

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 C 型肝炎のウイルス自然消失と治療に関する検討

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 C 型肝炎についての全国調査の最終結果を集計した。222 症例について検討した結果、感染経路は 1992 年以降、母子感染が 95%以上占めており、母子感染 77%、輸血 18%であった。HCV ゲノタイプは、1a 4 例、1b 73 例、2a 65 例、2b 19 例、3a 1 例で、1997 年以降、ゲノタイプ 2 の比率が増えていた。母子感染の自然治癒は 17 例あり、6 ヶ月から 6 歳 4 ヶ月でウイルス消失を認めた。ウイルス自然消失に関連する因子は認めなかった。治療は PegIFN+リバビリン (RVB) が有効であった。PegIFN+RVB 治療効果はゲノタイプと IL28B 遺伝子多型と相関し、ゲノタイプ 2 及びゲノタイプ 1 の IL28B メジャーホモでウイルス学的治癒率が高かった。主な副作用として PegIFN+RVB 治療例 30%に白血球減少、貧血などを認めた。

A. 研究目的

成人では C 型肝炎に対する治療薬の開発が進み、治療ガイドラインが改訂されている。本研究の主たる目的は、小児期 C 型肝炎に対する標準的な治療法を確立することである。今回、C 型肝炎の治療に関して最終結果を報告する。

小児期 C 型肝炎は小児では輸血後感染が激減した結果、現在では母子感染がほとんどをしめるようになった。母子感染の 30%が 3 歳までにウイルスが自然消失すると報告されている。今回の調査ではこの自然消失例の特徴を明らかにするために持続感染例と比較して検討した。

B. 研究方法

2012 年 6 月から 2013 年 6 月に研究分担

者 11 施設及び研究協力者 6 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) 小児 C 型肝炎の自然歴 (表 1)

222 症例の調査票が回収された。男：女 108:114、出生年中央値 2000 年 (1976-2011 年)、最終受診時年齢中央値 12 歳 (0-29 歳)。基礎疾患 (ダウン症 7 例、先天性心疾患 7 例、悪性腫瘍 6 例、血液疾患 4 例など) が 17%にあった。HCV 関連疾患の家族歴は 7% (肝細胞がん 7 例、肝硬変 13 例) に報告された。感染経路は 1992 年以降、母子感染が 95%以上占めるようになり、全体では母子感染 77%、輸血 18%であった。HCV

ゲノタイプは 1a 4 例、1b 73 例、2a 65 例、2b 19 例、3a 1 例で、1997 年以降、ゲノタイプ 2 (G2) の比率が増えていた。最終受診時の臨床診断は自然治癒 18 人、無症候性キャリア 55 人、慢性肝炎 38 人、肝硬変・肝細胞がん 0 人、治療によるウイルス消失 104 例、治療中・後が 6 例で、治療している例が多かった。肝臓病理は治療前に行われていることが多く、新犬山分類 A1F1、A1F0 が多かった。

(2) HCV 母子感染のウイルス自然消失例 (表 2)

母子感染での自然消失は 17 例あり、ウイルスの消失は 6 ヶ月から 6 歳 4 ヶ月であった。3 歳以降のウイルス消失例が 7 例あった。3 例を除いて軽度から中等度の肝炎を認めた。IL28B の遺伝子多型は 8 例で検査されたが、1 例を除いてメジャーホモ (T/T) であったが、症例が少なく、有意差は認めなかった。

(3) インターフェロン (IFN) 治療の比較 (表 3)

IFN 単独、PegIFN 単独、PegIFN+リバビリン (RVB) 治療を比較したが、ゲノタイプ 1 (G1) では IFN 単独より PegIFN+RVB 治療で有意にウイルス学的治癒 (SVR) 率が高かった (14%、72%)。尚、PegIFN 単独治療との比較はその症例数が少なくできなかった。また、G2 でも IFN 単独または PegIFN 単独よりも PegIFN+RVB 治療で有意に SVR 率が高かった (16%、75%、100%)。

(4) PegIFN+RVB 治療の効果に影響する因子と副作用の検討

①HCV ウイルス量

低ウイルス量症例 (LVL ; 5log copies/ml 未満) の PegIFN+RVB 治療は 6 例だった

(高ウイルス量 74 例)。すべてで SVR が得られているが、G2 の LVL でも 47 週の延長治療を要する例があった。

②治療期間

G2 の 38 例では、副作用による治療中断 2 例、治療延期 7 例があったが、すべて SVR になっていた。一方、G1 の 44 例では治療への反応が悪いために中断した 8 例 (NVR)、48 週治療 22 例で relapse 3 例、延長治療 14 例で relapse 1 例を認めた (図 1)。NVR 8 例はいずれも治療開始 12 週でのウイルス量低下は 2log 以下であった。

