

	性	最終受診日 年齢	感染経路	HB <sub>e</sub> 抗原	HB <sub>e</sub> 抗体	HBV-DNA (log copy/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)
1	男	15歳	不明	(+)	(-)	>9	33	37
2	男	12歳	不明	(+)	(-)	9	28	21
3	男	12歳	不明	(+)	(-)	8.7	31	30
4	男	11歳	母子	(+)	(-)	>9	34	35
5	女	11歳	保育園	(+)	(-)	>9	22	28
6	女	10歳	不明	(+)	(-)	8.5	101	137
7	女	9歳	保育園	(+)	(-)	>9	33	40
8	男	8歳	母子	(+)	(-)	>9	21	20
9	女	8歳	不明	(+)	(-)	>9	34	32
10	男	6歳	母子	(+)	(-)	>9	31	22
11	男	5歳	父子	(+)	(-)	>9	36	25
12	女	5歳	母子	(+)	(-)	>9	29	16
13	男	3歳10カ月	母子	(+)	(-)	>9	33	17
14	男	3歳8カ月	母子	(+)	(-)	>9	34	26
15	男	2歳10カ月	母子	(+)	(-)	7.5	46	47
16	男	2歳6カ月	父子	(+)	(-)	>9	55	49
17	男	1歳9カ月	母子	(+)	(-)	>9	54	39
18	女	1歳7カ月	母子	(+)	(-)	>9	36	25
19	男	15歳	母子	(-)	(+)	6.7	50	116
20	男	13歳	母子	(-)	(+)	7	84	122

表1 Hepatitis B フォローアップ症例 : 2010.1~2011.9 受診

	性	最終受診日 年齢	感染経路	genotype	HCV-RNA (log IU/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)
1	男	15歳	母子	?	5.5	59	111
2	男	13歳	母子	1b	6.9	27	32
3	女	13歳	母子	1	5.5	32	35
4	男	9歳	母子	2a	6.7	30	28
5	女	7歳	母子	2a	5.5	38	49
6	女	3歳11カ月	母子	2a	5.2	82	146
7	女	3歳9カ月	母子	?	3.4	32	12
8	男	13歳	母子	2b	5.6	64	121
9	女	14歳	母子	1b	6.0	21	38

表2 Hepatitis C フォローアップ症例 : 2010.1~2011.9 受診  
(症例8、9は治療例)

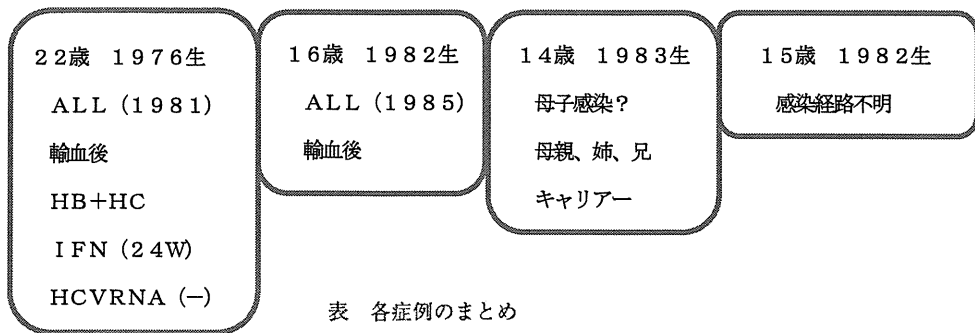


表 各症例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
HBV キャリアーとしてのフォローの有無	あり	あり	なし	なし
HBV 抗原抗体	HBs-Ag (+) HBe-Ag (+) HBe-Ab (-)	HBs-Ag (+) HBe-Ag (-) HBe-Ab (+)	HBs-Ag (+) HBe-Ag (-) HBe-Ab (+)	HBs-Ag (+) HBe-Ag (-) HBe-Ab (+)
血中 HBV-DNA	DNA ポリメラーゼ 0cpm	DNA 定量/TMA 3.7 未満 LGE/ml	DNA 定量 (プローブ法) 0.7 未満 Meq/ml	DNA 定量 (プローブ法) 0.7 未満 Meq/ml
病変の範囲	多発性肝細胞癌 肺転移, 左腸骨転移	多発性肝細胞癌 転移なし	多発性肝細胞癌 門脈内塞栓	多発性肝細胞癌 肺転移, 門脈内塞栓
HBV 免疫染色	癌部 HBs-Ag (+)	非癌部 HBs-Ag (+)	評価出来ず	肝生検未施行
予後	股関節痛から 10 か月で死亡	生存	初診から 7 か月で死亡	初診から 9 か月で死亡

\* 症例 1 は HBV-DNA 定量は施行されておらず, HBV-DNA ポリメラーゼのみ測定

\* HBs-Ag (+) は HBs 抗原陽性, HBe-Ag (+) は HBe 抗原陽性, HBe-Ag (-) は HBe 抗原陰性, HBe-Ab (+) は HBe 抗体陽性, HBe-Ab (-) は HBe 抗体陰性を表す

表 3 肝細胞がん 久留米大学小児科 (1997~2011)

