

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**

現在国内における肝がん患者の 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。本邦から肝がんを撲滅するためには、新規感染の予防と、慢性肝炎の段階から治療的介入を行い肝癌への進展を防止することが極めて重要である。成人の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の治療は確立している一方、小児における治療指針はまだ十分に確立していない。平成 23 年度から本研究班は小児の肝炎患者の診療を行う国内主要医療機関の多施設共同研究を開始した。疫学研究として小児のウイルス肝炎患者数の把握、感染経路や自然経過などの実態調査、インターフェロン（IFN）治療例の長期予後を調査している。また IFN 治療を行われた小児において、治療効果を規定する新たなウイルス側因子および宿主側因子の解明を目標としてゲノム解析を実施している。我々大阪大学は分担研究施設として大阪北部における小児肝炎患者の実態把握を担当し、多数の症例データおよび血液検体を解析担当施設に提出しており、来年度に研究班全体として総合的な解析結果の報告をおこなう予定である。これらの研究結果に基づいて小児のウイルス肝炎に対するより有効性・安全性の高い治療法および治療戦略を提案する。

**A. 研究目的**

国内の成人領域における B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の診断と治療は、厚生労働省研究班によるガイドラインが適時改訂され確立していると考えられる。一方小児に関しては、B 型肝炎の診療指針は出されているが現在改訂作業中であり、C 型慢性肝炎は成人のガイドラインを参考にしながら各診療施設における治療経験に基づいた診療が行われているの

が現状である。B 型肝炎に関して母子感染予防処置が実施されているが、現在も母子感染および生後の水平感染による新規の小児の B 型肝炎患者が発生している。また C 型肝炎に関しても、HCV キャリア妊婦から約 10% の確率で新規キャリアの小児が発生している。急速な医療の進歩により診断技術が一層向上し、インターフェロン製剤（以下 IFN）と経口抗ウイルス薬の新規開発が飛躍的にすすんでい

る現在、成人だけで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治療の確立が早急にのぞまれる。本研究班の目標は、日本国内の B 型肝炎および C 型肝炎の根絶をめざして、小児期における治療法を立案し確立することである。

## B. 研究方法

国内の小児の消化器・肝臓・感染症の専門医がフォロー中の小児ウイルス肝炎患者について、感染経路や臨床経過などの実態調査および I F N 治療を受けた症例の長期予後調査を、疫学研究として初年度（平成 23 年）に継続して実施した。さらにより有効性の高い治療法および治療戦略を検討するために、小児の B 型および C 型肝炎における I F N の治療効果を規定するウイルス側因子および宿主側因子の新規解明を目標にゲノム解析を行った。ウイルス側因子である HCV core70、core91 については大阪府立急性期総合医療センター小児科が担当し、宿主側因子である IL-28B については名古屋市立大学が解析を担当した。

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）を同様のスケジュールで施行されても、母子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 型肝炎でも一旦母子感染が成立した症例においても、乳幼児期に自然経過でウイルスが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が生じる原因はいまだに不明である。それぞれのウイルス性肝炎において感染成立の差異を規定するウイルス側因子および宿主側因子の解明は重要である。今回我々は、C 型肝炎母子感染例で乳幼児期に自然治癒（ウイルスの持続

陰性化）した症例にも、本研究への参加協力を依頼した。

上記の疫学的研究およびゲノム解析は平成 23 年度から本年度（平成 24 年度）にかけて継続中であり、来年度に研究班全体としてのまとめと学会報告、論文報告をおこなう予定である。

大阪北部に位置する大阪大学に所属する分担研究者の我々は、大阪北部地区において以下の調査を実施した。

- 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 I F N 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 I F N 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 I F N などの治療効果規定因子の解析：ウイルス側の因子（Core aa70, 91）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 年以降に診断された患者を対象とした。ただしペグインターフェロンの治療効果の解析は、2001 年以降に診断された患者を対象とした。

倫理面には十分に配慮し、肝炎に罹患している小児およびその家族の調査に際しては、対象者のプライバシーに十分配慮して実施した。

## C. 研究結果

### I. 倫理申請

大阪大学医学部附属病院の通院患者を対象として臨床研究を開始するにあたり、平成23年度（初年度）から倫理申請をおこない、下記のように承認を得た。

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、平成24年2月に多施設共同研究（当院研究者は分担研究者）としての新規承認を得て、現在研究を継続中である。

②小児C型肝炎のIFNなどの治療効果規定因子・母子感染成立におけるホスト側の因子の検討を目的としたヒト遺伝子解析について、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～】を申請し、平成24年4月18日付けで新規承認を得て継続中である。（研究実施承認期間：平成24年4月18日～平成26年3月31日）

