

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

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

研究分担者 鈴木 光幸 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

HB ワクチン早期接種方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討を行った。本研究の趣旨に同意を得た児に対して、出生後速やかに抗 HBs 人免疫グロブリン製剤 (HBIG) 200 単位を筋注し、遺伝子組み換え HB ワクチン 0.25ml (5 $\mu$ g) を生後 6 日以内、1、3 か月時の計 3 回皮下接種した。HB ワクチン早期接種による有害事象はなく、また生後 36 か月までは HBs 抗体価はおおむね維持されており、本集団においては B 型肝炎母子感染予防に関して有効性と安全性が確認された。

A. 研究目的

厚生省（当時）は B 型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これに基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝ガンを根絶しようとする目的で 1985 年 6 月から「B 型肝炎母子感染防止事業」を開始した。抗 HBs 人免疫グロブリン製剤 (HBIG) を出生時と生後 2 か月の 2 回筋注し、HB ワクチンを生後 2、3、5 か月に接種する方式にて、新生児の母子感染による HBV キャリア率は 1985 年の 0.26% から 10 年後には 0.024% と 10 分の 1 に低下し、以後同事業は 1995 年 3 月より一部の検査を除き健康保険給付対象に移管され現在に至っている。一方、国際的には B 型肝炎母子感染防止のための HB ワクチン投与開始時期については新生児期に開始するのが一般的になっている。近年になり現行

の HB ワクチン接種方式の問題点が指摘されており、厚労省の「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止にする研究班」（主任研究者 大戸斉）によると、平成 12 年までに判明した HB ウイルス母子感染例は 41 例で、このうち HBIG や HB ワクチンの未投与および投与期間の間違いが原因とされるケースが約 3 割に上ると報告している。この中で母子感染防止のための処置は妊娠から生後 5 か月までと長期にわたることも本接種方式の問題点として示されている。

早期の HB ワクチン接種方式（国際方式：出生直後に HBIG 投与し、生後 6 日、1 か月、3 か月の 3 回ワクチン投与をする）が、従来施行されてきた接種法（旧厚生省方式）と比較しても、B 型肝炎ウイルス母子感染予防効果に関して有効性と安

全性があることを評価すること、また HBs 抗体価の推移を検討することを目的に本研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象の選択、除外基準

#### <選択基準>

- ・ 母体 HBs 抗原陽性の新生児
- ・ 本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

#### <除外基準>

- ・ 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛羊膜炎は含まない）。
- ・ 染色体異常が強く疑われる児、および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児。
- ・ 低出生体重児（出生体重が 2,000g 未満）
- ・ その他、試験担当医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した児。
- ・

### 2. 試験薬および投与方法

#### <試験薬>

- ・ HBIG：当施設にて採用されているヘブスブリンを利用する。
- ・ HB ワクチン：ビームゲン（5 $\mu$ g 0.25ml/V）

#### <投与方法>

- ・ HBIG 1ml は 1 回のみ接種で、HBIG 1ml を速やかに（生後 48 時間以内）に児の両大腿前外側に 0.5ml ずつ 2 回筋注する。
- ・ 遺伝子組み換え HB ワクチン（ビームゲン）0.25ml（5 $\mu$ g）を、児の上腕に

皮下注射する。投与時期は、生後 6 日以内、1 か月、3 か月時の計 3 回行う。

### 3. 説明と同意

研究計画書を参照の上、患者が「選択基準」に合格し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得を行った。被験者の代諾者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用い行った。当該研究は順天堂大学医学部附属順天堂医院の倫理委員会（許可番号：208-042、実施期間：平成 20 年 11 月 17 日～平成 25 年 10 月 13 日）の承認を得た。

### 3. 調査・検査・観察・評価項目および時期

#### <児の試験スケジュール>

（表 1 参照）

追加の HB ワクチンは原則として投与しない。ただし、ワクチンの追加接種に関しては最終的には主治医の判断による。

#### <母体の検査>

以下の検査は、分娩時周辺に行う。

- ・ HBs 抗原、HBs 抗体、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV genotype、HBV-DNA 定量。

### 4. 有効性および安全性の評価

- ・ Primary endpoint：ワクチン接種終了後 1 か月の時点での HBs 抗体価。
- ・ Secondary endpoint：生後 4、12、24、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移。
- ・ 有害事象

有害事象とは、本試験開始後より観察期間終了時まで発現したあら

ゆる好ましくない事象であり、試験薬との因果関係の有無を問わない。本試験において用いる試験薬は日本局法記載の薬剤であり、薬剤自体によって生じた副作用についての対応はそちらによる。

## C. 研究結果

### 1. 対象症例

平成20年11月17日以降に順天堂大学医学部附属順天堂医院にて出生したB型肝炎母体児20例が本研究に参加した。

### 2. HBs 抗原陽性母体児

17例(85%)がHBe抗原陰性、3例(15%)がHBe抗原陽性母体児であった。全例で1か月時のHBs抗原陰性であり、母子感染予防が達成できたと考えられた。

### 3. HBs 抗体価の推移

#### Primary endpoint

表2にワクチン接種終了後1か月の時点でのHBs抗体価を示す。全例で良好な抗体価が維持されていることが確認された。

#### Secondary endpoint

生後4か月(15例:75%)12か月(13例:65%)、24か月(10例:50%)、36か月(7例:35%)の時点でのHBs抗体価の推移を表2に示す。36か月時に1例でHBs抗体価10mIU/ml未満を示す症例を認めた。

