

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について本人または患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。

C. 研究結果

174 例中最終受診時のセロコンバージョン例は 101 例であった。10 歳以下で HBe セロコンバージョンした例は 44 例、20 歳以上でセロコンバージョンもしくは 20 歳以上でもセロコンバージョンしていない例は 17 例であった。合計 61 例の一塩基多型の解析を行った。その結果を図に示す。6 か所の一塩基遺伝子多型の中で、rs1800872 (IL-10-592), rs3077 (HLA-DP A1), rs7453920(HLA-DQB2) の P 値がそれぞれ 0.15, 0.19, 0.22 と低い値を示したが統計学的な有意差は得られなかった。

D. 考察

成人において B 型肝炎ウイルス感染制御に関連があると報告された一塩基遺伝子多型を解析した。残念ながら今回の検討では統計学的に有意である遺伝子多型を見出すことはできなかった。しかし、オッズ比が高い遺伝子多型も含まれており、今後症例数を増やすことにより、統計学に有意な結果を得られる可能性はあると考えられた。

E. 結論

成人で報告されている一塩基遺伝子多型の解析では、自然経過での小児期 HBe セロコンバージョンに関与する結果は得られなかった。

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) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 四柳宏、田中靖人、齋藤昭彦、梅村武史、伊藤清顕、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)
 - 12) 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)
- ## 2. 学会発表
- 1) 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)
 - 2) 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)
 - 3) 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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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) — 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)
- 12) 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) — 成人新ガイドラインスコアの
- 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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）

- 19) 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）

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

図 一塩基遺伝子多型の解析結果

	① IL-10-819	② IL-10-592	③ HLA-DP A1	④ HLA-DP B1	⑤ HLA-DQ B2	⑥ HLA-DQ B1
	CC/CT/TT	CC/CA/AA	AA/AG/GG	AA/AG/GG	AA/AG/GG	GG/GA/AA
	15/18/28	27/11/23	26/4/31	11/19/31	9/0/52	14/18/29
A群(n=44)	CC/non-CC =10/34	CC/non-CC =22/22	AA/non-AA =21/23	AA/non-AA =8/36	AA/non-AA =8/36	GG/non-GG =11/33
B群(n=17)	CC/non-CC =5/12	CC/non-CC =5/12	AA/non-AA =5/12	AA/non-AA =3/14	AA/non-AA =1/16	GG/non-GG =3/14
OR	0.7	2.4	2.2	1.0	3.6	1.6
P value	0.59	0.15	0.19	0.96	0.22	0.54

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 型肝炎診療の現状

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

2002年から2011年(10年間)に久留米大学医療センターおよび久留米大学小児科の消化器肝臓外来を初診した15歳以下のC型肝炎(HCV)感染関連の患者について診療録を元に後方視的に調査した。紹介数の経年的変化は認められなかった。男：女=31：37、年齢は日齢2から14歳7ヶ月(中央値：月齢2)。66例が紹介、院外48例(産科21、その他27)、院内18例(産科12、その他6)で、2例は自主来院。母親がHCV抗体陽性で児の精査のための紹介は58例(85%) (母親のHCV-RNA陽性、陰性、不明はそれぞれ15例、8例、35例)。初診時の血中HCV-RNAが陽性であったのは15例(25%)、うち5例(33%)は経過中に血中HCV-RNAが陰性化する脱キャリア例。陰性化を確認した年齢は月齢6から4歳8ヶ月。10例が無症候性キャリアとして経過観察中である。慢性肝炎として2名(1例は他院IFN治療後RNA陰性化)が紹介。新規にIFN治療を開始した例はなかった。なお、血中HCV-RNAが陰性化したのち再度陽性となるウイルス陽転化例はなかった。

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を受診した小児HCV感染関連患者の実態を明らかにする。

B. 研究方法

2002年から2011年(10年間)に久留米大学医療センターおよび久留米大学小児科の消化器肝臓外来を初診した15歳以下のHCV感染関連の患者について診療録を元に後方視的に調査した。

C. 研究結果

小児HCV関連で紹介された初診患者数68例(男：女=31：37)、年齢(初診時)日齢1～14歳7ヶ月(中央値：月齢2)。紹介患者数の年次推移に経年的変化は認められなかった(表1)。

紹介の内訳(表2)は、66例が紹介、2例が自主来院。紹介患者66例について、48例は院外からの紹介(産科21例、小児科診療所11例、病院の小児科10例、外科または小児外科6例)、18例は院内

からの紹介（産科 12 例、小児科別グループ 1 例、NICU 4 例、外科 1 例）であった。紹介元の医療機関所在地は、58 例が福岡県内、佐賀県 5 例、長崎県、熊本県がそれぞれ 1 例、その他 1 例であった。