③IL28B 遺伝子多型

G1 ではマイナーホモ (G/G) +ヘテロ (T/G) の遺伝子多型群で SVR 率が低かった。これは昨年度の研究分担報告書で報告した。

④副作用 (表 4)

副作用を 30%に認めた。白血球減少と貧血が多かった。貧血や発熱で治療中止例が 2 例あった。

D. 考察

HCV 母子感染のウイルス自然消失例は 3 歳以降にウイルスが消失している例が従来の報告と比べると多かった。成人では C 型急性肝炎のウイルス消失に IL28B 遺伝子多型が影響するという報告があるが、小児のウイルスの自然消失との関係は症例数も少なく、明らかではなかった。HCV 母子感染のウイルス消失に関連する因子を今後明らかにしたい。

HCV の治療に関しては、小児でも PegIFN+RVB 治療が有効であった。成人での報告と同様にゲノタイプ (G1 < G2) と IL28B 遺伝子多型 (T/G 群 + G/G 群 < T/T 群) が治療効果に影響した。ウイルス量に関し

ては低ウイルス量症例が少数であったために比較検討が不可能であった。

PegIFN+RVB 治療例の 30%に何らかの副作用を認めたことは注意が必要である。副作用に注意しながら、治療経験のある施設と連携して治療を行うのが望ましいと考えられる。

E. 結論

小児 C 型肝炎においても PegIFN+RVB 治療が有効であった。小児 C 型肝炎の治療指針を作成する際には、ゲノタイプと IL28B 遺伝子多型から治療効果の予測を立てること、治療期間中はウイルス量をモニターしながら効果判定をすること、副作用に注意することが重要なポイントと考えた。

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, 鈴木 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)

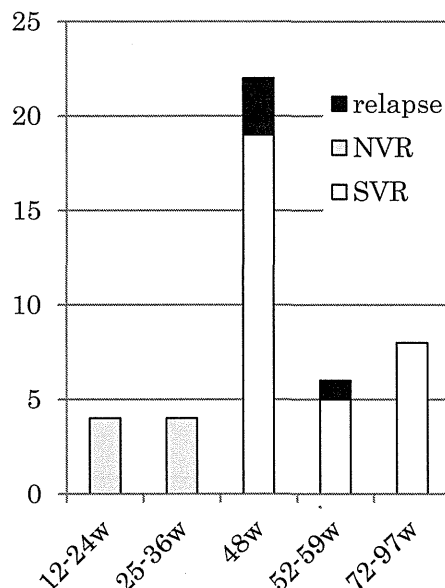
H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【表 1】小児期 C 型肝炎の自然歴(222 例)

感染経路	
母子	171
輸血	39
祖母	1
不明	11
基礎疾患	
ダウン	7
先天性心疾患	7
悪性腫瘍	6
その他	14
なし	185
不明	3
HCV関連疾患の家族歴	
あり	16
なし	178
不明	28
HCVゲノタイプ	
1a	4
1b	72
2a	65
2b	19
3a	1
リコンビナント	3
未検	34
不明	24
最終受診時の臨床診断	
自然治癒	18
無症候性キャリア(ASC)	55
慢性肝炎(CH)	38
肝硬変(LC)	0
肝細胞がん(HCC)	0
HCV関連死亡例	0
ウイルス学的治癒(SVR)	104
治療中・判定待ち	4
不明	3