36か月時までにHBワクチンの追加接種を行った児はいなかった。

## D. 考察

現行のB型肝炎母子感染対策防止のためのワクチン接種スケジュールは、生後5か月までと長期にわたること、里帰り分娩などにより接種場所が出産の場所と異なることなどから接種もれ事例は後を絶たない。近年ではHBワクチンを投与することで、他の予防接種(ロタ、BCG、四種混合、肺炎球菌、インフルエンザ菌ワクチン)との兼ね合いから接種スケジュールの過密化も問題となっている。

本研究ではB型肝炎母子感染予防の観点からみると生後36か月までのHBs抗体価はおおむね維持されており、一定の効果を認めた。一方で、母子感染予防が達成できても、24か月以降にHBs抗体価が低下する症例もあり、抗体価維持のためには3回目のHBワクチン投与時期を再考する必要があると考えられた。

本研究の副次的効果として、HBワクチン種担当医(小児科医)が、本研究内容を説明することで、生後早期に母親とコミュニケーションを取ることが可能となった(接種1回目)。また、B型肝炎母子感染への産婦人科医師の意思の高まりから、出生後速やかにHBIGの投与が行われるようになった。さらに1か月健診(接種2回目)以降は、健診や他の予防接種の接種スケジュールに合わせることで外来受診しやすい環境作りが可能であった(接種3回目)。

HBワクチンのuniversal vaccinationが検討される中、母子感染防止が目的のHBワクチン接種率は100%でなければならない。早期接種は医療者側の接種もれを防止するだけでなく、保護者の予防接種

に対する動機付けにも一躍を担っているものと考えられた。

## E. 結論

HB ワクチン早期接種による有害事象はなく、また生後 36 か月までは HBs 抗体価はおおむね維持されており、本集団においては B 型肝炎母子感染予防に関して有効性と安全性が確認された。

## 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) 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
- 2) 鈴木光幸, 成高中之, 箕輪圭, 他. *PRSS1* 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
- 3) 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

### 2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) Naritaka N, Suzuki M, Kei Minowa, et al. Clinical features and management of acute childhood pancreatitis due to *PRSS1* and *SPINK1* mutations. 4<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012.11.14-18: (Taipei, Taiwan)
- 4) Oshima K, Suzuki M, Kei Minowa et al. Eicosapentaenoic acid supplementation ameliorates anemia during pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy in pediatric and young adult patients with chronic hepatitis C. 4<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012.11.14-18: (Taipei, Taiwan)
- 5) 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): 平成24年11月30日-12月2日

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

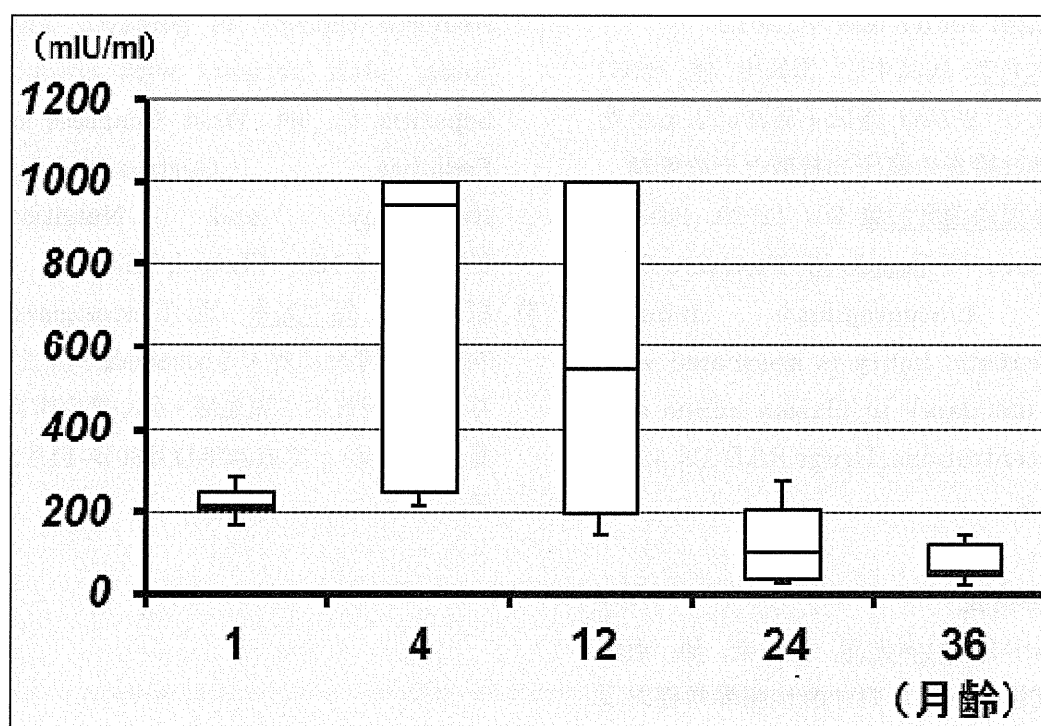
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

	日齢0	日齢6まで	1か月	3か月	4か月	12か月	24か月	36か月
HBs抗原			○		○	○	○	○
HBs抗体			○		○	○	○	○
HBIG	○							
HB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

