

201240005A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田尻 仁

平成25（2013）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. 小児C型肝炎の全国調査
田尻 仁 17
2. 小児ウイルス性肝炎に対するインターフェロン治療に伴う
副作用に関する研究
森島 恒雄 28
3. 小児期C型肝炎に対するペグインターフェロン治療効果の検討
木村 宏 33
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
小児B型慢性肝炎のインターフェロン治療効果について
細野 覚代 38
5. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による
B型肝炎ウイルス母子感染予防
田中 靖人 43
6. 治療効果を規定する宿主因子の検討
杉山 真也 50
7. 一塩基遺伝子多型と自然経過でのHBe抗原セロコンバージョンの
関連について
乾 あやの 55
8. 小児C型肝炎診療の現状
牛島 高介 61

9. B型慢性肝炎に対するIFN療法：HBs抗原、HBコア関連抗原の検討 村上 潤	66
10. 小児HBVおよびHCV感染の調査（関東地区） 茨城県立こども病院におけるHCV感染の状況と対策 工藤 豊一郎	72
11. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の検討 鈴木 光幸	76
12. ラミブジン投与中に肝細胞がんを発生したB型慢性肝炎の若年例 虻川 大樹	81
13. 3回の抗ウイルス療法を施行し、移植が可能となった、 HCV感染合併の胆道閉鎖術後症例 —HCV持続感染からの離脱後移植はベターか— 鍵本 聖一	88
14. 小児・青年期C型慢性肝炎難治例7例に対する PEG-IFN α 2a / ribavirin + fluvastatin 併用療法の試み 恵谷 ゆり	92
15. 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	96
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	103

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

本研究の主な目的は、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までに診療を行ったB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者について調査票を用いて実態調査を行った。その結果、B型慢性肝炎 442名、C型慢性肝炎 187名の報告を得た。

B型慢性肝炎については、IFN治療の長期的効果がALT正常化、HBeセロコンバージョン、HBV-DNA量低下について示された。IFNの有効性と関連する因子として、女兒、ALT高値、IFN開始6ヵ月以内のウイルス量低下（HBVDNA 4.0ログ未満）の3項目が示された。

C型慢性肝炎の治療については、genotype-2群においてPegIFN単独治療に比べてPEG/RVB併用治療の効果が有意に高かった。PEG/RVB併用治療の治療効果予測因子としては、genotype-1の*IL28B*遺伝子多型メジャーアレル群では治療効果が良好であったが、genotype-1のマイナーアレル群では不良であった。小児C型肝炎についてはgenotype-2とgenotype-1の*IL28B*メジャーアレル群ではPEG/RVB併用治療が推奨される。

研究分担者

森島 恒雄 岡山大学大学院小児医科学
木村 宏 名古屋大学大学院
医学系研究科
細野 覚代 愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部
田中 靖人 名古屋市立大学大学院
医学研究科 病態医科学
杉山 真也 国立国際医療研究センター
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

牛島 高介 久留米大学医療センター
小児科

村上 潤 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
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
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
恵谷 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

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。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。本研究の目的は、小児B型慢性肝炎とC型慢性肝炎に対する治療について、我が国の自然経過および治療成績に基づいた治療ガイドラインを策定することである。

(1) 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を策定する。

(2) 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策定する。

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。

B. 研究方法と進捗結果

1. 分担研究施設における小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の患者実態調査 (村上、牛島、要藤、三善、恵谷、田尻、虻川、乾、木村、鈴木)

全国各地で肝臓・感染症・消化器の専門医が診療してきた小児のウイルス肝炎の患者について、自然経過、およびIFN治療の長期効果について調査を行った。

表1のように19施設からB型慢性肝炎442名、C型慢性肝炎187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型慢性肝炎では76%がIFN治療を中心とした治療を受けている点が対照的であった。また、B型肝炎では若年発症の肝細胞癌15例、C型肝炎では1例の報告があった。

2. 小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の調査票で得られた全ての症例に関する基礎データの解析 (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型慢性肝炎の患者の自然経過及び治療効果について調査票を作成した。各々の患者について基礎データの解析を進めている。今年度はB型慢性肝炎について中間解析データを報告した(細野)。最終年度には、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、各々について最終解析データを報告する予定である。

3. 小児B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、三善、恵谷)