母親が HCV 抗体陽性のため児の精査目的に紹介されたのは 58 例 (85%) (表 3)。男：女=25：33、年齢は日齢 2～14 歳 7 ヶ月（中央値月齢 1）。初診時の母親の HCV-RNA について、陽性が 15 例、陰性が 8 例、不明または未検査が 35 例であった。母体 HCV-RNA 陽性 15 例のうち、児が未感染例は 12 例、無症候性キャリア例は 2 例、脱キャリア (HCV-RNA 陰性化) が 2 例であった。母体 HCV-RNA 陰性 8 例では、児の全例が未感染であった。母体の HCV-RNA 不明 35 例では、児が未感染は 8 例、脱キャリアが 4 例、未感染が 23 例であった。また、受診患者の年次推移に経年的変化はみられなかった。

母体 HCV 抗体陽性 58 例のうち、1 歳未満に HCV-RNA 陰性であった児は 43 例で、HCV 未感染であった。1 歳未満に児の HCV-RNA 陽性は、58 例中 15 例 (25%) であった。

母体 HCV 抗体陽性、児の HCV-RNA 陽性 15 例のうち、10 例は無症候性キャリア、5 例 (33%) は脱キャリア例 (HCV-RNA 陰性化) であった。脱キャリアした 5 例 (表 4) は、すべて女児で、陰性化を確認した年齢は月齢 6 から 4 歳 8 ヶ月であった。2 例 (表中、症例 1、2) については、初診時に HCV-RNA 陰性であったが、1 歳未満で HCV-RNA 陽転化し、それぞれ 4 歳 8 ヶ月、6 ヶ月時に HCV-RNA 陰転化を確認した。

慢性肝炎として 2 例 (1 例は他院で IFN 治療後 RNA 陰性化) が紹介された。新規に IFN 治療を開始した症例はなかった。

なお、血中 HCV-RNA が陰性化したのち再度陽性となるウイルス陽転化例はなかった。

D. 考察

我が国では、1989 年 12 月に HCV 感染予防のための検査が導入された。1999 年 10 月には HCV-RNA の検出が全面的に導入され、輸血による感染は激減した。そのため、小児の HCV 感染経路は母子感染が大部分を占めるようになった。我々の昨年の報告で、1997 年当時、当科でフォローアップしていた 94 例の HCV 感染者のうち、79 例 (84%) が輸血による感染で、母子感染は 7 例 (7.5%) のみであった。また、2008 年の「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」(お大戸班) の報告で妊婦の抗体陽性率は 0.6%、HCV-RNA 陽性妊婦は 0.3% であったため、経年的に小児の HCV 感染者は減少傾向をみられると考えられた。今回の調査では、当科を初診した HCV 感染関連紹介患者において、輸血に伴う感染者はなく、母子感染による感染者のみであったが、経年的な減少傾向はみられなかった。

HCV-抗体陽性母体のうち、児が 1 歳未満に HCV-RNA 陽性であったのは、15 例 (25%) であった。さらに、母体の HCV-RNA 陽性が確認されていた 15 例中、1 歳未満に HCV-RNA 陽性を確認された児は、無症候性キャリア 2 例と HCV-RNA 陰転化した脱キャリア 2 例 (4 例、26.6%) であった。これは、2008 年の大戸班の報告 (10.1%) よりも高率であった。

脱キャリア (HCV-RNA 陰性化) 例は、15 例中 5 例 (33%) に認められた。近年の報告で、IL28 遺伝子座のメジャーアレル (CC) を持つ患児では、母子感染後の自然消失率が高いとされており、本邦に

においても、今後のさらなる検討が望まれる。

調査期間に当科で治療を行った症例はなく、肝炎の発症などみられなかった。また、HCV-RNA が陰性化後、再度陽転化した症例もみられなかった。無症候性キャリアの患者を 11 例、慢性肝炎の患者を 1 例フォローアップ中であった。小児期に肝がんの発症報告はみられないが、年長児では、トランスアミナーゼの変動を認めることもあり、2%で肝硬変を認められるとする報告もあるため、注意深い経過観察が必要と思われる。

E. 結論

HCV 感染は輸血による感染が減少したことで、発生は近年減少してきている。しかし、母子感染も依然として根絶には至っていない。今後、成人領域で得られた知見をもとに、小児科領域での検討の必要があり、啓蒙も必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 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

学会発表

- 1) 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)

- 2) 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)
- 3) 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)

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

初診患者

68例(M:F=31:37) 年齢:日齢2~14歳7ヶ月(中央値 月齢1)

(症例数)

