201333005A

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２５年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　田尻　仁

平成２６（２０１４）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．小児期・若年成人期に発症したHBV肝細胞がん11例の検討
田尻　仁　12

2．小児期C型肝炎のウイルス自然消失と治療に関する検討
田尻　仁　16

3．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　22

4．小児期C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法による再治療の経験
伊藤　嘉規　26

5．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　31

6．高感度HBs抗原定量の有用性
田中　靖人　37

7．小児B 型肝炎ウイルス感染例の感染経路とワクチン接種後の抗体価の経年変化
田中　靖人　39

8．治療効果を規定する宿主因子の検討
杉山　真也　44

９．一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　48

１０．B型肝炎母子感染予防後のフォローアップの現状
牛島　高介　52

１１．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　58

１２．小児 HBV および HCV 感染の調査（関東地区）
筑波大学附属病院の B 型および C 型肝炎母子感染予防における
外国人比率の意義
工藤　豊一郎　62

１３．C型慢性肝炎患者の自然経過とペグインターフェロン/リバビリン
併用療法の現状（2008～2013 年）
鈴木　光幸　66

１４．宮城県立こども病院における B 型・C 型肝炎患者の追跡調査
虻川　大樹　72

１５．小児 B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの治療効果
惠谷　ゆり　77

１６．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　79

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表　86

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。本年度も23年度、24年度と同様に班員の施設において診療を行った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464名、C型慢性肝炎222名の報告を得た。

B型慢性肝炎に対する治療効果についてセロコンバージョンをアウトカムにして検討した。対象はIFN治療群63例と慢性肝炎の経過観察群94例である。IFN治療群に対して、経過観察群のハザード比は0.31 (95%CI;0.14-0.71, P値=0.005)であり、経過観察群は有意にセロコンバージョンを起こしにくかった。一方、IFN治療群における有意な予後良好因子は認められなかった。小児B型慢性肝炎についてはIFN治療が推奨される。

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。Genotype-1群におけるPEG/RVB併用治療の効果は、IL28B遺伝子多型メジャーアリル群では良好であったが、マイナーアリル群では不良であった．小児C型慢性肝炎についてはgenotype-2とgenotype-1のIL28Bメジャーアリル群では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
伊藤　嘉規　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
　　小児肝臓消化器科
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
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
惠谷　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、三善、惠谷、田尻、虻川、乾、伊藤、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464名、C型慢性肝炎222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11例報告があった、C型肝炎では報告はなかった。

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(細野、高野、田尻)

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型慢性肝炎の患者について基礎データの解析を行った。今年度は、B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎について最終解析データを報告した（詳細は分担報告参照)。

3．小児B型慢性肝炎のIFN 治療効果とIFN治療例の予後良好因子の検討(細野、田尻、高野)

対象はステロイド療法や核酸アナログ治療を使用していないIFN治療群63例とステロイド療法や核酸アナログ治療を使用しておらず血漿ALT値が60IU/L以上の期間が180日以上の経過観察群94例である。IFN治療効果についてセロコンバージョンをアウトカムにコックス比例ハザードモデルを使って検討した。IFN治療群に対して、経過観察群のハザード比は0.31 (95%信頼区間=0.14-0.71, P値=0.005)であり、経過観察群は有意にセロコンバージョンを起こしにくかった。一方、IFN治療群における統計学的に有意な予後良好因子は認められなかった。

以上より、IFNは小児B型慢性肝炎の有用な治療であることが判明した（詳細は分担報告参照)。

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 （田尻、高野、田中）

（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 のメジャーアリル群（IL28B 遺伝子多型が TT）では治療効果が良好であったが、genotype-1 のマイナーアリル群（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は、発癌を防ぐための治療介入の必要性も示唆される。これまでの検討によって 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 メジャーアリル群でも推奨される。ただし genotype-1 のマイナーアリル群では 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) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T,Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2013 Jul 11.

2) Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, Ohura T, Inui A, Yamamoto K, Higashidate Y, Kawashima H, Toyoda S, Ushijima K, Ramakrishnan G, Rosenlund M, Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey. BMC Pediatr. 2013 May 22;13:83.

3) Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human Herpesvirus 6-Associated Encephalopathy in a Child with Dravet Syndrome. Neuropediatrics, 44:155-158,2013

4) Kimura H, Kawada J, Ito Y. Epstein Barr-viruses-associated lymphoid malignancies: the expanding spectrum of hematopoietic neoplasms. Nagoya J Med Sci, 75:169-179, 2013.
5) Kawano Y, Iwata S, Kawada J, Gotoh K, Suzuki M, Torii Y, Kojima S, Kimura H, Ito Y. Plasma Viral MicroRNA Profiles Reveal Potential Biomarkers for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. J Infect Dis. 208(5):771-779. 2013
6) Ito Y, Kimura H, Torii 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, Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. Pediatr Int 55(5):566-571, 2013
7) Suzuki M, Torii Y, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Onishi Y, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons. Microbiol Immunol, 57(10):715-722, 2013.
8) Imahashi N, Nishida T, Ito Y, Kawada J, Nakazawa Y, Toji S, Suzuki S, Terakura S, Kato T, Murata M, Naoe T. Indentification of a novel HLA-A*24:02-restricted adenovirus serotype 11-speciffic CD8+ T-cell epitope for adoptive immunotherapy. Mol Immunol 56(4):399-405, 2013
9) Kato S, Miyata T, Takata K, Shimada S, Ito Y, Tomita A, Elsayed A, Takahashi E, Asano N, Kinoshita T, Kimura H, Nakamura S. Epstein-Barr virus-positive cytotoxic T-cell lymphoma followed by chronic active Epstein-Barr virus infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder: a case report Human Pathology 44(12): 2849-2852, 2013
10) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-term parvovirus B19 infections with genetic drift after cord blood transplantation complicated by persistent CD4+ lymphocytopenia. J Ped Hematol Onc, 36(1):e65-68, 2014
11) Hosono S, Matsuo K, Ito H, Oze I, Hirose K, Watanabe M, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Polymorphisms in base excision repair genes are associated with endometrial cancer risk among postmenopausal Japanese women. Int J Gynecol Cancer. 2013 Nov;23(9): 1561-8.
12) 細野覚代、大木いずみ、松田彩子、伊藤秀美、祖父江友孝　子宮頸癌の罹患と死亡の動向　産科と婦人科 2013;80(10): 1285-90.
13) Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S,

Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusuhara H, Mizokami M, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter NTCP. Hepatology. 2013 Dec 21. Epub

14) Trinks J, Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Benetucci J, Giménez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubiña JR. In vitro replication competence of a Hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behavior regarding its parental genotypes. J Gen Virol. 2013 Sep 11. Epub

15) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2013 Jul 29. Epub

16) 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.

17) Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramine S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M. Ex vivo induction of IFN-λ3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol. 2013 Apr 17.

18) Sunbul M, Khan A, Kurbanov F, Leblebicioglu H, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M. Tracing the Spread of Hepatitis C Virus in Turkey: A Phylogenetic Analysis. Intervirology. 2013 Mar 19.

19) 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 blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon-λ in response to hepatitis C virus. Hepatology. 2013 May;57(5):1705-15.

20) Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, Sugiyama M, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe

A, Shinkai N, Sugauchi F, Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. J Viral Hepat. 2013 Apr;20(4):e27-36.

21) Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Tomoo Fujisawa. :Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection. Hepatology Research 43;327-338（2013）

22) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fusisawa. Effects of pegylated interferon-α-2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013 Mar 27(Epub ahead of print)

23) 十河剛、森實雅司、乾あやの、藤澤知雄：小児急性肝不全の内科的治療戦略 日本小児科学会雑誌　117（4）；718-731（2013）

24) 藤澤知雄：小児期にB型肝炎ワクチン接種がなぜ必要なのかーB 型肝炎ワクチンの定期接種化に向けてー　日本小児科医会会報　（46）；150-154（2013）

25) 乾あやの、角田知之、川本愛里：ウイルス性肝炎，その他の慢性肝疾患　診療と治療　101（12）；1877-1880（2013）

26) HCV 抗体陽性．長田郁夫、他．小児科診療 77, 2014（in press）

27) B 型・C 型肝炎ウイルス母子感染．長田郁夫、他．新領域別症候群シリーズ No. 25: 699-702, 2013

28) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatol Res Jul 11. doi: 10.1111/hepr.12206