(1) 1986-2012年に3施設にて診療を受けた155人を後方視的に検討した。対象は、男児97人、女児58人。母子感染96人、水平感染59人。48人がIFN治療を受け、90%がALT正常化し、HBe抗原陽性で治療した43人中29人(67%)が治療後1年以内にHBeセロコンバージョンした。HBe抗原陽性でIFN治療した43人(IFN群)と6カ月以上肝炎が続き無治療の67人(無治療群)とをIFN治療開始または肝炎発症からの経過で比較した。IFN群では最終診察時に無症候性キャリアになっている率が有意に高く($p < 0.001$)、低

ウイルス量化している割合も高かった。Cox ハザード解析では無治療群に比べて IFN 治療群で有意に HBe セロコンバージョン率 ($p=0.003$), ALT 正常化率 (図 1. $p<0.001$), 低ウイルス量化率 (図 2. $p<0.001$) が高いことが示された。IFN 治療は小児期 HBV 感染症の ALT 正常化, HBe セロコンバージョン, HBV-DNA 量低下に長期的にも有効であると考えられた。

(2) *IL28B* を解析した小児 B 型慢性肝炎について IFN の治療効果を検討した。対象 37 例、男：女 (20：17)、母子感染 24 例、父子感染ほか 13 例。*IL28B* はメジャーアレル群 35 例、マイナーアレル群 2 例。IFN 療法の治療効果判定は、ウイルス学的有効性 (IFN 終了後 1 年の時点で HBVDNA 4.0 ログ未満, VR)、および生化学的有効性 (IFN 終了後 1 年で ALT 30 IU/L 未満, BR) を検討した (表 2)。女兒、ALT 高値例で IFN の効果が高いことが示された。また IFN 開始 6 ヶ月以内に明らかかなウイルス量の低下 (HBVDNA 4.0 ログ未満) を認めた例において IFN の効果が高いことが示された (図 3)。

4. 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、高野)

(1) 今回の検討では、genotype-1 では、IFN 単独治療に比べて PEG/RVB 併用治療の SVR が有意に高率であった。genotype-2 については、IFN 単独治療および PegIFN 単独治療に比べて PEG/RVB 併用治療の SVR が有意に高率であった。

(2) ホスト側因子のなかでは、*IL28B* が最大の PEG/RVB 併用療法の効果予測因

子であることは、内科領域では確立されているが、小児領域での報告はない。今回の検討では、genotype-1 のメジャーアレル群 (*IL28B* 遺伝子多型が TT) では治療効果が良好であったが、genotype-1 のマイナーアレル群 (*IL28B* 遺伝子多型が TG/GG) では不良であった。

(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 を検討したが、有意な影響を認めなかった (詳細は分担報告参照)。

C. 考察と結論

(1) 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実態が明らかになった。しかし、少数例ながら若年性肝細胞癌の発症を認めたことから、発癌を防ぐための治療介入の必要性も示唆される。今年度の検討によって IFN 治療の長期的効果が ALT 正常化, HBe セロコンバージョン, HBV-DNA 量低下について示された。

(2) 小児の C 型肝炎に関しては、genotype-2 では PEG/RVB 併用治療が推奨される。genotype-1 では PEG/RVB 併用治療が *IL28B* メジャーアレル群でも推奨される。ただし genotype-1 のマイナーアレル群では PEG/RVB 併用治療成績は不良であり、新しい治療が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田尻 仁:わが国におけるB型肝炎の現状とユニバーサルワクチネーション、化学療法の領域:2、259-265、2013.01
- 2) 田尻 仁, 高野 智子:対策をめぐる最新情報 小児B型肝炎の感染予防と最近の治療法、医学のあゆみ:5、383-388、2012.08
- 3) 四柳 宏, 田中 靖人, 齋藤 昭彦, 梅村 武司, 伊藤 清顕, 柘植 雅貴, 高橋 祥一, 中西 裕之, 吉田 香奈子, 世古口 悟, 高橋 秀明, 林 和彦, 田尻 仁, 小松 陽樹, 菅内 文中, 田尻 和人, 上田 佳秀, 奥瀬 千晃, 八橋 弘, 溝上 雅史: B型肝炎 universal vaccination へ向けて、肝臓:2、117-130、2012.02
- 4) Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H: for the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. Clinicoepidemiologic Status of Mother-to-Child Infections, A Nationwide Survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Feb 20.
- 5) 森島恒雄, 藤井洋輔. B型肝炎の感染予防—母子感染の現状と universal vaccination—. *Bio Clinica*:365号:46-51. 2013
- 6) Yasuda K, Sugiura K, Ishikawa R, Kihira M, Negishi Y, Iwayama H, Ito K, Kimura H, Kosugi I, Akiyama M. Perinatal cytomegalovirus -associated bullae in an immunocompetent infant. *Arch Dermatol* 148: 770-2, 2012
- 7) Torii Y, Kimura H, Hayashi K, Suzuki M, Kawada J, Kojima S, Katano Y, Goto H, Ito Y. Causes of vertical transmission of hepatitis B virus under the at-risk prevention strategy in Japan. *Microbiol Immunol* 57:118-21, 2013
- 8) Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H. Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J in press*
- 9) 伊藤 嘉規(訳). 基礎ウイルス学/ウイルスワクチン. レビンソン微生物学・免疫学(原書11版)、吉開康信、西山幸廣(監訳) 丸善出版、P242-46, 2012
- 10) 木村 宏(訳). 臨床ウイルス学/エンベロープを有するDNAウイルス. レビンソン微生物学・免疫学(原書11版)、吉開康信、西山幸廣(監訳) 丸善出版、P247-62, 2012
- 11) Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Selected polymorphisms of base excision repair genes and pancreatic cancer risk in Japanese. *J Epidemiol*. 2012;22(6): 477-83.
- 12) 細野覚代、松田彩子、伊藤秀美 卵巣癌の罹患と死亡の動向 産科と婦人科 2012;79(6): 685-90.
- 13) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏,