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

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**

ラミブジン投与中に肝細胞がん（HCC）を発生した B 型慢性肝炎の若年例について、後方視的に検討した。症例は男子で、新生児期の輸血による感染が疑われた。4 歳時に B 型肝炎と診断され、遺伝子型は genotype C だった。10 歳と 12 歳の 2 回天然型 IFN- $\alpha$  投与するも無効であった。13 歳時ラミブジン開始後速やかに肝炎が鎮静化し、その後 HBV-DNA 量の低下および seroconversion が得られた。17 歳時の検査では YMDD 変異を認めたが、ラミブジン投与を継続した。18 歳時に血清  $\alpha$ -フェトプロテインが持続高値となり、造影 CT にて肝左葉外側区 S3 上部に結節状病変を認め、HCC が疑われた。19 歳時に肝外側区域切除術を施行し、病理学的に HCC（肝硬変なし）と診断された。術後再発はみられていない。

**A. 研究目的**

小児期・青年期における B 型慢性肝炎からの肝細胞がん（HCC）の発生事例について後方視的に検討し、小児期ウイルス性肝炎患者における発がんの実態について情報を集積する。

**B. 研究方法**

2003 年 11 月の開院から 2013 年 10 月までの 9 年間に於いて、当院で診療した B 型肝炎患者 16 例のうち、HCC を発生した患者は 1 名であった。この患者の感染経路および遺伝子型、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**

【症例】男子。

【家族歴】B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアなし。

【既往歴】在胎 27 週 5 日胎盤剥離のため帝王切開にて出生。生下時体重 797g。A 病院 NICU にて管理され、輸血を 4 回受けた。4 歳時より熱性けいれんを頻発し、B 病院小児科にててんかんと診断され、現在もカルバマゼピン内服中。軽度知的障害あり。

【臨床経過】4 歳時に B 病院にて肝障害を指摘され、HBs 抗原陽性・HBe 抗原陽性より B 型肝炎と診断された。

10 歳時に肝障害が増悪したため、東北大学病院小児科に紹介された。肝生検を

施行し、病理診断は新犬山分類 B-CH (A2、F1)であった。インターフェロン療法 (天然型 IFN- $\alpha$  [大塚オーアイエフ<sup>®</sup>] 500 万単位 $\times$ 28 日間連日) を行い、一時改善したが、投与終了後再び肝障害の増悪を繰り返し、グリチルリチン製剤 (強力ネオミノファーゲン C<sup>®</sup>) 静注にて対処した。12 歳以降 HBe 抗原の低下および HBe 抗体の上昇を認めたが、seroconversion には至らなかった。

2003 年 11 月 (12 歳) より宮城県立こども病院でフォローした。2004 年 1 月の再燃時に 2 回目の肝生検を施行し、B-CH (A2、F1)と不変だった。オーアイエフ<sup>®</sup>500 万単位週 3 回筋注 $\times$ 24 週間を施行し、肝障害の改善と HBe 抗原の陰性化、HBV-DNA 定量の低下が得られたが、HBe 抗体は出現しなかった。また、血清  $\alpha$ -フェトプロテイン (以下 AFP) が治療開始時点で 111 ng/mL (基準値 <10) と高値だったが、腹部超音波検査および造影 CT では肝内腫瘍性病変は認められず、オーアイエフ<sup>®</sup>投与開始後に低下し 3 ヶ月後に正常化した。2004 年 8 月 (治療終了後 2 か月) には肝障害が再燃し、HBe 抗原が再び陽性となり、HBV-DNA 定量も再上昇した。強力ネオミノファーゲン C<sup>®</sup>静注、小柴胡湯<sup>®</sup>内服では肝検査値は正常化しなかった。2005 年 3 月 (13 歳) にも AFP が一過性に 106 ng/mL と高値を呈したが、翌月には正常化した。

2005 年 9 月 (13 歳) に肝生検を施行し、病理診断は B-CH (A2、F1)と不変だった。ラミブジン (ゼフィックス<sup>®</sup>錠 100mg $\times$ 1 日 1 回) 内服を開始して、2 ヶ月後には肝障害が正常化し、1 年後には HBV-DNA 定量も感度以下まで低下した。とくに副作用

は見られず、内服を継続した。

開始から 3 年後の 2008 年 10 月 (17 歳) に YMDD 変異を確認したところ、YMDD (+)、YVDD (-)、YIDD (+) であり、YMDD 変異ウイルスの出現を認めた。このときの HBV-DNA 定量 <1.8 Log copies/mL、HBV コア関連抗原 5.1 LogU/mL、HBV-DNA genotype (RFLP) C だった。ラミブジン投与を継続したところ、HBV-DNA 定量はその後 3~4 Log copies/mL で推移したが、2009 年 3 月に HBe 抗原が陰性化し、2010 年 3 月 (18 歳) には HBe 抗体が初めて陽性となった。

2010 年 6 月および 9 月の超音波検査では肝内腫瘍性病変を認めなかったが、7 月の AFP が 183.8 ng/mL と高値を認め、8 月も 181.8 ng/mL と不変だった。9 月の AFP 220.6 ng/mL、PIVKA-II 56 mAU/mL (基準値 <40) と上昇していたため、10 月 (19 歳) に造影 CT を施行したところ肝左葉外側区 S3 上部に結節状病変を認め (図 1)、HCC が疑われた。

11 月に仙台医療センターにて肝外側区域切除術を施行した。S3 の腫瘍は 25 $\times$ 20 $\times$ 15mm で、単純結節型であった (図 2)。脈管への侵襲や被膜への浸潤はなく、肝硬変も見られなかった。病理組織検査で HCC と診断された。術後経過は良好であった。