【図 1】ゲノタイプ 1 の治療期間



【表 2】HCV 母子感染の自然治癒例

施設No	調査票No	性別	帝王切開	セロタイプ	診断年齢	ウイルス消失確認年齢	最高ALT	IL28B
16	34	男	経膣	1	2ヶ月	4歳3ヶ月	228	T/G
8	14	女	不明	不明	6ヶ月	11か月	74	T/T
1	37	男	不明	不明	10ヶ月	1歳8ヶ月	20	T/T
16	31	女	経膣	2	1ヶ月	2歳11か月	59	T/T
12	20	男	経膣	2	2歳6ヶ月	3歳4ヶ月	139	T/T
8	13	女	経膣	不明	1ヶ月	3歳7か月	351	T/T
1	48	男	経膣	不明	6ヶ月	4歳5ヶ月	809	T/T
16	30	女	経膣	1	3歳5ヶ月	4歳9ヶ月	166	T/T
8	11	女	経膣	不明	1ヶ月	6ヶ月	19	不明
3	2	男	経膣	2	3ヶ月	1歳4ヶ月	62	不明
8	12	女	経膣	不明	2ヶ月	3歳3ヶ月	44	不明
23	3	女	経膣	不明	5ヶ月	3歳6ヶ月	35	不明
25	6	女	経膣	2	3ヶ月	4歳3ヶ月	39	不明
8	1	女	経膣	不明	2ヶ月	4歳8ヶ月	72	不明
23	1	女	不明	2	4歳3ヶ月	6歳2ヶ月	345	不明
11	4	女	予定	不明	2ヶ月	6歳4ヶ月	57	不明
12	21	女	経膣	1	10ヶ月	不明	不明	不明

【表 3】 小児期 C 型肝炎の治療法による比較

	IFN単独	PegIFN	PegIFN+RVB
治療年(年)	1996(1990-2009)	2009(2004-2012)	2010(2005-2013)
治療年齢(歳)	9(2-6)	8(3-18)	11(3-27)
初回治療例数	29例(SVR 17%)	19例(SVR 79%)	85例(+治療中6例) (SVR 85%)
G1	21例	2例	44例
SVR	3(14%)	2(100%)	32(72%)
NVR	13	0	8
relapse	3	0	4
不明	2	0	0
G2	6例	16例	38例
SVR	1(16%)	12(75%)	38(100%)
NVR	3	2	0
relapse	2	1	0
不明	0	1	0

【表 4】 PegIFN+RVB 治療の副作用

	G1(44例)	G2(38例)	計
副作用を認めた例	13	12	25 (30%)
白血球減少	9	7	16 (20%)
貧血	5	4	9 (11%)
脱毛	1	3	4 (5%)
甲状腺機能障害	1	0	1 (1%)
肝機能障害	0	1	1 (1%)
発熱	0	1	1 (1%)
血便	0	1	1 (1%)
副作用によるIFNの減量	8	6	14 (17%)
副作用によるRVBの減量	2	5	7 (9%)
治療中止	0	2*	2 (2%)
		*貧血, 発熱	

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

分担研究者 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
分担研究者 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）単独療法および PEG-IFN + リバビリンの併用療法を行なった 2 症例での副作用について報告する。症例 1 は、母子感染で HCV キャリア化し、8 歳時に PEG-IFN- α -2b 単独療法を行なった。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、血小板低下、肝機能障害などの副作用が出現したが、治療は完遂でき、ウイルス排除に成功した。症例 2 は、母子感染で HCV キャリア化し、15 歳時に PEG-IFN- α -2b + リバビルン併用療法を行なった。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ことで、ガイドラインの安全な運用が可能になると考えられる。

A. 研究目的

成人 C 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインでは、治療反応性の層別化を行なった後、ペグインターフェロン（PEG-IFN）、リバビリンの併用、もしくは PEG-IFN 単独による治療が行われている。しかし、小児で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

バビリンの使用報告、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 単独療法および PEG-IFN + リバビリンの併用療法を行なった 2 症例での副作用について報告する。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増加す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】

当院でインターフェロン治療を行なった HCV キャリア 2 症例について報告する。

【現病歴】

症例 1 : HCV キャリア母体からの自然分娩で出生し、児も出生時より HCV 抗体陽性であった。2006 年 9 月 (4 歳時) に HCV の精査を希望し、HCV-RNA 陽性であり (肝機能障害は認めず)、当院紹介となり、2010 年 9 月から IFN 治療を開始された。

症例 2 : 母が HCV キャリアであり、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。2008 年 8 月 (13 歳時) に HCV キャリア (肝機能障害は認めず) として当院に紹介され、2011 年 8 月から IFN 治療を開始された。

【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

症例 1 : HCV genotype は 2B 型で、ウイルス量は HCV-RNA:5.7LogIU/ml、HCV コア抗原:2373fmol/l であった。治療は PEG-IFN- α -2b (90 μ g/dose (60 μ g/m²)) の