- 齋藤伸治, 田中靖人. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. 肝臓. 53 巻 10 号: 610-614, 2012.
- 14) Endo T, Ito K, Sugiura T, Goto K. Hepatitis C virus clearance after discontinuation of pegylated interferon alpha-2a monotherapy in a child. *Case Rep Med.* 2012: 597348-51, 2012.
- 15) Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, Takehara T. Human BDCA3(+) dendritic cells are a potent producer of IFN- λ in response to hepatitis C virus. *Hepatology.* 2012 Dec 5. In press
- 16) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the *IL28B* gene. *Gut.* 2012 Nov 7 in press
- 17) Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(9):e44743.
- 18) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175.
- 19) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet.* 2012 Jun 19;13:47.
- 20) Sugiyama M, Kimura T, Naito S, Mukaide

- M, Shinauchi T, Ueno M, Ito K, Murata K, Mizokami M. Development of specific and quantitative real-time detection PCR and immunoassays for λ 3-interferon. *Hepatol Res.* 2012 Nov;42(11):1089-99.
- 21) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between *IL28B* polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 2012 Oct;42(10):958-965.
- 22) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1448-56.
- 23) 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;32(2):339-45.
- 24) Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J, Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: in vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013 Jan 15;23(2):503-6.
- 25) 藤澤知雄：母体感染スクリーニング検査陽性者から出生した新生児への対応 周産期医学 42 (2) : 231-235 (2012)
- 26) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：慢性ウイルス性肝炎 (B・C型肝炎) 小児科臨床 65 (4) : 922-926 (2012)
- 27) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄：世界標準のB型肝炎予防法 小児内科 44 (6) : 922-926 (2012)
- 28) 藤澤知雄、角田知之、十河剛、乾あやの、小松陽樹：B型肝炎、C型肝炎 小児内科 44 (7) : 1093-1098 (2012)
- 29) 乾あやの、角田知之、川本愛里、藤原伸一、伊地知園子、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：父親がB型肝炎ウイルスのキャリアです。子どもにはB型肝炎ワクチンを受けさせたほうがよいですか 小児科診療 70 (10) : 1827-1834 (2012)
- 30) 藤澤知雄：B型肝炎ワクチンの定期接種がなぜ必要なのか 東京小児科医会報 105号 31 (2) : 76-82 (2012)
- 31) 藤澤知雄：肝炎ウイルスワクチン—B型肝炎ワクチン、C型肝炎ワクチン— 保

