

宮城県立こども病院における B 型・C 型肝炎患者の実態

研究分担者 虻川大樹 宮城県立こども病院 総合診療科 部長

研究要旨

宮城県立こども病院において 8 年間に経験した B 型・C 型肝炎患者について後方視的に検討した。B 型肝炎 13 例のうち、自然 SC 率は 6 例（46%）で認められ、2 例において乳児期早期に一過性感染による急性肝炎が生じた。2 例の B 型慢性肝炎に対して IFN 単独投与を行うも無効で、その後のラミブジン投与が有効だったが、1 例ではラミブジン開始後 6 年（19 歳）で肝細胞がんが発生した。C 型肝炎 4 名に対して PEG-IFN 単独もしくは PEG-IFN + リバビリン併用療法を実施し、著効 3 例、無効 1 例であった。

A. 研究目的

宮城県立こども病院において経験した B 型・C 型肝炎患者について後方視的に検討し、小児ウイルス性肝炎の実態を把握する。

B. 研究方法

2003 年 11 月の開院から 2011 年 10 月までの 8 年間に於いて、当院で B 型もしくは C 型肝炎の診断で治療やフォローアップを行った患者を対象とした。それぞれの疾患について、感染経路、臨床経過、治療内容および効果について後方視的に検討した。

C. 研究結果

1) B 型肝炎（表 1）

症例は 13 例で、男女比は 3:10、初診時年齢は生後 1 か月～15 歳であつ

た。

感染経路は、母子感染 10 例（予防不成功 6 例、胎内感染 3 例、予防未施行 1 例）、父子感染の疑い 2 例、輸血による感染の疑い 1 例であった。

13 例の経過については、セロコンバージョン（SC）前の無症候性キャリア 3 例、慢性肝炎 2 例（SC 前 1 例、自然 SC 後 1 例）、自然 SC 6 例、治療後 SC 1 例、HBs 抗原陰性化 2 例、肝細胞がん発症 1 例であった。

母子感染予防不成功 6 例のうち、2 例は生後 1 か月で肝炎を発症した。このうち症例 1 は、生後 4 か月に肝炎が沈静化するとともに HBs 抗原が陰性化した。症例 2 は生後 6 か月時に肝炎が沈静化したが、HBs 抗原は弱陽性で推移し、1 歳 3 か月時に消失した。この

間 HBs 抗体は高力価陽性であった。

母子感染予防不成功のその他の4例のうち、2例(症例3、症例4)はともに乳児期前半に肝炎を発症した。症例3は生後9か月で、症例4は3歳で自然 SC したが、症例4はその後も肝炎が持続している。症例6は11歳時に肝炎を発症し、15歳に当院に紹介された時点では SC しておらず、肝炎も持続している。

胎内感染と思われる3例および予防未施行の1例は現在いずれも無症候性キャリアで、うち3例(症例7、症例8、症例10)はそれぞれ3歳、6歳、10歳時に自然 SC した。

父子感染の疑いの2例(姉妹例)のうち症例12は、2歳時に肝炎を発症し、6歳時に天然型インターフェロン(IFN)- α の週3回投与により治療したが、無効のため14週で中止した。7歳時ラミブジン開始後8週で SC が得られ、48週間で投与を終了し、現在も SC 後の無症候性キャリア状態を維持している。

新生児期の輸血による感染が疑われる1例(症例13)は、4歳時に肝炎を指摘され、10歳と11歳の2回天然型 IFN- α 投与するも無効であった。13歳時ラミブジン開始後に肝炎が沈静化し、投与を継続した。17歳の検査では YMDD 変異は認められなかった。18歳時に α -フェトプロテイン高値を認め、19歳時に造影 CT にて肝左葉外側区 S3 上部に結節状病変を認め、肝細胞がん(HCC)が疑われた。肝外側区域切除術が施行され、病理学的に HCC (肝硬変なし)と診断された。術後1年で再発はみられていない。

2) C型肝炎(表2)

症例は4例で、男女比は2:2、初診時年齢は5歳~11歳、感染経路は全例母子感染であった。

HCV タイプ1型・高ウイルス量の症例1に対して、PEG-IFN- α -2a 単独投与により治療した。PEG-IFN 開始から4週後の HCV RNA 陰性化(急速ウイルス学的著効;RVR)ならびに12週後の HCV RNA 陰性化(早期ウイルス学的著効;EVR)は得られなかったが、16週後に HCV-RNA が消失したため、64週間投与を行った。PEG-IFN 終了後6か月の時点での HCV RNA は陰性であり(持続的ウイルス学的著効;SVR)、血清 ALT 値も PEG-IFN 終了後6か月以上持続的に正常を保ち(生化学的著効;SBR)、著効が得られた。副作用として発熱の他に PEG-IFN 増量に伴う倦怠感・食欲不振がみられたが、減量により症状は消失した。

他の3例に対しては、PEG-IFN- α -2b +リバビリン併用療法を施行した。症例2は HCV タイプ1型かつ HCV RNA 定量 4.9LogIU/mL のため、高ウイルス量症例に準じて48週間投与を行った。RVR は得られなかったが、PEG-IFN 開始から6週後に HCV RNA が陰性化し、SVR および SBR が得られた。副作用として発熱の他に PEG-IFN 増量に伴う倦怠感・食欲不振がみられたが、減量により症状は消失した。

症例3は HCV タイプ2型かつ高ウイルス量で、24週間投与して終了した。RVR、SVR および SBR が得られ、PEG-IFN +リバビリン併用療法が著効した。