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」

（課題番号）H23-実用化（肝炎）-一般-005

慢性ウイルス性肝炎（HBV, HCV）に対する IFN 療法の臨床的検討

研究分担者 長田郁夫 鳥取大学周産期・小児医学 准教授  
研究協力者 村上 潤 鳥取大学周産期・小児医学 講師  
研究協力者 梶 俊策 津山中央病院小児科

研究要旨

当科で行った慢性ウイルス性肝炎（HBV、HCV）に対するインターフェロン（IFN）療法の臨床的検討を行った。

【対象】1983年から2011年までのHBV32例（男児22例、女児10例。初診時年齢： $8.2 \pm 4.7$ 歳、観察期間： $11.9 \pm 5.1$ 年。）、HCV12例（男児7例、女児5例。初診時年齢： $7.4 \pm 5.1$ 歳、観察期間： $7.3 \pm 4.4$ 年。）。HBVの状態：HBeAg+/anti-HBe- 27例、HBeAg+/anti-HBe+ 4例。感染原因：母子17例、父子4例、輸血4例、兄から2例、不明5例。HCVの感染原因：輸血7例、術後2例、母子2例、針刺し1例。

【結果】HBVに対するIFN療法；投与量： $\alpha$ 10万単位/kg 28例、 $\alpha$ 2万単位/kg 2例、 $\alpha$ 15万単位/kg 1例。1年以内にsero-conversionかつALT正常化した群とそれ以外を比較し、開始からDNA検査陰性化までの期間（月）はsero-con群が有意に短い（ $4.7 \pm 4.7$  vs.  $15.8 \pm 16.3$ ； $P=0.027$ ）。性別、母子感染、anti-HBe陽性、開始時年齢、IFN期間、開始時ALTは有意差なし。HCVに対するIFN療法；投与量： $\alpha$ 10万単位/kg 10例、PEG- $\alpha$ 2a 90mg 1例、PEG- $\alpha$ 2a 180mg 1例。予後：SVR 7例、BR 2例、NR 3例。SVR群がIFN期間（月）が有意に長い（ $8.0 \pm 4.0$  vs.  $3.9 \pm 2.0$ ； $P=0.046$ ）。性別、genotype 1b、母子感染、開始時年齢、開始時ALTは有意差なし。

【結論】IFN療法の効果には、HBVではDNA検査陰性化までの期間、HCVではIFN投与期間が関連することが示唆された。

A. 研究目的

小児期のウイルス性肝炎に対する IFN 療法について、その臨床的背景を  
治療法の検討を目的として、当科で行 調べ、IFN 治療効果に影響する因子を  
った慢性ウイルス性肝炎（B型肝炎； 検討した。  
HBV および C型肝炎；HCV）に対する

## B. 研究方法

1983年から2011年に当科で経験した症例のうち、インターフェロン(IFN)療法を行ったHBV32例、HCV12例について、臨床的背景、治療効果に影響する因子の検討を行った。

### 1. HBV

対象は男児22例、女児10例(初診時年齢:  $8.2 \pm 4.7$ 歳、観察期間:  $11.9 \pm 5.1$ 年)。

HBV感染の原因: 母子感染17例、父子感染4例、輸血による感染4例(このうちHCVとの重感染2例)、兄から2例、感染経路不明5例であった。

### 2. HCV

対象は男児7例、女児5例(初診時年齢:  $7.4 \pm 5.1$ 歳、観察期間:  $7.3 \pm 4.4$ 年)。

HCV感染の原因: 輸血による感染7例(このうちHBVとの重感染2例)、術後2例、母子感染2例、針刺し事故による感染1例であった。

## C. 研究結果

### 1. HBVに対するIFN療法

治療中の1例を除き検討。

Genotype: type C 27例、type Aa 1例、不明4例で、測定し得たgenotypeはほぼtype Cであった。

HBeAg と anti-HBe の状態: HBeAg+/anti-HBe- 27例、HBeAg+/anti-HBe+ 4例であった。

IFN前治療(重複あり): 小柴胡湯9例、SNMC6例、グリチルリチン酸5例、IFN5例(再投与)、グリチルリチン酸2例、ウルソ2例、治療なし10例と症

例により様々な治療がされていた。

IFN投与量:  $\alpha$ 10万単位/kg 28例、 $\alpha$ 2万単位/kg 2例、 $\alpha$ 15万単位/kg 1例で、ほとんどの症例が $\alpha$ 10万単位/kgを投与されていた。

最終予後: anti-HBe+ASC 28例、anti-HBe+CH 2例、HBeAg+CH 1例と、最終的にはanti-HBe+にsero-conversionしていた。

そこで、1年以内にsero-conversionかつALT正常化した群とそれ以外(sero-conversionしなかった症例、sero-conversionしたがALTが正常化しなかった症例)を比較した(表1)。

IFN開始からDNA検査(症例によりDNA polymerase、TMA法、TaqMan法を使用)陰性化までの期間(月)はsero-con群が有意に短かった( $4.7 \pm 4.7$  vs.  $15.8 \pm 16.3$ か月;  $P=0.027$ )。その他、性別、母子感染例の割合、anti-HBe陽性、IFN開始時年齢、IFN投与期間、IFN開始時ALTは有意差を認めなかった。