- 健の科学 54 (12) : 822-826 (2012)
- 32) 藤澤知雄 : わが国の B 型肝炎予防体制の現状と課題 医学のあゆみ 244 (1) : 105-111 (2012)
- 33) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄 : B 型肝炎 臨床とウイルス 40 (1) : 20-27 (2012)
- 34) 藤澤知雄 : B 型肝炎ワクチン 小児科学 レクチャー 2 (2) : 377-383 (2012)
- 35) 四柳宏、田中靖人、齋藤昭彦、梅村武史、伊藤清頭、柘植雅貴、高橋洋一、中西裕之、吉田香奈子、世古口悟、高橋秀明、林和彦、田尻仁、小松陽樹、菅内文中、田尻和人、上田佳秀、奥瀬千晃、八橋弘、溝上雅史 : B 型肝炎 universal vaccination について 肝臓 53 (2) : 117-130 (2012)
- 36) Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tsuyoshi Sogo, Akihiko Tateno, Reiko Shimokawa, Tomoo Fujisawa. : Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. The Journal of Infectious Disease 206(4) : 478-485 (2012)
- 37) 柳 忠宏, 水落建輝, 関 祥孝, 牛島高介, 木村昭彦 松石豊次郎. 小児 C 型肝炎の現状. 日本小児科学会雑誌 第 117 巻 第 2 号: 325, 2013
- 38) Murakami J, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. Hepatol Res 42: 648-657, 2012
- 39) 長田郁夫、村上 潤. 母子感染症 : HBV、HCV. 症例から学ぶ周産期診療ワークブック. メジカルビュー社、東京 : 204-209, 2012
- 40) 長田郁夫、村上 潤. 肝障害. ワンランク上の小児臨床検査—病態生理に基づく選び方・考え方—. 大菌恵一編、総合医学社、東京 : 435-441, 2012
- 41) Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, Tsuchiya S. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. Tohoku J Exp Med. 2012;227(1):69-72.
- 42) Watanabe S, Murayama A, Haginoya K, Tanaka S, Togashi N, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Yoshikawa H, Takayama R, Wakusawa K, Kobayashi S, Sato I, Onuma A. Schinzel-Giedion syndrome: a further cause of early myoclonic encephalopathy and vacuolating myelinopathy. Brain Dev. 2012 Feb;34(2):151-5.
- 43) Suzuki M, Inage E, Minowa K, et al. Prophylaxis for ribavirin-related anemia using eicosapentaenoic acid in chronic hepatitis C patients. Pediatr Int 54: 528-31, 2012
- 44) 鈴木光幸, 成高中之, 箕輪圭, 他. PRSSI および SPINK1 遺伝子異常による小児期

- 急性膵炎の臨床的特徴とその管理. 日小児栄消肝会雑 26: 12-20, 2012
- 45) Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, et al. L-asparaginase induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid concentrations. *Drugs R&D* 12: 49-55, 2012
- 46) 鍵本 聖一. 小児の消化器疾患-症候から最新の治療まで 症候からみた消化器疾患 嘔吐. *小児科診療* 76:189-195、2013
- 47) 松野 良介、康 勝好、荒川 歩、関 正史、高橋 寛吉、牛腸 義宏、加藤 元博、永利 義久、日根 幸太郎、清水 正樹、岩間 達、鍵本 聖一、花田 良二. 乳児血管腫および Kasabach - Merritt 症候群に対するプロプラノロール治療の検討 *日本小児科学会雑誌* 116 : e1351-1356、2012
- 48) 鍵本 聖一 小児疾患の診断治療基準(第4版)(第2部 疾患 消化器疾患 急性膵炎、慢性膵炎. *小児内科* 44 増刊 : 438-439、2012
- 49) 高橋 寛吉、康 勝好、安井 直子、森 麻希子、秋山 康介、関 正史、加藤 元博、鍵本 聖一、大石 勉、花田 良二劇症肝炎のため生体肝移植を施行した5年後に発症した重症再生不良性貧血. *臨床血液* 53 : 1926-1931、2012
- 50) 5 鍵本 聖一. 感染症 今月の話題 小児 B 型肝炎の最新事情 : *小児科臨床* 65 : 1923-1928、2012.
2. 学会発表
- 1) 田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原 由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明 : 小児期・思春期の C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の試み. 第 16 回日本肝臓学会大会, 2012. 10. 10, 神戸
- 2) 田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原 由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明 : 小児期 C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の成績. 第 29 回日本小児肝臓研究会, 2012. 7. 13, 大阪
- 3) 高野 智子、田尻 仁、三善 陽子、長谷川 泰浩、近藤 宏樹、虫明 聡太郎: 原発性硬化性胆管炎・自己免疫性肝炎 小児期発症原発性硬化性胆管炎の臨床的特徴と経過の検討. 第 29 回日本小児肝臓研究会, 2012. 7. 13, 大阪
- 4) 田尻 仁: 小児 HBe 抗原陽性 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 115 回日本小児科学会学術集会, 2012. 4. 21, 福岡
- 5) 高野 智子、田尻 仁 : 小児期 B 型慢性肝炎の母子感染と水平感染の臨床的比較検討. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012. 6. 8, 金沢
- 6) 藤井 洋輔、森島 恒雄、藤澤 知雄、田尻 仁 : 肝炎ウイルスの現状 我が国の B 型肝炎母子感染の実態調査について. 第 53 回日本臨床ウイルス学会, 2012. 6. 16, 豊中
- 7) 田尻 仁、高野 智子、木村 貞美、西浦 博史 : 小児 HBe 抗原陽性 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 115 回日本小児科学