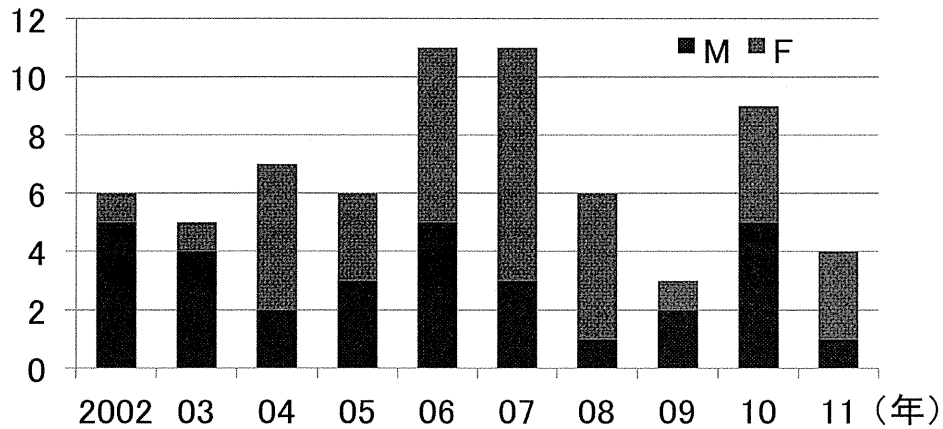


表1 HCV 関連で紹介された初診患者

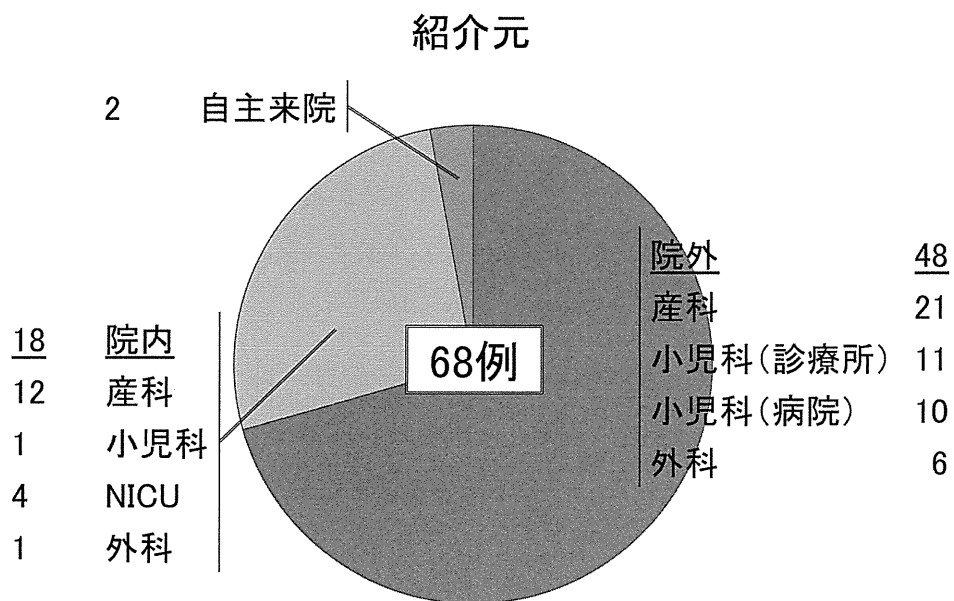


表2 紹介の内訳

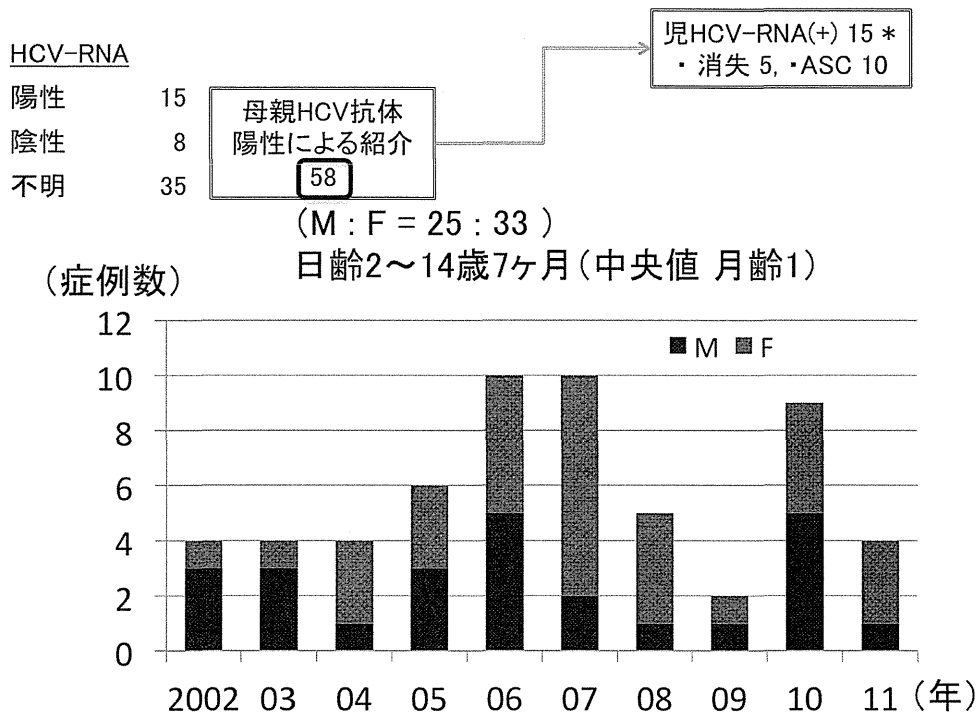


表3 HCV抗体陽性母体

母親HCV抗体陽性による紹介 58

児HCV-RNA(+) 15 *
・消失 5, ・ASC 10

No	性別	初診時			RNA陰性化を確認した年齢	母親のRNA
		年齢	抗体価	RNA		
1	F	日齢2	12.1	- *	4歳8ヶ月	500 KIU/ml
2	F	1ヶ月	51	- *	6ヶ月	不明
3	F	1ヶ月	3.1	+	4歳3ヶ月	不明
4	F	1ヶ月	4	+	1歳7ヶ月	不明
5	F	1歳10ヶ月	16.1	- **	11ヶ月	不明

* 経過中に陽転後、陰性化 ** 前医で陰性化

表4 脱キャリア (HCV-RNA 陰性化) 症例

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

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

研究分担者 村上 潤 鳥取大学周産期・小児医学 講師
研究協力者 長田 郁夫 子育て長田こどもクリニック 院長

研究要旨

HBs 抗原 (HBsAg) と B 型肝炎ウイルスコア関連抗原 (HBcrAg) が小児期 HBV 慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療後の推移との関連性を検討した。IFN 投与により 1 年以内に VR+BR した群は HBcrAg が早く低下する傾向にあった。HBs 抗原定量は、1 年以内/以降の VR+BR、IFN 投与群/非投与群のいずれにおいても有意差は認めなかった。HBcrAg は小児期 IFN 治療の反応性を予測できるかもしれない。

A. 研究目的