29) 成高中之，鈴木光幸，齋藤暢知，他．インフルエンザ・RSV 同時検出迅速検査キットを用いた RSV 感染症の鑑別と臨床像の検討．外来小児科 16: 76-8, 2013

30) 鈴木光幸，清水俊明．家族性膵炎・遺伝性膵炎．小児科診療 76:303-309 ,2013

31) 鈴木光幸，清水俊明．クローズアップ 新しい子どもの病気 消化器・肝胆膵疾患　原因が解明された既存疾患　遺伝子変異に起因する急性・慢性膵炎.小児内科 45: 1122-1124, 2013

32) 箕輪圭，鈴木光幸，清水俊明．クローズアップ負荷試験の実際 2013　経口脂肪負荷試験．小児内科 45: 919-921, 2013

33) 鈴木光幸，清水俊明．クローズアップ負荷試験の実際 2013　^{13}C-脂肪負荷試験．小児内科 45: 922-924, 2013

34) 鈴木光幸，箕輪圭，時田章史．豊島区内中学校における骨密度測定事業ー行政刷新会議(事業仕分け)後の現状と展望ー．豊島区医師会会報 125:14-20, 2013

35) 鈴木光幸，清水俊明．家族歴がなければ急性・慢性膵炎の原因として遺伝性は考えない?小児内科 45:1893-5, 2013

2.学会発表

1) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹　小児・青年期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法　治療効果とIL28B 遺伝子多型の検討：　肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA625(2013.09)
2) 高野 智子、田尻 仁, 惠谷 ゆり, 三善 陽子　小児期B型肝炎ウイルス感染症の自然経過とインターフェロンの治療効果の検討：肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA548(2013.09)
3) 杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 齋藤 伸治, 田中 靖人, 鈴森 伸宏, 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：日本小児科学会雑誌 117 巻 8 号 Page1357(2013.08)
4) 高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人, 三善 陽子, 牛島 高介, 鈴木 光幸, 虻川 大樹, 村上 潤, 要藤 裕孝　小児B型慢性肝炎の自然経過およびインターフェロン治療効果におけるIL28B遺伝子多型の検討：肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA384(2013.04)
5) 田尻 仁, 高野 智子　小児・青年期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法　治療効果とIL28B 遺伝子多型の検討：肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA209(2013.04)
6) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹　C型慢性肝炎のペグインターフェロン・リバビリン療法治療効果と IL28B 遺伝子多型：日本小児科学会雑誌 117 巻 2 号 Page325(2013.02)
7) 田尻 仁, 高野 智子, 村上 潤, 三善 陽子, 虻川 大樹小児B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療効果に関する検討 ：日本小児科学会雑誌 117 巻 2 号 Page325(2013.02)
8) 高野 智子, 田尻 仁, 三善 陽子, 惠谷 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長期的効果についての検討：日本小児科学会雑誌 117 巻 2 号 Page324(2013.02)
9) 倉橋 幸也, 岡山 智亮, 澤野 英樹, 村井 竜太郎, 小泉 眞琴, 田中 真也, 安部 治郎, 高野 智子, 田尻 仁, 惠谷 ゆり, 位田 忍 インターフェロンで寛解した母子感染による小児慢性C型肝炎の2例 ：日本小児科学会雑誌 117 巻 1 号 Page139(2013.01)
10) Yuka Torii, Yoshihiko Kawano, Hajime Sato, Tamaki Fujimori, Kazunori Sasaki, Jun-ichi Kawada, Yoshiaki Ohashi. Yoshinori Ito, Quantitative metabolome profiling reveals novel potential biomarkers in influenza-associated encephalopathy, IDWeek 2013, San Francisco, USA, October 2-6, 2013
11) Yoshihiko Kawano, Yuka Torii, Hajime Sato, Tamaki Fujimori, Kazunori Sasaki, Jun-ichi Kawada, Yoshiaki Ohashi, Yoshinori Ito, Quantitative metabolome profiling reveals novel potential biomarkers in human herpesvirus 6 encephalopathy,