### 2. HCVに対するIFN療法

Genotype: 1a 1例、1b 6例、1a+2a 1例、1群 1例、2a 2例、2a+2b 1例と1bが最も多かったが、その他のgenotypeも散見された。

IFN前治療(重複あり): 小柴胡湯6例、SNMC4例、グリチルリチン酸2例、グルタチオン1例、IFN1例(再投与)、治療なし4例と症例により様々な治療がされていた。

IFN投与量:  $\alpha$ 10万単位/kg 10例、PEG- $\alpha$ 2a 90・g 1例、PEG- $\alpha$ 2a 180・g

1例とほとんどが  $\alpha$ 10 万単位/kg で治療されたが、PEG-IFN を使った症例も一部にあった。

予後：SVR 7例、BR 2例、NR 3例

(SVR：RNA 陰性化かつ ALT 正常化、BR：RNA 陽性かつ ALT 正常化、NR：RNA 陽性かつ ALT 異常と定義した)

SVR と BR/NR の 2 群で、予後に影響する因子を比較検討した (表 2)。

SVR 群が IFN 投与期間 (月) が有意に長かった ( $8.0 \pm 4.0$  vs.  $3.9 \pm 2.0$  か月;  $P=0.046$ )。その他、性別、genotype 1b、母子感染の割合、IFN 開始時年齢、IFN 開始時 ALT は有意差を認めなかった。

#### D. 考察

IFN 療法の good responder 予測としては、成人では HBV の場合、ALT 高値、HBV-DNA 低値、女性、肝組織で staging, grading と進行した症例とされ、HCV では genotype 2、HCV-RNA 低値、IFN 長期投与が挙げられる。

HBV での IFN 療法後の sero-conversion 率は 20~58%とされるが、1年以内に sero-conversion し、ALT 正常化した症例は 15/31 例 (48%) だが、長期的には 28/32 例 (88%) で sero-conversion しており、小児は成人に比べて sero-conversion 率は良好であった。IFN 療法開始後に HBV-DNA が早く低下してくる場合は早期の sero-conversion が期待できるが、性別、ALT 値は good responder の因子ではなかった。

本研究における HCV での IFN 療法後

の SVR 率は 7/12 例 (58%) であり、一般的に成人での PEG-IFN 単独療法もしくは PEG-IFN とリバビリンの併用療法での SVR 率が 40~60%とされていることから、IFN 療法でも治療成績は良好であった。SVR 群は IFN 投与期間が長いことから、副作用が問題にならないければ、長期投与の方が治療効果が高い。一方、ALT 値、genotype は good responder の因子ではなかった。

HBV、HCV とともに、小児期には IFN 療法の治療効果が高いと言える。

#### E. 結論

IFN 療法の効果には、HBV では DNA 検査陰性化までの期間、HCV では IFN 投与期間が関連することが示唆された。

#### 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) 長田郁夫, 村上 潤. 肝炎ウイルスの母子感染 (小児科の立場から): 母子感染. 金原出版, 東京: 308-313, 2011
- 2) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, et al. Efficacy of pegylated interferon- $\alpha$ 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 41: 399-404, 2011
- 3) 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 巻増刊: 122-127, 2011

- 4) 長田郁夫、村上 潤: ウイルス性肝炎. 周産期医学 41(増刊) : 613-615, 2011
- 5) 長田郁夫、村上 潤 : B 型肝炎にウイルス母子感染予防. 周産期医学 41(増刊): 1029-1030, 2011
- 6) Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, Matsuda R, Kanzaki S, Shiraki K, Suyama A, Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. Hepatol Res (in press)

## 2. 学会発表

該当なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

表 1. 1年以内に sero-conversion かつ ALT 正常化することに関与する因子

項目	Sero-con 群 (n=15)	未 sero-con 群 (n=16)	P
性別 (M:F)	11:4	11:5	1.000 <sup>a)</sup>
母子感染	7	10	0.480 <sup>a)</sup>
anti-HBe 陽性	2	2	1.000 <sup>a)</sup>
IFN 開始時年齢 (歳)	10.2±5.8	11.0±3.9	0.650 <sup>b)</sup>
IFN 投与期間 (月)	3.3±5.6	2.0±2.6	0.429 <sup>b)</sup>
IFN 開始時 ALT (IU/L)	236±142	281±154	0.408 <sup>b)</sup>
IFN 開始から DNA 検査陰性化までの期間 (月) <sup>c)</sup>	4.7±4.7	15.8±16.3	0.027 <sup>b)</sup>

a) Fisher 直接確率法

b) Student-t 検定

c) DNA polymerase (<30 cpm)、TMA 法(<3.7 LGE/mL)、TaqMan 法(<4 log コピー/mL)