症例4は HCV タイプ1型かつ高ウイルス量で、母親も PEG-IFN+リバビリ

ン併用療法を施行されたが無効だった。RVR、EVR が得られず、PEG-IFN 増量、リバビリン増量、ビタミン C・D・E 併用を行うも HCV RNA が消失しないため、無効と判断し、28 週間で治療を中止した。

PEG-IFN+リバビリン併用療法による副作用としては、発熱と局所反応の他に、全例で身長・体重増加不良がみられたが、投与終了後に改善した。症例 3 では、治療終了後に脱毛がみられたが、一過性であった。

D. 考察

一般に、慢性肝炎で発見された B 型肝炎の小児患者は、約 60%は SC し、観察開始 3 年以内に約 50%と高頻度に SC がみられる。当院における症例の自然 SC 率は 46%であり、小児期の一般的な SC 率とほぼ同等である。しかしその中に、自然 SC 後も慢性肝炎が持続している 1 例があり、注意深い観察が必要である。

また、新生児・乳児期の B 型急性肝炎は無症状のことが多く、HBe 抗体陽性の母親から生まれた児の約 10 %が生後 2~3 か月の時点で一過性感染がみられるといわれる。当院では、2 例において生後 1 か月時点で一過性感染による急性肝炎が生じ、2 例とも肝炎沈静後に HBs 抗原の陰性化が得られた。

2 例の B 型慢性肝炎に対して積極的な抗ウイルス療法を行ったが、いずれも IFN 単独投与は無効で、ラミブジンを用いてウイルス量の減少と肝炎の沈静化が得られたが、1 例ではラミブジン開始後 6 年 (19 歳) で HCC が発生した。小児期においても、B 型肝炎患

者における HCC の発生には十分に留意し、 α -フェトプロテイン測定や超音波検査を定期的に行う必要がある。

C 型肝炎は 4 名のみだが、いずれも治療を目的として当院に紹介されたため、全例に積極的な抗ウイルス療法を実施し、結果は著効 3 例、無効 1 例であった。無効だった 1 例は母親も PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行され無効だったことから、HCV タイプやウイルス量などのウイルス側の因子のみならず、遺伝子多型など宿主側の要因が IFN による治療効果に関連している可能性が推測される。本研究班では、小児の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の自然経過やインターフェロンによる治療効果および長期予後と、患者の遺伝子多型との関連を、患者の遺伝子解析を用いて明らかにし、治療法や治療時期の選択に活かすことを目的としており、今後の研究成果が期待される。

当院は開院して 8 年と歴史が浅いため、他の研究分担者の所属医療機関と比べて B 型もしくは C 型肝炎症例は少ないが、今後も引き続き詳細な検討を続けていきたい。

E. 結論

小児の B 型肝炎患者においては、自然 SC を生じる可能性が高い反面、HCC の発生リスクもあり、定期的に注意深く経過を観察することが肝要である。C 型肝炎に対しては、積極的な抗ウイルス療法により高いウイルス学的効果が期待されるが、ウイルス側の因子に加えて遺伝子多型など宿主側の要因が治療効果に影響する可能性が示

唆される。

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

なし

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 B型肝炎患者一覧

症例	初診時年齢	性別	感染経路	現在の状態	肝炎発症年齢	SC年齢	肝炎沈黙化年齢	治療	備考
1	1m	F	母子(予防不成功?)	HBsAg陰性化	1m	不明	6m	-	生後6か月時HBsAg軽度陽性となり、1歳3か月時に消失した(この間HBsAbは高力価陽性)
2	1m	F	母子(予防不成功)	HBsAg陰性化	1m	2m	4m	強ミノC	生後1か月時急性肝炎として発症し、4か月時にHBsAg陰性化した
3	2m	M	母子(予防不成功)	ASC after NSC	2m	9m	1	-	
4	3	F	母子(予防不成功)	CH after NSC	6m	3	持続	-	
5	2	F	母子(予防不成功)	ASC	-	-	-	-	
6	15	F	母子(予防不成功)	CH	11	-	持続	-	症例7の姉
7	4	M	母子(胎内感染)	ASC after NSC	1	3	3	-	症例6の弟
8	5	F	母子(胎内感染)	ASC after NSC	5	6	6	-	
9	14	F	母子(胎内感染)	ASC	13	-	-	-	
10	10	F	母子(予防未施行)	ASC after NSC	10	10	10	小柴胡湯	10歳肝生検B-CH(F1~2, A2)
11	8	F	不明(父子?)	ASC	-	-	-	-	症例12の姉
12	5	F	不明(父子?)	ASC after SC	2	7	7	小柴胡湯、強ミノC、IFN、ラミブジン	症例11の妹。6歳時IFN-α週3回投与は無効のため14週で中止。7歳時ラミブジン開始後8週でSCが得られ、48週間で投与終了。
13	12	M	輸血?	ASC with HCC	4	18	14	小柴胡湯、強ミノC、IFN、ラミブジン	10歳と11歳の2回IFN-α投与するも無効。13歳時ラミブジン開始後に肝炎が沈黙化し、投与を継続。17歳YMDD変異、18歳HCC出現。

