

就学前（5～7歳）の状況

- 受診率： 72 / 147 (48.9%)
- HBs抗原 陽転例 なし

	5歳以上まで フォローアップ (n=72)	母体HBe抗原		p- value
		陽性 (n=14)	陰性 (n=28)	
年齢 (歳)	5.9 ± 0.7	5.8 ± 0.7	6.0 ± 0.5	
HBs抗体 (mIU/mL)	49.9 (4.3 - 709.1) * n=64	61 (9.8 - 709.1) * n=13	53 (7.3 - 699.5) * n=25	n.s
HBe抗体 (%INH)	25.1 (5.0 -88.7) * n=60	29 (5.0 -88.7) * n=11	26 (10.9 -67.1) * n=28	n.s

* : geometric mean (range)
就学期前のHBs抗体では、追加接種例を除く

表 1. 就学前の状況

- 就学前に追加接種 (HBs抗体 < 10) 17例 (23.9%)
(母体HBe抗原 陽性：陰性：不明=4：5：8)
1例は4歳、7歳で追加接種

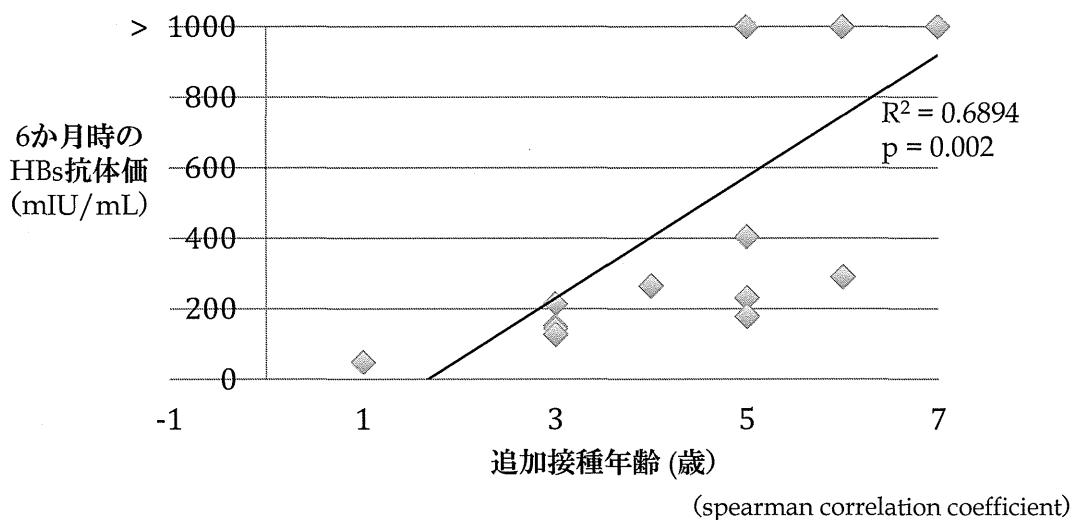


図 2. 6 か月時の HBs 抗体価と追加接種の年齢

追加接種前後のHBs抗体価

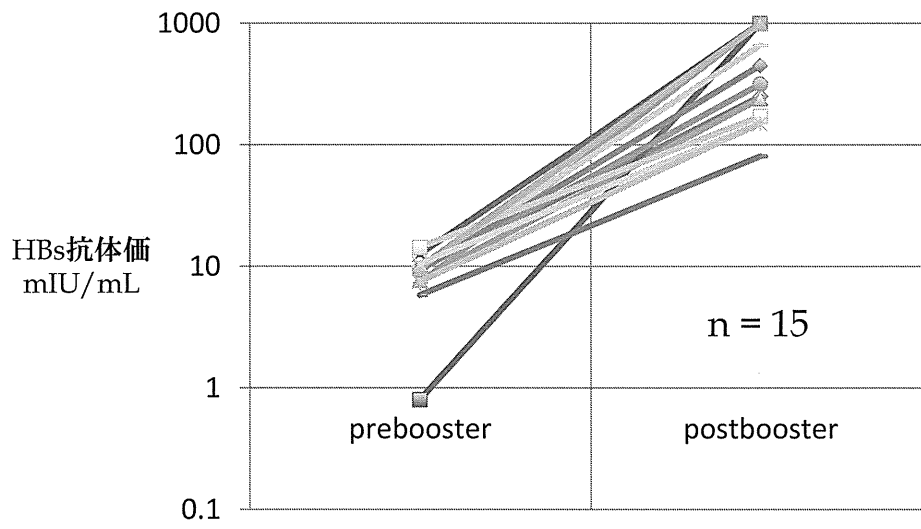


図 3. 追加接種前後の HBs 抗体価

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 鳥取大学医学部附属病院小児科 講師
研究協力者 岡本 賢 鳥取大学周産期・小児医学 医員
研究協力者 倉信奈緒美 鳥取大学周産期・小児医学 医員

研究要旨

インターフェロン（IFN）投与と HB コア関連抗原（HBcrAg）の検討では、1 年以内に VR+BR した群は、IFN 開始後の HBcrAg の低下が有意に早い（ $P=0.019$ ）、開始時の HBcrAg は低いものの有意差を認めなかった（ $P=0.069$ ）。Sero-conversion（SC）と HBs 抗原（HBsAg）量の検討では、未 SC 群は SC 群に比べて、初診時の HBsAg 量（ $p=0.008$ ）、最新時点の HBsAg 量（ $p=0.0496$ ）とも有意に高かった。HBcrAg は IFN 療法の反応性を予測でき、HBsAg 量は SC に関連する可能性がある。

