

- 2012.9.19. Sapporo.
- 54) 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.
- 55) 細野覚代 日本人女性における大腸がんリスクと生殖因子・女性ホルモン関連因子との関連について がん予防大会 2011 2011.6.21 京都
- 56) 細野覚代 日本人女性における DNA 修復遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連 第 50 回日本婦人科腫瘍学会 学術講演会 2011.7.23 札幌
- 57) 細野覚代 日本人女性におけるインスリン様成長因子 1 (IGF-1) 遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連 第 22 回日本疫学会学術総会 2012.1.28 東京
- 58) 細野覚代 遺伝子多型による日本人の大腸癌リスクの予測について 第 57 回人類遺伝学会 2012.10.25 東京
- 59) 細野覚代 日本人女性におけるニコチン依存度と子宮頸がんリスクとの関連 第 23 回日本疫学会学術総会 2013.1.25 大阪
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) Kobayashi M, Sugiura 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. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Nov 14-17, 2012. Taipei
- 65) 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
- 66) 遠藤剛, 伊藤孝一, 杉浦時雄. B 型肝炎ウイルスキャリアにおけるプレコア、コアプロモータ領域の変異についての検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011.8. 12-14. 東京
- 67) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一. PEG-IFN 単独療法が有効であった C 型肝炎ウイルス関連糸球体腎炎の一女児例. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011.12.10. 岡山
- 68) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染予防目的でラミブジン投与した 1 妊婦

- 例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 2012.7.10. 大宮
- 69) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 73 回名市大集談会. 2012.9.15. 名古屋
- 70) 「Influence of genetic variation in IL-28B promoter on the gene expression levels」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, and Masashi Mizokami Poster VI-PO18-6 International Union of Microbiological Societies Congresses 2011, Sapporo September 13, 2011
- 71) 「The impact of core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 on viral replication」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, and Masashi Mizokami Poster 848 Asian Pacific Digestive Week 2011, Singapore, 2nd October 2011
- 72) 「Host sphingolipid biosynthesis as a therapeutic target for HBV replication」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, Masayuki Sudoh, and Masashi Mizokami Poster P-1462, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, Nov 7th, 2011
- 73) 「Polymorphism of IL-28B promoter region could improve the prediction value of response to CHC treatment following rs8099917 genotyping. 」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami Poster P-407, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, Nov 5th, 2011
- 74) 「No infectivity of HBV DNA and HBsAb double-positive sera in uPA/SCID chimeric mouse」Masaya Sugiyama, Miki Yoshida, Yuji Hoshi, Yasumi Furui, Shigeharu Uchida, Masashi Mizokami Poster PP10-010, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, Feb 17th, 2012
- 75) 「Core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 regulating viral replication」Masaya Sugiyama, Sachiko Sato, Yasuhito Tanaka, Kiyooki Ito, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, and Masashi Mizokami Poster PP10-017, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, Feb 17th, 2012
- 76) 「The influence of specific mutations observed in core promoter region of HBV genotype D1 on viral replication.」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi and Masashi Mizokami Poster P-109 2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses Oxford, England Sep 25, 2012,
- 77) 「Genetic variation in IL-28B promoter region consisting of TA dinucleotide repeat could improve the prediction of chronic hepatitis C and spontaneous clearance with rs8099917 genotyping.」Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe,