手術時の肝組織で A1、F2 と肝炎が活動性だったため、2011 年 1 月よりラミブジンにアデホビルピボキシル (ヘプセラ<sup>®</sup>錠 10mg $\times$ 1 日 1 回) を追加した。術後 6 か月の時点で肝障害はなく、HBV-DNA 定量で未検出、AFP 5.0 ng/mL であり、画像検査でも HCC の再発はみられていない。

#### D. 考察

HBV キャリアは C 型肝炎ウイルスのように慢性肝炎から肝硬変、肝硬変から HCC といった経過をとらずに、小児期や青年期においても突然発がんするリスクを有する。HBV キャリアの患者の大多数は、seroconversion 後に肝炎が鎮静化するが、発がんは seroconversion 後に起こってくることのほうが多い<sup>1)</sup>。

今回の症例も、HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性への seroconversion 後の発症であった。大和ら<sup>2)</sup>は本邦における小児期もしくは若年の HBV キャリアから HCC を発症した 4 例を報告しており、このうち 3 例が今回の症例と同様に seroconversion 後の発症であった。HBV キャリアの場合は、肝炎鎮静化後の発がんや肝硬変を経ない発がんが認められるため、小児期においても注意が必要である。

本症例は家族に HBV キャリアはおらず、NICU にて治療中に輸血を 4 回受けていることから、新生児期の輸血による感染が疑われる。また、HBV-DNA 遺伝子型は genotype C であった。

HBV には現在までに A 型から H 型までの 8 つの遺伝子型が存在しており、遺伝子型により病態の違いが生まれることがわかっている<sup>3)</sup>。日本における HBV genotype の分布は、沖縄と東北地方では genotype B が 12~60% を占めるが、それ以外の地域では約 90% 以上は genotype C である。日本およびアジアの近隣諸国に広く分布する genotype B は 2 つの subtype (日本型: Bj/アジア型: Ba) に分別される。genotype Ba (アジア型) は台湾では若年発症の HCC が多いとされ、Bj (日本型) に比

べて予後不良である<sup>4)</sup>。一方、genotype C は genotype Ba (アジア型) に比べてインターフェロン抵抗性であり<sup>5)</sup>、また他の genotype に比べ HCC 発生が高率で進行例が多いため<sup>6)7)</sup>、より予後不良であるといえる<sup>3)</sup>。

本症例は genotype C であり、インターフェロン抵抗性や HCC の若年発症といった経過は genotype C の臨床的特徴に合致している。このように、HBV-DNA 遺伝子型判定により治療抵抗性や若年発症 HCC のリスクをある程度予知できるため、小児 HBV キャリアの予後予測にも有用であると思われる。

本症例に対して天然型 IFN- $\alpha$  インターフェロン療法を 2 回行ったが、いずれも seroconversion には至らず、ウイルス学的に無効だった。一方、13 歳時にラミブジン内服を開始して、2 ヶ月後には肝障害が正常化し、1 年後には HBV-DNA 定量も感度以下まで低下し、さらに開始後 4 年半で seroconversion が得られた。この間とくに副作用は見られなかった。開始から 3 年後の時点で YMDD 変異ウイルスが出現していたが、ラミブジンは本症例の B 型慢性肝炎に対して有効であったと判断される。

ラミブジンは HBV の逆転写阻害薬であり、強力な抗ウイルス作用を有することが知られている。欧米の多施設における検討では、小児の B 型慢性肝炎に対するラミブジンの有効率は、投与 52 週時でのトランスアミナーゼ正常化率 55%、seroconversion 率 22%、HBV-DNA 陰性化率 61% であり、小児においても成人と同等の有効性が示されている<sup>8)</sup>。



田尻ら<sup>9)</sup>は、12～25歳のB型慢性肝炎5例に対してラミブジン治療を導入し、良好な結果が得られたことを報告している。5例中4例はインターフェロン無効であり、14～73ヶ月間のラミブジン投与により、全例においてトランスアミナーゼの正常化が得られた。さらに4例ではHBV-DNAが陰性化し、残る1例ではウイルス量の低下が認められた。今回の症例においても、田尻ら<sup>9)</sup>の報告と同様に小児期におけるラミブジンの有用性が確認された。

B型慢性肝疾患においてHBV-DNA量がHCC発症の危険因子であることが報告されており<sup>10)</sup>、さらにラミブジンによるHCC発症の有意な抑制が報告されている<sup>11)12)</sup>。今回の症例において、ラミブジン投与により良好な経過をとっていたにもかかわらず、若年でHCCを発症した機序については不明であり、HBVキャリアにおけるHCC発症のメカニズムに関してさらなる解明が待たれる。

本症例においてHCC発見のきっかけとなったのは、血清AFPの上昇であった。AFPは慢性肝炎や肝硬変においても軽度上昇が認められるが、高値(200 ng/mL以上)や持続的上昇を示す場合はHCCが存在する可能性が高い<sup>1)</sup>。

本症例では12歳および13歳のときにもAFPが一過性に上昇したが、超音波検査や造影CTでは肝内腫瘍性病変を認めなかった。当時は慢性肝炎の活動性に伴ってAFPが変動していたと考えられる。このときの経験から、本症例では頻回にAFPを測定していたため、幸い早期にHCCを発見することができた。小児期のHBVキ