### II. 対象患者の抽出

上記研究計画の承認に基づき、初年度（平成23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、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例が昨年度の解析対象となり、解析結果を昨年度報告した。

研究2年目である今年度は更に症例数の増加をめざした。この結果、3月11日現在までにHBVキャリア3例、HCV肝炎患者8例が追加となり、あわせてHBVキャリア34例、HCV肝炎患者32例が解析対象となった。

### III. HBVキャリア34名に関する疫学的検討

#### 【結果1】

#### HBVキャリア34名の背景因子

年齢（歳）：

3～31（中央値 13）

性別：

男：女（n）＝23：11

Genotype：

A	3	(9%)
B	0	(0%)
C	9	(26%)
未検	22	(65%)

感染経路：

母子	21	(62%)
水平	9	(26%)
父親	6	
祖父	1	
兄（疑）	2	：一例兄刺青
不明	4	(12%)

**【結果 2】**  
HBV キャリア 34 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

現在の ALT 値 (U/L)：  
17-200 (中央値：33)

②HBeAg 陰性：18 名

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

母子感染例  
生後 11 カ月時 SC

現在の ALT 値 (U/L)：  
7-51 (中央値：22)

SC 時年齢 (歳)  
0~16 (中央値：9)

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 34 名の治療状況

①治療介入なし：24 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  
(ETV を使用)

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

治療により 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 (IFN, ワクチン療法を未実施) の  
HBV キャリア 24 例の臨床経過

このうち ALT $\geq$ 31 U/L かつ HBV DNA 量  $\geq$   
4.0 log：7 例

HBe seroconversion あり：  
11 名 (46%)

SC 時の年齢 (歳) :

6-16 (中央値 : 10)

#### IV、HCV 肝炎患者 32 例の検討

##### 【結果 1】

HCV 肝炎患者 32 名の背景

年齢 (歳) :

1-29 (中央値 : 17)

性別 :

男 : 女 (n) = 12 : 20

感染経路 :

母子感染 23 名 (72%)

輸血 9 名 (28%)

Genotype

Genotype 1 21 名 (66%)

Genotype 2 9 名 (28%)

不明 2 名 (6%)

##### 【結果 2】

HCV 肝炎患者 32 名の治療歴

Peg-IFN + Ribavirin 治療 :

24 名

治療開始時の年齢 (歳) :

4-21 (中央値 13)

現在治療中の患者 :

1 名

##### 【結果 3】

HCV 肝炎患者 24 例における IFN の治療効果

SVR あり 18 名

なし 5 名

治療中 1 名

Genotype 1・高ウイルス量 :

12/17 (71 %)

Genotype 2・高ウイルス量 :

4/ 4(100%)

現在治療中の 1 例を除く

#### V、HBV 母子感染予防処置を行われた小児の抗体価

当科において B 型肝炎母子感染予防処置を施行された小児の肝機能および B 型肝炎の各種抗体の長期経過を検討した。収集したデータは全て主任研究者に送付し、府立急性期総合医療センター等に移動した症例も含めた解析を主任研究者 (田尻 仁) が実施した。解析結果は第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会において「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」として発表された。1993 年から 2011 年までの 101 例において、HBc 抗体陽性を 5 例に認めた (HBV 不顕性感染 5/101=4.9%)。HBs 抗原陽性例はなかったが、HBs 抗体のみの自然上昇を 2 例に認めた。HBV 不顕性感染には、HB ワクチンに対する初期反応 (低反応群 11.7% vs. 高反応群 2.2%、 $P=0.033$ ) と母体の HBe 抗原 (陽性群 16.6% vs. 陰性群 1.3%、 $p=0.011$ ) の二つの因子が関連していた。不顕性感染を確認した年齢は、中央値 3.6 歳

(2.0-13.4) であった。(抄録より引用)