表2 C型肝炎患者一覧

症例	性別	治療開始年齢	感染経路	HCV-RNA			肝生検	治療方法	予定治療期間	実際の治療期間	主な副作用	ウイルス学的効果					生化学的著効(SBR)
				セロタイプ(*ジェノタイプ)	定量(ハイレンジ-KIU/mL)	定量(Log ₁₀ U/mL)						HCV-RNA消失時期	RVR	EVR	終了時陰性化	SVR	
1	M	6	母子	1*	1700	/	C-CH (F1, A2)	PEG-IFN-α-2a 単独	48週間	64週間(延長)	発熱、倦怠感・食欲不振(増量時)	16週	×	×	○	○	○
2	F	5	母子	1	/	4.9	C-CH (F0, A1~2)	PEG-IFN-α-2b + Ribavirin	48週間	48週間	発熱、局所反応、身長・体重増加不良	6週	×	○	○	○	○
3	F	11	母子	2	/	6.0	C-CH (F0, A1)	PEG-IFN-α-2b + Ribavirin	24週間	24週間	発熱、局所反応、身長・体重増加不良、脱毛(終了後)	4週	○	○	○	○	○
4	M	5	母子	1	/	5.9	C-CH (F0, A1)	PEG-IFN-α-2b + Ribavirin	48週間	28週間(中止)	発熱、身長・体重増加不良	陽性持続	×	×	×	/	/

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—

研究分担者 鍵本聖一 埼玉県立小児医療センター 総合診療科 部長

研究要旨

母子感染による HBV 持続感染時に発症した HB 関連肝硬変で肝不全に陥った乳児に HBcAb 陽性の父親をドナーとして生体部分肝移植を行った。再燃と de novo 肝炎の予防のため HBIG、その後 HB ワクチンの投与で移植後 16 年間 HBsAb は保持され肝炎の発症はない。HBV 持続感染の終息を目指した治療に応用できる可能性がある。

A. 研究目的

一般に HBV 持続感染を終息させることは困難であり、ウイルスゲノムの複製、HBV 関連物質の翻訳、集合、放出、HBV コア粒子へのウイルスゲノムのパッケージング、ウイルス粒子中和抗体 (HBsAb) の不在による次の感染という循環を断ち切る必要がある。

HBV 関連肝疾患に対する肝移植後、無処置では再燃 70%、死亡 50%とされ、HBIG 長期 (>6M) 投与で再燃 35% に、HBIG+ラミブジンで再燃<10%に抑え得る。HBcAb 陽性ドナーからの移植肝において無処置では HB 再燃 (de novo 肝炎) のリスクもある。こうした例の予防法の検討により HBV 持続感染の対処に応用できる可能性がある。

B. 研究方法

母子感染による HBV 持続感染児に肝移

植後 HBIG、HB ワクチン投与で、移植後 16 年間肝炎の再発なく、HBsAb が持続陽性となった症例において、臨床経過を検討した。

<症例の概要>

本例は生後 5 か月の女児、主訴は嘔吐、けいれん。母親は HBeAg 陽性の B 型慢性肝炎で母方祖母は肝硬変、肝癌。臍帯血中 HBsAg (±)により生後 4 日で HB グロブリン 0.3 ml IM 生後 2 カ月で HB グロブリン 0.3 ml と HB ワクチン 0.25 ml の IM を受けている。入院 7 日前に紫斑出現、2 日前より嘔吐が激しくなり入院、右側の強直間代けいれんを来した。入院時体重 7.0kg、開眼し、追視あり。球結膜黄染、採血部に紫斑形成 肝季肋下 2 横指触知。

検査所見 では、WBC 25700 /mm³、RBC 380 ×10⁴/mm³、Hb 10.5 g/dl、PLT 71.2

$\times 10^4/\text{mm}^3$ 、PT 26.8 s、PTT 60.5 s、Fib 338 mg/dl、HPT <3%、PIVKA II $8 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、CRP 0.15 mg/dl、T.P 6.4 g/dl、T. Bil 4.5 mg/dl、D. Bil 2.4 mg/dl、GOT 136 IU/l、GPT 142 IU/l、LDH 601 IU/l、 γ GTP 86 IU/l、BUN 7 mg/dl、Creat 0.1 mg/dl、Cerulopl 27 mg/dl、 NH_3 $22 \mu\text{mol}/\text{ml}$ 、HBsAg +、HBsAb -、HBeAg 5.0、HBeAb 60%、HBcAb 100%、IgMHBcAb 4.5、DNA-P 137 cpm、IgMHA -。頭部CTで左側頭の血腫を認めた。

VitKの投与で止血、血腫は縮小したが、たトランスアミナーゼは上昇と黄疸は増強し、肝では広範な肝細胞の壊死、脱落を認めた(図1)。経過中 eAg \rightarrow HBeAbへのセロコンバージョンを認めしたが、トランスアミナーゼの低下にもかかわらず黄疸はさらに増悪、凝固も改善しなかったため、発症5ヶ月後にHBcAb陽性の父をドナーとして生体部分肝移植を行った(図2)。

C. 研究結果

<移植後HB再燃予防とHBsAb(図3)>

本例が母子感染によるHBV持続感染児で移植後高率に再燃が予想され、ドナーもHBcAbで移植間にde novo肝炎を発症するリスクがあることより、血中HBsAbを100 mIU/mlに保つべくHBIG 1000IUの静脈注射を繰り返し、移植11年よりHBワクチン $0.5 \mu\text{g}$ をHBIGとともに皮下注射し、血中HBsAbを測定しながら、ワクチンの投与のみで保持されることが判明したため、HBIGを中

止した。その後もワクチンの追加のみでHBsAbが保持され、都合移植後16年にわたり肝炎の発症やHBVゲノムの出現を認めていない。

D. 考察

本例でワクチン奏功の理由には、移植前にセロコンバージョンを認め、DNA-Pがすでに低下し、また感染肝臓を摘出によりウイルス増殖/量が少なかったことがあげられ、HBIGの持続投与によりHBsAgの陰性を維持できたものと思われる。HBVの持続感染では自然歴でHBsAgが消失することはほとんど期待できないが、肝移植後ではHBワクチンの投与でHBsAbが獲得されることが知られている。本例は長期にわたるHBsAg陰性状態のあとの適度な抗原刺激(ワクチンの繰り返し接種)にHBsAbが十分に反応したものであり、免疫学的トレランスもある程度解除されたと考えられる。これには本例で行われていたタクロリムスの持続投与の関与も想定される。