- 会学術集会, 2012. 4. 21, 福岡
- 8) 高野 智子, 田尻 仁, 清原 由起, 三善陽子, 恵谷 ゆり: 小児期発症 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ついて. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012. 4. 20, 福岡
 - 9) 藤井洋輔, 森島恒雄, 田尻仁, 藤澤知雄. 肝炎ウイルスの現状 我が国の B 型肝炎母子感染の実態調査について. 第 53 回日本臨床ウイルス学会 シンポジウム. 2012 年 5 月, 大阪
 - 10) 伊藤嘉規, 鳥居ゆか, 森内浩幸, 木村宏. 先天性・周産期感染症 (TORCH) に関する全国アンケート調査. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012. 4. 21-22
 - 11) 木村 宏. ウイルス学の基礎よりみた臓器移植後の感染症. 第 48 回日本移植学会総会, 教育セミナー. 名古屋 2012. 9. 22
 - 12) Moriuchi H, Torii Y, Ito Y, Kimura H. Clinicoepidemiological States of Congenital Cytomegalovirus Infections: A Nationwide Survey in Japan. CMV meeting 2012, San Francisco, USA, 2012. 10. 29-11. 2
 - 13) 鈴木道雄, 鳥居ゆか, 神谷泰子, 河野好彦, 川田潤一, 木村宏, 伊藤嘉規. 肝移植後小児におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性の検討, 第 16 回日本ワクチン学会学術集会, 横浜, 2012. 11. 17-18
 - 14) 鈴木道雄, 鳥居ゆか, 神谷泰子, 河野好彦, 川田潤一, 木村宏, 伊藤嘉規. 肝移植後小児におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性の検討 (成人例との比較), 第 44 回日本小児感
 - 染症学会総会学術集会, 北九州, 2012. 11. 24-25
 - 15) Satoyo Hosono, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Isao Oze, Kaoru Hirose, Kazuo Tajima, Hideo Tanaka. Genetic risk predictor for colorectal cancer in Japanese population. 71th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 2012. 9. 19. Sapporo.
 - 16) 細野覚代 遺伝子多型による日本人の大腸癌リスクの予測について 第 57 回人類遺伝学会 2012. 10. 25 東京
 - 17) 細野覚代 日本人女性におけるニコチン依存度と子宮頸がんリスクとの関連 第 23 回日本疫学会学術総会 2013. 1. 25 大阪
 - 18) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012. 6. 8. 金沢
 - 19) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染予防目的でラミブジン投与した 1 妊婦例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 2012. 7. 10. 大宮
 - 20) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 73 回名古屋市大集談会. 2012. 9. 15. 名古屋
 - 21) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 16 回東海小児感染症研究会. 2012. 10. 27.