A. 研究目的

近年、B 型肝炎ウイルスコア関連抗原（HBcrAg）の測定法が開発され、HBs 抗原（HBsAg）量とともに HBV キャリア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。しかし、小児期の慢性 B 型肝炎に対する HBcrAg・HBsAg 量の報告はない。

一方、小児 B 型慢性肝炎に対しては、治療フリーの状態にできるインターフェロン（IFN）療法が中心的役割を果たしてきた。

小児期 B 型慢性肝炎症例に対して IFN 療法を施行した症例において、HBcrAg、HBsAg 量が治療効果や予後の判定に有用かを検討した。

B. 研究方法

1) IFN 投与と HBcrAg の推移

IFN 投与による早期 SC、肝機能正常化が、HBcrAg の推移にどう影響したかを、18 例（男児 13 例、女児 5 例）で検討した。これらの症例の臨床的背景を表 1 に示す。

（VR: Virologic response は SC すること、BR: Biochemical response は ALT 値が正常範囲内に低下することと定義した）

2) SC と HBsAg 量の推移

SC 群と未 SC 群（主に HBeAg 陽性無症候性キャリア）との間で、HBsAg 量の推移に差があるかを検討した。HBsAg 量はアーキテクトにて測定した。対象は、IFN 投与群 20 例:SC 群 18 例、未 SC 群 2 例、IFN

未治療群 22 例 : SC 群 15 例、未 SC 群 7 例、とした。

C. 研究結果

1) IFN 投与と HBcrAg の推移

1 年以内に VR+BR した群は、IFN 開始後の HBcrAg の低下が有意に早い (P=0.019)、開始時の HBcrAg は低いものの有意差を認めなかった (P=0.069) (図 1)。

2) SC と HBsAg 量の推移

SC 群において、初診時 SC 前 (2 例のみ SC 後 2 ヶ月以内) の検体と、SC 後の最も新しい時点での検体で、HBsAg 量を比較した。なお、初診時から SC までの期間 : 中央値 1.0 年 (5.9 年 ~ SC 後 0.2 年)、SC から最新時点までの期間 : 中央値 4.3 年 (0.3 年 ~ 15.9 年)、初診時から最新時点までの期間 : 中央値 6.3 年 (0.7 年 ~ 16.9 年) であった。

未 SC 群 : 初診時検体と、最新時点での検体で比較した。なお、初診時から最新時点までの期間 : 中央値 5.9 年 (0.8 年 ~ 18.4 年) であった。

未 SC 群は SC 群に比べて、初診時の HBsAg 量 (SC vs 未 SC=3.8±0.5 vs 4.6±0.6 ; p=0.008)、最新時点の HBsAg 量 (SC vs 未 SC=3.8±0.4 vs 4.3±0.7 ; p=0.0496) とも有意に高かった (図 2)。

D. 考察

PEG-IFN α -2a で治療した成人 (n=399) の後方視的研究では、HBsAg 量は responder の方が有意に低下したと報告されている (P<0.0001)

(Piratvisuth et al: Hepatol Int, 2013)。

一方、未治療の成人 54 例と、エンテカビルあるいはラミブジンで治療した成人 39 例の HBcrAg 量を比較した検討では、治療例で、48 週時点での HBcrAg 量の低下は、血中 HBV DNA 量の低下に関連し、治療終了後の HBcrAg 量の大幅な低下は、組織学的な改善と関連したと報告されている (Wong et al: J. Clin. Microbiol., 2007)。また成人では HBcrAg・HBsAg 量の低下率が高い症例で、治療 (PEG-IFN や核酸アナログ) の有効性が高い報告が複数ある。

本研究では、IFN 投与により 1 年以内に VR+BR した群は、HBcrAg が早く低下することから、IFN 治療効果の予測ができる可能性がある。

一方で、HBsAg 量は、SC 群において未 SC 群よりも初診時、最新時点で有意に高く、HBsAg 量が多いと SC しにくいことが考えられた。

E. 結論

HBcrAg は IFN 治療の反応性を予測できる可能性がある。HBsAg 量は SC に関連する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) HCV 抗体陽性. 長田郁夫, 他. 小児科診療 77, 2014 (in press)
- 2) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

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. IFN 投与群の臨床的背景

	1年以内に VR+BR*	1年以降に VR+BR	<i>P</i>
症例数(M/F)	9(7/2)	9(6/3)	1.000
感染原因	母子 4、父子 2、 輸血 2、不明 1	母子 5、父子 1、兄 1 輸血 1、不明 1	1.000
初診時年齢 (歳)	8.1±5.3	8.0±4.0	0.962
初診時 HBeAg(+)	9/9	9/9	—
IFN 開始年齢 (歳)	9.3±4.5	11.9±2.2	0.148
IFN 開始 ALT (IU/L)	299±170	229±124	0.335
観察期間 (年)	6.8±2.7	9.2±4.8	0.224
転帰	eAb(+) ASC 9	eAb(+) ASC 7 eAb(+) CH 2	0.471