ャリアにおいても、肝炎の活動性やseroconversionに関わらず、定期的にAFPなどの腫瘍マーカーの測定やスクリーニングとしての超音波検査を実施することが推奨される。ただし、肝硬変で肝の萎縮が強い症例や肝のムラが強い症例、および今回のように発症早期のHCC症例では、超音波で描出が困難なHCCも存在する。そのため、腫瘍マーカーの高値が続く症例では、超音波検査に加えて造影CT・MRI検査を早期に実施することが推奨される。

## E. 結論

小児のB型肝炎患者においても、HCCの発生リスクはある。発がんはseroconversion後や抗ウイルス薬によりウイルス学的に良好な経過をとっている症例でも起こりうる。そのため、HBV-DNA遺伝子型判定により予後を予測し、腫瘍マーカー測定や超音波検査を定期的に行うことが推奨される。

(転院後の患者情報および画像をご提供いただいた仙台医療センター消化器内科眞野浩先生に深謝いたします)

## 【引用文献】

- 1) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2008. 文光堂，東京，2007.
- 2) 大和靖彦，木村昭彦，宝珠山厚生，他：B型肝炎ウイルスキャリアーから発症した若年性肝細胞癌4例. 日本小児科学会雑誌2008;112:1111-1116.
- 3) 田中靖人，杉山真也：B型肝炎-基礎

- 研究と臨床の接点. 医学のあゆみ  
2009;229:5-10.
- 4) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-559.
- 5) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al: Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
- 6) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al: A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Japan HBV Genotype Research Group. Hepatology* 2001;33:218-223.
- 7) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al: Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 2002;37:35-39.
- 8) Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al: Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2002;346:1706-1713.
- 9) 田尻仁, 沢田敦, 恵谷ゆり、他: ラミブジンによる小児期・青年期B型慢性肝炎の治療経験. *日本小児科学会雑誌* 2005; 109:1022-1026.
- 10) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- 11) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Eng J Med* 2004;351:1521-1531.
- 12) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al: Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005;32:173-184.

## 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

- 51) 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.
- 52) 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.

## 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

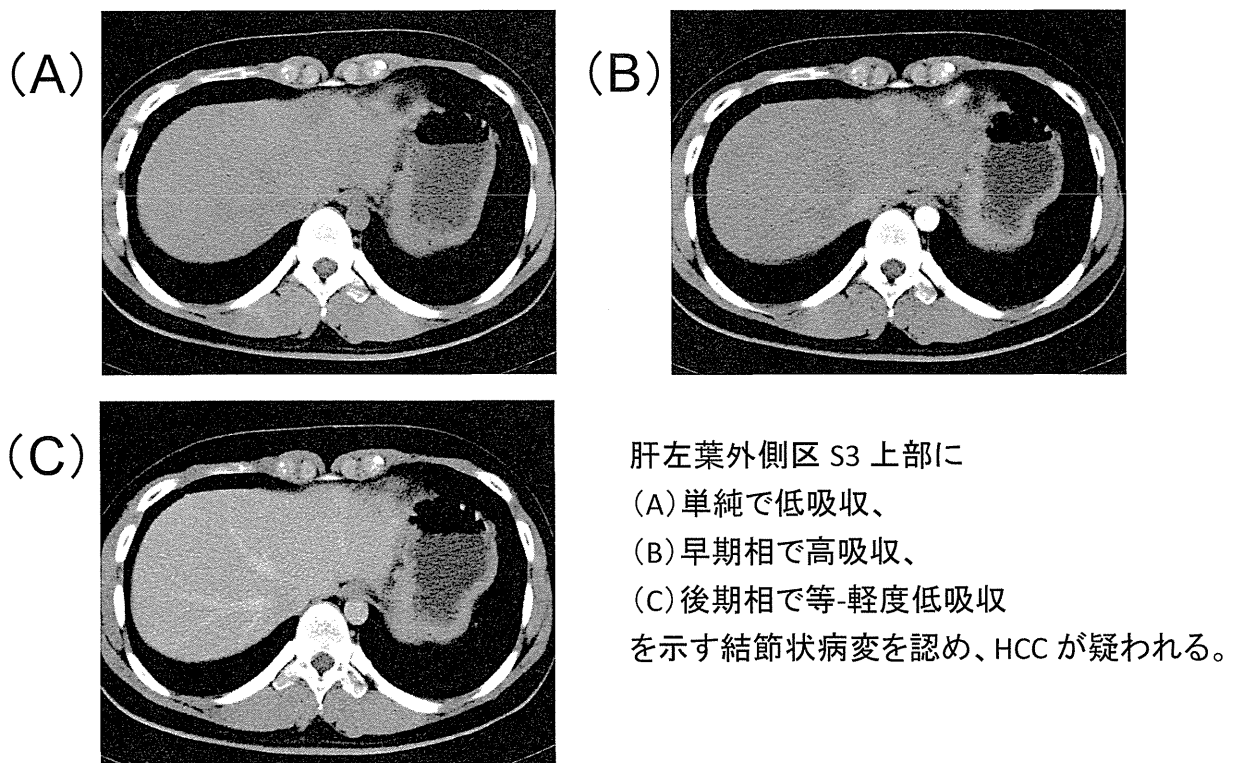
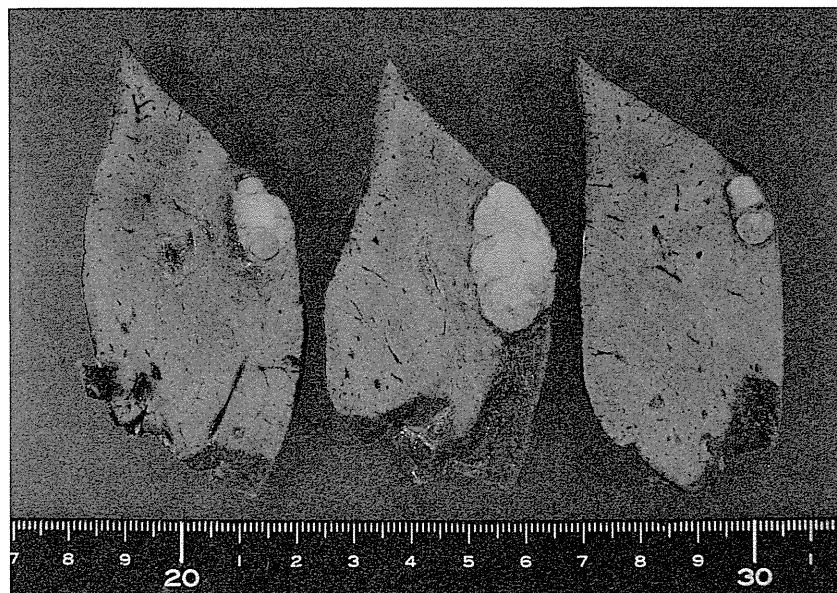