近年、HBs 抗原 (HBsAg) を定量的に測定できる測定法が開発された。加えて B 型肝炎ウイルスコア関連抗原 (HBcrAg) の測定法も開発され、両者は HBV キャリアの核酸アナログ・インターフェロン (IFN) での治療に対するモニター、効果予測のマーカーとして、主に成人領域で臨床応用が検討されている。

一方、小児期 HBV 慢性肝炎に対する HBsAg・HBcrAg の報告はないため、インターフェロン治療の効果判定に応用できるかを検討した。

B. 研究方法

IFN 治療を行った B 型慢性肝炎小児 19 例 (うち 1 例は sero-conversion: SC の時期不明) と自然経過観察を行った B 型慢

性肝炎小児 16 例が対象。

HBsAg と HBcrAg は以下の方法で測定。
HBsAg: CLIA 法 (アーキテクト・HBsAg QT)

HBcrAg: CLEIA 法

各群間の HBsAg および HBcrAg の推移を比較するために、計測値の対数と時間推移の回帰係数に対して、t 検定にて検討した。

C. 研究結果

1) IFN 投与により 1 年以内に VR+BR した症例と、1 年以降になった症例における、HB コア関連抗原と HBs 抗原の推移
臨床的背景は表 1 に示す。両群間に各項目で有意差は認めなかった。両群間での HBcrAg の推移について、1 年以内に VR+BR した群は開始時の HBcrAg が低

い傾向であり(P=0.058)、また IFN 開始後の HBcrAg の低下が早い傾向があった(P=0.083) (図 1)。

HBs 抗原の推移は両群間で差を認めなかった (図 2)。

2) IFN 投与群と非投与群における、SC 前後の HBs 抗原の推移

臨床的背景を表 2 に示す。IFN 投与群で男児が有意に多く、初診時 ALT 値が有意に高く、初診～ALT 正常化期間が有意に短かった。臨床的により重症と思われる症例が IFN 治療適応になっていることを反映していると思われた。

