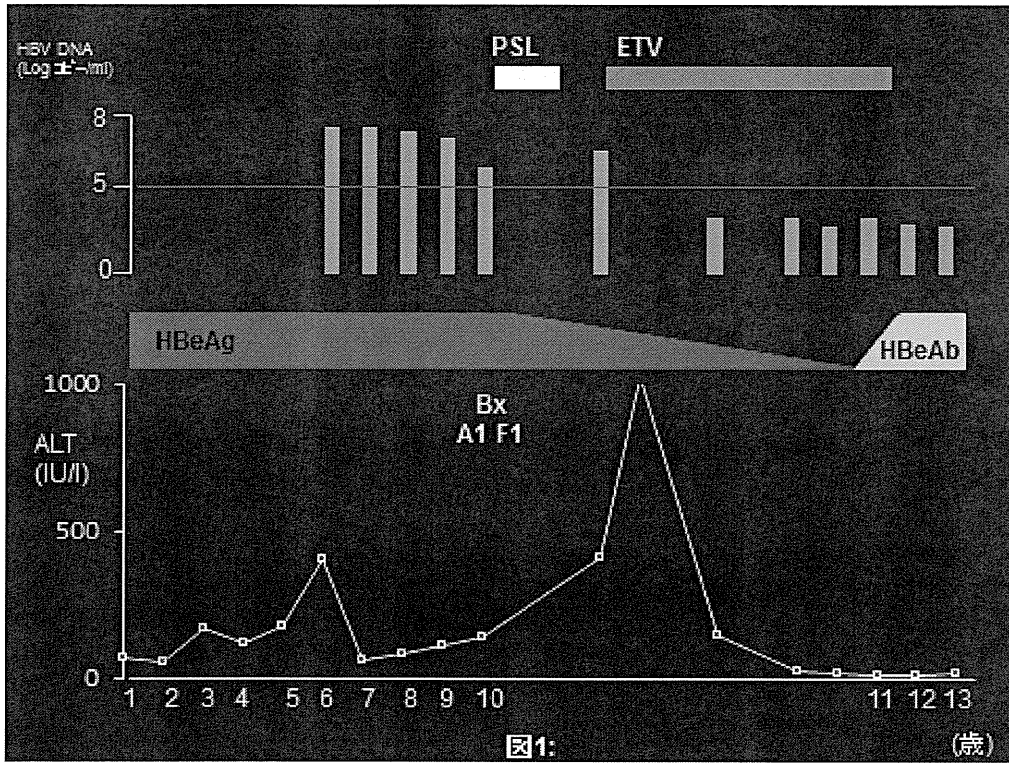


図1: (歳)

