

## Ⅱ. 分 担 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  
分担研究報告書

小児C型肝炎の全国調査

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長  
研究協力者 高野 智子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 副部長

研究要旨

小児C型肝炎の自然経過および治療効果の実態を明らかにするために、研究分担者の11施設及び研究協力者の4施設から診療録をもとに後方視的に調査した。症例は182例（男児87例、女児95例）、診断時の年齢の中央値は2歳、感染経路は母子感染143例（78%）、輸血によるものが32例（18%）であった。HCVセロタイプでは1型と2型がほとんどで、ほぼ同じ割合であった。HCV関連疾患の家族歴は14例（7.7%）に認め、肝細胞がん9例、肝硬変8例であった。最終受診時臨床診断は、自然治癒13例（7%）、無症候性キャリア55例（30%）、慢性肝炎44例（24%）、治療フォロー中64例（35%）、肝細胞がん1例（1%）、その他5例（3%）を認めた。

IFN単独治療が23例、PegIFN単独治療が18例、PegIFN+RVB治療が82例に行われていた。IFN単独治療は輸血関連のgenotype-1が多く、SVRは22%であった。PegIFN単独治療は母子感染とgenotype-2がほとんどであり、genotype-2のSVRは72%であった。PegIFN+RVB治療は母子感染とgenotype-1が多く、genotype-1のSVRは78%、genotype-2のSVRは100%であった。

PegIFN+RVB治療（治療期間54週まで）の17例のgenotype-1について、IL28B遺伝子多型と治療効果を検討した。genotype-1のTT症例10例は9例がSVRであった。TG/GG症例は7例でSVR2例、nonSVR5例とTT群と比べてSVR率が有意に低かった。

副作用の発生率はIFN/PegIFN単独治療、PegIFN+RVB治療とも約30%であったが、副作用の内訳はIFN/PegIFN単独治療では白血球減少、血小板減少と肝機能障害が多かったが、PegIFN+RVB治療では、白血球減少ばかりでなく貧血の割合が多く、脱毛、抑うつ、甲状腺機能障害も認めた。

A. 研究目的

小児C型肝炎の感染経路として輸血関連は減少しているが、C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦から生まれる子どもの約10%でHCVキャリアが発生している。

成人ではC型肝炎の治療方法が確立されているが、小児での標準的な治療法は確立されていない。小児C型肝炎の標準的治療法を立案するために、小児C型肝炎の自然経過および治療効果の実態を明らかにする目

ので調査票を用いて全国調査を行った。

## B. 研究方法

平成 23 年度に報告したような調査票を作成し、2012 年 6 月から 2013 年 4 月に研究分担者の 15 施設及び研究協力者の 10 施設に小児 C 型肝炎調査を依頼した。調査の対象は 1989 年以降に診断された小児 C 型肝炎患者で、診療録をもとに後方視的に調査を行った。

## C. 研究結果

### (1) HCV 肝炎の自然歴

#### ① 感染経路とセロタイプ・ゲノタイプ (表 1)

研究分担者の 11 施設及び研究協力者の 4 施設から、182 症例の調査票が回収された。症例は男児 87 例、女児 95 例、診断時の年齢の中央値は 2 歳であった。感染経路は母子感染 143 例 (78%)、輸血関連が 32 例 (18%)、祖母 1 例 (1%)、不明 6 例 (3%) であった。HCV セロタイプは、1 型 54 例 (30%)、2 型 50 例 (27%)、3 型 1 例 (1%)、未検・不明 77 例 (42%) であった。HCV ゲノタイプでは、1a 4 例 (2%)、1b 56 例 (31%)、2a 49 例 (27%)、2b 12 例 (30%)、3a 1 例 (1%)、未検・不明が 60 例 (33%) であった。

#### ② 基礎疾患と HCV 関連疾患の家族歴 (表 2)

基礎疾患を 24 症例で認めた；先天性心疾患 7 例、ダウン症 7 例、悪性腫瘍 3 例、HBV 感染 1 例、その他 6 例。HCV 関連疾患の家族歴を 14 例 (7.7%) に認めた；肝細胞がん 9 例、肝硬変 8 例。

#### ③ 最終受診時臨床診断と肝生検 (表 3)

自然治癒は 13 例 (7%)、無症候性キャリア 55 例 (30%)、慢性肝炎 44 例 (24%)、

肝細胞がん 1 例 (1%)、上咽頭がんで死亡 1 例 (1%)、不明 4 例 (2%)、治療による SVR が 53 例 (29%)、治療中もしくは治療後 6 か月以内が 11 例 (6%) あった。肝生検は 106 例に施行されていたが、肝炎活動性 A 1、肝線維化 F 1 が多かった。

### (2) HCV 肝炎の治療歴

#### ① IFN または PegIFN 単独治療と PegIFN+RVB 治療との比較 (表 4、図 1、図 2)

IFN 単独治療が 23 例、PegIFN 単独治療が 18 例に行われていた。IFN 単独治療は 2000 年以前が 19 例、2001 年以降が 4 例、PegIFN 単独治療は 2004 年以降に行われていた。PegIFN+RVB 治療は 2005 年以降に 82 例で行われていた。