IDWeek 2013, San Francisco, USA, October 2-6, 2013

12) 伊藤嘉規、小児科病棟での迅速診断とその応用-入院児のウイルス感染症早期診断と院内感染対策-、分野別シンポジウム 9、第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013.4.19-21、日本小児科学会雑誌 117(2):S48,2013

13) 鳥居ゆか、河野好彦、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、伊藤嘉規、メタボローム解析を用いたインフルエンザ脳症の新規バイオマーカーの探索、第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013.4.19-21、日本小児科学会雑誌 117(2):158,2013

14) 鳥居ゆか、河野好彦、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、伊藤嘉規、メタボローム解析によるインフルエンザ脳症患者血清中の代謝物プロファリング、第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013.6.5-6、感染症学雑誌 87(臨時増刊号):330,2013

15) 鳥居ゆか、河野好彦、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、伊藤嘉規、 メタボローム解析を用いたインフルエンザ脳症・HHV-6 脳症における新規バイオマーカーの探索、第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会、 札幌、2013.10.26

16) 伊藤嘉規、河野好彦、鳥居ゆか、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、川田潤一、木村宏、国際標準物質を用いた EBV・CMV 定量 PCR 系の標準化、第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会、 札幌、 2013.10.26

17) 川本愛里、 岩澤賢太郎、近藤健夫、角野知之、十河剛、小松陽樹、乾あやの、伊藤嘉規、森雅亮、横田俊平、藤沢知雄、 全身型若年性突発性関節炎に伴う肝機能異常の検討、第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会、 札幌、 2013.10.26

18) 鈴木道雄、中川光、岩田誠子、五島典、伊藤嘉規、村田貴之、鶴見達也、木村宏、EBV 関連 T/NK 腫瘍に対する Hsp90 阻害剤の効果、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋、2013.11.10-12

19) Satoyo Hosono, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Isao Oze, Kazuo Tajima, Hideo Tanaka. Interaction of alcohol drinking and aldehyde dehydrogenease 2 Glu504Lys polymorphism on endometrial cancer in Japanese population. 2013.10.5. Yokohama.

20) 細野覚代　都道府県がん診療連携拠点病院で実施した大規模病院疫学研究参加者の初経年齢推移の検討　第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会 2013.5.11　札幌

21) 細野覚代　日本人女性における子宮内膜癌と HSD17B2 遺伝子多型との関連について　第 36 回日本がん疫学・分子疫学研究会　2013.6.21　岐阜

22) 細野覚代　日本人女性の子宮内膜癌リスクに対する飲酒と ALDH2 Glu504Lys 遺伝子多型の交互作用の検討　第 58 回人類遺伝学会 2013.11.22　仙台

23) 細野覚代　エストロゲン代謝関連遺伝

子多型と閉経女性性ホルモン濃度との関連：日本多施設コーホート研究 (J-MICC study) 横断研究　第25回日本疫学会学術総会　2014.1.25　仙台

24) Sugiura T, Tajiri H, Takano 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 in Japan. 11th World Congress of Perinatal Medicine. Jun 19-22, 2013. Moscow

25) 「Polymorphisms consisting of (TA)n dinucleotide repeat near IL28B gene could improve the predictive value for HCV spontaneous clearance with IL28B SNPs.」 Masaya Sugiyama, Satoshi Hiramine, Norihiro Furusyo, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Masaaki Korenaga, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Jun Hayashi, and Masashi Mizokami The 64th Annual Meeting of the AASLD　P-1426　Nov 4th 2013 Washington DC

26) 「Clinical and virological analysis on Hepatitis B virus genotype D」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, and Masashi Mizokami Symposium. Japan-Taiwan Research Symposium on Hepatitis B. Tokyo, Japan April 14th, 2013

27) 「Prediction improvement on the effect of interferon-based therapy and spontaneous clearance of hepatitis C using rs72258881 near IL-28B following rs8099917 」 Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, and Masashi Mizokami The International Liver Congress 2013: 48th Annual Meeting of EASL in Amsterdam, P-26th April 2013