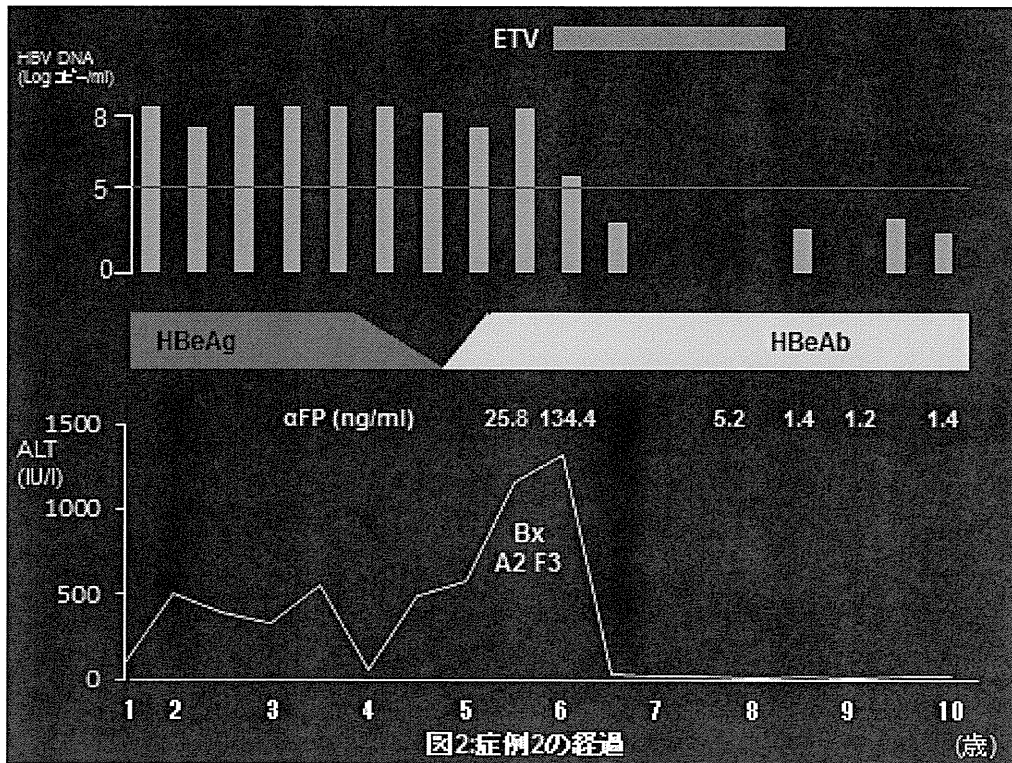
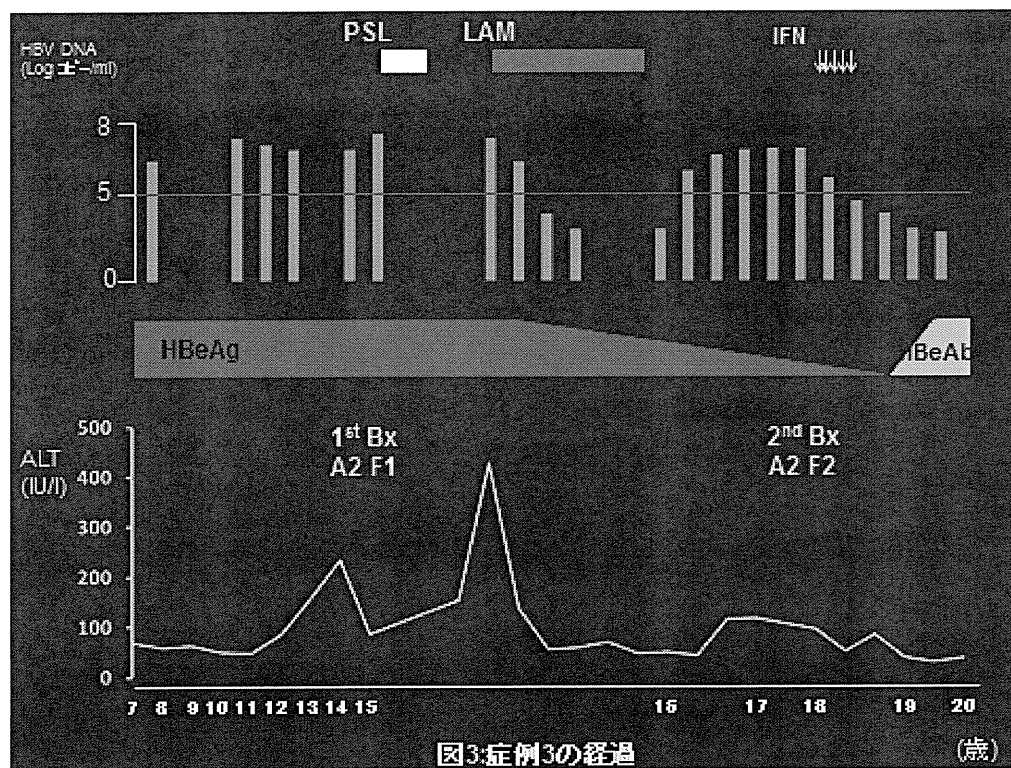


図2: 症例2の経過 (歳)



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

小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者の実態

研究分担者 牛島高介 久留米大学医療センター小児科 准教授
研究協力者 柳 忠宏 久留米大学小児科 助教

研究要旨

2010年1月から2011年9月に久留米大学病院小児科または久留米大学医療センター小児科の消化器肝臓外来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した。HBs抗原陽性患者数は20例（男：女＝14：6）。HBe抗原陽性HBe抗体陰性が18例（12：6）、HBe抗原陰性HBe抗体陽性が2例（男性）。無症候性キャリア（ASC）が16例（11：5）、慢性肝炎（CH）が4例（3：1）。感染経路（推定）は、母子感染11例、父子感染2例、保育園2例（姉妹例）、不明5例。全員未治療であった。HCV RNA陽性患者数は9例（男：女＝4：5）。感染経路（推定）は、全例が母子感染。Genotypeは、1b：2例、1：1例、2a：3例、2b：1例、不明：2例。無症候性キャリア（ASC）が4例（2：2）、慢性肝炎（CH）が5例（うち治療後2例）（2：3）であった。