- Yoshiyuki Ueno, and Masashi Mizokami Poster P-1765, Oct 13th Boston, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2012
- 78) 「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 Hiramane, 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
- 79) 「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
- 80) 「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
- 81) 「キメラマウスでの B 型肝炎の病態進展に関わる分子機構の検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 シンポジウム SY-1-11 第 47 回日本肝臓学会総会、東京 2011 年 6 月 2 日
- 82) 「ホストのスフィンゴ脂質合成系を標的とした抗 HBV 薬のキメラマウスにおける検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 パネルディスカッション PD4-3 第 19 回日本消化器関連学会週間、福岡 2011 年 10 月 20 日
- 83) 「IL-28B 遺伝子周囲に存在する SNPs の機能解析と臨床的意義」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 シンポジウム S2-13 第 19 回日本消化器関連学会週間、福岡 2011 年 10 月 20 日
- 84) 「宿主・ウイルスゲノム解析による C 型肝炎の病態解明にむけて“Host and viral genome analyses on hepatitis C”」杉山真也 ワークショップ B1 国立遺伝学研究所研究会 NIG Workshop 国立遺伝学研究所 三島 2012 年 3 月 12 日
- 85) 「IL28B 特異的測定系の開発と臨床的意義の検討」杉山真也、村田一素、溝上雅史 シンポジウム S1-1 第 77 階日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 神戸商工会議所 神戸 2012 年 6 月 21 日
- 86) 「C 型慢性肝炎と自然治癒に関連する第二遺伝要因の探索とその応用」杉山真也、平峯智、西田奈央、伊藤清顕、村田一素、正木尚彦、井戸章雄、坪内博仁、溝上雅史 ワークショップ WS25-3 第 48 回日本肝臓学会総会 ポルテ金沢 金沢 2012 年 6 月 7 日
- 87) 「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
- 88) Ayano Inui. Challenge with Hepatitis B Vaccine in Infants Infected HBV in Uterus. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. (2011/4/30-5/3 Denver, Colorado, USA)
- 89) Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa. The Relationship between Serum Alanine Transaminase levels and Liver Pathology in Children with Chronic Hepatitis C. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. (2011/4/30-5/3 Denver, Colorado, USA)
- 90) (3) H.Komatsu, A.Inui, T.Sogo, T.Fujisawa. Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. 29th Annual Meeting of the EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE. (2011/6/7-11 Hague, Netherlands)
- 91) 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)
- 92) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Takeo Kondo, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. Effects of pegylated interferon α 2a 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)
- 93) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液のHBV DNA定量と感染性有無の検討. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 94) 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河剛. HBV母子垂直感染によるHBs抗原早期陽転群児に対するHBワクチン接種の有用性. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 95) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄. 小児B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の使用経験. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011/8/12-14 東京)
- 96) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン治療成績. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011/8/12-14 東京)
- 97) 乾あやの、角田知之、西村謙一、川本愛里、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV母子感染によるHBs抗原早期陽転例に対するHBIG+HBワクチン投与の有用性. 第312回日本小児科学会神奈川県地方会

- (2011/9/17 横浜)
- 98) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン単独療法とリバビリン併用療法の治療成績. 第 15 回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 99) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン治療における副作用. 第 15 回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 100) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor clone を含めた G145 変異株の頻度. 第 15 回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 101) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、村山昌俊、十河剛、藤澤知雄. HBs 抗原早期陽転例に対する HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 43 回日本小児感染症学会・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 102) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期の C 型慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と肝組織の関連. 第 43 回日本小児感染症学会・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 103) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄: 小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの副作用 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 104) 小松陽樹、角田知之、乾あやの、十河剛、藤澤知雄: 小児 C 型慢性肝炎における IL28B 遺伝子多型と response-guided PEG-IFN 治療の効果 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- (2012/4/20-22 福岡)
- 105) 和田宏来、工藤豊一郎、田澤雄作、虻川大樹、木村昭彦、村山圭、乾あやの、鹿毛政義、須磨崎亮: 乳児胆汁うっ滞疾患の診断用ウェブサイト「乳児黄疸ネット」の作製 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 106) 十河剛、角田知之、川本愛里、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 消化管外来における小児の上腹部症状に対する漢方処方 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 107) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 母子感染による C 型慢性肝炎の母児に対する同時治療の経験 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 108) 小松陽樹、乾あやの、角田知之、十河剛、藤澤知雄: 小児 C 型慢性肝炎における response-guided ペグインターフェロン治療の効果と IL28B 遺伝子多型の関連について 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 109) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄: 小児肝臓専門施設における C 型慢性肝炎治療 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 110) 十河剛、垣内俊彦、福田晃也、阪本靖介、小松陽樹、乾あやの、笠原群生、藤澤知雄: 小児の劇症肝不全における新『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の有用性の検討 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 111) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄、阿部賢治: 小児期の HBV 関連肝細胞癌の発生に関する検討 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 112) 角田知之、十河剛、小松陽樹、乾あや