両群における HBsAg の推移を図 3 に示す。HBs 抗原について、SC 後に HBs 抗原が上昇する症例は、IFN 非投与群よりも少ない傾向であったが、全体で見ると HBsAg 低下の程度は IFN 投与群と IFN 非投与群との間で有意差を認めなかった(P=0.39)。IFN 非投与群は IFN 投与群に比較し ALT 正常化までの期間が長いためではないかと考えられた。

長期経過では IFN 投与群の 1 例のみが IFN 開始 10 年後に HBs 抗原が消失した。

D. 考察

HBsA と HBcrAg は主に成人領域で HBV 慢性肝炎の治療のモニターや効果予測で臨床応用されている。今回、小児期 HBV 慢性肝炎に対する IFN 治療後の推移との関連性を検討したが、IFN 投与により 1 年以内に VR+BR した群は HBcrAg が有意に早く低下したことから、HBcrAg は IFN 治療効果の予測ができる可能性がある。

HBs 抗原定量は、1 年以内/以降の VR+BR、IFN 投与群/非投与群のいずれ

においても有意差は認めず、IFN 効果の短期的・長期的な効果予測において、小児領域では有用でないかもしれない。IFN 投与の有無に関わらず、多くの症例が最終的に SC まで至っていたことも、IFN 非投与群においても HBsAg の低下率に差がなかった要因かもしれない。

一方、経時的に比較的安定して測定できることから、簡便な HBV ウイルス量のモニター法としては有用と考えられる。

長期の経過では、1 例のみ HBsAg が陰性化した。小児領域では HBsAg まで陰性化する症例は稀と考えられた。

E. 結論

HBcrAg は IFN 治療の反応性を予測できるかもしれない。HBsAg の量的推移は IFN 治療の反応性や予後を予測することはできなかったが、経時的な HBV ウイルス量を簡便に検討することができた。

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) 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
- 2) 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
- 3) 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
く選び方・考え方－. 大藺恵一編、総合
医学社、東京: 435-441, 2012

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず。

2. 実用新案登録

該当せず。

3. その他

特になし。

表 1) IFN 投与により 1 年以内に VR+BR した症例と、1 年以降になった症例の臨床的背景

	1 年以内に VR+BR	1 年以降に VR+BR
症例数 (M/F)	10 (8/2)	9 (6/3)
感染原因	母子 5, 父子 2, 輸血 2, 不明 1	母子 5, 父子 1, 兄 1, 輸血 1, 不明 1
初診時年齢 (歳)	8.9±5.5	8.0±4.0
HBeAg/anti-HBe positive	10/1	9/2
IFN 開始年齢 (歳)	10.0±5.5	11.9±4.0
IFN 開始 ALT (IU/L)	294±161	229±124
観察期間 (年)	6.2±3.1	9.2±4.8

※ VR+BR : sero-converison かつ肝機能正常化と定義

※ genotype は不明の 2 例を除き全例 type C

図 1. 1 年以内/以降に VR+BR : HBcrAg の推移

(実線 : 1 年以内に VR+BR、破線 : 1 年以降に VR+BR)

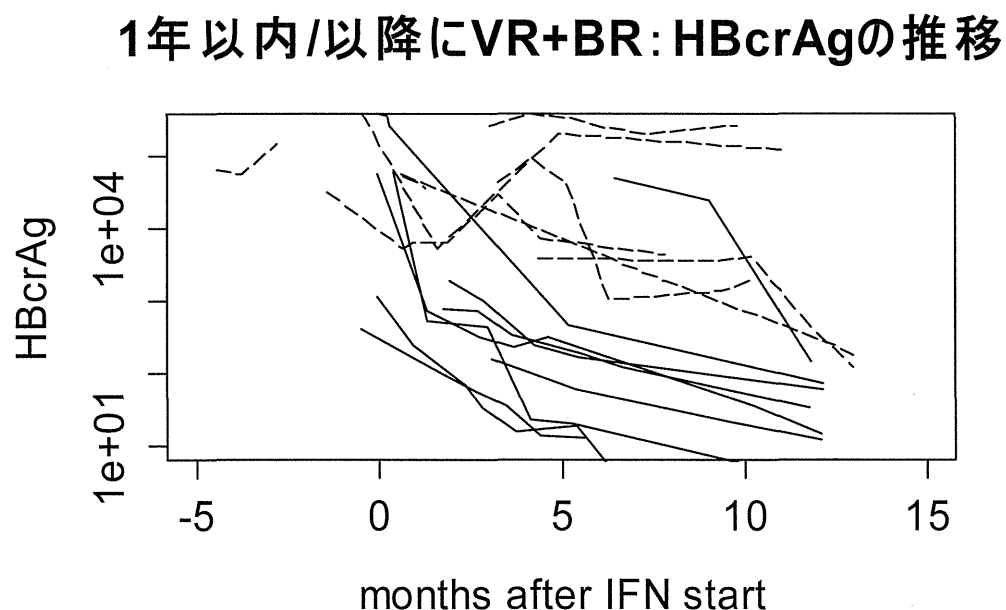


図2. 1年以内/以降にVR+BR: HBsAgの推移

(実線: 1年以内にVR+BR、破線: 1年以降にVR+BR)