28) 「B型肝炎ウイルス複製に関連する脂質分子の同定とその効果」杉山真也、田中靖人、溝上雅史　第49回日本肝臓学会総会　シンポジウム　京王プラザホテル　2013年6月7日

29) Tomoo Fujisawa. Importance of prevention for horizontal HBV infection in children. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013/10/31-11/3 Tokyo)

30) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Takeo Kondo, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. Effects of pegylated interferon α2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

(2013/10/31-11/3 Tokyo)

31) 藤澤知雄：なぜ B 型肝炎ワクチンの定期接種が必要になったのか　第 116 回日本小児科学会学術集会（2013/4/19-21　広島）

32) 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．小児肝臓専門施設における連携による C 型慢性肝炎の診療. 第 116 回日本小児科学会学術集会（2013/4/19-21　広島）

33) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、角田知之、藤澤知雄．世界の B 型肝炎ウイルス感染予防戦略．第 116 回日本小児科学会学術集会（2013/4/19-21　広島）

34) 岩澤堅太郎、乾あやの、近藤健夫、角田知之、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄．HBV 母子感染例における HBIG+HB ワクチン投与の有用性．第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会（2013/10/26-27　札幌）

35) 角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄．小児期 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法の成長への影響. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会（2013/10/26-27　札幌）

36) 岩澤堅太郎、乾あやの、角田知之、近藤健夫、川本愛里、十河剛、藤澤知雄．HBV 母子感染予防不成功例に対する HB ワクチン療法の有用性．第 325 回日本小児科学会神奈川県地方会、第 55 回小児科分科会（2013/11/16　横浜）

37) 田尻仁、高野智子、乾あやの、三善陽子、村上潤．小児 B 型肝炎の全国多施設調査：感染経路とゲノタイプの経年的推移に関する検討. 第 40 回日本肝臓学会西部会（2013/12/6-7　岐阜）

38) 柳 忠宏、水落建輝、関 祥孝、松下優美、牛島高介、木村昭彦. B 型肝炎母子感染予防後のフォローアップの現状. 第 30 回日本小児肝臓研究会 2013.7.13-14（埼玉）

39) Analysis of hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus core-related antigen in children treated for chronic hepatitis B with interferon therapy. Kuranobu N, et al. J JSPGHAN 27: S167, 2013

40) 小児期の B 型慢性肝炎の sero-conversion と IFN 療法の検討. 倉信奈緒美、他. 日児誌 117: S81, 2013

41) 小児 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、他．肝臓 54: A222, 2013

42) 平成 25 年 4 月 19-21 日：第 116 回日本小児科学会学術集会（広島）．西崎直人，鈴木光幸，菅沼広樹，他．生後 3 ヵ月より胆汁うっ滞型肝障害を認め内科的治療に抵抗した重症胎児発育不全児例．日小児会誌 117:318,2013

43) 平成 25 年 4 月 19-21 日：第 116 回日本小児科学会学術集会（広島）．成高中之，鈴木光幸，武藤晃奈，他．血清 GTT 値が基準値内にある小児期胆汁うっ滞症の疾患スペクトラム．日小児会誌 117:326,2013

44) 平成 25 年 7 月 14-16 日：第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会（横浜）．村野弥生，鈴木光幸，箕輪圭，他．新生児仮死に合併する胆汁うっ滞症の臨床的検討．周産期新生児誌 49:747,2013

45) 平成 25 年 10 月 31 日-11 月 3 日：第 40 回日本小児栄養消化器肝臓病学

会・第 13 回アジア汎太平洋小児栄養消化器肝臓学会（東京）. Mitsuyoshi Suzuki, Yayoi Murano, Kei Minowa, et al. Transient cholestasis in neonates with perinatal asphyxia. 日児栄消肝誌 27（Suppl 1）:169,2013

46) 田尻 仁、高野 智子、乾 あやの、三善陽子、村上 潤：小児Ｂ型肝炎の全国多施設調査：感染経路とゲノタイプの経年的推移に関する検討. 第 40 回日本肝臓学会西部会, 2013.12.06-07, 岐阜.