IFN 単独治療は輸血関連が 65% と多く、genotype-1 が 84%、genotype-2 が 16% であった。SVR は genotype-1 が 14% (2/14)、genotype-2 (1/4) が 25% であった。PegIFN 単独治療は母子感染 (88%) と genotype-2 (88%) が多かった。PegIFN 単独治療の効果は、genotype-1 の 2 例とも SVR、genotype-2 で SVR が 73% (11/15) であった。PegIFN+RVB 治療の効果は、genotype-1 で SVR が 78% (29/37)、genotype-2 で SVR が 100% (30/30) であり、全例では SVR が 88% (59/67) であった。

治療効果を IFN 単独治療、PegIFN 単独治療、PegIFN+RVB 治療との 3 群間で比較してみると、genotype-1 では SVR がそれぞれ 14%、100%、78% であった (図 1)。genotype-1 では、IFN 単独治療に比べて PegIFN+RVB 治療の SVR が有意に高率であった。genotype-2 では、SVR がそれぞれ 25%、73%、100% であった (図 2)。genotype-2 では、IFN 単独治療および PegIFN 単独治療に比べて PegIFN+RVB 治療の SVR が有意に高

率であった。

### ② PegIFN+RVB 治療の治療効果予測因子 (図3、図4)

PegIFN+RVB 治療は genotype-1 の 42 例、genotype-2 の 34 例に行われていた。PegIFN+RVB 治療による genotype-1 の SVR は 78%、genotype-2 の SVR は 100% であり、有意に genotype-2 群において治療効果が高かった。また、成人の genotype-1 においては IL28B 遺伝子多型 (rs8099917) が最も相関のある治療予測因子であり、TT (major homo; MA) に比べて、TG (hetero; HE)、GG (minor homo; MI) の場合は SVR 率が低いと報告されている。本調査でも genotype-1 について IL28B 遺伝子多型と治療効果を検討した。例数は少ないが、原則として治療期間 54 週までの PegIFN+RVB 治療を受けた genotype-1 かつ TT 症例の 10 例は 9 例が SVR であった。一方、TG/GG 症例の 7 例では SVR 2 例と non-SVR 5 例であり、TT 群と比べて SVR 率が有意に低値であった。

### ③ 副作用 (表5)

副作用の発生率は IFN (PegIFN) 単独治療、PegIFN (IFN) +RVB 治療とも約 30% であったが、副作用の内訳は違いがあり、IFN (PegIFN) 単独治療では白血球減少、血小板減少と肝機能障害が多かったが、PegIFN (IFN) +RVB 治療では、白血球減少ばかりでなく貧血の割合が多く、脱毛、抑うつ、甲状腺機能障害も認められた。

## D. 考察

今回の調査症例は、C 型肝炎の治療可能な施設での調査が中心であったため、治療例が多く、自然治癒例の比率が少ない集団であった。

小児の C 型肝炎は母子感染関連が約 80% を占め、輸血による新規患者は減少し

ている。母子感染に対する予防策はワクチンなどの有効な手段が開発されておらず、感染した場合は経過を観察し、適切な時期での治療が患者の将来の肝臓がん発生予防および患者の QOL を上げるために有効と考える。

今回の調査の目的の一つに、小児の C 型肝炎に対する IFN 治療の有効性の検討があった。PegIFN+RVB 治療は SVR 88% であり、成人以上に高い有効性を認めた。IFN 単独治療は PegIFN+RVB 治療に比べ治療期間が短かく、例数も少ないが、SVR 率は非常に低い。PegIFN 単独治療は genotype-1 の症例が少なく比較ができないが、genotype-2 において PegIFN+RVB 治療に比べ SVR 率は有意に低い。現段階では長期の IFN 投与及び RVB 投与による副作用に注意しながら、PegIFN+RVB 治療を選択するのが妥当と考える。

## E. 結論

小児 C 型肝炎の感染経路は約 80% が母子感染であり、ゲノタイプは genotype-1 と genotype-2 がほぼ同数であった。調査施設でフォローされている C 型肝炎は治療を受けている例が多く、IFN/PegIFN 単独治療に比べ、PegIFN+RVB 治療の治療効果が有意に高かった。小児の C 型肝炎において PegIFN+RVB 治療が推奨されると考える。PegIFN+RVB 治療の治療効果予測因子としては、genotype-2 群および 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。

## 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：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.
- 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

### 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

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. 感染経路とゲノタイプ

		182 例
調査票記入時の年齢(歳)		12 (1-36)
性別		男 87 / 女 95
診断時年齢(歳)		2 (0-22)
感染経路	母子感染	143
	輸血	32
	その他	1(祖母)
	不明	6
HCVセロタイプ	1 型	54
	2 型	50
	3 型	1
	未検・不明	77
HCVゲノタイプ	1a	4
	1b	56
	2a	49
	2b	12
	3a	1
	未検・不明	60