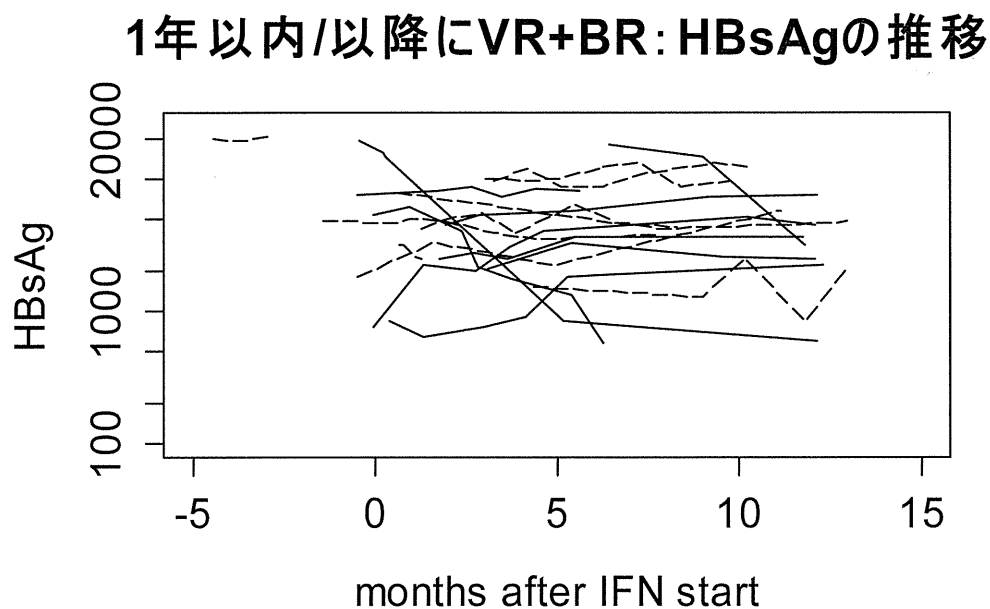


表2) IFN投与群と非投与群における、Sero-conversion前後のHBsAgを比較した対象

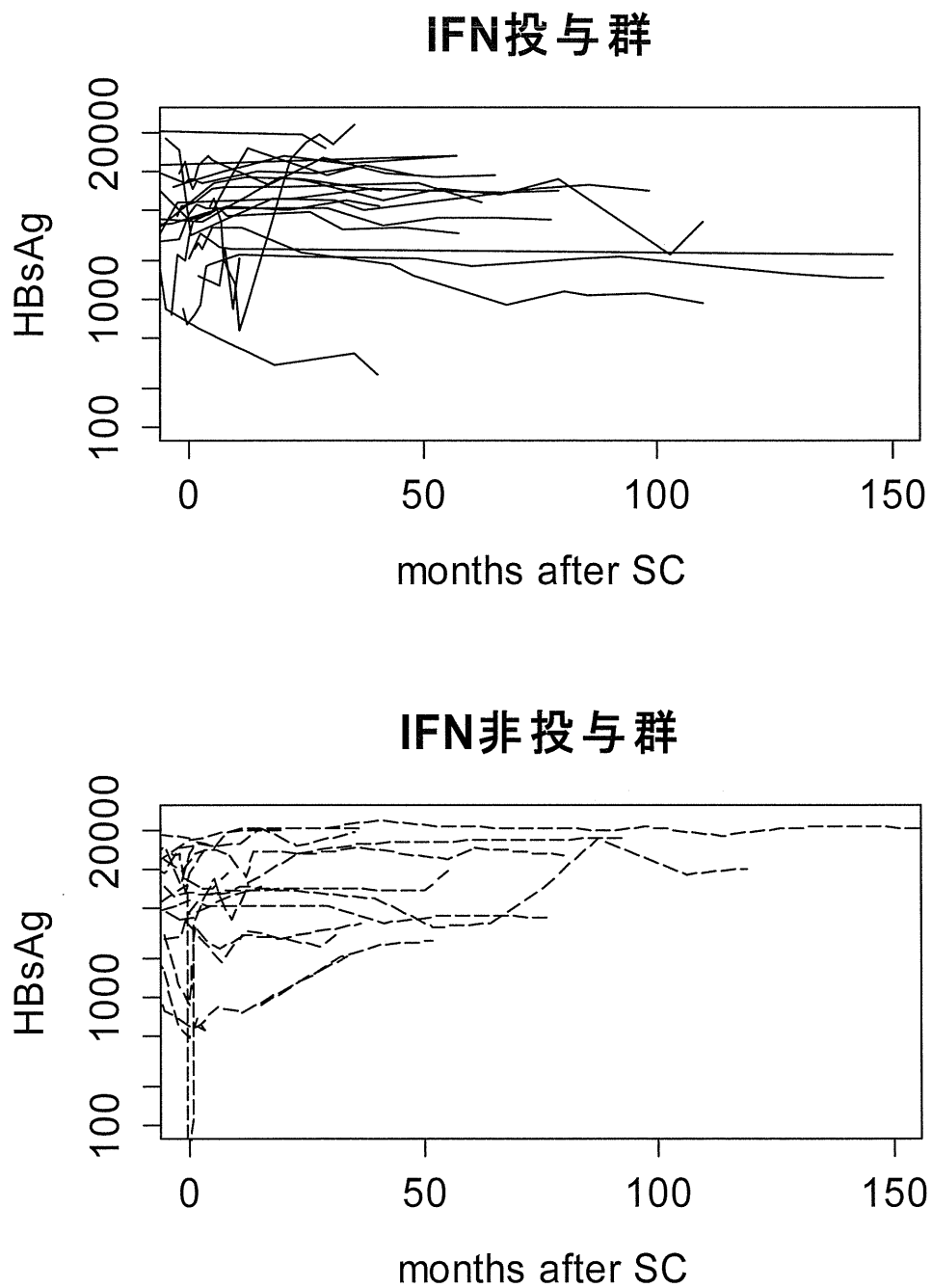
	IFN 投与群	IFN 未治療群
症例数 (M/F) a)	19 (14/5)	16 (10/6)
感染原因	母子 10, 父子 3, 輸血 3, 兄 1, 不明 2	母子 14, 父子 2,
初診時年齢 (歳)	8.5±4.7	6.9±5.0
HBeAg/anti-HBe positive	19/3	14/3
初診時 ALT (IU/L) b)	277±172	163±173
初診～ALT正常化期間 (年) c)	1.1±1.4	4.6±3.9
観察期間 (年)	7.6±4.2	7.4±5.0

※sero-conversion が不明の 2 例は除外

※IFN 未治療群の type B 1 例を除き、全例 type C (不明 IFN 群で 2 例)

a) P=0.027 (χ^2 test) b) P=0.06 (Student's t-test) c) P=0.003 (Student's t-test)

図3. IFN投与群と非投与群でのSC後のHBsAgの推移
(実線: IFN投与群、破線: IFN非投与群)



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 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

研究分担者 工藤豊一郎
筑波大学医学医療系 茨城県小児地域医療教育ステーション
（茨城県立こども病院内に設置） 准教授

研究要旨

茨城県立こども病院（115床）は茨城県北の小児医療の中核病院であり、骨髄移植が可能であるとともに総合周産期センターを擁する施設である。ここで C 型肝炎ウイルス(HCV)感染例の状況を検討した。