B型慢性肝炎に対するHBワクチン免疫療法について八橋らは、HBV-DNA陽性のB型慢性肝炎16例にワクチン $20 \mu\text{g}$ を6~12ヶ月の期間に6回(投与期間は1~2ヶ月)筋注射し、著効(1年でALT正常、HBeAg陰性、血中HBV-DNA陰性が6ヶ月以上持続)50%、40歳以下70%、40歳以上17%であったとし、肝炎改善効果と若年者での優位性を報告し、Yalcin Kら(Infection 31:221, 2003)は71例のHBcAb陽性、HBVDNA陰性、ALT正常の

HBsAg キャリアに対し preS1/S2 ワクチン 20mg IM 0, 1, 2M 投与を 31 例、非投与 40 例 で検討し、投与群 3/31、非投与群 0/40 で HBsAb 出現(ただし、一過性)、持続感染者でのワクチン単独での抗体獲得が困難であることを報告している。また、Hoa ら (Antimicrobial agents and chemotherapy 53:5134-5140, 2009) は HBeAg 陽性の慢性肝障害 180 例 を対象に Pre-S1/S2/S ワクチン (V) と ラミブジン (L) 投与で V 群、V+L 群、L 群で比較し、eAg→eAb 20%(V), 27%(V+L), 33%(L)、HBsAb 出現 27.8% (V, V+L)、0% (L)、HBsAb 陽性者のうち 100 IU/1 以上が 49%であったが、HBsAg 消失 2 例のうち sAb 出現 1 (V+L)であったと報告し、抗体獲得はできるが、HBsAg の消失はまれであることを示した。Couillin ら (J Infect Dis 180:15-26, 1999) は HB ワクチンにより 27 例 HBV 感染者中 7 例に sAg 特異的単核球増殖が誘導されることを報告している。以上より HBV 持続感染者にも HBV ワクチンでトレランスを克服する反応 (sAb 産生、細胞性免疫誘導) はあるものの、それのみでは持続的に HBsAg を抑え込むことはできないと考えられた。

慢性 HBV 感染者では肝移植の HBV 再発予防に準じ、肝摘出に匹敵するウイルスの減量、HBIG による HBsAg の抑制にワクチンを組み合わせ、HBsAg の持続陽性と HBsAb の出現が得られる可能性があり、検討に値すると考えられる。

E. 結論

HBV 持続感染小児の肝移植後、HBIG と HB ワクチンにより HBV ゲノムと HBsAg の持続陰性、HBsAb の持続陽性が得られた。慢性 HBV 感染の治療にも応用できる可能性があり、検討を重ねる必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) I Iwama, Y Baba, S Kagimoto, H Kishimoto, M Kasahara, K Murayama and K Shimizu, Case Report of a Successful Liver Transplantation for Acute Liver Failure Due to Mitochondrial Respiratory Chain Complex III Deficiency. Transplant Proc 43: 4025-8, 2011
- 2) 鍵本聖一 【胆汁うっ滞-診療の最先端】胆道感染症の原因と治療 小児内科 43 : 1069-1072, 2011
- 3) 43 : 1069-1072, 2011
- 4) 鍵本聖一 乳幼児診療 A to Z】診察法の基本 身体所見の取り方 腹部。小児科 52 : 563-566, 2011
- 5) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 鍵本聖一, 閑島俊雄, 岩間達, 馬場洋介, 長田浩平, 閑野将行 臓器不全に

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

- 3) 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

- 4) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

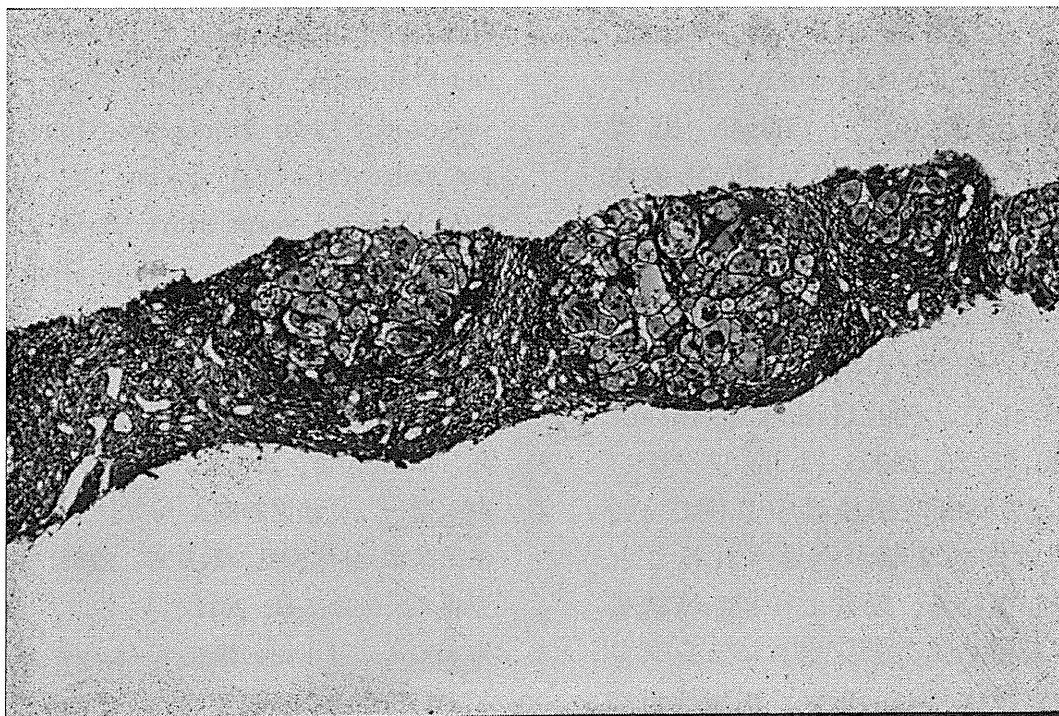


図 1. 肝組織像 (鍍銀、×100)