名古屋

- 22) Kobayashi M, Sugiura T, Goto K, Endo T, Ito K, Suzumori N, Tanaka Y. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Nov 14-17, 2012. Taipei
- 23) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 高野智子, 田尻仁. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. 第 16 回中部出生前医療研究会. 2013. 3. 2. 名古屋
- 24) 「宿主・ウイルスゲノム解析による C 型肝炎の病態解明にむけて “Host and viral genome analyses on hepatitis C”」杉山真也 ワークショップ B1 国立遺伝学研究所研究会 NIG Workshop 国立遺伝学研究所 三島 2012 年 3 月 12 日
- 25) 「*IL28B* 特異的測定系の開発と臨床的意義の検討」杉山真也, 村田一素, 溝上雅史 シンポジウム S1-1 第 77 階日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 神戸商工会議所 神戸 2012 年 6 月 21 日
- 26) 「C 型慢性肝炎と自然治癒に関連する第二遺伝要因の探索とその応用」杉山真也, 平峯智, 西田奈央, 伊藤清頭, 村田一素, 正木尚彦, 井戸章雄, 坪内博仁, 溝上雅史 ワークショップ WS25-3 第 48 回日本肝臓学会総会 ポルテ金沢 金沢 2012 年 6 月 7 日
- 27) 「The influence of specific mutations observed in core promoter region of HBV genotype D1 on viral replication.」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi and Masashi Mizokami Poster P-109 2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses Oxford, England Sep 25, 2012,
- 28) 「Genetic variation in *IL28B* promoter region consisting of TA dinucleotide repeat could improve the prediction of chronic hepatitis C and spontaneous clearance with rs8099917 genotyping.」Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, and Masashi Mizokami Poster P-1765, Oct 13th Boston, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2012
- 29) 乾あやの, 角田知之, 村山昌俊, 十河剛, 小松陽樹, 藤澤知雄: 小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの副作用 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 30) 小松陽樹, 角田知之, 乾あやの, 十河剛, 藤澤知雄: 小児 C 型慢性肝炎における *IL28B* 遺伝子多型と response-guided PEG-IFN 治療の効果 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 31) 和田宏来, 工藤豊一郎, 田澤雄作, 虻川大樹, 木村昭彦, 村山圭, 乾あやの, 鹿毛政義, 須磨崎亮: 乳児胆汁うっ滞疾患の診断用ウェブサイト「乳児黄疸ネット」の作製 第 115 回日本小児科学会学術集

- 会 (2012/4/20-22 福岡)
- 32) 十河剛、角田知之、川本愛里、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：消化管外来における小児の上腹部症状に対する漢方処方 第115回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 33) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：母子感染によるC型慢性肝炎の母児に対する同時治療の経験 第115回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 34) 小松陽樹、乾あやの、角田知之、十河剛、藤澤知雄：小児C型慢性肝炎におけるresponse-guided ペグインターフェロン治療の効果と *IL28B* 遺伝子多型の関連について 第48回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 35) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：小児肝臓専門施設におけるC型慢性肝炎治療 第48回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 36) 十河剛、垣内俊彦、福田晃也、阪本靖介、小松陽樹、乾あやの、笠原群生、藤澤知雄：小児の劇症肝不全における新『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の有用性の検討 第48回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 37) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄、阿部賢治：小児期のHBV関連肝細胞癌の発生に関する検討 第48回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 38) 角田知之、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：小児期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法と身長発育の関連 第48回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 39) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤：2011年小児急性肝不全全国調査(1)一転帰と成因について— 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 40) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤：2011年小児劇症肝不全全国調査結果(2)一成人新ガイドラインスコアの小児症例における有用性について— 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 41) 近藤健夫、十河剛、角田知之、川本愛里、村山昌俊、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：抗菌薬多剤併用療法を用いた小児の難治性潰瘍性大腸炎の3例 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 42) 伊地知園子、小西行彦、加藤育子、岩瀬孝志、日下隆、磯部健一、伊藤進、乾あやの：繰り返す肺炎を契機に診断された食道アカラシアの11歳男児例 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 43) 川本愛里、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：潰瘍性大腸炎患者のカプセル内視鏡所見 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会