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	47	38
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	20	20
7	乾　あやの	済生会横浜市東部病院こどもセンター	198	0
8	牛島　高介	久留米大学医療センター	34	14
9	村上　潤	鳥取大学医学部	31	13
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	12	3
15	惠谷　ゆり	大阪府立母子保健総合医療センター	15	13
16	三善　陽子	大阪大学大学院・医学系研究科	35	34
	研究協力者	７施設	34	35
合計		19 施設	464	222

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
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・若年成人期に発症したHBV肝細胞がん11例の検討

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　部長

研究要旨：小児期発症B型肝炎464例中、11例に肝細胞がん（HCC）の発症を認めた。HCC発症年齢は9-36歳で、男性に多かった。HCC発症時に10例はセロコンバージョン（SC）後であり、不明の1例を除き低ウイルス量であり、2例を除き軽度ALT値上昇を認めた。6例が死亡していた。死亡例は調査医療機関でのフォロー期間が1年以内またはフォローが中断した例であった。生存例のうち3例がIFN治療施行されていたが、1例はSCした後肝炎が持続し、2例は無効例であった。B型肝炎は継続的なフォローが必要である。

A．研究目的

小児B型肝炎は母子感染防止事業開始後減少したが、母子感染失敗例、胎内感染例、及び父子感染をはじめとした水平感染が発生しており、その一部は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんとなる。小児B型肝炎全国調査のまとめは分担研究者細野が報告している。我々は小児期から若年成人期に肝細胞がんを発症した例に関して検討を行った。

B．研究方法

2012年6月から2013年9月に研究分担者の12施設及び研究協力者の4施設に小児B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B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

小児B型慢性肝炎464例の調査票が回収され、11例(2.4%)の肝細胞がん（HCC）が報告された。感染経路は母子感染7例、感染源不明の水平感染2例、輸血2例であった。出生年は1973年から2000年で、母子感染例は感染予防措置以前が5例、それ以降が2例（2例とも完全予防措置例）であった。男性10例，女性1例であった。ゲノタイプは5例で検査されており、すべてCタイプであった。B型肝炎関連HCC家族歴を1例に認めた。

HCC診断年齢は中央値16歳(9歳 - 36歳)であった。肝硬変合併は、あり4例、なし2例、不明5例であった。HCC診断時に1例を除きセロコンバージョン（SC）後であり、HBウイルス量は不明の1例を除き低ウイルス量であり、ALT値は2例を除き軽度肝炎を認めた。

転帰は6例が死亡（死亡年齢15歳4例、

21 歳 2 例）で、すべて診断から 1 年以内であった。死亡例の HCC 診断までのフォロー期間は 1 例が 1 年で、他はフォローが 6 年以上中断していた 3 例、B 型肝炎の診断とほぼ同時に HCC と診断された 2 例であった。

死亡例では B 型肝炎の治療は施行されておらず、生存例では 3 例がインターフェロン治療受けていたが 1 例は SC の後も肝炎が持続し、2 例は IFN 無効例でのちにラミブジン治療を受けていた。

D. 考察

小児期発症 B 型肝炎の約 50 人に 1 人が小児期から若年成人期に HCC を発症していた。約半数が HCC 診断の 1 年以内に死亡していた。死亡例はいずれも定期フォローがされていなかった。生存例も SC 後で低ウイルス量になり軽度の ALT 上昇があるのみの状態でフォローが中断される可能性もあった。しかし、そのような状態から HCC を発症する例があり、無症状あるいは軽度の検査異常例でも B 型肝炎の継続したフォローの必要性が強く示された。

E. 結論

小児期 B 型肝炎調査 464 例中 11 例に HCC の発症を認めた。SC 後、低ウイルス量、軽度肝炎の例が多かった。HCC の診断が遅れた 6 例は死亡しており、B 型肝炎では継続したフォローが必要である。

F. 予防健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T,Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2013 Jul 11.

2) Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, Ohura T, Inui A, Yamamoto K, Higashidate Y, Kawashima H, Toyoda S, Ushijima K, Ramakrishnan G, Rosenlund M, Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey. BMC Pediatr. 2013 May 22;13:83.