* VR (Virologic response) : SC すること

BR (Biochemical response) : ALT 値が正常範囲内に低下すること

VR+BR : SC かつ肝機能正常化

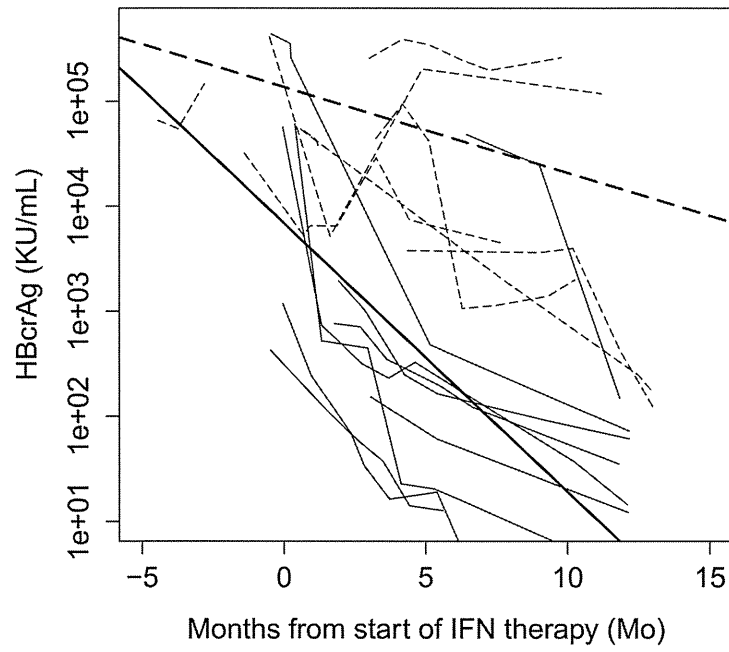


図 1. IFN 投与と HBcrAg の推移

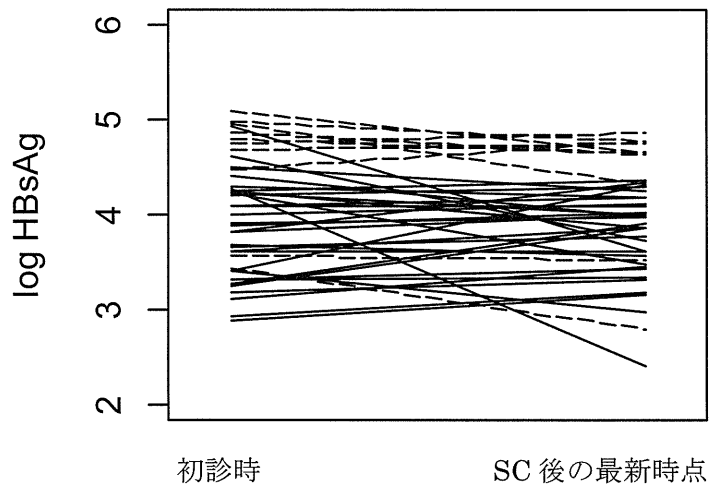


図 2. SC と HBsAg 量の推移
 実線：SC 群 破線：未 SC 群

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）
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

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） 准教授

研究要旨

わが国の B 型肝炎母子感染予防は一定の効果を挙げ、HBV キャリアの減少に貢献しているとされてきたが、その詳細は明らかでない。
筑波大学附属病院で最近 15 年間の HBs 抗原または HCV 抗体陽性の分娩を調査したところ、HBs 抗原陽性分娩の 30%は外国人妊婦によっていたが、HCV 抗体陽性分娩では 5%で、出産全体に対する外国人妊婦の比率(7%)と同等であった。HBV 感染は母子感染予防においても輸入が起きており、国内だけでなくアジアの流行状況を念頭に予防策を考える必要がある。

A. 研究目的

わが国では B 型肝炎母子感染防止事業の開始以後、新たな B 型肝炎キャリアの発生は減少したとされて来た。事実、献血における HBs 抗原陽性キャリアはかつてと比べて減少し、若年齢ほどキャリアが少ないことが判明している。

一方、イタリア・米国など先進国の B 型肝炎の予防策では、B 型肝炎が社会に負荷を与える要因としてウイルス浸淫地域からの移民流入が挙げられている。この場合、これらの国ではハイリスク母子の感染予防だけでは新たな患者発生を妨げ得ないと判断するに至り、ユニバーサル接種によって社会の全員に B 型肝炎に対する免疫を付与する政策がとられてきている。

わが国はアジアの一隅に位置し、アジアは B 型肝炎の多い地域である。わが国に流入する外国人の多くはアジア諸国出身であるのでウイルスの流入も発生しているはずであるが、これまでにその実態を記載した継続的な報告はわずかである。

さらに近年は首都圏など都市部を中心として、急性 B 型肝炎におけるウイルスジェノタイプの変化が指摘されており、欧米型（アジアヨーロッパ型）のジェノタイプ A による急性肝炎が地域によっては過半数を占める所が出ている。

今回我々は、B 型肝炎母子感染予防例の疫学調査を行った結果、水際などでは直接調査することが困難な、わが国への海外からのウイルス感染持ち込みに関連する知見

を得たので報告する。

B. 研究方法

筑波大学付属病院産科の出産取り扱い例を対象とし、総分娩数・外国人分娩数・HBs 抗原陽性分娩数・HCV 抗体陽性分娩数・それぞれに占める外国人分娩数を過去 15 年まで遡って調査した。妊婦が外国人であるかどうかの判定は、(1) 妊婦の氏名がカタカナ表記され姓以外の部分が日本語と思われる音韻の氏名であるもの、(2) 漢字表記で中国または韓国名と容易に判断されるもの、とした。

なお背景にある茨城県内の年間出生数は 1998 年の 28,602 人から緩徐に減少傾向を示し、2010 年で 23,989 人、2011 年(平成 23 年)で 23,535 人であった。

(倫理面への配慮)