図1 2010年10月の腹部造影CT



肝左葉外側区 S3 の腫瘍は 25×20×15mm、単純結節型。脈管への侵襲や被膜への浸潤はなく、肝硬変も見られなかった。

図2 切除肝の病理マクロ像

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

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—

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

血液製剤による HCV 持続感染を合併した胆道閉鎖術後の胆汁性肝硬変の青年に、3回の異なるプロトコールによる抗ウイルス治療で SVR を達成後に、弟をドナーとして肝移植を行った。移植は成功し、術後免疫抑制剤の持続投与にもかかわらず、HCV 感染の再燃を認めていない。HCV 陽性患者の肝移植で問題となる術後の再発とそれに対する治療を回避するために、肝硬変であっても SVR を目指した治療を移植前に行うことには意義があると考えられる。

A. 研究目的

末期肝硬変と肝がんの移植適応が徐々に広げられ、今日では成人の肝移植の多くに HCV 感染を伴うようになった。しかし、移植後の HCV 再燃はほぼ必発であり、高価な抗ウイルス治療を余儀なくされる例も多い。移植前には極力 SVR を達成しておくに如くはないが、背景にある肝硬変により抗ウイルス治療が完遂できない、あるいは効果が表れにくい、あるいは SVR にたとえ入ったとしても、術後の免疫抑制により再燃率が高まる、SVR のみでは必ずしも肝移植を回避できない等の理由で移植適応となった末期肝疾患患者の抗ウイルス治療は術前に徹底して行われるこ

とはむしろ少ない。

胆道閉鎖症（BA）は肝門部空腸吻合により、減黄が可能であるが、長期的には高率に移植を必要とする末期肝硬変に移行することが分かってきた。一方、1989 年以降に C 型肝炎の血液スクリーニングが開始される前は、輸血により約 10% が HCV 感染を来たしており、かつて BA で肝門部空腸吻合を受けた者の中に HCV 感染が認められる事は少なくない。肝硬変はウイルス感染と胆道閉鎖症の両面から相加的に進行すると考えられ、肝硬変に対する抗ウイルス療法は有効性、安全性が低いとされ、適応、HCV 対処に対する一定の見解は存在しない。

## B. 研究方法

本研究では HCV 感染を伴う BA の非代償期肝硬変に対する肝移植例において 3 回の抗ウイルス療法を行った症例を提示し、

1. HCV によらない肝硬変合併例の HCV 抗ウイルス療法の有効性と安全性、適応
2. HCV 関連肝疾患に対する移植における抗ウイルス療法の実施時期

について、検討した。

<症例の概要>

本例は黄疸、白色便で発症した BA。生後 44 日で 肝門部空腸吻合Ⅲ $\mu$ 、FFP5 単位輸血。5 歳時にイレウス解除術を施行されたが、この際の検査で HCV 抗体陽性と判明。

その後、11 才時に部分脾動脈塞栓術施行。施行後 Plt 20 万/ $\mu$ l に上昇。15 才時に OIF

(IFN $\alpha$  2a 500 単位連日 2 週 3 回 22 週投与するも、投与スケジュール終了直前に再燃。17 才時に PegIFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g 週 1 回 50 週終了後約 4 カ月で HCV-RNA 陽転。19 才時に肝生検は肝硬変であった (図 1) が、PegIFN $\alpha$ -2b 600/300 $\mu$ g 週 1 回 + リバビリン 800mg/d を断続的に 55 週施行後、HCVRNA の陽転なく、SVR に入った。

24 才時、発熱、右下肢の腫脹、腹水、脾腫が著明となり、WBC 9300/ $\mu$ l, Hb 11.6 g/dl, Plt 3.8 万/ $\mu$ l, Alb 2.0 g/dl, T.bil 4.2 mg/dl, D.bil 2.2 mg/dl, GOT 84 IU/l, GPT 32 IU/l,  $\gamma$ GTP 78IU/l, TBA 267 mg/dl, アンモニア 79  $\mu$ mol/ml, PT 13.7s, 抗生剤投与、アルブミン+スピロノラクトンでコントロールしていたが、Child Pugh B (8 点)、HCVRNA が SVR にあるため、弟をドナーとして生体肝移植。

現在まで無治療で HCVRNA の出現なし (図 2)