表 2. 基礎疾患と HCV 感染の家族歴

		182 例	
基礎疾患	あり	24	先天性心疾患 7 ダウン症 7 悪性腫瘍 3 HBV 感染症 1 その他 6
	なし	158	
帝王切開	あり	13	予定 9 緊急 4
	なし	100	
	不明	69	
輸血歴	あり	34	
	なし	142	
	不明	6	
HCV 関連疾患の家族歴	あり	14	
	なし	151	
	不明	17	
HCV 感染肝がん	あり	9	祖父母 6 曾祖母 1 祖母の弟 1 祖母の叔父 1 母 3
HCV 感染肝硬変	あり	8	父 2 祖父母 2 曾祖母 1

表 3. 臨床診断と肝生検 (\*治療後 6 か月以内のため治療効果未確定)

		182 症例
最終受診時の臨床診断	自然治癒	13
	ASC	55
	CH	44
	LC	0
	HCC	1
	死亡	1(上咽頭がん)
	治療後 SVR	53
	治療中・治療後*	11
	不明	4
	肝生検	あり
	なし	76
肝生検年齢		0-25(8)
肝炎活動性	A0	10
	A1	68
	A2	18
	A3	2
	不明	8
肝線維化	F0	30
	F1	59
	F2	7
	F3	0
	F4	0
	不明	10



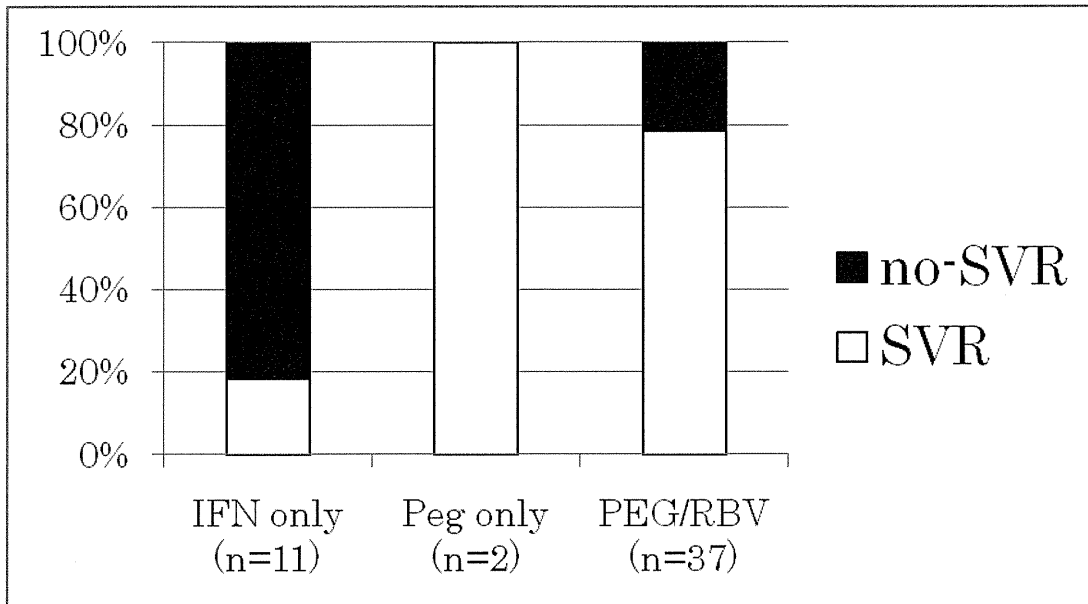
表 4. IFN 単独治療と PEG/RBV 治療の比較

		IFN単独治療	PegIFN単独治療	PegIFN+RBV 治療
		23 症例	18 症例	82 症例
治療年齢		9.3±3.2	8.7±4.1	12.5±5.6
性別	男	14	10	40
	女	9	8	42
感染経路	母子感染	7	16	62
	輸血	15	1	17
	不明	1	1	3
セロタイプ・ゲノタイプ	1	16	2	42
	2	3	15	33
	未検・不明	4	1	7
IL28B rs8099917	TT (MA)	5	9	30
	TG (HE)	2	2	11
	GG (MI)	0	0	1
	未検	16	7	33
治療期間(週)		24 ± 9	38 ± 16	39 ± 17
治療完遂	あり	21	14	64
	なし	1	4	10
	不明	1	0	8
副作用	あり	4	9	27
	なし	19	9	50
	不明	0	0	5
治療効果	SVR	5	13	63
	NVR	12	3	7
	relapse	4	1	2
	不明	2	1	10