- の、藤澤知雄：小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法と身長発育の関連 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 113) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤：2011 年小児急性肝不全全国調査 (1) 一転帰と成因について— 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 114) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤：2011 年小児劇症肝不全全国調査結果 (2) 一成人新ガイドラインスコアの小児症例における有用性について— 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 115) 伊地知園子、角田知之、川本愛里、藤原伸一、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：Genotype A による HBV の家族内感染例 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 116) 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)
- 117) 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)
- 118) 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)
- 119) 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)
- 120) 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)
- 121) 乾あやの、角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。小児肝臓専門施設における C 型慢性肝炎診療。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 122) 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)
- 123) 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)
- 124) 水落建輝、柳 忠宏、関 祥孝、牛島高介、木村昭彦、谷川 健、鹿毛 政義、武藤晃奈、武井 一、入戸野博、田中 篤、滝川 一：肝内胆汁うっ滞に対するリファンピシン作用機序の解析。第 28 回日本小児肝臓研究会 2011.7.16-17 (つくば)
- 125) 柳 忠宏、水落建輝、関 祥孝、田中悠平、後藤憲志、大津 寧、永光信一

- 郎, 松石豊次郎, 井上貴仁 : ヒトパルボウイルス B19 による急性肝不全の 1 例. 第 467 回日本小児科学会福岡地方会 2011.12.10 (福岡)
- 126) 水落建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 牛島高介, 木村昭彦. プライマリー現場での AST/ALT 上昇から偶然見つかる Wilson 病. 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 2012.7.13-15 (大阪)
- 127) 関 祥孝, 水落建輝, 柳 忠宏, 牛島高介, 木村昭彦, 谷川 健, 鹿毛政義, 長坂博範. 著明な高脂血症を伴った薬剤性肝障害の 9 才女児. 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 2012.7.13-15 (大阪)
- 128) 江田慶輔, 水落建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 牛島高介, 木村昭彦. ステロイドが奏効したヒトパルボウイルス B19 による急性肝不全重症型の 1 例. 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 2012.7.13-15 (大阪)
- 129) 柳 忠宏, 水落 建輝, 関 祥孝, 松下 優美, 牛島 高介, 木村 昭彦, 松石 豊次郎: 小児 C 型肝炎の現状, 第 116 回日本小児科学会学術集会総会 (広島) , 2013.4.19-21
- 130) 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 (埼玉) , 2013.7.13-14
- 131) 高野 智子, 田尻 仁, 三善 陽子, 鈴木 光幸, 木村 宏, 村上 潤, 田中 靖人, 牛島 高介, 森島 恒雄, 要藤 裕孝, 蛇川 大樹, 恵谷 ゆり: 小児 C 型肝炎の自然経過とインターフェロン治療効果に 関する多施設共同研究の中間報告: 第 30 回日本小児肝臓研究会 (埼玉) , 2013.7.13-14
- 132) 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
- 133) 村上 潤, 他. 慢性ウイルス肝炎 (HBV、HCV) に対する IFN 療法の臨床的検討. 日児誌 116: 383, 2012
- 134) 岡本 賢, 他. 小児期の慢性ウイルス肝炎 (HBV、HCV) に対する IFN 療法に影響する因子の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 26: 107, 2012
- 135) 村上 潤, 他. C 型肝炎ウイルス (HCV) 母子感染の危険因子: 母体の高ウイルス量と産道での HCV 暴露. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 26: 108, 2012
- 136) 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
- 137) 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
- 138) 2012.11.14-18 : 4th Wold Congress of Pediatric Gastroentrology, Hepatology and Nutrition (Taipei, Taiwan). Naritaka N, Suzuki M, Kei Minowa, et al. Clinical features and management of acute childhood pancreatitis due to *PRSSI* and *SPINK1* mutations.
- 139) 2012.11.14-18 : 4th Wold Congress of Pediatric Gastroentrology, Hepatology and Nutrition (Taipei, Taiwan). Oshima K, Suzuki M, Kei Minowa et al. Eicosapentaenoic acid