IFN 単独治療を選択した。2010 年 9 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。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」を認めたが、アセトアミノフェン内服を併用することで症状は軽減でき、数回の治療後消失した。白血球 (好中球) 低下、血小板低下、肝機能障害が見られたが、治療・処置や IFN 中断は必要なかった (図 1)。PEG-IFN を計 48 回投与して治療終了した。

症例 2 : 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。PEG-IFN- α -2b (100 μ g/dose (60 μ g/m²)) + 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。初回投与時に、インフルエンザ様症状を認めた。インフルエンザ様症状は数回で消失したが、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 ↑、D-Bil:0.83mg/dl ↑)、甲状腺機能異常

(TSH:0.01 μ U/ml ↓、fT4:2.50ng/dl ↑)、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)。治療継続に最も影響を与えたのは鬱症状であった。投与初期は投与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するようになった。投与翌日は登校できないこともあり、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。2 症例とも IFN 治療の反応性は良好であり、IL-28B SNP 測定ではどちらもメジャーアレル (T/T) であった。

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、必ずしも軽くはない。症例 1 は治療継続が困難になる副作用は認めないものの、発熱、倦怠感、白血球減少、血小板低下、肝機能障害など多彩な副作用を認めた。症例 2 は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 療法に伴い様々な副作用を呈した 2 症例を経験した。

成人において鬱症状は治療中断の大きな要因となるが、症例 2 では休薬は必要であったものの、治療をほぼ完遂でき、ウイルス排除に成功した。他に出現した副作用も、PEG-IFN 終了後に速やかに改善した。症例 1 も治療経過に影響を及ぼすほどの重篤な副作用は見られなかったものの、多彩な副作用を呈した。

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などを、ガイドラインに併記していくことで、ガイドラインの安全な運用が可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

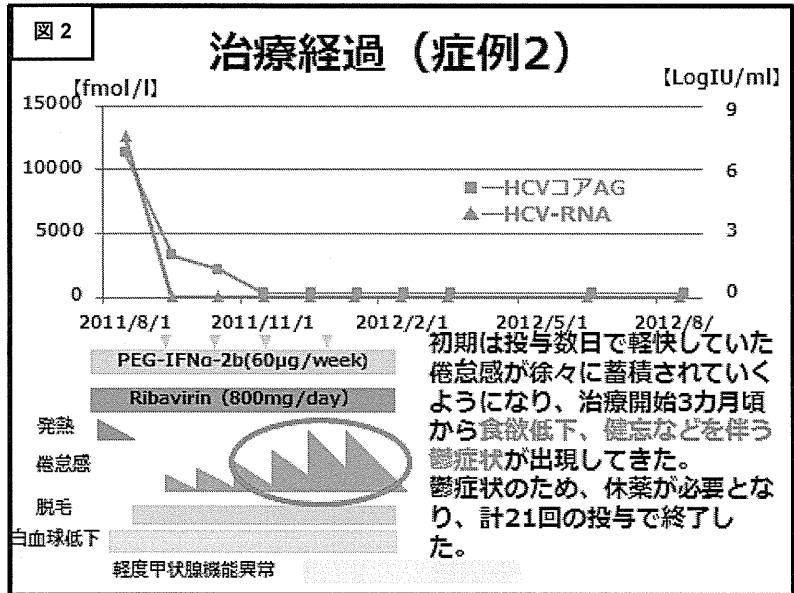
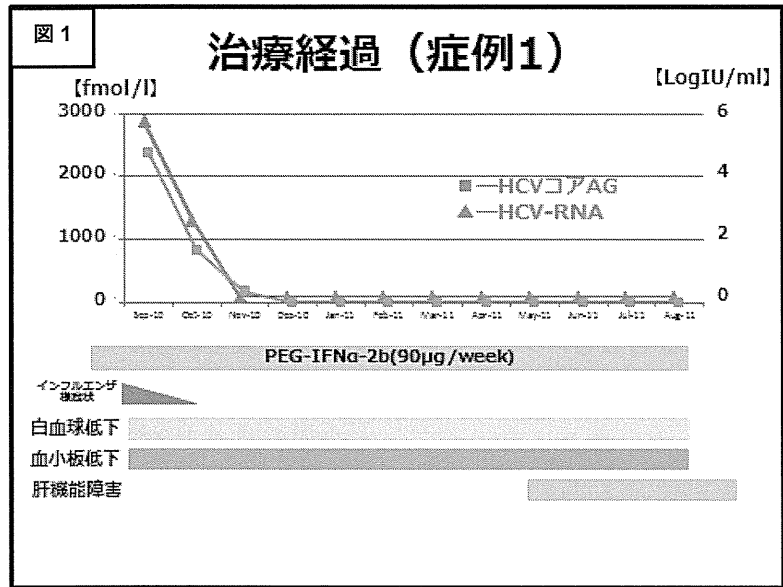