表 5. FN 単独治療と PEG/RVB 治療の副作用

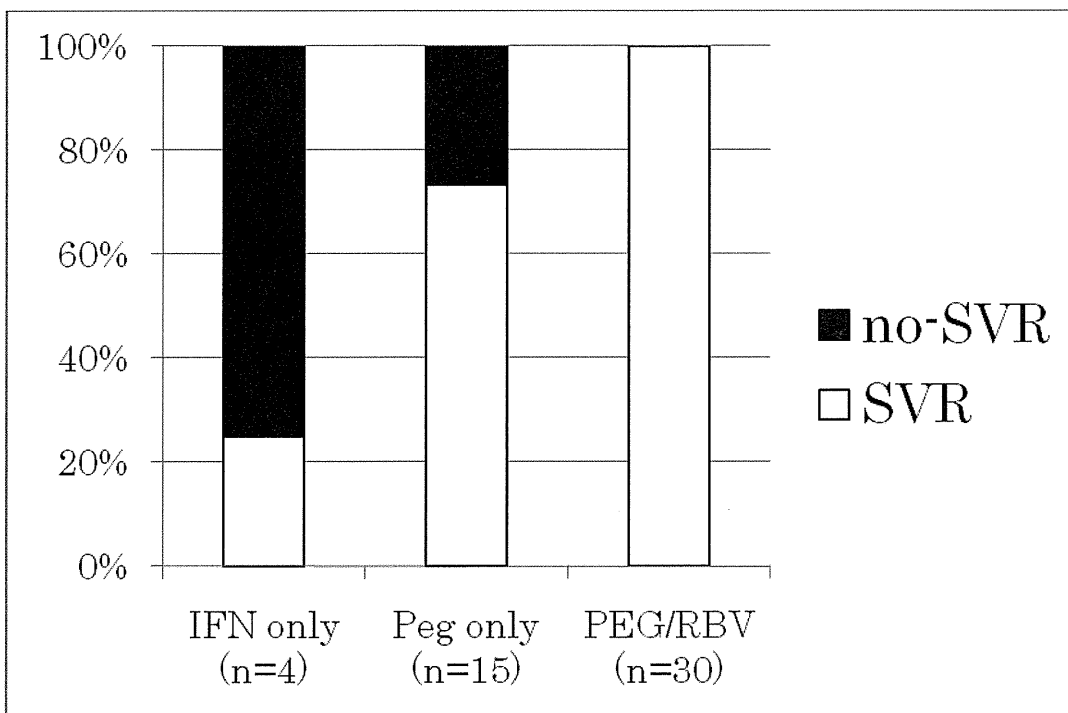
	IFN/PegIFN 単独	PEG/RVB
副作用あり	13	29
貧血	0	12
白血球減少	4	12
血小板減少	5	0
肝機能障害	5	0
脱毛	2	5
抑うつ	0	3
甲状腺機能障害	0	4
発疹	0	0
けいれん	0	0
自己抗体陽性	0	0
その他	1	4

図1. Genotype1 の治療法による SVR の比較



IFN 単独対 PEG/RVB 治療 (P<0.001)、PegIFN 単独対 PEG/RVB 治療 (N. S.)

図2. Genotype2 の治療法による SVR の比較



IFN 単独対 PEG/RVB 治療 (P<0.001)、PegIFN 単独対 PEG/RVB 治療 (P=0.009)

図 3. PEG/RVB 治療の効果 ; Genotype による SVR の比較 (P=0.006)