表 2. SVR<sup>a)</sup>と BR/NR の比較

項目	SVR (n=7)	BR/NR (n=5)	P
性別 (M:F)	4:3	3:2	1.000 <sup>b)</sup>
Genotype 1b	4	3	1.000 <sup>b)</sup>
母子感染	2	0	0.470 <sup>b)</sup>
IFN 開始時年齢 (歳)	12.8±4.5	10.5±1.4	0.236 <sup>c)</sup>
IFN 投与期間 (月)	8.0±4.0	3.9±2.0	0.046 <sup>c)</sup>
IFN 開始時 ALT (IU/L)	130±108	235±290	0.475 <sup>c)</sup>

a) SVR : RNA 陰性化までの月数は中央値 4.7 か月 (range: 0.9-24.6)

b) Fisher 直接確率法

c) Student-t 検定

## 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

研究分担者 工藤豊一郎 筑波大学医学医療系小児科 講師

#### 研究要旨

当院で最近 6 年間に新規受診した小児 HBV 感染は 8 例、同じく HCV 感染は 10 例であった。いずれも母子感染が主要な感染経路であった。小児領域では B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染及び C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染はいわば稀少疾患となりつつあり、少数例が把握されるように思われた。

また、副作用の少ない新たな治療の試みとして輸血後 B 型肝炎例に治療的ワクチン接種を試みたが、反応はみられなかった。

#### A. 研究目的

本研究班は小児における HBV および HCV 感染の臨床データ・疫学情報を収集し治療に関するガイドラインを策定することを目的とされている。分担する関東地区の調査に先立ち、当院で把握している HBV および HCV 感染の実態を確認した。また、副作用が少ないとされる治療的ワクチン投与を 1 例で試みたので報告する。

#### B. 研究方法

筑波大学附属病院小児内科小児消化器外来において、受診患者が記載された患者リストを参照し、後方視的な確認を行った。

治療的ワクチン投与は、諸外国の既報を参考にした。慢性化した輸血後 B

型肝炎例に対して化学療法に伴う HBVDNA 増加と肝炎増悪を観察し、肝障害進行を止めるため核酸アナログ剤を使用した。ウイルス量が低下したが不十分であったため、慢性化が予想された。慢性化を避けるため副作用のみられない選択肢として市販の B 型肝炎ワクチンを計 12 回投与した（図 1 参照）。

臨床研究指針及び疫学研究指針を参照した。薬物投与に際しては off label 使用や結果の公表について方法やその利益・不利益の説明を行い、撤回可能な同意を書面で得た。

#### C. 研究結果

(1) 当院における HBV および HCV 感染小児数



HBV 感染例を表 1、HCV 感染例を表 2 にまとめた。HBV 8 例のうち 7 例が母子感染例であり、そのうち当院出生例は 2 例であった。

HCV 10 例は全例母子感染例であり、そのうち当院出生例は 2 例であった。

HBV について、母子感染例は経過を観察するのみで治療介入を要さなかったが、輸血後肝炎例では肝炎悪化のため以下のように介入を要した。

#### (2) 輸血後 B 型肝炎例に対する治療的ワクチン投与の試み (図 1)

肝炎発症時は 3 歳の男児。ALL に対する化学療法に伴って HBV DNA 量の増加と ALT 650-800 (IU/L) と高度の上昇が見られ HBV を抑制して肝機能を改善する必要があったため核酸アナログ剤を使用した。最初はラミブジン (3mg/kg、分 1) 内服を開始し HBV DNA は 4.6 (KIU/ml) 前後に低下したが、1 か月ほどで HBe 抗原の再上昇とともに YMDD (+)、YVDD (-)、YIDD (+) と変異株を認めるようになった。化学療法とともに ALT 値も上昇するようになり、ウイルス抑制のためエンテカビル (0.35mg 分 1 より開始) を併用したところ HBV DNA 量は激減したが、定量限界以下に至ったものの定性感度以下には低下しなかった。HBe 抗原も低下したものの陽性が持続した。感染の慢性化が予想されたが、ALL に対する化学療法終了直後であり、インターフェロンを使うことは白血球を刺激する作用から忌避すべきと考えられた。残る選択肢として副作用のみられない

治療的ワクチン接種を試みることにし、最初の 3 回はビームゲン 10microgram およびヘプタバックス II 10microgram を 1 か月間隔で皮下投与し、残る 9 回は 1 か月間隔でヘプタバックス II 10microgram を皮下投与した。

HBV DNA 量は定量感度以下の陽性で変化は見られず、HBe 抗原は若干の低下傾向を示したが陽性が持続した。副作用はみられなかった。

#### D. 考察

##### (1) 当院における HBV および HCV 感染小児数

今日観察される小児 HBV・HCV 間先例はほとんどが家族内感染ことに母子感染例であった。その発生数は減少傾向にあると推測される。

かつて献血ドナーの HBs 抗原陽性率は 1% 台であったが、現在は低下していることが報告されており、妊婦の HBs 抗原陽性率や HCV 抗体陽性率も同様に低下している。

当院で茨城県県南の小児 HBV・HCV 感染のうちどのくらいを把握しているかは未だ不明であるが、少なくとも院内産科で確認された HBV・HCV 曝露小児は小児消化器外来に紹介されている。院内からの紹介で慢性化した症例は 6 年間で各 2 例と少ない。一方、当院で取り扱う分娩数はここ 6 年間で 559 から 829 (例/年) で推移し増加傾向にある。