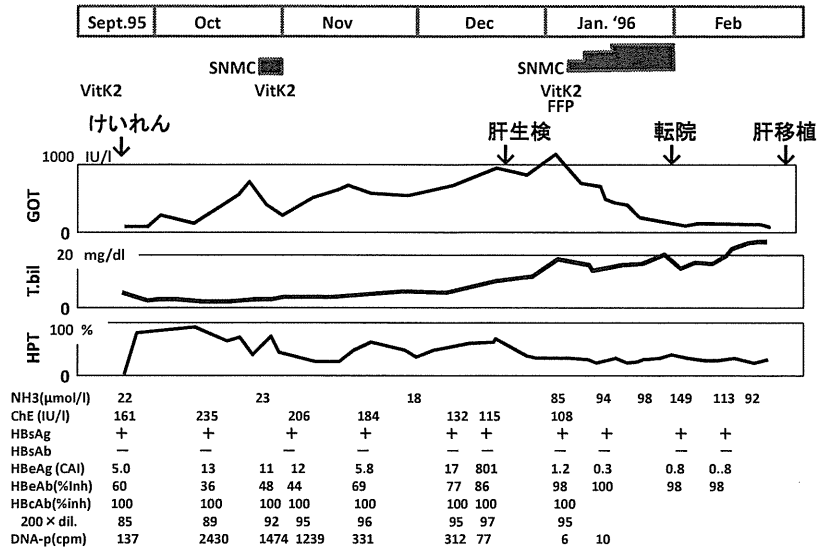


図2. 移植までの経過

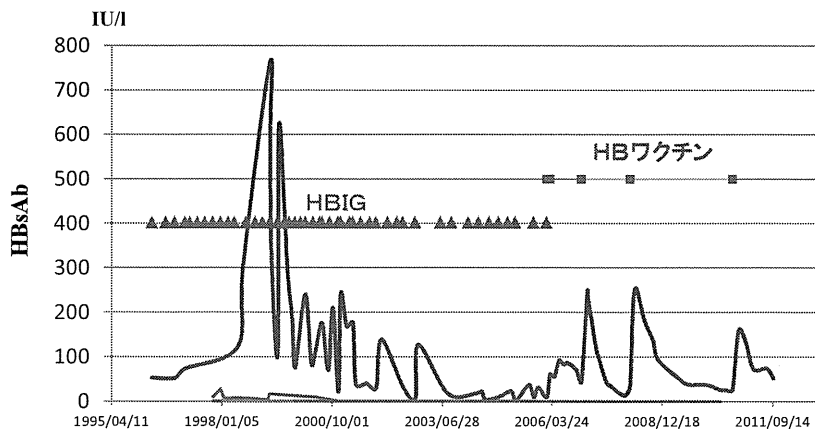


図3. 移植後HBsAb抗体価の推移とHBIG/ワクチン

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

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

研究分担者 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
副部長

研究要旨

大阪府南部に位置する当センターにおける小児 B 型肝炎、C 型肝炎治療の実態を明らかにするため、診療録を後方視的に検討した。

当センターにおける小児 B 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療は 41 例中 6 例（14.6%）と比較的少ない症例に行っていた。うちセロコンバージョンを認め、肝炎も沈静化したものは 4 例（66.7%）であった。一方、小児 C 型慢性肝炎患者に対しては 25 例中、20 例（80%）と大部分が IFN 治療を受けていた。Peg-IFN α -2a 製剤単独療法が 5 例、Peg-IFN α -2a 製剤とリバビリジン（RBV）併用療法を施行されたものが 15 例であった。治療効果は非常に高く、治療終了後半年を経過した 16 例全例で SVR を維持していた。治療はいずれも比較的安全に行うことができおり、治療効果も高かった。しかし治療の適応、治療方法、副作用への対処などについては試行錯誤を重ねており、今後他施設との情報の共有を図り、治療の標準化を進めて行くことが望まれる。

A. 研究目的

大阪府南部に位置する当センターにおける小児 B 型肝炎、C 型肝炎治療の実態を明らかにし、小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化への検討資料とする。

B. 研究方法

当センターに通院歴のある小児 B 型肝炎患者、あるいは C 型肝炎患者の診療録を後方視的に検討した。

C. 研究結果

1. B 型肝炎

当センターに通院歴のある小児 B 型肝炎

炎小児は 41 例（男児 21 例、女児 20 例）であり、うち男児 2 例は大阪大学小児科、大阪府立急性期総合医療センターにも通院歴があった。

このうちインターフェロン（IFN）治療歴があるのは 6 例（男児 5 例、女児 1 例）で 14.6%であった。治療法は基本的に天然型 IFN- α 10 万 U/kg を週 3 回皮下注射にて投与し、治療期間は 24 週行った。