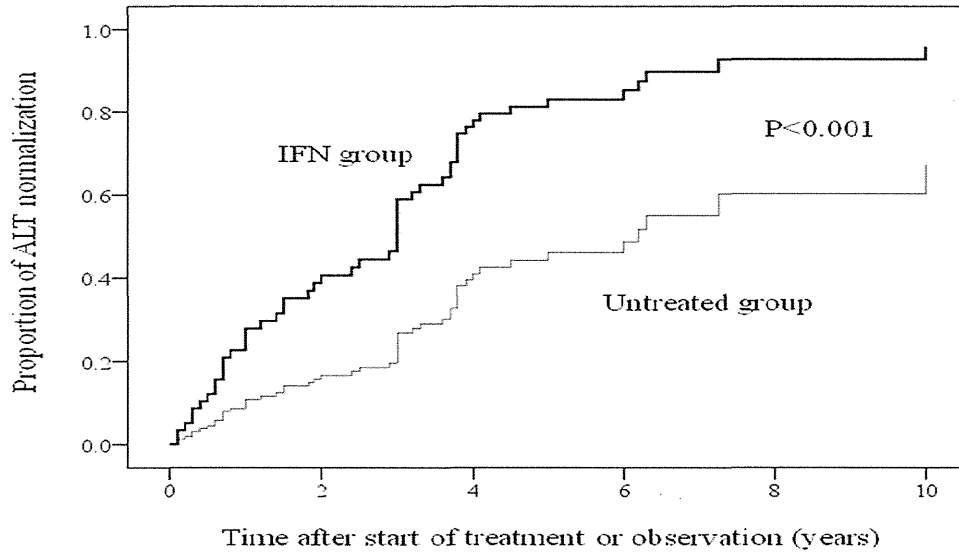
- (2012/7/14-15 大阪)
- 44) 乾あやの、伊地知園子、藤澤知雄：小児期に診断した線維性のう胞性肝疾患の長期予後 第16回日本肝臓学会大会 (2012/10/10-11 神戸)
- 45) 十河剛、乾あやの、藤澤知雄：小児の『急性肝炎として発症した自己免疫性肝炎』の治療と予後 第16回日本肝臓学会大会 (2012/10/10-11 神戸)
- 46) 角田知之、川本愛里、伊地知園子、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：本邦における小児期の自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎 overlap 例の検討 (2012/10/10-11 神戸)
- 47) 伊地知園子、角田知之、川本愛里、藤原伸一、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：Genotype A による HBV の家族内感染例 第39回日本肝臓学会東部会 (2012/12/6-7 東京)
- 48) 水落建輝、柳 忠宏、関 祥孝、牛島高介、木村昭彦。プライマリー現場での AST/ALT 上昇から偶然見つかる Wilson 病。第39回日本小児栄養消化器肝臓学会・第29回日本小児肝臓研究会 2012. 7. 13-15 (大阪)
- 49) 関 祥孝、水落建輝、柳 忠宏、牛島高介、木村昭彦、谷川 健、鹿毛政義、長坂博範。著明な高脂血症を伴った薬剤性肝障害の9才女児。第39回日本小児栄養消化器肝臓学会・第29回日本小児肝臓研究会 2012. 7. 13-15 (大阪)
- 50) 江田慶輔、水落建輝、柳 忠宏、関 祥孝、牛島高介、木村昭彦。ステロイドが奏効したヒトパルボウイルス B19 による急性肝不全重症型の1例。第39回日本小児栄養消化器肝臓学会・第29回日本小児肝臓研究会 2012. 7. 13-15 (大阪)
- 51) 村上 潤、他。慢性ウイルス肝炎 (HBV、HCV) に対する IFN 療法の臨床的検討。日児誌 116: 383, 2012
- 52) 岡本 賢、他。小児期の慢性ウイルス肝炎 (HBV、HCV) に対する IFN 療法に影響する因子の検討。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 26: 107, 2012
- 53) 村上 潤、他。C型肝炎ウイルス (HCV) 母子感染の危険因子：母体の高ウイルス量と産道での HCV 暴露。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 26: 108, 2012
- 54) 成高中之、鈴木光幸、箕輪圭、他。血清 GGT 値からみた胆汁酸代謝異常症および家族性肝内胆汁うっ滞症鑑別上の判断基準。第115回日本小児科学会学術集会 (福岡)：平成24年4月13-15日
- 55) 田尻仁、高野智子、鈴木光幸、他。小児期C型慢性肝炎に対する高用量pegインターフェロン・リバビリン併用療法の成績。第39回日本小児栄養消化器肝臓病学会 (大阪)：平成24年7月14-15日
- 56) Naritaka N, Suzuki M, Kei Minowa, et al. Clinical features and management of acute childhood pancreatitis due to *PRSSI* and *SPINK1* mutations. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012. 11. 14-18: (Taipei, Taiwan)
- 57) Oshima K, Suzuki M, Kei Minowa et al. Eicosapentaenoic acid supplementation ameliorates anemia during pegylated

- interferon α -2b and ribavirin therapy in pediatric and young adult patients with chronic hepatitis C. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012. 11. 14-18 : (Taipei, Taiwan)
- 58) 坂口佐知, 鈴木光幸, 他. L-asparaginase 関連急性膵炎に対するoctreotide予防投与. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (横浜) : 2012年11月30日-12月2日
- 59) Seiichi Kagimoto, Shinichiro Hagiwara, Itaru Iwama, Mitsuru Kubota, Kei Murayama, Akira Ohtake. Mitochondria associated apoptosis in patients with hepatic failures. 4th WCPGHN, Taipei, 2012.11.15
- 60) 萩原真一郎、窪田満、坂口慶太、板橋寿和、鍵本聖一 Peliosis hepatis の肝出血で死亡した Mmyotubular myopathy の 1 男児例、第 45 回武蔵野小児肝臓病懇話会 H24. 12. 4 東京
- 61) 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)
- 62) 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. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会・第 29 回日本小児肝臓研究会 (合同開催) : 2012. 07. 13-15, 大阪
- 63) 小児期 C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の成績 田尻 仁, 高野智子, 鈴木光幸, 宮原 (清原) 由起, 三善陽子, 虻川大樹, 清水俊明 第 16 回日本肝臓学会大会 : 2012. 10. 10-11, 神戸
- 64) 小児期・思春期の C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の試み 田尻 仁, 高野智子, 鈴木光幸, 宮原 (清原) 由起, 三善陽子, 虻川大樹, 清水俊明 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 : 2012. 11. 24-25, 小倉
- 65) B 型肝炎母子感染予防成功例における小児期の不顕性 HBV 感染に関する検討 田尻 仁, 恵谷ゆり, 高野智子, 三善陽子
- 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. 肝炎調査票回収状況(分担研究者および研究協力者)