- supplementation ameliorates anemia during pegylated interferon α -2b and ribavirin therapy in pediatric and young adult patients with chronic hepatitis C.
- 140) 平成 23 年 8 月 12-14 日 : 第 114 回日本小児科学会学術集会 (東京). 鈴木光幸, 箕輪圭, 藤村純也, 他. Octreotide 併用投与による L-asparaginase 薬剤性膵炎の予防. 日小児会誌 115:409,2011
- 141) 平成 23 年 10 月 8-9 日 : 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓病学会 (盛岡). 鈴木光幸, 箕輪圭, 成高中之, 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. 日小児栄消肝会誌 25(Suppl):70,2011
- 142) 平成 24 年 4 月 13-15 日 : 第 115 回日本小児科学会学術集会 (福岡). 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. 日小児会誌 116:220,2012
- 143) 平成 24 年 11 月 30 日-12 月 2 日 : 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 (横浜) 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. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号 54 回・10 回・17 回:284,2012
- 144) 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, 東海林宏道, 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
- 145) 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 GGT 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
- 146) 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
- 147) 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. 日小児栄消肝誌 27 (Suppl 1) :169,2011
- 148) 田尻 仁, 惠谷ゆり, 高野智子, 三善 陽子 : 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. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 : 2012.11.24-25, 小倉
- 149) Yuri Etani, Shinobu Ida. Peginterferon α -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)
- 150) 惠谷 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. 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	恵谷 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

平成 25 年度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班

小児 B 型慢性肝炎治療の基本指針（フローチャートも参照）

1. 治療の適応

小児 B 型慢性肝炎の治療の対象は、HBe 抗原陽性例では、肝炎が長期間（目安は 2 年以上）持続し、肝病理所見が新犬山分類で A2 あるいは F2 以上の例である。一方、HBe 抗原陰性例でも肝炎が 1 年以上持続する場合には、肝生検を行って HBe 抗原陽性例と同様に治療の適応を評価する。

- ・小児 B 型慢性肝炎の定義は、ALT 60 U/l 以上が 6 ヶ月以上持続することとする。
- ・B 型慢性肝炎の治療方針を検討するために、原則として肝生検を行って肝病理を評価することが望ましい。
- ・治療適応に関しては、予め治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2. インターフェロン療法

2-1. 治療の原則

小児 B 型慢性肝炎の治療は、インターフェロンあるいはペグインターフェロン単独治療を基本とする。

- ・インターフェロン療法の適応年齢は、3 歳以上とする。
- ・ペグインターフェロン治療は、成人では 48 週投与が標準であり、投与量は 90 µg/回で開始し、経過を見ながら 180 µg/回まで増量できる。
- ・インターフェロンあるいはペグインターフェロンの使用に際しては治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2-2. 治療の目標と効果判定

初期の目標として、HBe 抗原陽性例では、HBe 抗原陰性化、ALT 正常化、HBV DNA 量低下 (5.0 log copies/mL 未満) を目指す。HBe 抗原陰性例では ALT 正常化、HBV DNA 量低下 (4.0 log copies/mL 未満) を目指す。長期的には HBs 抗原陰性化を目標とする。

- ・ インターフェロン療法の効果を評価するには一定期間の観察が望ましい。実際には、効果判定は、治療終了 6 ヶ月後、1 年後、2 年後に行う。
- ・ HBe 抗原セロコンバージョン率や HBV DNA 陰性化率が必ずしも高くはなく、また個々の症例における治療前の効果予測は困難である。
- ・ インターフェロン終了後も肝炎が持続する例 (インターフェロン無効例)、肝線維化の進行が疑われる例、肝予備能の低下を認める例などでは、次の治療を検討する。

2-3. インターフェロン治療の副作用と対策

重篤な副作用が出現した例では、原則としてインターフェロン治療を中断する。重篤な副作用とは、熱性けいれん、精神神経症状、著明な脱毛、高度の白血球減少 (好中球減少)・血小板減少などである。

- ・ 高度の好中球減少は 500/mm³ 未満、高度の血小板減少は 5 万/mm³ 未満とする。
- ・ 副作用の一つに甲状腺機能異常がある。ほとんどは甲状腺機能低下であるが、低下症の症状を認める場合は甲状腺ホルモンを補充しながら治療を続行する。稀に甲状腺ホルモンの上昇を認めるが、機能亢進症を発症して抗甲状腺剤による治療を必要とすることは非常に稀である。
- ・ 小児ではペグインターフェロンによって成長障害が生じる可能性があり、治療開始前に十分な説明を行う。