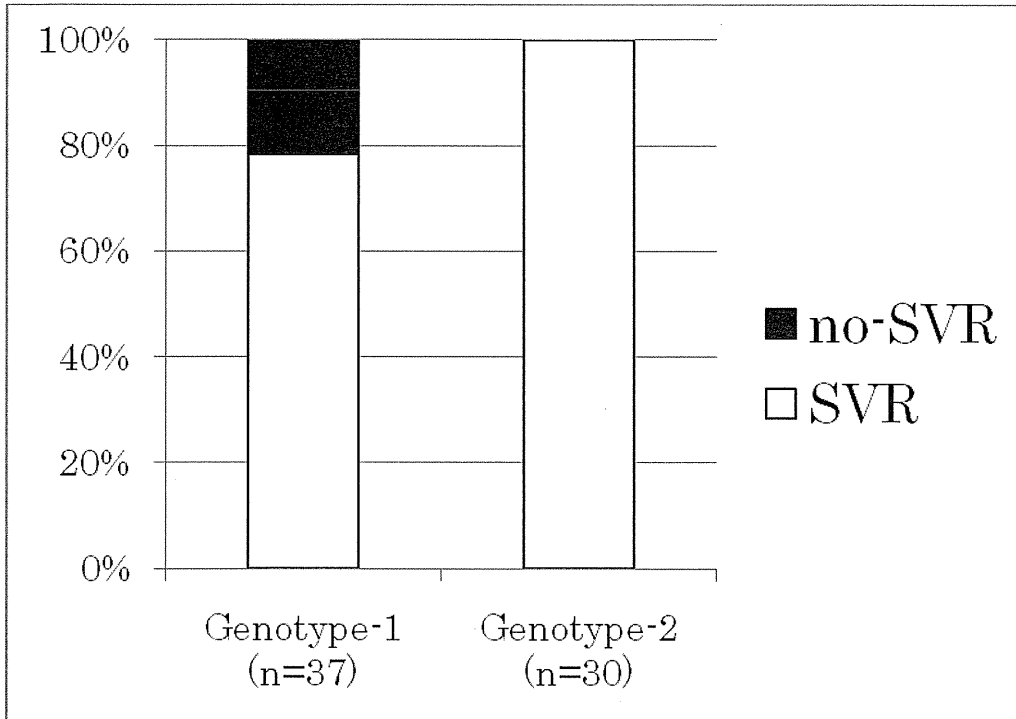
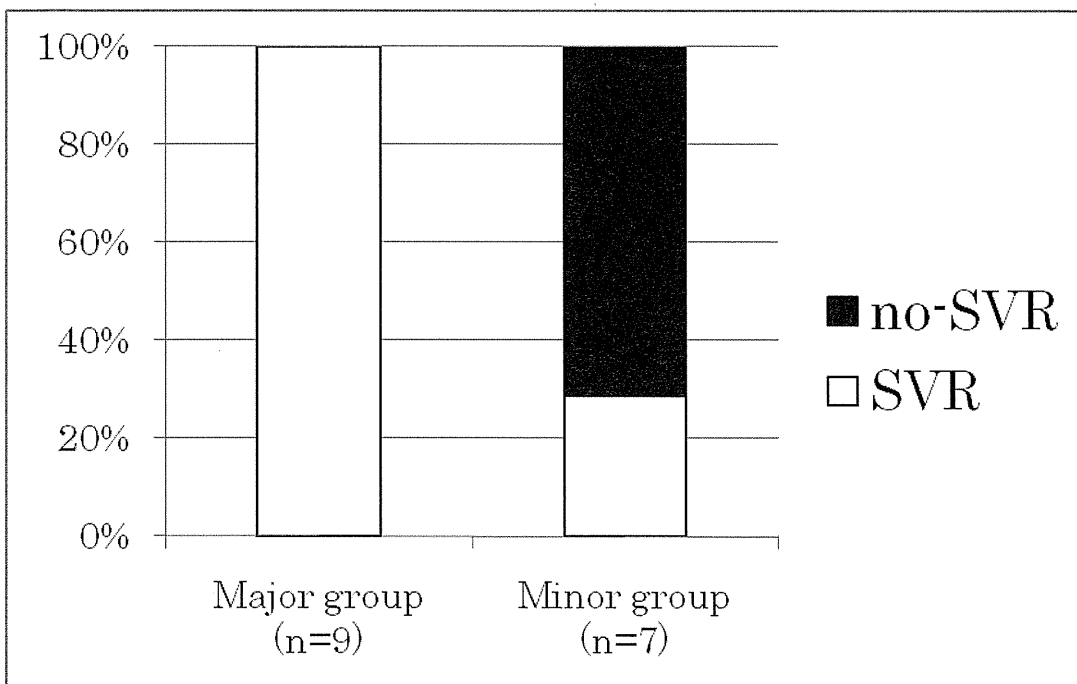


図 4. PEG/RVB 治療の効果 ; Genotype-1 かつ 48 週治療例における IL28B ゲノタイプによる SVR の比較 (P=0.004)



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

研究分担者 森島 恒雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授  
研究協力者 藤井 洋輔 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 医員

研究要旨

HCV キャリアに対するペグインターフェロン (PEG-IFN)  $-\alpha-2b+$  リバビリン併用療法中に、鬱症状を含めた多彩な副作用を呈した 15 歳男児例を報告する。この児は母子感染で HCV キャリア化し、15 歳時にインターフェロン (IFN) 治療を行なった。高ウイルス量の genotype2 型であり、PEG-IFN- $\alpha-2b$  + リバビリン併用療法を選択した。投与初期にインフルエンザ様症状を認め、その後も白血球低下、脱毛、ビリルビン上昇、甲状腺機能異常、倦怠感の増強から鬱発症まで、幅広い副作用が出現した。鬱症状により、PEG-IFN の休薬を余儀なくされたが、治療はほぼ完遂でき、ウイルス排除に成功した。治療終了後に速やかに副作用は改善した。

小児のウイルス性肝炎に対する治療ガイドライン化に向けて、IFN (PEG-IFN) の副作用の評価は重要な課題である。副作用を早期に発見するためのスクリーニング法やフォローすべき検査項目、また中止基準を含めた副作用の重症度についても、ガイドラインに併記していく必要があると考えられる。今後 IFN 治療に伴う副作用について詳細な検討を行なっていく予定である。

A. 研究目的

成人の C 型慢性肝炎に対する治療として、近年、リバビリン、ペグインターフェロン (PEG-IFN) が積極的に使用されるようになってきた。しかし、小児に対してはインターフェロン (IFN) 単独療法が中心である。小児における PEG-IFN、リバビリンの報告、経験は少なく、IFN を含めてその副作用の実態はよく分かっていない。