## C. 研究結果

1. HCV によらない肝硬変合併例の HCV 抗ウイルス療法の有効性と安全性、適応。

1 回目、2 回目の IFN 治療では無効であったが、3 回目の IFN+リバビリンを 55 週にわたり行った後は移植後を含め、5 年にわたり HCV-RNA の出現がなく、SVR を達成した著効と考えられる。血小板や白血球、貧血は減少したが、中止するに至らず、スケジュールを行うことができた。明らかな有害事象を認めなかった。2011 年から PegIFN $\alpha$  2a とリバビリンの併用が C 型代償性肝硬変への保険適応が認められ、本例は厳密にはこの範疇に属さないか適応を外れてもおらず、適正な選択と考えられる。

2. HCV 関連肝疾患に対する移植における抗ウイルス療法の実施時期

1 回目～3 回目までの抗ウイルス治療は代償期の肝硬変のときに行えたと考えられる。

## D. 考察

本例が長期にわたり代償性肝硬変の状態であったのが、非代償性へ進行したことには HCV 感染の関与は少ない。その理由は、SVR を達成して 3 年後より腹水、浮腫が目立ってきていることがあげられる。画像では大部分が硬変に陥っており、残存した胆汁流出を担っている肝臓も BA による胆汁性肝硬変へ進展したと考えられる。BA に対する肝移植は我が国小児肝移植例の過半数を占めるが、HCV 合併例の移

植経験はまれである。HCVによる非代償期肝硬変ないし肝不全は潜在的に最も多い適応であるが、C型肝炎はほぼ全例再発することが知られ、現在では移植後HCV再発に対しPegIFN + Ribavirinが行われている。しかし、full dose therapy 15%、25～45%でSVRが達成され、それらが5年生存92%であるのに対し、non-SVR例では5生率は66%と低いことが知られ、長期にわたる治療を要することが知られているほか、PegIFNによる重症肝炎の報告もある。可及的に移植前にSVRを達成しておきたい。しかし、一般にC型肝炎に対する治療は難治なうえ、血小板低下や貧血などで十分な施行も難しい。

本例が移植前にSVRを達成できた要因としてはウイルスが2a(Ⅲ)であったこと、肝硬変がHCVによるものではなかったこと、PSEにより血小板を上昇させておいたこと、プロトコールを中止せずに完遂したこと、年齢、男性であることなどがあげられ、PegIFN $\alpha$ 2a+リバビリンの効果が他のレジメンよりも効果が高かった。また肝移植後の免疫抑制によっても再燃を認めず、抗ウイルス療法を行わずにSVRが維持されている。肝移植を考慮するなら肝硬変に対するPegIFN+Ribavirinは、SVRが得られ、移植後の抗ウイルス治療を回避でき、結果的に予後を改善する可能性があり、検討に値すると考えられる。

## E. 結論

HCV持続感染のあるBAによる肝硬変患者への肝移植前に、3回の抗ウイルス療法による治療を施行してSVRを達成した。その後に肝硬変は非代償性となり肝移植

後を施行した。移植後の経過は良好であり、SVRも持続しており、予防の抗ウイルス療法は施行していない。肝移植を考慮するならHCVによる肝硬変でもSVRを狙って治療を試みるべきである。

## 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

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

- 5) 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) Seiichi Kagimoto, Shinichiro Hagiwara, Itaru Iwama, Mitsuru Kubota, Kei Murayama, Akira Ohtake. Mitochondria associated apoptosis in patients with hepatic failures. 4<sup>th</sup> WCPGHN, Taipei, 2012.11.15
- 2) 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

## 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

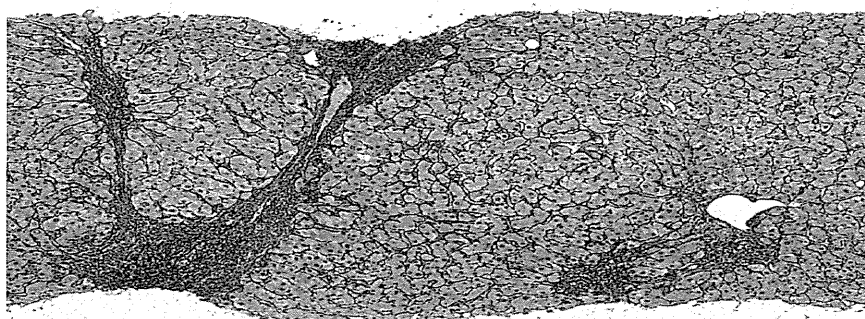


図 1：肝生検像



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・青年期 C 型慢性肝炎難治例 7 例に対する  
PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin + fluvastatin 併用療法の試み

研究分担者 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  
副部長

研究要旨

当科では従来より小児・青年期の C 型慢性肝炎患者に対して積極的に PEG-IFN 単独療法、あるいは PEG-IFN/ ribavirin の併用療法を行ってきた。治療開始後十分な効果が得られない症例に対しては早期に各々の薬剤を適宜増量している。それでも HCV-RNA の陰性化が得られない症例に対して、スタチン製剤の併用を試みたところ、非常に高い有効性を得た。スタチン製剤の投与中 T-Chol の低下を認めたが、大きな副作用はなかった。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎難治例に対する PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin + fluvastatin 併用療法の有効性と副作用を検討する。

B. 研究方法

当センターにて PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin 療法を施行した症例のうち、治療抵抗性の経過を示した 6 例に対して fluvastatin を併用し、その有効性と副作用について診療録を後方視的に検討した。