厚労省「疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年全部改正)」に則り集計作業を行った。

C. 研究結果

表 1 に 1998 年から 2012 年までの調査し得た筑波大学病院における肝炎ウイルス陽性分娩と外国人数を示す。

調査可能であった分娩 9,367 例のうち HBs 抗原陽性分娩は 84 例であった。HBs 抗原陽性の分娩が経年的に減少しているかは明らかでなかった。

HBs 抗原陽性分娩のうち 30%の 25 例は外国人であった。一方、HCV 抗体陽性分娩は 79 例、このうち外国人は 5%であった。

分娩総数に占める外国人分娩数は 7.4%であり、筑波大学病院で出産する外国人妊婦における HBs 抗原陽性率は日本人妊婦よりも高いことが窺われた。

HBs 抗原陽性であった妊婦 26 分娩(25 人)について、出生国などの内訳を示す。

中国人が 17 人(68%)と最も多く、次いでモンゴル人 3 人、韓国人 3 人、インドネシア 1 人、ブラジル 1 人であった。

D. 考察

献血ドナーに関する日本赤十字社からの報告によれば、かつてはわが国の HBs 抗原陽性者数は人口の 1%前後であったが、衛生状態の改善や民間血液銀行の廃止、母子感染防止事業等の効果によって減少して来たとされてきた。

今回の調査では HBs 抗原陽性分娩数に減少傾向は明らかには観察されず、現在の方法でこれ以上の減少は期待できないように思われた。

HBs 抗原陽性分娩の内訳を見ると、外国人の分娩が 30%と、分娩全体または HCV 抗体陽性分娩と比べて有意に多く($p<0.001$)、海外からの HBV 感染の輸入が起きていることが示された。

厚労省等の資料によれば海外からの外国人の流入は増加傾向が持続している。これに伴う慢性感染症の流入はわが国ではあまり注目されていない問題だが、既に移民を許容して来た先進諸国では重要な問題として意識されて来ている。表 2 に各国の文献的な HBV キャリア率を示す。B 型肝炎はアジア等に多い感染症であり、1990 年頃にはアジアの多くの国で 10%前後の高いキャリア率が観察されていた。その後は WHO が提唱するワクチン接種の政策が各国でユニバーサル接種による対策が行なわれており、いまだ生殖年齢に至らない 20 歳未満の各国の若い世代ではキャリア率は低下しつつあると推測される。

近年一部ではこれまで移民流入を極力抑制して来た国策を転換することも検討されていると言う。こうした際には感染者の流入についても考察がされる必要がある。

本調査は三次医療施設である大学病院を

対象としたため一般の平均値よりも外国人等の分娩がより多い可能性がある。同時に行なった茨城県北部の病院では外国人の分娩は5%を下回っており、一般化するにはバイアスがあると思われた。

15年間の継続的観察であり、経時的変化に注目したが明らかに指摘できる変化はなかった。中国人が最もHBV感染をわが国に持ち込んでいると推測されたが、二国間関係の変化が起きてからまだ時間が短く、今回の調査では変化は指摘できなかった。

海外からの流入を考察する場合に、HBV感染における男女差は大きくないことから、感染女性と同程度の数の感染男性が流入していることも重要な問題である。わが国のB型肝炎の家族内感染の研究でも、父子感染が母子感染の半数近い高頻度で観察されている。母体がHBV抗原陰性であるからと対策をしない場合、やはり父子感染の発生が予防できない。

感染者からの感染経路は、家庭内の母子・父子感染のほか、性行為を介した感染が重要である。

いずれの経路についてもユニバーサル接種を行っていないわが国はこれらに無防備な状態にある。

すなわち諸国でB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種が行われ、世界的には新規のHBV感染者は減少しつつあり、社会の多数の構成員に免疫が付与されているが、わが国においてはユニバーサル接種による防護が得られていない。近年のジェノタイプAのB型肝炎の多発の背景には、こうした「無防備な国民」がB型肝炎ウイルスに晒されている実情があるものと思われる。

各国でB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種が行われる背景と同じ構図がわが国にもあり、ユニバーサル接種を選択するかど

うかの判断の一助になるものと思われた。

E. 結論

筑波大学病院のB型肝炎母子感染防止についての観察では、HBs抗原陽性分娩の減少は頭打ちの状態にあった。

また外国人の流入によって感染防止対象は減少していないことが示された。

おそらく日本国内全体で同様の傾向にあることと推察され、母子感染以外の経路を含めて社会に対する負荷を評価し、ユニバーサル接種を導入すべきかどうか検討する必要があると思われた。

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

表1. 当院における分娩数とその外国人の比率

年号	分娩数	うち外国人 の分娩数	HBs抗原陽 性の分娩数	うち外国人 の分娩数	HCV抗体陽 性の分娩数	うち外国人 の分娩数
1998	560	20	6	0	3	0
1999	511	32	2	1	5	0
2000	515	38	5	1	5	0
2001	468	39	8	3	4	0
2002	482	38	4	0	10	1
2003	539	35	7	1	7	1
2004	607	41	0	0	2	0
2005	559	51	7	3	9	0
2006	649	53	5	0	3	0
2007	829	74	11	5	7	0
2008	694	46	5	0	5	0
2009	711	60	10	6	8	1
2010	767	62	5	2	5	1
2011	755	60	5	3	3	0
2012	721	46	4	0	3	0
計	9367	695	84	25	79	4
(比率)	100%	7.4%	100%	30.0%	100%	5.0%

表2. 各民族のB型肝炎ウイルスキャリア率(1990)

中国人		
台湾	15	(%)
南部	12	
シンガポール	14	
香港	10	
アボリジニ(オーストラリア)	5-25	
地中海系(オーストラリア)	2-5	
マオリ族(ニュージーランド)	10-12	
韓国人	12	
ブルネイ人	8-10	
インドネシア人	5	
インド人	5-15	
日本人	1	
アングロサクソン		
オーストラリア人	0-1	
ニュージーランド	0-1	(Sung et al. 1990 Vaccine)