今回我々は PEG-IFN + リバビリンによる

治療中に鬱症状を含めた多くの副作用症状を認めた HCV キャリアの 15 歳男児例を経験した。

今後 IFN を中心とした小児の慢性ウイルス肝炎に対する治療ガイドライン化が進むにつれて、IFN および PEG-IFN、リバビリンによる副作用報告も多くなってくることが予想される。ガイドラインに副作用の早期発見やその対応、治療中止基準などを組み込んでいくことは重要な課題と考えられ、今後の

対応策を検討する一助になればと考え報告する。

## B. 研究方法

### 【対象患者】

患者は母子感染でHCVキャリアとなった15歳男児である。当院にてインターフェロン治療を行なった。

### 【現病歴】

7歳時に口腔外科での手術の際にHCV抗体陽性を指摘されたが、放置していた。母がHCVキャリアであり、母子感染と考えられた。2008年8月(13歳時)にHCVキャリア(肝機能障害は認めず)として当院に紹介受診され、以後当院でフォローされていた。2011年8月からIFN治療を開始された。母は内科にてIFN治療を施行された。一時的にウイルスが消失したが、治療終了後に再度出現しており、現在はHCVキャリアの状態が持続している。

### 【観察項目】

AST、ALTを中心とした肝臓での炎症の指標となる検査項目や、CBC、甲状腺機能、抗核抗体や抗平滑筋抗体などの自己抗体などを定期的に測定し、副作用の出現に注意しつつ、治療を行なった。

## C. 研究結果

HCV genotypeは2型(初診時は2b、以後2a, 2b, or 2a+2b)で、ウイルス量はHCV-RNA:7.0LogIU/ml、HCVコア抗原:12594fmol/lであった。高ウイルス量の2型として、PEG-IFN- $\alpha$ -2b(100 $\mu$ g/dose(60 $\mu$ g/m<sup>2</sup>))+リバビリン(800mg/day(12mg/kg/day))の併用療法24週間を選択した。

2011年8月から治療を開始し、血中HCV-RNA量は速やかに低下した。治療開始2カ月目にHCV-RNAは陰性化し、3カ月目にHCVコア抗原も陰性化した。以後再燃は認めていない。

HCVに対する治療経過は良好であったものの、本症例では副作用が多彩に出現したことが特徴であった。初回投与時に、発熱、頭痛、倦怠感を伴う「インフルエンザ様症状」を認めた(図1)。インフルエンザ様症状は初回から数回で消失したが、その後の治療経過中も白血球低下、脱毛、ビリルビン上昇(最大でT-Bil:3.98mg/dl $\uparrow$ 、D-Bil:0.83mg/dl $\uparrow$ )、甲状腺機能異常(TSH:0.01 $\mu$ U/ml $\downarrow$ 、fT4:2.50ng/dl $\uparrow$ )、倦怠感の増強から鬱発症まで、幅広い副作用が出現した(図2,3)。治療継続に最も影響を与えたのは鬱症状であった。投与初期は接種後数日間の倦怠感のみであったが、治療が継続するにつれて倦怠感が蓄積し、次回接種まで持ち越すようになった。学校への継続的な登校は可能ではあったが、接種翌日は登校できないこともあり、授業における集中力低下も伴っていた。治療開始3カ月頃から表情も乏しくなり、食欲低下も出現し、治療前に比べて-3kgの体重低下を認めた。途中PEG-IFNの休薬を必要とし、PEG-IFNを計24回投与予定であったが、計21回で治療終了とした。治療終了後、速やかに鬱症状を含めた副作用は改善した。

## D. 考察

慢性ウイルス肝炎に対する治療として、IFN(PEG-IFN)は中心的な役割を担っている。しかし、小児における使用経験は多くなく、その副作用に関しては詳細な検討をなされた報告は多くはない。またその副作用は多彩であり、必ずしも軽いものばかりではない。本症例は多彩な副作用が出現した中で、鬱症

状が治療継続に大きな影響を与えた。成人領域の PEG-IFN 治療における鬱発症率は 0.5~1.0%であり、発症すると治療継続が困難になる例があり、注意を要する副作用の一つである。白血球低下や自己抗体の出現など治療継続を困難にする副作用がいくつか知られている。しかし、これらの副作用が発生するリスク因子ははっきりしておらず、治療開始後に早期発見していき、対応していくことが重要になると考えられる。また、副作用により継続困難な症例への治療法の選択肢や、副作用を軽減しつつ継続できる治療法の選択肢などについても検討していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

HCV キャリアに対する PEG-IFN + リバビリン治療中に鬱症状を含めた多彩な副作用を呈した 15 歳男児例を経験した。鬱症状のため休薬が必要であったが、治療をほぼ完遂でき、ウイルス排除に成功した。出現した副作用は、PEG-IFN 終了後に速やかに改善した。

小児のウイルス性肝炎に対する治療ガイドライン化に向けて、IFN (PEG-IFN) の副作用の評価は重要な課題である。副作用を早期に発見するためのスクリーニング法やフォローすべき検査項目、また中止基準を含めた副作用の重症度についても、ガイドラインに併記していく必要があると考えられる。今後 IFN 治療に伴う副作用について詳細な検討を行なっていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