HCV 発見以前に輸血により感染した群（2例）、母子感染例（4例）が病名から検索可能であった。輸血例はすでに 30 歳前後に達していた。このほか多量の輸血後に HCV 抗体が低値陽性、HCV RNA またはコア関連抗原が陰性で偽陽性かどうか断定しかねる例が 3 例見られた。

母子感染例の 1 例は生後 1 歳 1 か月までは HCV RNA が 2 回陰性であったが、1 歳 9 か月と 2 歳 3 か月では陽性であった。母子感染発見のための追跡方法を考える上で参考とすべき症例と思われた。

HCV 感染の危険因子は母体 HCV 陽性例・輸血例に収束しており、これらの因子を有する例で定期的検査を行って早期発見に努める事が対策として重要と思われた。

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 HCV 感染の実態を確認した。

B. 研究方法

茨城県立こども病院において、レセプト病名を検索し、HCV に関連する検査を行った症例を抽出し、後方視的な確認を行った。厚労省の臨床研究指針及び疫学研究指針を参照した。

C. 研究結果

当こども病院における HCV 感染患者の状況

HCV 感染例 6 例を表 1 にまとめた。

輸血例 2 例は小児期に血液悪性疾患の治療の際に輸血を受けたもので、すでに 30 歳及び 29 歳の成人であるが悪性疾患の長期追跡目的に受診している。

母子感染例 4 例のうち 10 歳の 1 例はトランスアミナーゼ高値が持続するため他院でインターフェロン治療を受けている。母子感染例の 7 歳例はウイルス量が検出感度付近まで低下していた。また、2 歳の 1 例は図 1 に示すように、HCV RNA は生後 6 か月および 1 歳 1 か月では陰性であったが、1 歳 9 か月、2 歳 3 か月では陽性化していた。