なお、2011 年 9 月に天然型インターフェロン α にポリエチレングリコールを結合させて、半減期を長くしたペグインターフェロン（Peg-IFN α -2a）製剤が B 型慢性活動性肝炎の治療薬として保険適応となったため、治療中であった男児 1 名については途中で Peg-IFN α -2a 製剤に切り替えている。本製剤については小児 B 型慢性肝炎治療における投与量は確立されていないが、成人においては 90mg を週 1 回皮下投与し、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回の投与量を 180mg とすることができるとされている。当科の症例は 15 歳であったため、成人に準じて 90mg の投与を行った。

HB ワクチン療法併用は 2 例（いずれも大阪大学小児科、府立急性期総合医療センターとの重複例）で行われており、1 例は有効、もう 1 例もセロコンバージョンは得られたが、肝炎が 2 年間持続し、その後沈静化している。HB ワクチン療法はいずれも他施設で行われており、詳細は省く。

IFN のみを投与された 4 例中 1 例有効、1 例無効、1 例は 4 年後にセロコンバ

ージョンを認めた。Peg-IFN α -2a 製剤に切り替えた 1 例は治療開始後早期にセロコンバージョンしたが治療終了後 2 ヶ月現在も肝炎は遷延している。

無治療の 36 例については、自然経過でセロコンバージョンしていたものが 12 例、セロコンバージョン前だが肝機能異常のない無症候性キャリアが 20 例、肝炎を認めるものの軽度であるため経過観察を行っているものが 3 例であった。

抗ウイルス剤の投与を受けている症例はなかった。また、経過観察中に肝細胞癌を発症した症例も認めていない。

当センターにおける小児 B 型肝炎患者の治療方針を図 1 に示す。

副作用としては天然型 IFN- α の導入時に発熱を認めた以外には特に問題となるものはなかった。

2. C 型肝炎

当センターに通院歴のある小児 C 型肝炎小児は 29 例（男児 12 例、女児 17 例）であった。感染経路は母子感染 23 例、輸血後 6 例で、一過性感染性で HCV が乳児期に自然消失したものが母子感染 3 例、輸血後 1 例あり、自然消失率は 13.8%であった。

キャリア化した 25 例中、20 例（80%）が IFN 治療を受けていた。セロタイプ 1 もしくは genotype 1b が 10 例、セロタイプ 2 もしくは genotype 2a/2b が 9 例、不明が 1 例であった。Peg-IFN α -2a 製剤単独療法が 5 例、Peg-IFN α -2a 製剤とリバビリン（RBV）併用療法

を施行されたものが 15 例であり、うち治療終了後半年を経過した 16 例全例で SVR を維持できている。また、現段階でその後のフォロー中に再発をきたした例はない。基本的にはテラプレビルが登場する前の日本肝臓学会の C 型慢性肝炎治療ガイドラインに沿って治療法を決定しているが、当科では治療開始後 8 週を越えてから HCV-RNA が陰性化した症例では消失した週数から 48 週間の治療を行うようにしている。また、治療開始後の HCV-RNA の減衰傾向が鈍く、治療抵抗性と思われる症例については、可能な限り Peg-IFN α -2a 製剤もしくは RBV の増量を行い、それでも HCV-RNA の陰性化に至らない場合は、スタチン製剤の併用を行っている。スタチン製剤は HCV-RNA の増殖阻害効果があることが報告されており、当科ではフラバスタチンを用いている。これらの工夫によって、全治療例で HCV-RNA を陰性化させ、治療終了後も SVR の維持に成功している。

副作用として発熱は軽微でほとんど問題にならない。好中球減少やヘモグロビン低下をきたす症例では適宜薬剤の減量を行うが、治療開始後 HCV-RNA が陰性になる時期が早ければ早いほど SVR になる率が高くなることから、HCV-RNA が陰性になるまではできるだけ PEG-IFN や RBV を減らさない方がよく、一時的にエリスロポエチンや G-CSF の併用を行った症例が 3 例あった。皮膚の乾燥や掻痒、腹痛や下痢をみとめる症例もそれぞれ 2-3 例あっ

たが、前者については保湿剤やステロイド剤の外用で対応し、後者については整腸剤の投与を行った。脱毛は治療後期に比較的多くの症例で認めたが、いずれも許容範囲であった。また、治療期間中は成長率の低下を認めることが多いため、思春期のスパートの時期にはできるだけ治療を避けた方がよいと思われる。比較的重篤な副作用として、抗甲状腺自己抗体の出現とそれに伴う慢性甲状腺炎を 2 例で認めており、うち 1 例はレボチロキシンの補充療法を必要とした。治療期間中の甲状腺機能のフォローは重要であると考えられる。当センターにおける小児 C 型肝炎患者の治療方針を図 2 に示す。

D. 考察

B 型肝炎は無治療でもセロコンバージョンを認めて肝炎が沈静化することは珍しくなく、特に小児ではその傾向が強いことから、いつ治療介入に踏み切るべきか、判断が非常に難しい。成人では安全で副作用も少ない抗ウイルス剤が広く用いられるようになってきているが、抗ウイルス剤が催奇形性のある薬剤であること、いつ内服をやめられるかわからないまま長期間内服を継続しなければならぬことなどから、非常に慎重に投与する必要がある。その一方で小児においては IFN の有効性が成人より高いことから、まず IFN 治療を試みることが多いが、最近保険適応となった Peg-IFN α -2a 製剤については、小児における投与量や有効性が確立されていない。しかし