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

#### 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

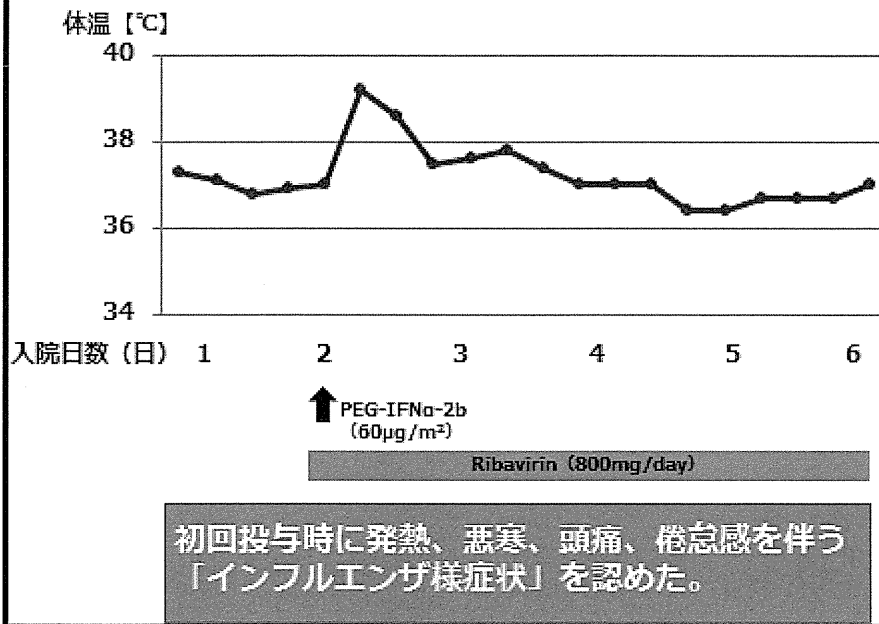
##### 2. 実用新案登録

なし

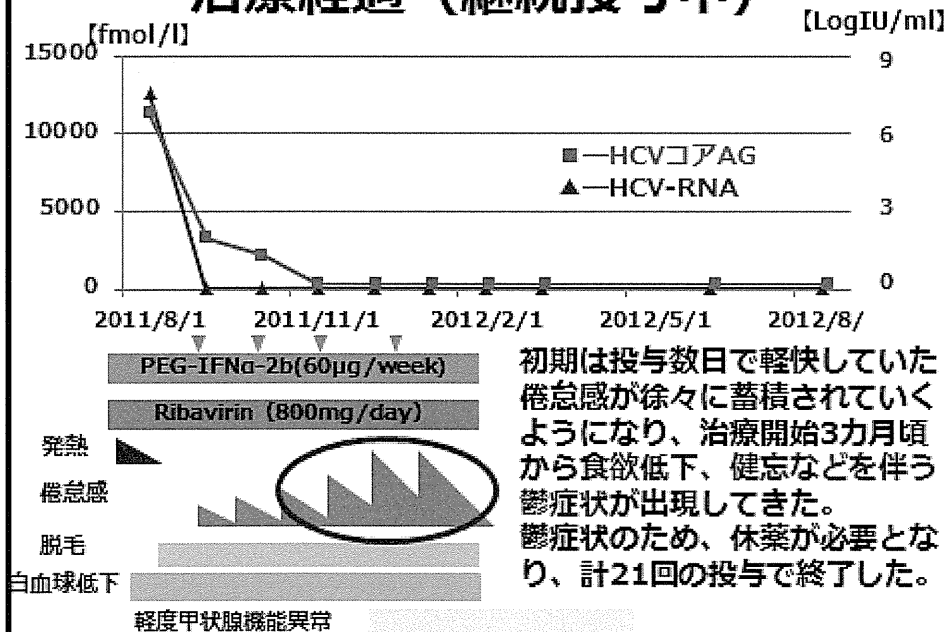
##### 3. その他

なし

**図 1 治療経過（初回投与時）**



**図 2 治療経過（継続投与中）**





**図 3** 小児C型慢性肝炎へのIFN療法の副作用

発現頻度	自覚症状	他覚症状	検査所見
≥50%		37.5℃以上の発熱(93%) 38.5℃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	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 血清総蛋白低下 RA・抗核抗体陽性化

赤字は本症例で認めた副作用  
(Yoichiro Yanase, et al. J Jpn Pediatr Soc 1996; 100: 786-792)

成人領域のPEG-INF治療における鬱症状の発症率は0.1-5%  
小児患者においても、注意が必要な副作用である。

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 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

研究分担者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学・教授  
研究協力者 伊藤 嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・講師