また、HCV RNA またはコア関連抗原の陰性例であるが感染既往が疑われた例が 3 例見いだされた。すなわち血友病 A (男、31 歳)、急性骨髄性白血病治療後(女、27 歳)、骨髄移植後の慢性 GVHD による肝障害に対し生体肝移植後 (男、19 歳) の 3 例において、いずれも濃厚な輸血が行われた既往があり、HCV 抗体は陽性だが低値で、HCV RNA またはコア関連抗原が陰性であり、感染既往と抗体偽陽性の区別が困難であった。

D. 考察

すでに小児においてはウイルス性肝炎はごく少数しかみられない疾患であり、かつて国民の 1%近くが HBs 抗原陽性ないし HCV 抗体陽性であった時代からみると、現在の小児が成人し老化するまでに日本人の疾病構造は大きく様変わりす

ると予想される。

輸血の NAT スクリーニングも普及し、今後は輸血例はほとんど発生しないとみられているが、大量輸血例に抗体低値陽性・HCV RNA 陰性例がみられたことは注意すべきであろう。これらは偽陽性とは限らず一過性感染の可能性がある。ことに 19 歳の肝移植後抗体陽性例は、1989 年に血液製剤の HCV スクリーニングが開始された以後に出生しており、現在でもスクリーニング後の血液製剤に少量のウイルスが存在する可能性を示唆すると疑う事も可能であろう。

輸血例がほぼ根絶された現在は、母子感染例が早期発見の対象である。なお「母子感染」は垂直感染だけでなく乳幼児期の母からの水平感染をも含めた概念である。

早期発見の手段として、すでに終了した厚労科研「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班」(H14-肝炎-13)では平成 16 年 12 月に、生後 3-4 か月に HCV RNA が陰性の場合、生後 6 か月、12 か月の時点で HCV RNA を検査し、陰性を確認する、としてその後の追跡は求めている。

米國小児科学会の作成する Red Book 2009 では、生後 18 か月以降に HCV 抗体を測定するか、または生後 1-2 か月の健診時に HCV RNA を検査する事を挙げている。これだと生後早期の HCV RNA 陰性例の中に含まれる感染例が見落とされる恐れがある。

Roberts ら(Hepatology 2002)は生後 2-6 か月と 18-24 か月の 2 回にわたって HCV RNA と HCV 抗体の両方を測定す

るように求めている。この方法だと今回の図1の症例は感染を見落とされずに済む。

図1の症例は1歳1か月までHCV RNAが陰性であったものの、その後の追跡で陽転が確認された。1歳までのHCV RNAの感度が不適切であった可能性を考慮すべきだが、方法はリアルタイムPCR法であり、十分な感度が期待される方法であった。また、感染経路は頻度の高い垂直感染ではなく、頻度の低い水平感染であった可能性も考慮すべきである。

今回の少数例の観察を普遍化できるかどうかは不明だが、母子感染をもれなくすくい上げるには、やはり継続的な観察が必要であり、上述の範囲ではRobertsの方法が最も優れていると思われた。

母子感染例の7歳児はHCV RNAが減量してきており、従来RNAの消失は3歳ごろまでに観察されるとされてきたが、さらに遅れて陰性化する例もありうる事を暗示すると思われ、今後の追跡が必要と思われた。

以上の小児病院における調査では小児期のC型肝炎ウイルス感染症は輸血例・母子感染例に収束しており、これらのリスク因子を持つ例で早期発見のために定期的な追跡を行う事が重要と思われた。

E. 結論

小児におけるHCV感染症対策としては、リスク因子を持つ例で定期的に追跡を行い早期発見へとつなげる事が重要であろう。

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. 当院におけるC型肝炎患者

今の年齢	性	感染経路	ALT (IU/L)	HCV RNA 量	単位	方法
30	F	輸血	29	5.4	Log IU/ml	TaqMan法
29	F	輸血	35	1,100	KIU/ml	アンプリコアHCVモニターv2
18	F	母子感染	10	5.7	Log IU/ml	TaqMan法
10	M	母子感染	103	5.7	Log IU/ml	TaqMan法
7	M	母子感染	14	陽性<1.5	Log IU/ml	TaqMan法
2	F	母子感染	52	2.7	Log IU/ml	TaqMan法

図1. HCV RNAの陽転が遅かった母子感染の疑われる1例