施設 番号	班員	所属	HBV	HCV
1	田尻 仁	大阪府立急性期総合医療センター	43	34
2	森島 恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科	3	5
3	木村 宏	名古屋大学大学院医学系研究科	7	20
5	田中 靖人	公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科	12	11
7	乾 あやの	済生会横浜市東部病院こどもセンター	200	0
8	牛島 高介	久留米大学医療センター	34	10
9	村上 潤	鳥取大学医学部	31	12
11	要藤 裕孝	札幌医科大学	11	5
12	鈴木 光幸	順天堂大学医学部	17	22
13	虻川 大樹	宮城県立こども病院	13	4
15	恵谷 ゆり	大阪府立母子保健総合医療センター	4	4
16	三善 陽子	大阪大学大学院・医学系研究科	34	33
	研究協力者	7施設	33	27
	合計	19施設	442	187

☒ 1 . Cumulative proportion of ALT normalization from the initiation of IFN treatment or onset of hepatitis, IFN treatment group (bold line) versus untreated group (fine line) calculated using Cox's proportional hazard analysis.



☒ 2 . Cumulative proportion of HBV-DNA $<10^4$ copies/ml from the initiation of IFN treatment or onset of hepatitis, IFN treatment group (bold line) versus untreated group (fine line) calculated using Cox's proportional hazard analysis.

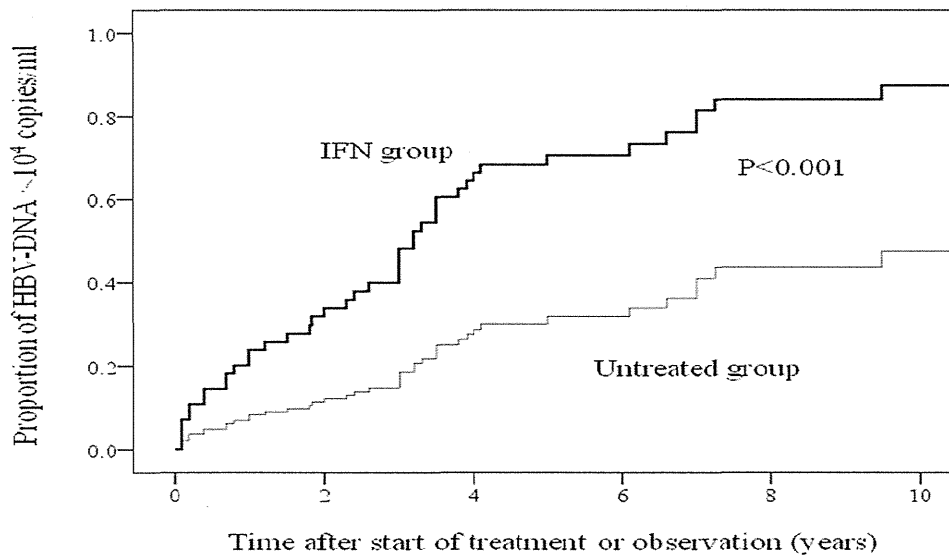


表 2. 小児 B 型慢性肝炎における IFN 有効性と関連する因子の検討

	IFN 効果あり (10)	IFN 効果なし (5)	P 値
男女比	7:3	5:0	0.025
年齢	8.3(3.4)	9.8(3.3)	0.433
ALT	399(255)	115(113)	0.036
母子感染	4	2	1.00
<i>IL28B</i>	9:1	4:1	1.00

図 3. 小児 B 型慢性肝炎における HBV DNA 量と IFN 有効性との関連