当院で出生した小児 HBV・HCV 感染患児はほぼ 100% が当科で把握されて

いるとすると、そこで6年間に数例程度しか感染例が見いだされないことから、HBV・HCV感染小児の数は稀少疾患なみと推測され得る。

茨城県内全体の出生届け数は年間2.4万(例/年)であるので、当院産科の取り扱う分娩は県内の出生の3%程度にあたる。

県内他院で発生した、ないし診断されたHBV・HCV感染小児が当院へ紹介される確率は明らかでなく、今後の調査を待たなければならないが、県内の肝炎ウイルス感染母体がしばしば当院産科に紹介されている実情を考慮すると、院外では肝炎ウイルス感染妊婦の出産は当院より少ない可能性がある。

従って、当科で把握している小児HBV・HCV感染例から推測される所では、今日の新規HBV・HCV感染小児例はごく少ないと思われた。今後、調査体制の確率が重要である。

## (2) 輸血後B型肝炎例に対する治療的ワクチン投与の試み

B型慢性肝疾患に対してB型肝炎ワクチンを用い、seroconversionを得て寛解させようとする試みは多数の報告がある。1994年にPolらがLancet誌に報告した所では32例の成人B型肝炎患者にB型肝炎ワクチンを投与し、14例でHBV DNAが感度以下に低下した。しかしその後の追試では、ワクチン投与に副作用はないものの、単独で治療効果を挙げられるほどの手段ではないと評価されることが多くなっている。

治療的ワクチン投与に併用される治療としては、インターフェロン、核酸アナログなどが挙げられる。ワクチン自体もpreS抗原を含むものを用いる、回数・投与量を増やすなどの工夫がされるようになっている。

今回の検討では目的としたseroconversionは得られなかった。ワクチンを倍量にする・長期間投与する・異なる製剤を併用するなどの工夫をしたが、明らかな応答はみられなかった。幸い既報と同じく、副作用はみられなかった。

Polらは治療的ワクチンについて、単独で有効な治療とは言えないものの、HBe抗体の陽転率がワクチン投与群で高くなること、変異株の出現がワクチン群でより少ないことを指摘している。

今回の我々の症例は、変異株を頻回に検索してはいないが、ALT値は変化なく20(IU/L)程度で推移しており、抗ウイルス剤に対する変異株が出現したのちに肝細胞障害を招くことは観察されなかった。すなわち免疫系に認識されるような変異株は出現していないと思われ、Polらの観察と矛盾しないように思われた。

参考までに免疫抑制状態宿主での対照的なワクチン応答例を示す(図2)。肝移植後小児例で、HBc抗体陽性グラフトを移植されたためHBIGとHBワクチンでHBV再活性化予防を行った。計5回のHBワクチン接種でHBs抗体が陽性化し、以後は経過を観察しているがHBs抗体に対するescape mutantも肝

障害も出現せず、HBs 抗体は高値陽性が持続している。

図1と図2の症例の差異を考えると、ALL 症例では造血幹細胞レベルで免疫応答が抑制されている所にHBV感染が起きたのに対し、肝移植例では未感染のうちに充分量のHBIGが投与され肝グラフトのHBV再活性化も抑制された状態でHBVが持ち込まれている。白血病症例では多量のHBV抗原が発生し何らかの経緯で免疫寛容が誘導されたのに対し、肝移植例はHBV感染によるHBV抗原がほとんどない状態でHBV抗原に対する寛容も誘導されずHBs抗体がワクチンによって誘導可能であったと推察される。

より高度のウイルス抑制が可能であれば、治療的ワクチンあるいはそのほかの手段によって免疫学的寛容を破り、抗ウイルス免疫を活性化しウイルス排除に結びつけられるという可能性については今後明らかにしていかなばならない。

核酸アナログとして治療的ワクチンに先立って投与された実績があるのはラミブジンであり、今回の症例ではエンテカビルによってウイルス抑制を試みた所が既報にない所であるが、ラミブジン先行投与後のためか完全な抑制を得ることができずに終わった。今後は小児に対するエンテカビル投与例を増やし、安全性と有効性を確認することが上述のような治療を模索する上で必要である。

## E. 結論

小児におけるHBV・HCV感染症は稀と思われ、調査体制の確立が重要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

表1. 最近6年間に当科を受診したHBs抗原陽性小児

今の年齢	性	感染経路	ALT (IU/L)	最終 eAg	SC観察	DNA量	方法	現在
16	M	母子感染	<40	+	未	7.0	TMA	他院
15	M	母子感染	<80	-	あり	4.5	Amplicor	他院
8	F	母子感染	<40	-	あり	4.3	TaqMan	当院
8	F	母子感染	<80	+	未	6.5	bDNA	Drop out
6	F	母子感染	<40	+	未	6.3	TMA	他院
6	F	母子感染	<80	+	未	>7.6	Amplicor	他院
2	M	母子感染	<40	+	未	>9.0	TaqMan	当院
7	M	輸血	<40	+	未	<2.1	TaqMan	当院