2. 学会発表

1) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善陽子, 虻川 大樹　小児・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法　治療効果と IL28B 遺伝子多型の検討：　肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA625(2013.09)

2) 高野 智子、田尻 仁, 恵谷 ゆり, 三善陽子　小児期 B 型肝炎ウイルス感染症の自然経過とインターフェロンの治療効果の検討：肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA548(2013.09)

3) 杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 齋藤伸治, 田中 靖人, 鈴森 伸宏, 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：日本小児科学会雑誌 117巻8号 Page1357(2013.08)

4) 高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人, 三善 陽子, 牛島 高介, 鈴木 光幸, 虻川 大樹, 村上 潤, 要藤 裕孝　小児B型慢性肝炎の自然経過およびインターフェロン治療効果におけるIL28B遺伝子多型の検討：肝臓 54巻 Suppl.1 PageA384(2013.04)

5) 田尻 仁, 高野 智子　小児･青年期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法　治療効果とIL28B遺伝子多型の検討：肝臓 54巻 Suppl.1 PageA209(2013.04)

6) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹　C型慢性肝炎のペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果とIL28B遺伝子多型：日本小児科学会雑誌 117巻2号 Page325(2013.02)

7) 田尻 仁, 高野 智子, 村上 潤, 三善 陽子, 虻川 大樹小児B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療効果に関する検討 ：日本小児科学会雑誌 117巻2号 Page325(2013.02)

8) 高野 智子, 田尻 仁, 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長期的効果についての検討：日本小児科学会雑誌 117巻2号 Page324(2013.02)

9) 倉橋 幸也, 岡山 智亮, 澤野 英樹, 村井 竜太郎, 小泉 眞琴, 田中 真也, 安部 治郎, 高野 智子, 田尻 仁, 恵谷 ゆり, 位田 忍 インターフェロンで寛解した母子感染による小児慢性C型肝炎の2例 ：日本小児科学会雑誌 117巻1号 Page139(2013.01)

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】B 型肝炎関連肝細胞がん 11 症例

施設No	調査票No	患者生年	性別	HBV診断時年齢	感染経路	母子感染予防	HBVゲノタイプ	基礎疾患	HBV関連疾患 家族歴
8	102	1982	男	14	母子		未検		なし
7	120	1978	女	14	母子		未検		なし
8	103	1982	男	15	水平不明		未検		不明
23	3	1993	男	0	母子	完全	未検	極小未熟児	不明
8	101	1976	男	5	水平不明		未検	悪性腫瘍	不明
7	90	1976	男	4	母子		C		なし
1	16	2000	男	0	母子	完全	C		なし
7	199	1982	男	5	母子		C		なし
8	104	1983	男	3	輸血2歳		未検	悪性腫瘍	不明
13	12	1991	男	3	輸血3歳		C	てんかん	なし
16	128	1973	男	11	母子		C		祖父母HCC

施設No	調査票No	HCC診断年齢	LC合併	HCC診断までのフォロー期間	死亡・生存	死亡年齢
8	102	14	不明	0	死亡	15
7	120	15	不明	0	死亡	15
8	103	15	あり	1	死亡	15
23	3	15	不明	前11年フォローなし	死亡	15
8	101	20	不明	前16年フォローなし	死亡	21
7	90	21	あり	前6年フォローなし	死亡	21
1	16	9	あり	9	生存	
7	199	13	なし	4	生存	
8	104	16	不明	3	生存	
13	12	19	なし	8	生存	
16	128	36	あり	21	生存	

施設No	調査票No	IFN治療	LAM治療	HCC診断時ALT	HCC診断時DNA-P	HCC診断時アンプリコア	HCC診断時HBV-DNA	HCC診断時SC	SC年齢
8	102			60	0			あり	
7	120			22	0			あり	
8	103			162	21			あり	
23	3			40		2.2		あり	
8	101			63	0			なし	
7	90			33	0			あり	
1	16			27			1.8	あり	2
7	199	あり:SC		66	0			あり	7
8	104			50			不明	あり	13
13	12	あり:無効	あり:SC	39			3.9	あり	18
16	128	あり:無効	あり:SC後	17			3.1	あり	24