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

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）

研究分担者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

小児期および若年成人のC型慢性肝炎患者について、母子感染例における自然経過、PEG-IFN/Ribavirin(RBV)併用療法の導入までの管理、治療成績、副反応について検討した。母子感染例 2/18 例(11.1%)で4歳までにHCV-RNAが検出感度以下となった。17/23 例でPEG-IFN/RBV併用療法を導入し、全例でSVRが得られた。主な副反応は、発熱、注射部位発赤・掻痒感、消化器症状、関節痛、頭痛、脱毛、倦怠感であり重篤な副反応は認めなかった。自然経過にてHCV-RNAが陰性化しない場合、PEG-IFN/RBV併用療法はC型ウイルス感染症に対する有効な治療であると考えられた。

A. 研究目的

B型慢性肝炎の治療目標は「将来の肝硬変および発癌の予防」であるのに対し、C型慢性肝炎では「感染症に対する治療」が基本となる。母子感染例では約30%の症例で3～4歳頃までに自然治癒(HCV-RNAの陰性化)するため、この時期までは経過観察を行う。経過はゆるやかだが、HCV初感染から肝硬変進行までは平均20年、肝細胞癌発生までは平均30年とされているが、全例が高齢になれば肝硬変や肝細胞癌になるわけではない。小児ではHCV感染後の病勢の進行はさらに遅いと考えられている。劇症肝炎への進展はまれである。

本研究班を中心に小児C型慢性肝炎の診療に関するガイドラインが作成中である。

初回治療は、PEG-IFNとRibavirin(RBV)の2剤併用療法（高ウイルス量）あるいはPEG-IFN単独療法（低ウイルス量）を基本とする。成人と同等かそれ以上の治療効果が期待できる。ただし、幼児では熱性けいれんの誘発因子、思春期では成長障害を来す可能性があり、治療を行う場合は専門施設に紹介することが望ましい（図1）。

今回、当院におけるC型慢性肝炎患者の管理、PEG-IFN/RBV併用療法の治療成績、問題点・副反応について検討し、分担研究の総括として報告する。

B. 研究方法

図1のプロトコールに基づき経過観察を

行った。2008～2013年までに受診歴のあるC型慢性肝炎23例を対象とし、臨床経過を解析した。

<治療>

2008年以降の症例では、PEG-IFNとRBVの2剤併用療法（高ウイルス量HCV-RNA量 ≥ 5.0 LogIU/mL）あるいはPEG-IFN単独療法（低ウイルス量）にて治療を行った。本検討では全例が高ウイルス量の症例であったため、2剤併用療法を選択した。その投与量はPEG-IFN α -2b:1.5 μ g/kg/週、RBV:15mg/kg/日とした。治療期間、PEG-IFNおよびRBVの減量・中止基準は薬剤添付文書に従った。PEG-IFN/RBV併用療法の治療成績と副反応に検討を行った。

C. 研究結果

①臨床経過

- ・男14例、女9例
- ・感染経路：母子18例、輸血5例
- ・Genotype(1a/1b/2a/2b/3a)：1/10/10/1/1例、Serogroup II：1例
- ・治療希望なし：3例
- ・治療あり：18例

Recombinant IFN- α 単独療法：1例
(Serogroup II:SVR)

PEG-IFN/RBV併用療法17例（内、IFN単独治療にてNVR4例含む）

- ・母子感染2/18例（11.1%）で4歳までにHCV-RNAが陰性化した。1例でHCV抗体陰性化まで確認できた。

②PEG-IFN/RBV併用療法

<治療成績>

治療希望があった母子感染12例、輸血感染5例にPEG-IFN/RBV併用療法を導入し、

うち16例で治療終了6か月まで観察し得た（表1）。Genotype別の治療成績を表2、3に示す。20週で陰性化した1例(Genotype 1)を除いて、例で治療開始4週以内にHCV-RNAが陰性化した。治療終了後6か月を経過し、全例でSVRが得られた(延長症例を含む)（表2、3）。

<副反応>

副作用は発熱15例（88%）、注射部位発赤・掻痒感6例（35%）、消化器症状5例（29%）、関節痛4例（23%）、脱毛4例（23%）、頭痛3例（18%）、怠感3例（18%）、興奮1例（6%）であった。経過中、倦怠感を強く認めた1例でRBVを、脱毛を認めた1例でPEG-IFNの減量を行った。発熱・疼痛に対しては解熱鎮痛薬の内服を、発赤疹に対してはステロイド剤の外用にて対応が可能であった。

D. 考察

C型慢性肝炎患児にPEG-IFNおよびRBV併用療法を導入し、成人での治療成績と比べて治療完遂率およびSVR率は高く、発熱などの副作用も軽微であった。現在、C型肝炎の輸血感染は第3世代HCV抗体スクリーニングにより激減した。C型肝炎の治療の基本は「感染症に対する治療」である。従って、母子感染例がほとんどを占めるわが国の現状を考慮すると、小児期に治療を行うことは次世代への感染を防御する有効な手段になり得ると考えられた。

E. 結論

PEG-IFN/RBV併用療法は小児期・若年成人においても有効な治療手段であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 鈴木光幸, 清水俊明. クローズアップ 負荷試験の実際 2013 ¹³C-脂肪負荷試験. 小児内科 45: 922-924, 2013
- 7) 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—行政刷新会議(事業仕分け)後の現状と展

望— 豊島区医師会会報 125:14-20, 2013

- 8) 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) 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 ヶ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
- 2) 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). 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. 日小児会誌 117:325,2013
- 3) 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
- 4) 平成 25 年 6 月 6-7 日: 第 49 回日本肝臓学会総会 (東京). 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 (Suppl.1) :A384,2013
- 5) 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