C. 研究結果

当センターにて治療を受けた小児・青年期 C 型慢性肝炎患者は 2012 年 12 月末までに 7 例である。当科では治療開始

後毎週 HCV-RNA を測定し、減衰していくかどうかを確認している。治療開始後 2～3 週目までに投与前より HCV-RNA が 2log 以上低下し、その後も漸減していく場合は全例で 12 週以内に HCV-RNA 陰性となり、SVR を達成している。しかし治療開始後早期に十分 HCV-RNA の低下傾向を認めない症例については治療抵抗性と判断し、副作用の程度を見ながら PEG-IFN  $\alpha$  2a もしくは ribavirin、あるいは両方の増量を行っている。このような治療強化によっても効果が不十分な症例 6 例（2 例は再治療例）に対して fluvastatin の併用を行った（表 1）。男児 3 例、女児 4 例で治療時年齢は平均 8.8 歳（5 歳～17 歳）、感染経路は全例母児感染

であった。HCV の genotype は 1b が 4 例、2b が 2 例であった。治療開始時の HCV-RNA 量は平均 5.9 Log IU/ml で 5 Log IU/ml 未満は 1 例のみであった。fluvastatin の投与量は 5 歳～11 歳の 5 例は 10mg、17 歳と 20 歳の 2 例は 20mg とした。再治療の 2 例は 0 週から併用し、初回治療の 4 例については 2 週目、6 週目、8 週目、8 週目にそれぞれ併用開始。その後全例で HCV-RNA は減少傾向となり、5 例で EVR が、残る 1 例も 13 週目に陰性化した。全例陰性化後 48 週の治療を継続し、24 週後の SVR を確認(表 2)。全例フォローを継続中だが現段階で再発した例はない。

投与中の副作用としては、T-Cho の低下を認めたが、それ以外には従来の PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin 療法と同様であり、発熱、好中球減少やヘモグロビン低下、皮膚の乾燥や掻痒、脱毛、成長障害などであった。

#### D. 考察

2003 年に Ye J らにより、ローバスタチンが HCV-RNA の複製を阻害することが初めて報告された (Ye J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 100:15865-70, 2003)。スタチン製剤は高脂血症の治療薬であり、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA synthase を阻害する。コレステロール合成経路は途中でゲラニルゲラニルピロリン酸を剛税する経路に枝分かれするが、ゲラニルゲラニルピロリン酸は G 蛋白質などの多くの細胞蛋白質に結合し、生理的機能の調節に重要な役割を果たす。HCV の複製においては、NS5A

蛋白質がゲラニルゲラニル化された FBL2 と結合することが重要であるとされている。スタチン製剤と同時にメバロン酸あるいはゲラニルゲラニルピロリン酸を HCV RNA 複製細胞に投与するとスタチン製剤の抗 HCV 効果が打ち消されること、またゲラニルゲラニル転移酵素の阻害剤である GGTI-286 がスタチン製剤の抗 HCV 効果をキャンセルすることも明らかとなっている。

このようなデータを元に、当科では PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin 治療に抵抗性の HCV 症例に対して fluvastatin の併用を試みたところ、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。

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いとされているが、一部に無効例が存在する。今回の 6 例についてはうち 2 例が比較的治療効果が得やすいとされている genotype 2b であり、ウイルス量についても 5 LogIU/ml 未満が 1 例含まれていた。これらの症例がなぜ治療抵抗性であったのか、またなぜ fluvastatin が有効であったのかについては不明だが、大きな副作用なく高い有効性が得られていることから、治療抵抗例には積極的に試みる価値があると思われた。

#### E. 結論

小児・青年期の PEG-IFN  $\alpha$  2a / ribavirin 治療抵抗性 C 型慢性肝炎患者に対する fluvastatin 併用療法は安全で高い有効性を示した。今後どのような症例

に有効なのかを検討し、治療の選択肢としての位置づけを行う必要があると思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 学会発表

- 1) Yuri Etani, Shinobu Ida.  
Peginterferon  $\alpha$ -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

(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 症例の背景

Case	age	sex	Infectious route	genotype	viral level	liver histology
1	17	M	maternal	2b	6.7	F 0
2	6	M	maternal	1b	5.0	F 0
3	7	M	maternal	1b	6.7	F 1
4	7	F	maternal	2b	6.2	F 2
5	11	F	maternal	1b	6.6	F 1
6	5	F	maternal	1b	4.3	F 1

表2 治療経過

Case	standard therapy →			extended dose →		combination therapy with Peg-IFN, RBV, FLV			Treat-ment effect
	viral level	Peg-IFN (mg)	RBV (mg)	Peg-IFN	RBV	FLV add on	viral level	elimination of HCV RNA	
1	6.7	180	800	180	1400	2 <sup>nd</sup> therapy	3.5	7 <sup>th</sup> week	SVR
2	5.0	60	200	180	400	2 <sup>nd</sup> therapy	6.2	8 <sup>th</sup> week	SVR
3	6.7	90	400	125	600	6 <sup>th</sup> week	2.1	7 <sup>th</sup> week	SVR
4	6.2	54	300	90	500	8 <sup>th</sup> week	4.3	13 <sup>th</sup> week	SVR
5	6.6	90	400	90	600	2 <sup>nd</sup> week	5.9	11 <sup>th</sup> week	on going
6	4.3	45	200	90	400	8 <sup>th</sup> week	3.1	10 <sup>th</sup> week	on going