図3 小児C型慢性肝炎へのIFN療法副作用

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

赤字は今回の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・リバビリン併用療法
による再治療の経験

研究分担者 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

C 型肝炎では、ペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリンが標準的な治療薬として成人に使われる一方、小児への標準的な治療法は決められていない。成人では再治療ガイドラインも存在する。名古屋大学医学部附属病院にて、インターフェロンによる初回治療では、血清 HCV RNA 量の減少が認められず、治療を中断した経緯のある 2 例に再治療を行った。保護者および本人の再治療への希望が強く、肝線維化が進行していないことを確認した。症例 1 は、genotype 2 で高ウイルス量(5.0 Log/mL 以上)、PEG-IFN・リバビリン併用治療を 24 週間行い、治療終了後 24 週目で血清 HCV RNA 陰性を確認。症例 2 は、genotype 1 で高ウイルス量。PEG-IFN・リバビリン併用治療を 48 週間行い、治療中に血清 HCV RNA は陰性化した。治療終了 1 か月後に再燃した。2 例とも治療中に重篤な副作用はなく、治療を完遂した。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 型肝炎の治療法は成人ではガイドラインが存在し、近年、治療の選択肢も増加している。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。

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、再治療を希望した小児治療例について、その経過を報告する。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院小児科にて再治療した HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量および HCV ゲノタイプ I 型・高ウイルス量の小児 2 例について、治療中の臨床経過について検討した。

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) 症例 1 は 11 歳の男児。母が HCV キャリアーのため母児垂直感染した。4 歳時に肝生検にて慢性肝炎の所見あり、インターフェロン α による治療を行ったが無効のため、28 週で治療を中止。今回、希望により再治療することとなった。治療開始後の、ウイルス量、肝逸脱酵素、ヘモグロビン、好中球、血小板の経時的変化を図 1 に示す。この症例は、治療開始 4 週後に、rapid virological response が得られ、治療終了後 6 か月後に sustained virological response を認めた。

2) 症例 2 は 12 歳の男児。母が HBV/HCV キャリアーによる母児垂直感染で 5 か月時に HCV キャリアー化が判明

(HBV は HBIG/HB ワクチンにて感染予防に成功)。3 歳時の肝生検にて慢性肝炎の所見があり、インターフェロン α による治療を行ったが、無効のため 24 週で治療を中止。今回、希望により再治療することとなった。治療開始後の、ウイルス量、肝逸脱酵素、ヘモグロビン、好中球、血小板の経時的変化を図 2 に示す。この症例は、end-of-treatment response が得られ

たが、治療終了 1 か月後に再燃を認めた。

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。小児でも治療例が蓄積され、ガイドラインが検討されている。小児ではリバビリンに錠剤・カプセル製剤しか存在しないこともあり、年少例では、リバビリン併用療法の導入は困難である。一方、インターフェロン単独療法が無効であった症例は、小学高学年以上であることが多く、リバビリン内服のコンプライアンスが期待できる。また、小児期に治療を選択した保護者は、小児期での治癒を希望し、再治療を考慮するケースが多い。小児期の再治療に対する経験の蓄積は重要な課題であると思われる。

今回検討した症例では結果、HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量に対する再治療例では、sustained virological response が得られたが、HCV ゲノタイプ I 型・高ウイルス量では、end-of-treatment response が得られたにも関わらず、再燃した。HCV ゲノタイプ I 型・高ウイルス量では、72 週間の治療を考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院にて PEG-IFN・リバビリンによる再治療を行った 2 小児例について、その臨床経過を検討した。小児期における再治療についての経