- 6) 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

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. C型慢性肝炎の管理・治療指針

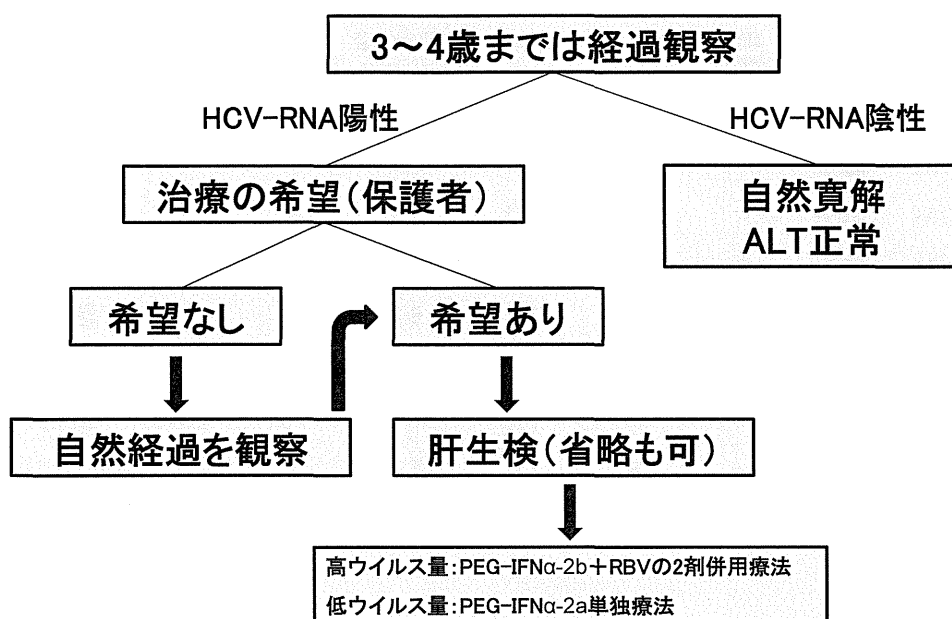


表1. Baseline characteristics of chronic hepatitis patients receiving PEG-IFN α -2b and ribavirin therapy

症例数(男:女)	17(9:8)
年齢(歳)	13.0 \pm 6.6 (range; 3-25)
Genotype(1a/1b/2a/2b)	1/7/8/1
感染経路 輸血/母子	4/13
IFN治療歴 あり/なし	4/13
治療前ALT値 (IU/l) (<30 / \geq 31)	8/9
PEG-IFN α -2b (μ g/kg)	1.48 \pm 0.15
RBV (mg/kg)	11.9 \pm 1.5

表2. Genotype 1の治療成績

No.	Age/Sex	感染経路	IFN 治療歴	開始前ALT値 (IU/L)	組織像 (A/F)	開始前RNA量 (LogIU/mL)	RNA 陰性化(週)	<i>IL28B</i> rs8099917	終了6カ月後 HCV-RNA
1.	15/F	母子	+	86	1/0	5.7	4	T/T	陰性
2.	21/M	母子	-	101	1/0	5.5	8	-	陰性
3.	7/M	母子	-	106	1/0	5.3	4	T/T	陰性
4.	20/M	輸血	+	37	1/1	6.4	20*	-	陰性
5.	3/M	母子	-	70	2/0	5.2	4	-	陰性
6.	16/M	母子	+	32	1/0	7.2	16	T/T	陰性
7.	25/M	輸血	+	19	1/1	6.8	16	T/G	陰性
8.	6/F	母子	-	29	1/0	6.2	8	T/T	治療中(44w)

*症例4:陰性化遅延症例のため72週投与へ延長

表3. Genotype 2の治療成績

No.	Age/Sex	感染経路	IFN 治療歴	開始前ALT値 (IU/L)	組織像 (A/F)	開始前RNA量 (LogIU/mL)	RNA 陰性化(週)	<i>IL28B</i> rs8099917	終了6カ月後 HCV-RNA
9.	18/F	輸血	-	20	0/0	6.3	4	T/T	陰性
10.	9/M	母子	-	112	1/0	5.7	4	T/T	陰性
11.	19/M	母子	-	37	1/0	6.5	4	T/T	陰性
12.	6/F	母子	-	16	0/1	5.7	8	-	陰性
13.	20/F	輸血	-	14	-	6.1	4	T/G	陰性
14.	13/M	母子	-	116	2/1	6.1	4	T/T	陰性
15.	4/M	母子	-	21	1/0	5.2	4	T/G	陰性
16.	10/F	母子	-	29	1/1	5.1	4	T/T	陰性
17.	10/F	母子	-	23	1/1	5.6	8	T/T	陰性

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

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

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

宮城県立こども病院において 10 年間に経験した B 型・C 型肝炎患者について後方視的に追跡調査を行った。B 型肝炎 16 例のうち、自然 SC 率は 6 例（38%）で認められ、うち 1 例では 3 歳時に自然 SC するも肝炎が持続したが、5 歳時に肝炎が沈静化し、血中 HBV-DNA 量が徐々に低下した。新たに診療を開始した B 型肝炎小児患者に対する当院受診までの医療機関の対応が不適切であった。C 型肝炎 7 例のうち PEG-IFN+リバビリン併用療法が著効した 2 例は、治療終了後 3 年の時点でも HCV-RNA 陰性が維持していた。抗ウイルス療法による長期的な副作用は認められなかった。