A. 研究目的

久留米大学病院及び久留米大学医療センターの消化器肝臓外来で現在フォローされている小児ウイルス肝炎（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9月に久留米大学病院小児科または久留米大学医療センター小児科の消化器肝臓外来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）

HBs抗原陽性患者数：20例（男：女＝14：6）。年齢（最終受診時）：1歳7ヵ月～15歳。HBe抗原陽性HBe抗体陰性18例（12：6）、HBe抗原陰性HBe抗体陽性2例（男性；13歳、15歳）。無症候性キャリア（ASC）16例（11：5）、慢性肝炎（CH）4例（3：1）。

感染経路（推定）は、母子感染11例（出生後母子感染防止施行：完全7例、不完全2例（2例とも出生時のHBIGのみ施行）、不明2例）、父子感染2例、保育園2例（姉妹例）、不明5例。全

員未治療であった。

②C型肝炎(表2)

HCV RNA 陽性患者数:9例(男:女=4:5)。年齢(最終受診時):3歳9ヵ月~15歳。感染経路(推定)は、全例が母子感染。Genotypeは、1b:2例、1:1例、2a:3例、2b:1例、不明:2例。無症候性キャリア(ASC)4例(2:2)、慢性肝炎(CH)5例(うち治療後2例)(2:3)。

治療を行った2例は、13歳男児、14歳女児。13歳男児:母親HCV-RNA陽性。4才時肝機能異常、HCV-RNA陽性、Genotype 2b判明。5歳時にIFN- α 単独施行。途中HCV RNA陰性化認めしたが、投与中に再度陽性化し、32週で中止。IFN- α 施行前の5歳時と11歳時に肝生検を施行。2回ともF1、A1であり肝組織像の増悪は認められていない。最終受診時:AST 64、ALT 121、HCV-RNA定量 real time PCR 5.6 Log IU/mL。

(現在他院にて経過観察中。)

14歳女児:母親HCV-RNA陽性。2歳2ヵ月時に肝機能異常、HCV-RNA陽性、Genotype 1b判明。4歳時に他院にてIFN- α 単独施行(28週)、肝機能は正常化するもHCV-RNA陰性化せず。5歳時に肝機能異常を認め再度IFN- α 2b+RBV施行(30週)。HCV-RNA陰性を20週で認めしたが、終了2週間には再度陽性化。IFN- α 施行前の4歳時と再試行前の5歳時に肝生検を施行。1回目F1、A1。2回目F0、A1。6歳時に当科に転院、以後経過観察中。最終受診時:AST 21、ALT 38、HCV-RNA定量 real time PCR 6.0 Log IU/mL。

③肝細胞がん(表3)

1997年から2006年の10年間に、B型肝炎ウイルスキャリアーからの若年性肝細胞癌を4例(14歳、15歳、16歳、22歳)経験した(既報 日本小児科学会雑誌 112巻7号 1111-1116 2008年)。その後の2007年からの5年間では、認められなかった。

D. 考察

1986年1月にB型肝炎母子感染防止事業が始まり、10年後には母親からのキャリア発生率は10分の1になり、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感染例が少なからず存在する。また垂直感染による感染例以外に、水平感染(父子感染、集団保育等)が知られている。今回我々の施設でも同様な状況が認められた。従来から水平感染に対する予防対策が問われているが、今後はより積極的な議論を進めていく必要がある。

1997年当時、当科では94例のHCV感染者をフォローしていた。79例(84%)が輸血(うち35例(44%)が急性白血病を含む血液悪性腫瘍の基礎疾患あり)による感染であり、母子感染は7例(7.5%)のみであった。今回の調査では全例が母子感染であった。HCV母子感染に対する有効な予防法は見つかっておらず、今後もまだ発生が予測される。慢性肝炎(CH)として5例を経過観察中である。2例は治療を行ったが、HCV-RNA陰性化できていない。成人領域では、C型慢性肝

炎の治療に関し、宿主側因子（IL28 遺伝子）、ウイルス側因子（ISDR、IRRDR、Core aa77 遺伝子）の状況から、治療効果が予測できるようになり、患者さんの状況にあった治療法が考えられるようになってきている。小児科領域でも今後検討していく必要がある。

D. 結論

ウイルス学的検査方法の開発、進歩、確立により、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。成人領域で得られた知見をもとに、小児科領域での検討が今後必要である。

E. 予防健康危険情報

なし

F. 研究発表

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)

G. 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