## VI、ゲノム解析への検体提供状況と解析結果

現在までに書面による同意を得て血液検体を提出中の症例

HBV キャリア：15名

IL-28B	メジャーホモ	14名
	ヘテロ	1名

C型肝炎患者：11名

IL-28B	メジャーホモ	7名
	ヘテロ	3名
	検査中	1名

ウイルス検出せず 3名

ウイルス陽性8例について

genotype	1a	1名
	1b	3名
	2a	1名
	2b	3名

genotype 1b 症例の Core70 変異  
変異なし 3名

genotype 1b 症例の Core91 変異  
変異なし 2名  
L91M 1名

母子感染自然治癒例 2名

16歳女兒：4歳7カ月時陰性化

7歳女兒：3歳0カ月時陰性化

## D. 考察

当院にてフォロー中の B 型肝炎および C 型肝炎の小児について、感染状況を把握するための疫学調査とゲノム調査を昨年度に引き続いて実施した。当院は小児のウイルス肝炎患者の長期フォローを継続しており、以前から積極的に IFN 治療、抗ウイルス剤による治療的介入を行ってきた。これらの症例の長期間の臨床経過のデータを含む調査結果について、当施設におけるデータを解析したが、既報と同様にウイルス量、genotype による治療効果の違いが示された。今後は IL-28B や Core 変異による臨床経過の違いの有無を含め、国内最大規模の調査となる本研究班全体としての解析結果が待たれる。

今年度も新規に紹介された肝炎患者や母子感染例が発生しており、来年度初頭まで研究班全体としてより多くの症例について詳細な調査を継続し、小児のウイルス肝炎の自然経過および治療への反応性などを解析し、小児期ウイルス性肝炎の治療ガイドラインを作成する予定である。

肝炎ウイルスに感染した小児は慢性肝炎・肝硬変・肝がんなどの重篤な健康障害をおこすリスクを抱えるのみならず、あらたな感染源となって周囲の家族、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大変重要な問題である。B 型肝炎に関して我々の解析対象においても水平感染および感染源不明の小児が複数存在しており、今後はユニバーサルワクチンによる国民全員に対する感染予防処置の早急な実施が望まれる。

## E. 結論

本研究により国内における小児のB型肝炎およびC型肝炎の実態を把握し、詳細な解析を行い、より有効性・安全性の高い標準的治療を立案する必要がある。

## 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

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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田尻 仁	B型慢性肝炎	位田 忍 中山 雅弘 虫明 聡太郎	小児消化器疾患 臨床・病理カン ファレンス	株式会社 診断と治療 社	東京	2012	142-145
長田郁夫、村上 潤	母子感染症：HBV、 HCV	日本周産期・ 新生児医学会 教育・研修委 員会	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	2012	204-209
長田郁夫、村上 潤	肝障害	大菌恵一	ワンランク上の 小児臨床検査	総合医学社	東京	2012	435-441
鈴木光幸	「消化器疾患・腹部 疾患」急性膵炎	大関武彦	今日の小児治療 指針第15版	医学書院	東京	2012	456-457
鈴木光幸，山城雄一 郎	胆道閉鎖症	加藤忠明	小児慢性疾患指 導支援マニユア ル改訂版	東京書籍	東京	2012	162-165
鈴木光幸，箕輪圭	小児科診療ガイド	遠藤文夫	消化器疾患（16 章）	中山書店	東京	2012	570-586
箕輪圭，鈴木光幸， 清水俊明	急性膵炎に対する 輸液療法	金子一成	小児輸液ハンド ブック	中外医学社	東京	2012	98-105
鈴木光幸，清水俊明	嚢胞線維腫症	遠藤文夫	先天代謝異常症 ハンドブック	中外医学社	東京	2013	414-415
成高中之，鈴木光幸	$\alpha_1$ アンチトリプシ ン欠損症	遠藤文夫	先天代謝異常症 ハンドブック	中外医学社	東京	2013	346-347

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田尻 仁，余田 篤，友政 剛，新 井 勝大，虻川 大樹，石毛 崇， 岩間 達，大塚 宜一，国崎 玲子， 窪田 満，佐々木 美香，山田 寛 之，井上 詠，鍵本 聖一，小林 昭夫，今野 武津子，清水 俊明， 杉田 昭，鈴木 康夫，高添 正和， 豊田 茂，根津 理一郎，藤澤 卓 爾，松本 誉之，米沢 俊一，日本 小児栄養消化器肝臓学会小児クロ ーン病治療ガイドライン作成委員 会	小児クローン病治療ガイドライン	日本小児科学会雑 誌	1	30-37	2013.01
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
西浦 博史，田尻 仁	症候からみた消化器疾患 黄疸	小児科診療	2	211-216	2013.02
田尻 仁	消化管感染症の課題と展望	日本小児科学会雑 誌	12	1857-186 4	2012.12