A. 研究目的

宮城県立こども病院において経験した B 型・C 型肝炎患者について後方視的に検討し、小児ウイルス性肝炎の実態を把握する。

B. 研究方法

筆者は本研究班における分担研究として、2003 年 11 月の開院から 2011 年 10 月までの 8 年間に於いて当院で経験した B 型・C 型肝炎患者の臨床データおよび経過を後方視的に検討して、平成 23 年度に報告した。今回はその後 2013 年 12 月までの 2 年間に於けるこれらの患者の経過を追加検討するとともに、この間新たに受診・診断した症例を加えて、感染経路、臨床経過、治療内容および効果について再度後方視的に検討を行った。

C. 研究結果

1) B 型肝炎（表 1）

症例は 2 年間に 3 名増えて 16 例となった。男女比は 5:11、初診時年齢は生後 1 か月～15 歳であった。

感染経路は、母子感染 12 例（予防不成功 8 例、胎内感染 3 例、予防未施行 1 例）、父子感染（疑い例を含む）3 例、輸血による感染の疑い 1 例であった。

16 例の経過については、セロコンバージョン（SC）前の無症候性キャリア 5 例、SC 前の慢性肝炎 1 例、自然 SC 6 例、治療後 SC 1 例、HBs 抗原陰性化 2 例、肝細胞がん発症 1 例であった。

平成 23 年度に報告した 13 例のうち、6 例がその後も当院でフォローを継続した。症例 4 は母子感染予防不成功で乳児期前半

に肝炎を発症し、3歳で自然SCした。その後も肝炎が持続したが、5歳時に肝炎は沈静化し、SC後の無症候性キャリア状態となった。血中HBV-DNA量（リアルタイムPCR）は3歳時に8.8 Log copies/mLと高ウイルス量だったが、5歳時には2.5 Log copies/mLまで低下した。

他に当院でフォローした5例（症例7、8、10、11、12）は、平成23年度報告の状況と変わりなかった。

2011年11月以降に新たに通院を開始した3例のうち、症例14は13歳時の学校検尿で蛋白尿を指摘され（最終的に起立性蛋白尿と診断）、精査により自然SC後の無症候性キャリアと判明した。父親がB型肝炎キャリアで、母親は結婚後B型肝炎を発症し、その後本児妊娠中は産科からとくにB型肝炎についての話はなく、本児も生後HBV感染予防措置を施行されていなかった。

症例15と16は兄弟例で、いずれも生後2か月時に母子感染（予防不成功）によるB型肝炎キャリアと診断され、その後当院紹介受診（兄10歳、弟4歳）までフォローされていなかった。

2) C型肝炎（表2・3）

症例は2年間に3名増えて7例となった。男女比は3:4、初診時年齢は生後3か月～11歳、感染経路は全例母子感染であった。

平成23年度に報告した4例（表2）のうち、その後も当院でフォローされたのは3例で、いずれもPEG-IFN- α -2b+リバビリン併用療法を施行した症例である。症例2ではRVRは得られなかったがPEG-IFN開始から6週後にHCV RNAが陰性化し、SVRおよびSBRが得られた。Peg-Rib療法終了後3年（9歳）の時点でHCV-RNA陰性を維持しており、現在も当院外来でフ

ォロー中である。

症例3はRVR、SVRおよびSBRが得られ、PEG-IFN+リバビリン併用療法が著効した。Peg-Rib療法終了後3年（14歳）の時点でHCV-RNA陰性を維持していることを確認し、遠方のため通院を終了した。

症例4はRVR、EVRが得られず、無効と判断して28週間で治療を中止した。治療中は肝障害が改善していたが、治療中止して4週間後にAST 170 U/L、ALT 366 U/Lまでリバウンドし、内服薬のウルソデオキシコール酸と注射薬のグリチルリチン製剤にて対処した。肝障害は中止後3ヶ月で沈静化したが、その後も増悪を繰り返している。全身状態は良好である。

PEG-IFN+リバビリン併用療法による副作用としては、発熱と局所反応の他に、全例で身長・体重増加不良がみられたが、投与終了後に改善した。症例3では、治療終了後に脱毛がみられたが、一過性であった。その後のフォローでも長期的な副作用はみられていない。

2011年11月以降に新たにフォローを開始した3例（表3）のうち、症例5は治療を目的に4歳時に当院に紹介された。しかし、本人、父、妹が遺伝性球状赤血球症であり、リバビリンの副作用である貧血や血小板減少をきたしやすいと推測されるため、今回は治療を見送った。

症例6はHCVキャリアの母親から出生した児として生後3か月時に紹介され、初診時に肝障害、HCV-RNA陽性を認めた。黄疸や凝固能低下はなく、全身状態良好であった。C型慢性肝炎として無治療にて外来フォローしたところ、1歳前はALTが100U/L前後で推移したが、1歳過ぎから徐々に低下し、1歳6か月時に肝障害がほぼ消失した。しかし、HCV-RNA量は7.1

LogIU/mL と高ウイルス量の状態が持続している。

症例 7 は転居に伴って当院に紹介され、PEG-IFN+リバビリン併用療法の適応と考えられたが、両親の希望により治療を延期している。

D. 考察

平成 23 年度に報告した B 型肝炎 13 例のうち 6 例について当院で追跡調査した。その結果、母子感染予防不成功で乳児期前半に肝炎を発症した 1 例において、3 歳で自然 SC 後も肝炎が持続したが、5 歳時に肝炎が沈静化して無症候性キャリア状態となり、血中 HBV-DNA 量も徐々に低下してきたことが明らかとなった。一般に成人や年長児では SC 後に肝炎は沈静化し、血中ウイルス量も低下すると考えられるが、本症例のような乳幼児では免疫応答の違いのためか、そこに至るまで長い期間を要する可能性が示唆された。