験が蓄積され、ガイドラインが作成されることが望ましいと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

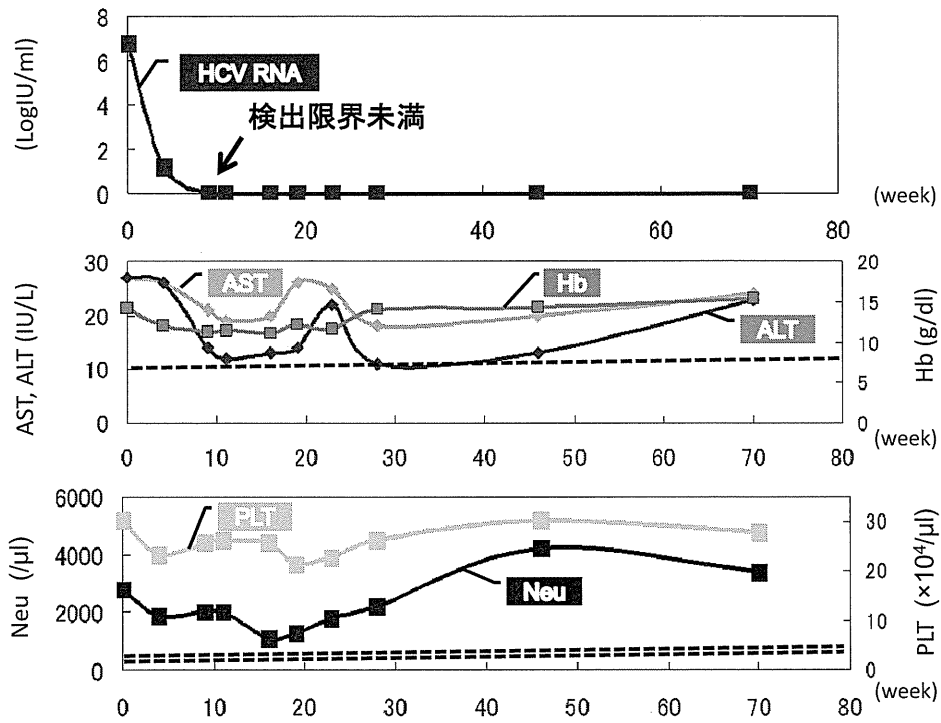
1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) Imahashi N, Nishida T, Ito Y, Kawada J, Nakazawa Y, Toji S, Suzuki S, Terakura S, Kato T, Murata M, Naoe T. Identification of a novel HLA-A*24:02-restricted adenovirus serotype 11-specific CD8+ T-cell epitope for adoptive immunotherapy. *Mol Immunol* 56(4):399-405, 2013
- 7) 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
- 8) 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

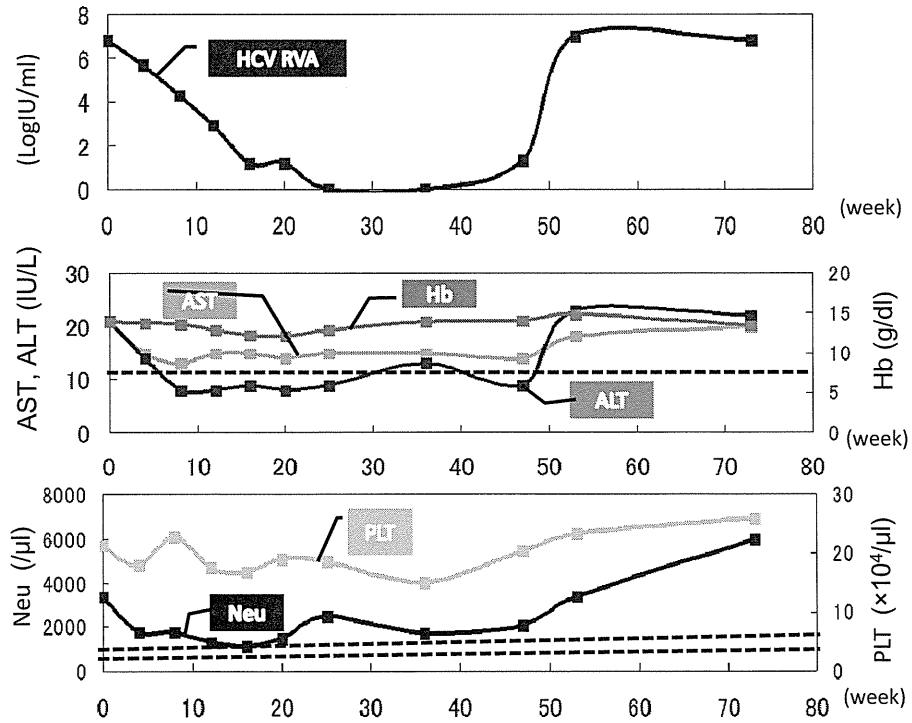
2. 学会発表

- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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イリング、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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
- ## 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) 症例1・経時的変化