田中 智之(堺市衛生研究所), 小林 尚明, 豊田 茂, 佐藤 雅久, 佐野 康子, 竹田 弘, 柏井 健作, 家永 信彦, 中田 修二, 宇加江 進, 佐藤 勇, 原 鍊太郎, 中野 徳, 田中 敏博, 五十嵐 隆夫, 水澤 一郎, 田尻 仁	ノロウイルス抗原検出診断薬キットナビ-ノロ2の評価	医学と薬学	6	1033-1039	2012.12
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
丸山 朋子, 高野 智子, 田尻 仁	小児の食中毒予防	日本臨床	8	1414-1419	2012.08
田尻 仁	消化管 炎症性腸疾患の新しい治療法 クロウン病	小児内科	6	886-889	2012.06
高野 智子, 田尻 仁, 柏木 保代, 河島 尚志	新型インフルエンザ肺炎における血清サイトカインの検討	日本小児救急医学会雑誌	1	63-67	2012.03
四柳 宏(東京大学 大学院医学系研究科生体防御感染症学), 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
今里 明美(大阪府立病院機構大阪府立急性期総合医療センター 臨床検査科), 前川 弘子, 長濱 泰子, 山田 直美, 小原 有加里, 榊野 絢子, 今西 啓子, 岡田 倫之, 高野 智子, 田尻 仁	小児の感染性腸炎の診断における消化管エコーの有用性	大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌	1	29-33	2012.02
釣永 雄希(大阪府立病院機構大阪府立急性期総合医療センター 小児科), 高野 智子, 小西 暁子, 木村 貞美, 野間 治義, 楠本 義雄, 田尻 仁	当センターにおける過去10年間の小児虫垂炎入院症例の検討	大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌	1	21-24	2012.02
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.
Maruyama T, Takano T, Tajiri H.	Prevention of food poisoning in children	Nihon Rinsho.	70	1414-9.	2012 Aug
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	46-51	2013
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
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.	22 (6)	477-83	2012

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	79 (6)	685-90	2012
<u>Endo T, Ito K, Sugiura T, Got o K.</u>	Hepatitis C virus clearance after discontinuation of pegylated interferon alpha-2amonotherapy in a Child.	Case Rep Med.	in press	597348-51	2012
杉浦時雄、遠藤剛、伊藤孝一、鈴木伸宏、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 (10)	610-614	2012
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		In press	2012
Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsuhashi 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		In press	2012
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	7(9)	e44743	2012
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	7(6)	e39175	2012
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.	13	47	2012

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 $\lambda$ 3-interferon.	Hepatol Res.	42(11)	1089-99	2012
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.	42(10)	958-965	2012
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	56(4)	1448-56	2012
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.	32(2)	339-45	2012
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.	23(2)	503-6	2013
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
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	866-872	2012
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
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
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	75/11	2163-2165	2012
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 Vol.31 No.2	76-82	2012
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
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	2013
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
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

四柳宏、田中靖人、齋藤昭彦、梅村武司、伊藤清頭、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	53/2	117-130	2012
Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tsuyoshi Sogo, Akihiko Tateno, Reiko Shimokawa, Tomoo Fujisawa	Tears from 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
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.	Hepatology Res	42	648-657	2012
Suzuki M, Inage E, Minowa K, Saito N, Naritaka N, Tsubahara M, Ohtsuka Y, Tokita A, Shimizu T	Prophylaxis for ribavirin-related anemia using eicosapentaenoic acid in chronic hepatitis C patients	Pediatr Int	54	528-531	2012
鈴木光幸, 成高直之, 箕輪圭, 木下達也, 中村蓉子, 中西直之, 宮下律子, 浜武継, 渡邊誠, 松本多恵, 横山孝二, 鍋島泰典, 蟹江健介, 藤野明浩, 清水俊明	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
Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, Hanada R, Shimizu T	L-asparaginase induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid concentrations	Drugs R&D	12	49-55	2012
鈴木光幸, 清水俊明	消化器疾患の遺伝子診断	小児内科	44	829-813	2012
鈴木光幸, 清水俊明	先天代謝異常症候群(上)先天性アミラーゼ欠損症	日本臨床(別)	19	18-19	2012
齋藤暢知, 鈴木光幸, 清水俊明	先天代謝異常症候群(下)先天性トリプシノゲン欠損症	日本臨床(別)	19	884-885	2012
箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明	先天代謝異常症候群(下)先天性リパーゼ欠損症	日本臨床(別)	19	886-887	2012
箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明	小児疾患の診断治療基準(改訂4版) 膵腫瘍, 膵嚢胞	小児内科	44	440-441	2012
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
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
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
鍵本 聖一	シクロスポリン療法	小児内科	45	245-248	2013

<p>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.</p>	<p>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</p>	<p>日本小児科学会雑誌</p>	<p>116</p>	<p>e1351-1356</p>	<p>2012</p>
<p>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</p>	<p>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.</p>	<p>臨床血液</p>	<p>53</p>	<p>1926-1931</p>	<p>2012</p>