成人領域では従来の IFN- α よりも高い有効性が報告されており、小児領域においても治療経験の集積が必要と思われる。

小児 C 型慢性肝炎患者における Peg-IFN+RBV 併用療法については安全性・有効性とも成人に比して非常に高く、治療適応も比較的明確で、基本的な治療法も確立している感がある。ただし治療抵抗例への対処法や、副作用発現時の対応、ウイルス消失時期を踏まえた治療期間の延長をどの程度にするのか、など小児症例において検討すべき項目は多い。また、成人領域ではつい最近プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが導入され、Peg-IFN+RBV にテラプレビルを加えた 3 剤併用療法がセロタイプ 1 の高ウイルス量患者の基本的治療法となりつつあるが、本剤の小児における治療経験はほとんどなく、今後の検討が待たれる。

E. 結論

当センターにおける小児 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療はいずれも比較的安全に行うことができしており、治療効果も高かった。しかし治療の適応、治療方法、副作用への対処などについては試行錯誤を重ねており、今後他施設との情報の共有を図り、治療の標準化を進めて行くことが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 学会発表

- 1) Yuri Etani, Shinobu Ida. Peginterferon α -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)
- 2) 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 大阪府立母子保健総合医療センターにおける
小児 B 型慢性肝炎の治療方針

- 肝機能正常～軽度の肝炎児は経過観察
- 中等度以上（AST/ALT 100 前後以上）が半年～1 年以上持続する場合は肝生検施行後に IFN 療法施行
天然型 IFN- α 10 万単位/kg 週 3 回皮下注 24 週
今後は Peg-IFN に変更予定
- IFN 療法終了後 1～2 年は経過観察
- その後も肝機能異常が 2～3 年以上持続、あるいは線維化が進行している例についてはエンテカビル投与を検討

図 2 大阪府立母子保健総合医療センターにおける
小児 C 型慢性肝炎の治療方針

- 4 歳までは経過観察
- 日本肝臓学会のガイドラインに沿って、治療法を選択する
- HCV-RNA の減少が週に 1 log 未満の場合、Peg-IFN もしくはリバビリンの増量検討
- 上記増量を行って数週間経過しても治療効果不十分な場合はフラバスタチンを併用
- 治療抵抗例にはウイルス消失後 48 週治療継続
- 副作用として成長障害があるため、思春期のスパート期間はできるだけ治療を避ける。また、甲状腺機能障害をきたす例があるため、定期的に甲状腺機能をフォローする

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 三善陽子 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

わが国の肝がんの90%近くは、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変から発症している。本邦から肝がんを減らすためには、慢性肝炎の段階で治療を行うことが極めて重要である。B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の治療は成人では確立している一方、小児については確立した治療指針はないのが現状である。今回我々の研究班では、小児の肝炎診療を行う国内の主要な診療施設における小児のウイルス肝炎患者について、患者数の把握、自然経過などの実態調査、およびIFN治療を受けた症例の長期予後調査を、多施設共同研究として実施する。またインターフェロン治療を施行された症例では、治療効果を規定するウイルス因子および宿主因子もあわせて検討する。この中で分担研究者（大阪大学）は、大阪北部における小児の肝炎患者の実態把握を担当する。これらの研究結果に基づいて、小児の肝炎患者に対するより有効性・安全性の高い治療方法および治療戦略を提案する。

A. 研究目的

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く、B型肝炎に対してのみ「小児B型肝炎の診療指針」に治療の現状が述べられているにすぎない。小児のC型肝炎の治療については、参考となる指針は全くないのが現状である。しかしながら小児のB型肝炎は母子感染および生後の水平感染による感染者がなお発生している。小

児のC型肝炎もHCVキャリア妊婦から約10%の確率で、新規にHCVキャリアの小児が発生している。インターフェロン製剤（以下IFN）と経口抗ウイルス薬の開発が飛躍的に進みつつある現状では、成人だけではなく、小児においてもB型肝炎およびC型肝炎に対する標準的な治療を確立する必要性は極めて高い。本研究では、国内のB型肝炎およびC型肝炎患者の根絶をめざして、小児期における治療法の立案および確立を目的とする。

B. 研究方法

小児の肝臓・感染症・消化器の専門医が全国各地で診療してきたウイルス肝炎の患者について、自然経過などの実態調査、およびIFN治療を受けた症例の長期予後調査を実施する。得られた小児の調査結果に、内科の研究者によるウイルス肝炎の若年成人患者の実態調査結果を加えて、総合的に研究する。さらに小児のB型およびC型肝炎において、IFN治療効果を規定するウイルス側因子および宿主側因子を明らかにすることで、より有効性の高い治療方法および治療戦略を検討する。また、小児のB型肝炎では母子感染予防処置（グロブリン、ワクチン）を施行しても、感染を免れる症例と感染が成立してしまう症例がある。小児のC型肝炎ではいったん母子感染が成立した症例においても、自然経過で乳幼児期にウイルスが自然陰性化する症例と、持続感染する症例がある。これらの臨床経過の違いを規定するウイルス側因子および宿主側因子を明らかにすることで、感染リスクの高い症例への積極的な医療的介入の可能性を検討する。

上記の現状調査および疫学的な検討は平成23年、24年度に同時進行で行い、全体のまとめは平成25年度に実施する。

大阪北部に位置する大阪大学に所属する分担研究者の三善らは、大阪北部地区の担当者として、以下の調査を今年度より開始する。

- ① 担当地区における小児B型肝炎の実態調査（平成23-24年度）
- ② 担当地区における小児C型肝炎の実態調査（平成23-24年度）
- ③ 担当地区におけるIFN治療を受けた小児B型肝炎の長期予後調査（平成23-24年度）
- ④ 担当地区におけるIFN治療を受けた小児C型肝炎の長期予後調査（平成23-24年度）
- ⑤ 小児C型肝炎のIFNなどの治療効果規定因子の解析：ウイルス側の因子（ISDR及びCore aa70）および宿主側の因子（IL28B）の検討（平成23-24年度）