(図2) 症例2・経時的変化



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 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

研究分担者 細野覚代 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 主任研究員

研究要旨

成人の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎に比較して、小児ウイルス慢性肝炎の患者数は非常に少ない。そのため、小児ウイルス肝炎の自然経過や治療効果について大規模な調査を行うのが困難であった。本研究班の目的である「小児ウイルス肝炎の標準的治療方法の立案」のため、平成 23 年度より小児ウイルス肝炎の診療情報データベース作成を行った。平成 25 年度はこのデータベースを使用し、小児 B 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療効果と IFN 治療例の予後良好因子を検討した。

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。一方 IFN 治療の予後良好因子は同定できなかつた。ただし解析対象の IFN 治療症例が 63 例を少なかつたため今後も症例集積を続け、改めて検討の必要があると考えられる。

A. 研究目的

小児ウイルス肝炎の治療ガイドラインの策定には、正確な小児ウイルス肝炎の実態把握調査が必要である。平成 23 年度より継続して小児 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の診療情報を収集し、これを基に全国的規模の小児慢性ウイルス肝炎データベー

スを作成した。このデータベースを用いて、小児 B 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療効果と治療効果に影響する因子について解析を行う。

B. 研究方法

1) 調査対象者

平成 23 年度に作成した調査票を用いて本研究協力施設より診療情報の提供を受け、データベースを作成した。

1977 年 9 月から 2012 年 9 月までに診断された小児 B 型慢性肝炎 464 例のうち、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 IFN 非治療群 94 例を対象として、IFN 治療の効果を検討した。また、治療効果に影響する因子についても検討した。

(2) 解析方法

アウトカムはセロコンバージョンとした。観察開始は IFN 治療群では IFN 治療開始日、IFN 非治療群は血漿 ALT が初めて 60IU/L 以上となった日とした。セロコンバージョン症例ではセロコンバージョンの確認日、セロコンバージョンを起こさなかった例は最終受診日を観察打ち切りとした。検定はログランクテスト、多変量解析はコックス比例ハザードモデルを使用した。調整因子は診断年齢、性別、ALT 最高値、初診時または治療前の DNA 量、HBV ジェノタイプとし、治療施設、治療年も解析に含めた。

IFN 治療効果関連因子の解析では IFN 治療開始日、セロコンバージョン症例ではセロコンバージョンの確認日、セロコンバージョンを起こさなかった例は最終受診日を観察打ち切りとした。多変量解析はコックス比例ハザードモデルを使用した。調整因子は診断年齢、性別、ALT 最高値、治療前 DNA 量、HBV ジェノタイプ、肝炎活動性、肝繊維化とし、治療施設、治療年も解析に含めた。

C. 研究結果

IFN 治療群 63 例と IFN 非治療群 94 例を解析対象とした。

非治療例の診断年齢は 0 から 15 歳 (中央値 1.0)、治療例の診断年齢は 0 から 15.1 歳 (中央値 5.0) で診断年齢が高く ($P < 0.001$)、1990 年以前に治療例が有意に多く、HBVDNA 量は有意に低かった ($P = 0.014$)。治療例の HBV ゲノタイプは C 型が多く、非治療例では不明・未検が多かった ($P = 0.001$) (表 1)。

コックス比例ハザードモデルの結果は、非治療群のハザード比は 0.28 (95%信頼区間=0.13-0.60, $P = 0.001$) であり、IFN 治療を行わないと有意にセロコンバージョンが起りにくかった (表 2)

さらに、IFN 治療群 63 例において、どのような因子がセロコンバージョンと関連するか検討した。表 3 は IFN 治療群の特性をセロコンバージョンの有無に応じて比較した。セロコンバージョンを起こした症例は 1990 年代以前の症例が多く、ジェノタイプ C 型が多い。また、ALT 最高値が高い傾向にある。

これらの因子を使って多変量解析を行った。表 4 で示すように、IFN 治療の予後と有意に関連する因子は認められなかった。

D. 考察

小児 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果と治療効果関連因子を検討した。IFN 治療を行わないと有意にセロコンバージョンが起りにくかった (表 2)

また、IFN 治療群において、治療効果に関連する可能性がある因子について解析を行ったが、いずれの因子も IFN 治療の予後と有意な関連は示されなかった (表 4)