3. 核酸アナログによる治療

小児 B 型慢性肝炎では、核酸アナログは原則使用しない。ただしインターフェロン無効例で肝炎が 1 年以上持続する例、肝硬変症例などでは核酸アナログによる治療を検討する。

- ・ 肝硬変 (F4) の診断には、現時点では肝生検が最も信頼性が高い。実際には、F2 以上の線維化を認めた場合は、治療を含めた総合的な診療方針について小児の治療経験がある施

設や医師にコンサルトすることが望ましい。核酸アナログの使用についても同様にコンサルトが勧められる。

・成人では、血小板 15 万/mm³ 以下は肝硬変を疑うデータとして活用されている。小児でも成人と同様に肝線維化を反映するとの報告があり、血小板数は参考所見の一つとする。

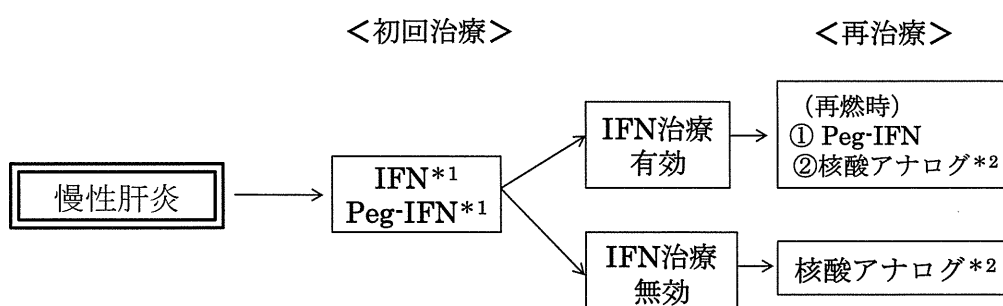
・わが国では、小児における核酸アナログの使用経験が少ない。海外では、年齢によって選択できるアナログが規定されている。

・核酸アナログは長期継続投与が必要であるが、小児での適正な投与期間は明らかではない。

・核酸アナログは投与中に耐性変異が生じる可能性があり、その頻度はラミブジンで高く、エンテカビルでは極めて低い。

・成人では、核酸アナログが有効な例に対しては、インターフェロンを併用しながら、核酸アナログを中止する試みが行われている（シークエンシャル治療）。

小児B型慢性肝炎の治療ガイドライン



*1 HBe抗原セロコンバージョン率やHBA DNA陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副反応などについて十分に説明すること。

*2 長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。

平成 25 年度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班

小児 C 型慢性肝炎治療の基本指針

1. 治療の適応

小児 C 型慢性肝炎は、治療の有効率が高いため、一般的な禁忌事項がなければ、根治療法によって完全治癒を目指す。

- ・治療の効果（治療後の HCV 消失率）は、成人に比較すると小児の方が高い。小児では肝線維化が軽度であり（肝硬変は極めてまれ）、治療薬の遵守率が高い（いわゆるアドヒアランスが良い）、重篤な副作用が少ない、などが主な理由である。
- ・小児の C 型肝炎の肝組織では軽度ながらも炎症が持続している。また肝線維化の進展も軽度であることから、治療の適応に肝病理の評価は必須ではない。
- ・小児の C 型肝炎の感染経路は、現在ではほとんどが母子感染である。母子感染例では 3～4 歳までに HCV RNA の自然消失が起きやすいこと、小児期には肝病変の進行が緩やかであること、インターフェロンによって幼児では熱性けいれんを誘発しやすいこと、治療によって成長障害を来す可能性があることなどを考慮して、治療の適応あるいは治療開始時期を検討する。その際には小児の治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2. ペグインターフェロン+リバビリン併用療法

2-1. 初回治療

小児 C 型慢性肝炎の初回治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法あるいはペグインターフェロン単独治療を基本とする。

- ・小児では従来のインターフェロン単独治療に比べて、ペグインターフェロン単独あるいはリバビリンとの併用治療の方が、有効性が高い。
- ・これらの特殊治療に際しては小児の治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2-2. 治療法の選択

C型慢性肝炎の治療効果は、HCV genotype、ウイルス量、*IL28B* 遺伝子型などの因子によって異なるので、これらの因子を参考にして治療の適応、治療方法あるいは治療期間を検討する（表参照）。