表2. 最近6年間に当科を受診したHCV RNA陽性小児

今の年齢	性	感染経路	治療前 RNA量*	Genotype	治療年齢	治療内容	結果	現在
15	F	母子	7.6	1b	10	Peg+Rib	著効	他院
15	M	母子	6.5	2a	9	Peg+Rib	著効	他院
13	F	母子	7.5	1b	未治療	NA	NA	Drop out
12	M	母子	5.8	2a	8	Peg.単独	著効	当院
12	M	母子	6.0	2a	6	Peg.単独	著効	他院
11	M	母子	7.2	2b	未治療	NA	NA	当院
11	F	母子	6.4	2a	6	Peg.単独	著効	当院
9	M	母子	7.1	1b	6	Peg+Rib 12w.	無効	当院
7	F	母子	6.3	2b	6	Peg+Rib 24w.	著効	当院
5	F	母子	7.2	2a	4	Peg.24w.	2ヶ月	当院

図1. 3歳男 輸血後B型肝炎(急性リンパ性白血病)

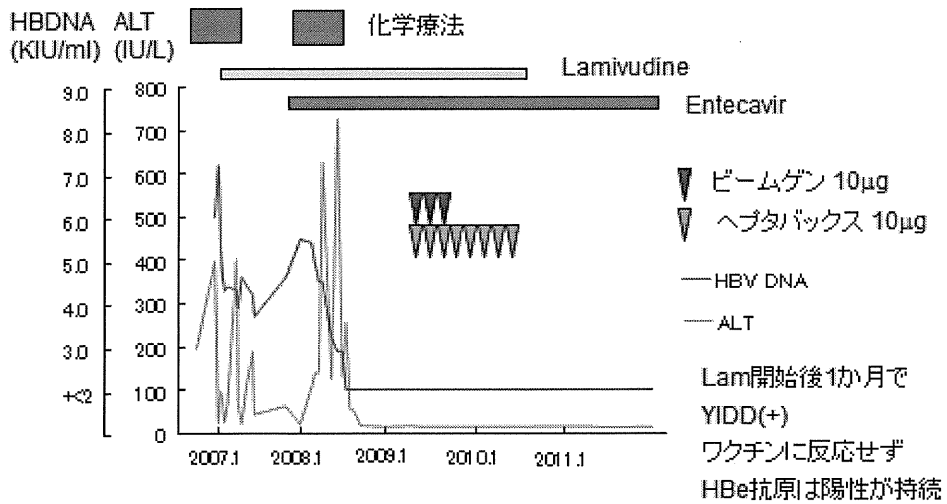
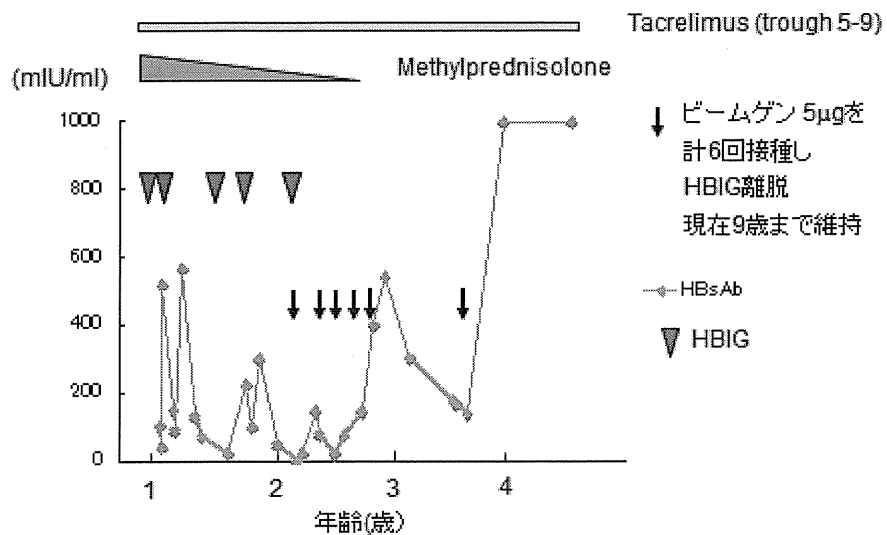


図2. 1歳女 HBc抗体陽性グラフト肝移植後



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

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

研究分担者 要藤裕孝 札幌医科大学医学部小児科 講師

研究要旨

札幌医科大学附属病院小児科にて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8例。感染経路は母子感染5例、父子感染2例、不明1例であった。Genotypeは検査した1例がC型であった。この1例はINF- $\alpha$ 治療を行い、治療約2年後にセロコンバージョンを認めた。HCV患者数は4例。感染経路は、母子感染3例、不明1例であった。Serogroupは検査した3例中、group 1:2例、group2:2例であった。1例にINF- $\alpha$ 治療を行ったが、無効であった。

A. 研究目的

札幌医科大学附属病院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月に札幌医科大学附属病院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）

HBV患者数は8例。感染経路は母子感染5例、父子感染2例、不明1例であった。Genotypeは検査した1例がC

型であった。この1例はINF- $\alpha$ 治療を行い、治療約2年後にセロコンバージョンを認めた。

②C型肝炎（表2）

HCV患者数は3例。感染経路は、母子感染2例、不明1例であった。Serogroupは検査した2例ともgroup 1であった。1例にINF- $\alpha$ 治療を行ったが、無効であった。