研究要旨

名古屋大学医学部附属病院にて、ゲノタイプ II 型・高ウイルス量による C 型肝炎小児 6 名に対し、ペグインターフェロン (Peg-IFN) による治療を行った。Peg-IFN 単独で治療を開始した 4 例中、2 例は rapid virological response (RVR) が得られ、sustained virological response (SVR) に到達した。残る 2 例は RVR が認められないため、治療開始後 8-10 週にリバビリン併用を開始し、SVR に到達した。治療開始時点からリバビリンを併用した 2 例では、共に RVR が得られ、24 週間の治療の後、SVR に至った。これら 6 例の症例における治療開始後の血中ウイルス量の推移を比較した。HCV ゲノタイプ II 型に対して Peg-IFN の有効率は高いが、RVR が得られない症例も存在するため、成人における治療と同様に、リバビリン併用を前提とした治療がより望ましいと考えられた。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 型肝炎慢性肝炎の治療法は成人ではガイドラインが存在し、近年、治療適応が拡大されている。一方、小児については、治療の指針となるガイドラインはなく、統一した治療も行われていない。当科では、C 型肝炎の小児に対して、一定の条件を満たし、治療希望がある場合に、ペグインターフェロン (Peg-IFN) による治療を、成人でのガイドラインに準じて行っている。Peg-IFN 導入当初は、HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量に対しては、Peg-IFN 単独で治療を行うことを基本と

していたが、再治療例でリバビリンのカプセル・錠剤の内服が可能な患児には、治療効果を重視して、Peg-IFN・リバビリン併用療法を選択した。その後、rapid virological response (RVR) に至らない症例の経験や、成人でのガイドラインの変化に合わせ、現時点では、Peg-IFN・リバビリン併用療法での治療を基本としている。

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うち、HCV ゲノタイプ

プ II 型・高ウイルス量の小児治療例について、そのウイルス学的効果を中心に報告する。

## B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院小児科にて治療した HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量の小児 6 例について、患者背景および治療中の血液中ウイルス量について検討した。

Peg-IFN および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) HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量の治療例のうち、5 例は初回治療、1 例は再治療例であった。Peg-IFN 単独で治療を開始する場合には、Peg-IFN  $\alpha$ -2a を選択し、Peg-IFN・リバビリン併用療法を選択する場合には、Peg-IFN  $\alpha$ -2b を選択した(表 1)。
- 2) 症例 3 と 4 では RVR が得られなかったため、リバビリン併用療法を始め、血中ウイルス量の著明な減少を認めた。症例 3 では、治療 8 週後の検査結果を確認して治療 10 週目にリバビリン併用を選択したが、結果的に、Peg-IFN 開始 9 週目の時点で著明な血中ウイルス量の減少があったことが併用開始後に判明した(図 1)。
- 3) 症例 3 と 4 では、リバビリン併用後速やかに血中ウイルス RNA は陰性化し、併用開始後 24 週で治療を終了し、sustained virological response (SVR)

に到達した(図 1)。

- 4) 初回治療として Peg-IFN・リバビリン併用療法を選択した 2 症例では、RVR の後、速やかに血中ウイルス RNA は陰性化し、end-of-treatment response に到達した(図 1)。

## D. 考察

C 型慢性肝炎の成人における治療にリバビリンが導入され、特に、高ウイルス量の症例における治療成績の向上が報告されている。小児では、治療例は限られ、ガイドラインは存在しない。また、Peg-IFN 単独療法による治療成績は成人に比べやや高いと考えられており、貧血の副反応や催奇形性の報告のあるリバビリン併用療法の導入には、統一した見解はなかったと思われる。

最近、小児の C 型慢性肝炎における Peg-IFN・リバビリン併用療法の効果をメタアナリシスにより検討した論文が報告された (Druyts, Clin Infect Dis 56:961-7, 2013) が、HCV ゲノタイプ II/III 型の 89%の症例で SVR が得られている。このような知見に基づき、小児における Peg-IFN・リバビリン併用療法が促進される可能性がある。しかし、国内ではカプセル・錠剤しか存在しないため、小児においては、治療希望があっても、内服のコンプライアンスを事前に確認することが必要であり、長期服用が必要なため、この判断は容易でない。こうした面での整備も必要である。

今回検討した症例を検討した結果、HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量に対する治療では、Peg-IFN・リバビリン併用療法が、Peg-IFN 単独療法に比べ、高ウイルス

効果に優れている可能性が示唆された。今回の症例中に、内服の継続が困難であった症例は存在しなかった。しかし、小学校低学年以下の場合には、錠剤・カプセルの内服は困難なことが多いと想定され、併用療法を前提とすることで治療対象が限られる可能性が考えられた。

## E. 結論

名古屋大学医学部附属病院にて PEG-IFN による治療を行った II 型ウイルスによる C 型肝炎 6 小児例について、RBV 併用の有無と血中ウイルス量の推移について検討した。RBV 併用療法を前提とした治療方針が望ましいと考えられた。

## 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) 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
- 2) 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
- 3) 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*
- 4) 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
- 5) 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

## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 鈴木道雄、鳥居ゆか、神谷泰子、河