しかし、IFN 治療例は 63 例と少ないため、

今後さらに登録症例を増やし、解析を行う必要がある。

本研究結果から IFN 治療は小児 B 型慢性肝炎治療に有用であることが示されたが、小児において IFN は負担が重く副作用も強い治療法であるため、その適応については慎重に検討していく必要がある。

E. 結論

小児 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療は有意にセロコンバージョンをおこしやすかった。しかし、IFN 治療例においてセロコンバージョンと有意な関連を示した因子はなかった。

IFN 治療の適応を検討するために、さらなる症例の追加や副作用情報を含めた予後調査が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Satoyo Hosono, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Isao Oze, Kazuo Tajima, Hideo Tanaka. Interaction of alcohol drinking and aldehyde dehydrogenase 2 Glu504Lys polymorphism on endometrial cancer in Japanese population. 2013.10.5. Yokohama.
- 4) 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
- 5) 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

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 研究対象者の特性

	IFN非治療例	IFN治療例	P値*
合計	94	63	
調査時年齢			
中央値 (min, max)	13.1 (2.1, 39.1)	29.1 (6.0, 41.0)	0.257
診断年齢			
中央値 (min, max)	1.0 (0, 15.0)	5.0 (0, 15.1)	<0.001
治療開始年齢			
中央値 (min, max)	-	10.1 (1.0, 17.1)	
診断年			
1990年以前	18	33	<0.001
1991-2000年	24	18	
2001年以降	52	12	
性別			
男性	55	37	0.978
女性	39	26	
ALT (ALTが初めて60以上になった時または治療前) (IU/L)			
中央値 (min, max)	181.5 (67, 1418)	254 (18, 1843)	0.215
ALTが60IU/L以上の日数			
中央値 (min, max)	617 (182, 2547)	60 (0, 4644)	-
DNA定量 (ALTが初めて60以上になった時または治療前) (log copies/mL)			
中央値 (min, max)	8.6 (7, 10)	7.6 (6.6, 10)	0.014
HBVジェノタイプ			
A型	3	2	0.001
B型	5	1	
C型	43	49	
その他	4	0	
未検	25	4	
不明	14	7	

*カイニ乗検定またはWilcoxonランクサムテストによる。

表2 小児B型慢性肝炎に対するIFN治療のセロコンバージョンへの影響

	人数	ハザード比* (95%信頼区間)	P値*	ハザード比** (95%信頼区間)	P値**
インターフェロン					
治療あり	63	1 (reference)		1 (reference)	
治療なし	94	0.32 (0.17-0.63)	0.001	0.28 (0.13-0.60)	0.001

*単変量解析

**多変量解析調整因子：診断年齢、性別、ALT最高値、HBVDNA定量、HBVジェノタイプ
(HBVDNA定量は治療群は治療前検査データ、非治療群は初診時検査データ)

表3 IFN治療対象者の特性 (63例)

	セロコンバージョンあり	セロコンバージョンなし	P値*
合計	56	7	
治療開始年齢			
中央値 (min, max)	10.1 (1.0, 17.1)	10.1 (6.0, 14.1)	0.896
診断年			
1990年以前	33	0	0.013
1991-2000年	14	4	
2001年以降	9	3	
性別			
男性	35	2	0.086
女性	21	5	
ALT (治療前) (IU/L)			
中央値 (min, max)	267 (18, 1843)	134 (43, 424)	0.091
ALTが60IU/L以上の日数			
中央値 (min, max)	63 (0, 4644)	13 (0, 882)	0.386
DNA定量 (治療前) (log copies/mL)			
中央値 (min, max)	7.3 (6.6, 10)	8.4 (7.6, 8.6)	0.229
HBVジェノタイプ			
A型	2	0	0.004
B型	0	1	
C型	46	3	
その他	0	0	
未検	4	0	
不明	4	3	
肝生検			
あり	55	7	0.722
なし	1	0	
肝生検年齢			
中央値 (min, max)	10.0 (0.1, 17.1)	10.0 (5.1, 14.1)	0.462
肝炎活動性			
A0	5	0	0.354
A1	12	4	
A2	23	3	
A3	4	0	
不明	11	0	
肝繊維化			
F0	5	1	0.512
F1	20	5	
F2	14	1	
F3	5	0	
F4	0	0	
不明	11	0	

*カイ二乗検定またはWilcoxonランクサムテストによる。