D. 考察

HBV感染症はB型肝炎母子感染防止事業が開始されて以降、減少傾向を認めているものの、予防失敗例や父子感染などがあり、現在でもその対策の重要性は変わらないといえる。同様にHCV感染症に関しても、ウイルスキャリアとなっている患児に適切な治療

を行う必要となっている。今後、関連病院の協力を依頼し症例を集積することにより、小児におけるHBVおよびHCV感染の治療の標準化に向けて進んでいきたいと考えている。

#### E. 結論

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。今後、症例を集積することにより、小児におけるHBVおよびHCV感染の治療の標準化に向けて検討していく必要があると考えられる。

#### F. 予防健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 2. 学会発表

なし

#### 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キャリア

	性	生年月日	年齢	経路	検査日	sAg	sAb	eAg	eAb	PCR	備考	type	肝生検	IFN
1	M.R.	男	H21.10.22	1y10m	母から	2011.8.23	2000	0.1	1600	0.1	8.7	HBsAg(+)でHBワクチン施行		
2	K.J.	男	H13.7.9	10y2m	母から	2011.7.27	2000	0.2	0.1	100	3.6	1歳でHBeAb(+)		
3	I.S.	男	H13.2.22	10y7m	父から	2011.8.8	2000	0.1	0.1	100	3.2	1歳でHBeAb(+)		
4	I.Y.	女	H9.10.31	13y11m	父から	2011.3.30	2000	0.3	0.1	100	3.1	7歳でHBeAb(+)		
5	Y.H.	女	H6.5.9	17y4m	母から	2011.8.11	2000	1.6	0.4	95.9	4	15歳でHBeAb(+)	type C A2F1	2008年IFN- $\alpha$ 不応
6	O.Y.	女	H15.2.15	8y7m	母から	2009.11.24	2000	0.3	1600	0.1	>9.0			
7	I.Y.	男	H2.1.18	21y8m	母から	2008.7.29	2000	0.1	1600	0.1	>8.8			
8	T.H.	女	S29.1.23	57y8m	不明	2011.6.28	2000	0.1	0.1	100	4.1	内科転科		

表2 HCVキャリア

			生年月日	年齢	経路	検査日	HCV Ab	PCR	type	肝生検	備考
1	K.T.	女	H8.6.25	15y3m	母から	2011.8.4	71.9	6.6	group 1		
2	Y.N.	男	H9.10.3	14y0m	家族歴 輸血歴 なし	2011.1.5		5.4	group 1	A2F1	2009年IFN- $\alpha$ 不応
3	O.H.	女	H15.4.2	8y6m	母から	2011.8.9	0.9	(-)			1歳でPCR(-) 5歳で抗体(-)



## 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）

研究分担者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 助教

#### 研究要旨

小児期および若年成人の C 型慢性肝炎患者について、PEG-IFN/ Ribavirin(RBV) 併用療法の導入までの管理、治療成績、副反応について検討した。2 例で 3 歳までに HCV-RNA が検出感度以下となった。13 例で PEG-IFN/ RBV 併用療法を導入し、全例で SVR が得られた。主な副反応は、発熱、注射部位発赤・掻痒感、消化器症状、関節痛、頭痛、脱毛、倦怠感であった。PEG-IFN/ RBV 併用療法は小児期・若年成人においても有効な治療手段であると考えられた。

#### A. 研究目的

成人での C 型慢性肝炎治療に PEG-IFN/ Ribavirin(RBV) 併用療法が導入され sustained virological response (SVR) 率は劇的に改善した。一方、わが国では小児期における治療成績の報告は少ない。今回、当院小児科における慢性 C 型肝炎患者の管理、PEG-IFN/ RBV 併用療法の治療成績、問題点・副反応について検討した。

#### B. 研究方法

##### ①管理：

特に母子感染例については図 1 のプロトコールに基づき外来管理を行った。観察期間中に 2 例が 3 歳までに自然治癒した。

##### ②PEG-IFN/ RBV 併用療法、副反応：

Genotype 1 : 7 例、Genotype 2 : 6 例に PEG-IFN/ RBV 併用療法を導入し、治療終了 6 か月を観察しえた計 13 例を対象とし、治療成績、問題点を検討した。

#### C. 研究結果

治療希望があった母子感染 9 例、輸血感染 4 例に PEG-IFN/ RBV 併用療法を導入し、治療終了 6 か月まで観察し得た（表 1）。治療成績は表 2 および表 3 に示す。全例で治療を完遂し得た。8 例で治療開始 4 週以内に HCV-RNA が陰性化した。残りの 1 例(Genotype 1) では、20 週で陰性化したため治療期間を 72 週へ延長した。治療終了後 6 か月を

経過し、全例で SVR が得られた(延長症例を含む)。副作用は発熱 13 例, 注射部位発赤・掻痒感 5 例, 消化器症状 5 例, 関節痛 4 例, 頭痛 3 例, 脱毛 3 例, 倦怠感 2 例, 興奮 1 例であった。経過中, 倦怠感を強く認めた 1 例で RBV を, 脱毛を認めた 1 例で PEG-IFN の減量を行った。発熱・疼痛に対しては解熱鎮痛薬の内服を, 発赤疹に対してはステロイド剤の外用にて対応が可能であった。

#### D. 考察

当院における治療成績は、これまでの成人での成績と比べると治療完遂率および SVR 率は高く, 副作用も軽微であった。また ALT 正常例でも SVR が得られた。現在, C 型肝炎の大部分が母子感染であることを鑑みると, 若年期に治療を行うことは次世代への感染を防御する有効な手段になると考えられた。

#### E. 結論

PEG-IFN/ RBV 併用療法は小児期・若年成人においても有効な治療手段であると考えられた。

#### F. 予防健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 池川繁男, 堀直宏, 三田村邦子, 飯田 隆, 鈴木光幸. 液体クロマトグラフィー/質量分析法によるヒト胆汁中

グルタチオン抱合型胆汁酸の同定. 胆膵の病態生理 2011; 27: 23-27.