また、新たに通院を開始した 3 例のうち母子感染の 2 例は、いずれも生後 2 か月時に B 型肝炎キャリアと診断されたが、その後のフォローがされていなかった。残る 1 例は父親が B 型肝炎キャリアであったが、生後 HBV 感染予防措置を施行されておらず、13 歳時に偶然 HBV キャリアであることが判明した。無症候性 HBV キャリアでは小児期においても肝臓がん発生のリスクがあるため、綿密なフォローを要すること、また父親など HBV キャリアが同居している場合は、水平感染予防のために HB ワクチン接種を行うことが望ましいことは、肝臓を専門とする内科医・小児科医には常識的な事項であるが、一般医療者に正しい認識が浸透していない実態が浮き彫りになった。

平成 23 年度に報告した C 型肝炎 4 例のうち 3 例について当院で追跡調査した。その結果、PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行して SVR が得られた 2 例では、治療終了後 3 年の時点でいずれも HCV-RNA 陰性が維持されていた。一方、無効と判断して治療を中止した症例に対しては、今後新たな治療法が確立するまで慎重なフォローを要する。これらの症例では、治療に伴う長期的副作用は認められなかった。

今回新たに通院を開始した 3 例のうち治療を見送った 2 例については、今後年齢が進んだ段階で再度治療のタイミングを考慮する必要がある。基礎疾患として遺伝性球形赤血球症を有する症例 5 では、脾摘を行った後に PEG-IFN+リバビリン併用療法を行うことが妥当である。

また、乳児期からフォローしている症例については、3 歳前後で血中 HCV-RNA が消失するかどうかは予後を大きく左右する。一般に母子感染児の約 30%が生後 3 年頃までに自然経過で血中 HCV-RNA が陰性となると言われている。3 歳以後も HCV-RNA 陽性の小児では、通常肝線維化の進行は遅く、小児期に肝臓がんを発症した報告もない。しかし、一生にわたる長期的予後に関しては不明であり、成人期に入るまでの間は小児科での綿密なフォローを要する。

E. 結論

小児の B 型肝炎患者においては、自然 SC を生じる可能性が高い反面、SC 後の肝炎持続や HCC の発生リスクもあり、定期的に注意深く経過を観察することが肝要である。C 型肝炎に対しては、積極的な抗ウイルス療法により高いウイルス学的効果が期待されるが、小児では肝線維化の進行が遅いことを踏まえて、治療の時期を保護者ととも

に十分検討することが望ましい。また、小児期ウイルス性肝炎患者や家族内にキャリアが同居している小児に対する適切な対応を、一般の医療従事者に一層啓蒙していく努力が求められる。

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

- 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。第 116 回日本小児科学会学術集会、広島市、2013 年 4 月 20 日（日本小児科学会雑誌 117(2):325, 2013)

117(2):325, 2013)

- 田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、三善 陽子、虻川 大樹：小児 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 IL28 遺伝子多型。第 116 回日本小児科学会学術集会、広島市、2013 年 4 月 20 日（日本小児科学会雑誌 117(2):325, 2013)

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 B型肝炎患者一覧

症例	初診時年齢	性別	感染経路	現在の状態	肝炎発症年齢	SC年齢	肝炎沈静化年齢	治療	備考	H25年12月時点での状況
1	1m	F	母子(予防不成功?)	HBsAg陰性化	1m	不明	6m	-	生後6か月時HBsAg軽度陽性となり、1歳3か月時に消失した(この間HBsAbは高力価陽性)	
2	1m	F	母子(予防不成功)	HBsAg陰性化	1m	2m	4m	強ミノC	生後1か月時急性肝炎として発症し、4か月時にHBsAg陰性化した	
3	2m	M	母子(予防不成功)	ASC after NSC	2m	9m	1	-		
4	3	F	母子(予防不成功)	ASC after NSC	6m	3	5	-		肝炎沈静化、HBV-DNA量低下
5	2	F	母子(予防不成功)	ASC	-	-	-	-		
6	15	F	母子(予防不成功)	CH	11	-	持続	-	症例7の姉	
7	4	M	母子(胎内感染)	ASC after NSC	1	3	3	-	症例6の弟	不変
8	5	F	母子(胎内感染)	ASC after NSC	5	6	6	-		不変
9	14	F	母子(胎内感染)	ASC	13	-	-	-		
10	10	F	母子(予防未施行)	ASC after NSC	10	10	10	小柴胡湯	10歳肝生検 B-CH (F1~2, A2)	不変
11	8	F	不明(父子?)	ASC	-	-	-	-	症例12の姉	不変
12	5	F	不明(父子?)	ASC after SC	2	7	7	小柴胡湯、強ミノC、IFN、ラミブジン	症例11の妹。7歳時IFN-α 週3回投与は無効のため14週で中止。7歳時ラミブジン開始後8週でSCが得られ、48週間で投与終了。	不変
13	12	M	輸血?	ASC with HCC	4	18	14	小柴胡湯、強ミノC、IFN、ラミブジン	10歳と11歳の2回IFN-α 投与するも無効。13歳時ラミブジン開始後に肝炎が沈静化し、投与を継続。17歳YMDD変異、18歳HCC出現。	
14	13	F	父子(予防未施行)	ASC after NSC	不明	不明	不明	-		不変
15	10	M	母子(予防不成功)	ASC	-	-	-	-	症例16の兄	不変
16	4	M	母子(予防不成功)	ASC	-	-	-	-	症例15の弟	不変

ASC;無症候性キャリア、SC;セロコンバージョン、NSC;自然セロコンバージョン、HCC;肝細胞がん