- ・治療対象例のウイルス量評価には、Real time PCR 法、HCV 抗原定量法を用いる（表参照）。
- ・別表では、genotype 2 の高ウイルス量群に対しては、Peg-IFN α 2b (24 週間) + Ribavirin (24 週間) のみが保険適応となっていることに注意する。
- ・Genotype 1 感染例では、*IL28B* 遺伝子 rs8099917 が TT の症例は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果が高い。一方、*IL28B* 遺伝子 rs8099917 が TG, GG の症例は 2 剤併用療法の治療効果が低いため、将来の経口抗ウイルス薬の開発を待つことを含めて、患者家族と主治医は十分に相談して治療方針を決めることが望ましい。

2-3. 治療の目標と効果判定

治療の短期目標は、治療終了後 24 週以降も HCV RNA の陰性化 (Real time PCR 法で感度以下かつシグナル検出なし) が持続することである (sustained virological response, SVR)。

- ・治療に対する反応や治療効果判定には Real time PCR 法を用いる。なお、HCV 抗原定量法は Real time PCR 法に比べて感度が低いので、治療効果判定には用いない。

2-4. 重篤な副作用と対策

重篤な副作用が出現した例では、治療中断を検討する。重篤な副作用とは、熱性けいれん、精神神経症状、著明な脱毛、高度の貧血・白血球減少（好中球減少）・血小板減少などである。

- ・高度の貧血は Hb 8.5g/dl 未満、高度の好中球減少は $500/\text{mm}^3$ 未満、高度の血小板減少は $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満とする。
- ・副作用の一つに甲状腺機能異常がある。ほとんどは甲状腺機能低下であるが、低下症の症状を認める場合は甲状腺ホルモンを補充しながら治療を続行する。稀に甲状腺ホルモンの上昇を認めるが、機能亢進症を発症して抗甲状腺剤による治療を必要とすることはきわめて稀である。

・小児ではペグインターフェロンによる成長障害の副作用が報告されており、治療開始前に十分な説明を行う。

2-5. 治療の中止基準

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法による初回治療を行っても投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値から 2.0 log IU/mL 以上低下せず、24 週まで HCV RNA (Real time PCR 法) が陰性化せず、かつ ALT 値が正常化しない症例は 24 週で治療を中止する。

ペグインターフェロン単独療法による初回治療を行っても投与開始 12 週までに HCV RNA の陰性化(Real time PCR 法)がない症例は 12 週で治療を中止する。

2-6. 治療期間の延長の基準

2-6-1. 1型高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法の投与期間延長(72週間投与の基準)

治療開始 12 週後に HCV RNA 量が前値から 2.0 log IU/mL 以上低下し、36 週までに HCV RNA (Real time PCR 法) が陰性化した症例では、プラス 24 週(トータル 72 週)の期間を延長する。

2-6-2. 2型高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法の投与期間延長(36週間投与の基準)

治療開始 12 週後に HCV RNA 量が前値から 2.0 log IU/mL 以上低下し、24 週までに HCV RNA (Real time PCR 法) が陰性化した症例では、プラス 12 週(トータル 36 週)の期間を延長する。

(表) 小児 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
<u>高ウイルス量</u> 5.0 log IU/mL 以上 300 fmol/L 以上	Peg-IFN α 2a (48 週間) + Ribavirin (48 週間) Peg-IFN α 2b (48 週間) + Ribavirin (48 週間)	Peg-IFN α 2b (24 週間) + Ribavirin (24 週間)
<u>低ウイルス量</u> 5.0 log IU/mL 未満 300 fmol/L 未満	Peg-IFN α 2a (24 週間)	Peg-IFN α 2a (24 週間)

Ⅱ. 研究分担者総合研究報告書

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
総合研究報告書

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、リバビル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)) + リバビリルン (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性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

- 1) 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 号:46-51. 2013

2. 学会発表

- 1) 藤井洋輔, 森島恒雄, 田尻仁, 藤澤知雄. 肝炎ウイルスの現状 我が国の B 型肝炎母子感染の実態調査について. 第 53 回日本臨床ウイルス学会シンポジウム. 2012 年 5 月, 大阪

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