- 2) 菅沼広樹, 鈴木光幸, 他. 劇症肝不全として発症したミトコンドリア DNA 枯渇症候群の新生児例. 日児誌 2011; 115: 1067-72.
- 3) Suzuki M, Muraji T, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants *Pediatr Int* 2011; 53: 497-500.
- 4) Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, et al. Successful heterozygous living-donor liver transplantation for oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in a Japanese patient. *Liver Transpl* 2011; 17: 1059-65.
- 5) Mitamura K, Hori N, Iida T, Suzuki M, et al. Identification of S-acyl glutathione conjugates of bile acids in human bile by means of LC/ESI-MS. *Steroids* 2011; 76: 1609-14.
- 6) Furukawa T, Akimoto K, Ohtsuki M, Sato K, Suzuki M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients after the Fontan operation. *Pediatr Int* 2011;53:980-4.

##### 2. 学会発表

- 1) 鈴木光幸. 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.8.12-14 (東京)
- 2) 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)

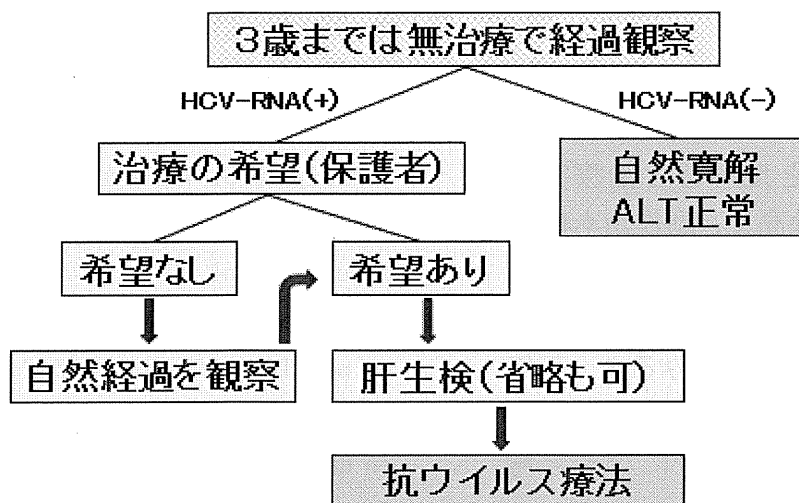
G. 知的財産権の出願・登録状況

(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

図1

### HCV母子感染例の管理



順天堂大学小児科における治療指針

表1

## 対 象

症例数(男:女)	13(8:5)
年齢(歳)	14.8±6.7 (range, 3-25)
Genotype(1a/1b/2a/2b)	1/6/5/1
感染経路 輸血/母子	4/9
IFN治療歴 あり/なし	4/9
治療前ALT値(IU/l) (<30 / ≥31)	4/9
PEG-IFNα2b (μg/kg)	1.56±0.13
RBV (mg/kg)	12.1±1.4

表2

## Genotype 1 の治療成績

No.	Age/Sex	感染経路	IFN 治療歴	開始前ALT値 (IU/l)	組織像 (A/F)	開始前RNA量 (LogIU/ml)	RNA 陽性例数	終了6カ月後 HCV-RNA
1.	15/F	母子	+	86	1/0	5.7	4	陰性
2.	21/M	母子	-	101	1/0	5.5	8	陰性
3.	7/M	母子	-	106	1/0	5.3	4	陰性
4.	20/M	輸血	+	37	1/1	6.4	20*	陰性
5.	3/M	母子	-	70	2/0	5.2	4	陰性
6.	16/M	母子	+	32	1/0	7.2	16	陰性
7.	25/M	輸血	+	19	1/1	6.8	16	陰性

\*症例4:陽性化遅延症例のため72週投与へ延長

表3

## Genotype 2 の治療成績

No.	Age/Sex	感染経路	IFN 治療歴	開始前ALT値 (IU/l)	組織像 (A/F)	開始前RNA量 (LogIU/ml)	RNA 陽性例数	終了6カ月後 HCV-RNA
8.	18/F	輸血	-	20	0/0	6.3	4	陰性
9.	9/M	母子	-	112	1/0	5.7	4	陰性
10.	19/M	母子	-	37	1/0	6.5	4	陰性
11.	6/F	母子	-	16	0/1	5.7	8	陰性
12.	20/F	輸血	-	14	未実施	6.1	4	陰性
13.	13/M	母子	-	116	2/1	6.1	4	陰性