症例登録は1989年以降の診断患者を対象とする。ただしペグインターフェロンの治療効果の解析は、2001年以降の診断患者を対象とする。

倫理面には十分に配慮を払い、肝炎に感染している小児およびその家族などの調査については、対象者のプライバシーへの配慮を十分に行いつつ研究を進める。

C. 研究結果

I. 倫理申請

大阪大学医学部附属病院の患者を対象として臨床研究を開始するにあたり、初年度はまず倫理申請から開始した。

①疫学研究については、大阪大学医学部附属病院の臨床試験部に、自主臨床研究【小児期ウイルス性肝炎の自然経過とインターフェロン等による治療後経過に関する疫学研究】として申請し、2012年2月に多施設共同研究（当院研究者が分担研究者）としての承認を得た。

②小児C型肝炎のIFNなどの治療効果規定因子・母子感染成立因子における宿主側の因子を検討する目的でのヒト遺伝子解析については、大阪大学のヒトゲノム研究の倫理審査に研究計画【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～小児ウイルス性肝炎のコホート研究～】を提出し、2012年3月現在、審査中の段階である。

II、対象患者の抽出

疫学研究の承認に基づいて、初年度は大阪大学医学部附属病院小児科において、1989年以降に診断され現在まで観察しているB型肝炎およびC型肝炎患者を後方視的に抽出して、診療状況の全体像を把握する作業を行った。

この結果、HBVキャリア31例、HCV肝炎患者24例が、本研究における解析対象と判断された。

III、HBVキャリアについての解析

【結果1】

HBVキャリア31名の背景因子

年齢（歳）：1～24（中央値12）

性別：男：女（n）＝22：9

Genotype：

A	3	(10%)
B	0	(0%)
C	7	(22%)
未検	21	(68%)

感染経路：

母子	19	(61%)
水平	9	(29%)
不明	3	(10%)

【結果2】

HBVキャリア31名の肝炎の現状

①HBeAg陽性：16名

このうちALT \geq 31 U/LかつHBV DNA量 \geq 5.0 log：7名（うち1名治療中）

現在のALT値（U/L）：

17-225（中央値：30）

②HBeAg陰性：15名

このうちALT \geq 31 U/LかつHBV DNA量 \geq 4.0 log：1名

現在のALT値（U/L）：

7-188（中央値：21）

③肝硬変患者：0名

④肝癌発症患者：0名

【結果3】

HBVキャリア31名の肝炎に対するこれまでの治療状況

①治療介入なし：21名

②治療介入あり：10名

治療内容の内訳

IFN 単独： 6名

IFN+抗ウイルス薬： 1名

IFN+ワクチン療法： 1名

ワクチン療法：

2名

【結果4】

治療介入を受けたHBVキャリア10例の臨床経過

①治療開始時の状況

年齢（歳）：

1-16（中央値：7）

ALT 値（U/L）：

41-521（中央値：136）

肝組織像：

A1F0 - A3F3

（中央値：A2F1）

HBeAg 陰性： 1名

②HBe seroconversion (SC)について

SCを来した症例：

6名（67%）

治療からSCまでの期間（年）：

0-4（中央値：1.2）

SC時の年齢（年）：

4-13（中央値：9）

【結果5】

無治療のHBVキャリア21例の臨床経過

HBe seroconversion あり：

9名（43%）

SC時の年齢（歳）：

0-16（中央値：6）

SC後もALT高値が持続：

1名

IV、HCVキャリアについての解析

【結果1】

HCV肝炎患者24名の背景

年齢（歳）：

7-28（中央値：17.5）

性別：

男：女（n）=8：16

感染経路：

母子感染 15名（63%）

輸血 9名（37%）

Genotype

Genotype 1 20名（83%）

Genotype 2 4名（17%）

【結果2】

HCV肝炎患者24名の治療歴

Peg-IFN+Ribavirin 治療：

23名

治療開始時の年齢（歳）：

4-21（中央値14）

現在治療中の患者：

3名（再治療1名を含む）

【結果3】

HCV肝炎患者におけるIFNの治療効果

SVR率

Genotype 1・高ウイルス量：
13/18 (72%)

Genotype 2・高ウイルス量：
3/3 (100%)

D. 考察

当院におけるB型肝炎およびC型肝炎の小児について、全体像を把握するための疫学調査を行った。当院は以前より小児の肝炎患者に積極的にIFNを含む治療的介入を行ってきた施設であるが、治療により肝炎が軽快している患者が数多く存在した。治療的介入にいたる基準は治療法の変遷もあり一律ではなかった。次年度はこれらの対象患者について、詳細な調査を実施し、肝炎の自然経過および治療への反応性などを解析する予定である。

小児期に治療的介入を行うことにより社会に出て行く前に肝炎を治癒・軽快させることは、患者にとって精神的・肉体的に多大な利益があると考えられる。肝炎ウイルスに感染した小児は、本人が慢性肝炎・肝硬変・肝がんなどの重篤な健康障害を起こすリスクを持つのみならず、本人が感染源となって家族、友人、性的パートナーなどが感染のリスクに曝されることも重要な問題であり、小児期に治療を行う必要性は高いと考えられた。

E. 結論

我が国におけるB型肝炎およびC型肝炎の小児の感染状況と治療状況を把握し、より有効性・安全性の高い

標準的治療法を立案するために、本研究を継続し、更に詳細な解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

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)
- 2) 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし