

図3 小児C型慢性肝炎へのIFN療法の副作用

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
総合研究報告書

当院におけるペグインターフェロンを使用した
小児期慢性 C 型肝炎治療の経験

研究分担者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授
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

名古屋大学医学部附属病院小児科にて、ペグインターフェロンを用いて治療した 10 症例について検討した。2 型・高ウイルス量の 2 例、1 型・高ウイルス量の 1 例に PEG-IFN 単独療法が、2 型・抗ウイルス量の 2 例、1 型・高ウイルス量の 5 例および 1 型・高ウイルス量の 2 例に PEG-IFN・RBV 併用が行われた。Non responder と考えられた 1 例以外は、治療を完遂した。1 型・高ウイルス量 1 例が治療終了直後に再燃した。2 型・高ウイルス量の治療例について、リバビリン併用の有無と血中ウイルス量の推移について検討した結果、リバビリン併用療法を前提とした治療方針が望ましいと考えられた。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症例について、ペグインターフェロンによる再治療を行った症例も存在した。これらの結果は、小児 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 遺伝子系 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、現在は、リバビリン(RBV)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・RBV 併用療法を第一選択としている。

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、PEG-IFN による治療を行った症例について報告する。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院小児科にて PEG-IFN を用いて治療した 10 症例(表 1) について検討した。PEG-IFN および RBV 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) 2 型・高ウイルス量の 2 例、1 型・高ウイルス量の 1 例に PEG-IFN 単独療法が、2 型・抗ウイルス量の 2 例、1 型・高ウイルス量の 5 例および 1 型・高ウイルス量の 2 例に PEG-IFN・RBV 併用が行われた。Non responder と考えられた 1 例以外は、治療を完遂した(図 1)。
- 2) 2 型・高ウイルス量の治療例はすべて SVR に到達した(図 1)。現時点で、sustained virological response(SVR)後の再発例は認めていない。
- 3) 症例 7 と 8 では rapid virological response が得られなかったため、リバビリン併用を始め、血中ウイルス量の著明な減少を認めた。症例 7 では、治療 8 週後の検査結果を確認して治療 10 週目に RBV 併用を選択したが、結果的に、PEG-IFN 開始 9 週目の時点で著明な血中ウイルス量の減少があったことが併用開始後に判明した(図 2)。これらの症例では、RBV 併用後速やかに血中ウイルス RNA は陰性化し、併用開始後 24 週で治療を終了し、SVR に到達した。初回治療として PEG-IFN・RBV 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 2)。
- 4) 再治療を行った代表例の経過を検討し

た。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、インターフェロンによる療法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 2 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 SVR を認めた。

- 2) 他の再治療例(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 3 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。

D. 考察

C 型慢性肝炎の成人における治療に RBV 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。小児では、治療例は限られ、ガイドラインは存在しない。また、PEG-IFN 単独療法による治療成績は成人に比べやや高いと考えられており、貧血の副反応や催奇形性の報告のある RBV 併用療法の導入には、統一した見解は得られていない。最近、小児の C 型慢性肝炎における PEG-IFN・RBV

併用療法の効果をメタアナリシスにより検討した論文が報告された (Druyts, Clin Infect Dis 56:961-7, 2013) が、HCV 遺伝子型 2/3 の 89% の症例で SVR が得られている。このような知見に基づき、小児における Peg-IFN・RBV 併用療法が促進される可能性がある。

今回の検討例においては、HCV 血清型 2 型・高ウイルス量に対する治療では、PEG-IFN・RBV 併用療法が、PEG-IFN 単独療法に比べ、高ウイルス効果に優れていることが示唆された。今回の症例中に、内服の継続が困難であった症例は存在しなかった。しかし、小学校低学年以下の場合には、錠剤・カプセルの内服は困難なことが多いと想定され、併用療法を前提とすることで治療対象が限られる可能性がある。

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。再治療例では、HCV ゲノタイプ II 型・高ウイルス量に対する再治療例では、SCR が得られたが、1 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。1 型・高ウイルス量では、72 週間の治療を考慮する、あるいは新規の治療法が導入されるまで、積極的な治療を行わないなどを考慮する必要性がある

E. 結論

名古屋大学医学部附属病院小児科にて PEG-IFN による治療を行った 10 症例について検討した。1 型・高ウイルス量以外の

場合には、全例で SVR を得られ、治療効果が高いと考えられた。RBV 併用療法は、内服の可能な場合には積極的な選択肢になると思われた。PEG-IFN を用いた治療は、インターフェロン治療よりも効果が期待され、小児の再治療についてのガイドラインも整備されること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) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. *Pediatr Transplant* 15: 112-116, 2011
- 2) Torii Y, Kimura H, Gotoh K, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29: 4187-4189, 2011
- 3) Yasuda K, Sugiura K, Ishikawa R, Kihira M, Negishi Y, Iwayama H, Ito K, Kimura H, Kosugi I, Akiyama M. Perinatal cytomegalovirus-associated bullae in an immunocompetent infant. *Arch Dermatol* 148: 770-2, 2012
- 4) 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* 57:118-2, 2013
- 5) 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. Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 32:699-701,2013.
 - 6) 伊藤 嘉規(訳). 基礎ウイルス学/ウイルスワクチン. レビンソン微生物学・免疫学 (原書 11 版)、吉開康信、西山幸廣(監訳) 丸善出版、P242-46, 2012
 - 7) 木村 宏 (訳). 臨床ウイルス学/エンベロープを有する DNA ウイルス. レビンソン微生物学・免疫学 (原書 11 版)、吉開康信、西山幸廣 (監訳) 丸善出版、P247-62, 2012
 - 8) 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
 - 9) 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.
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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.
 - 13) 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
 - 14) 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

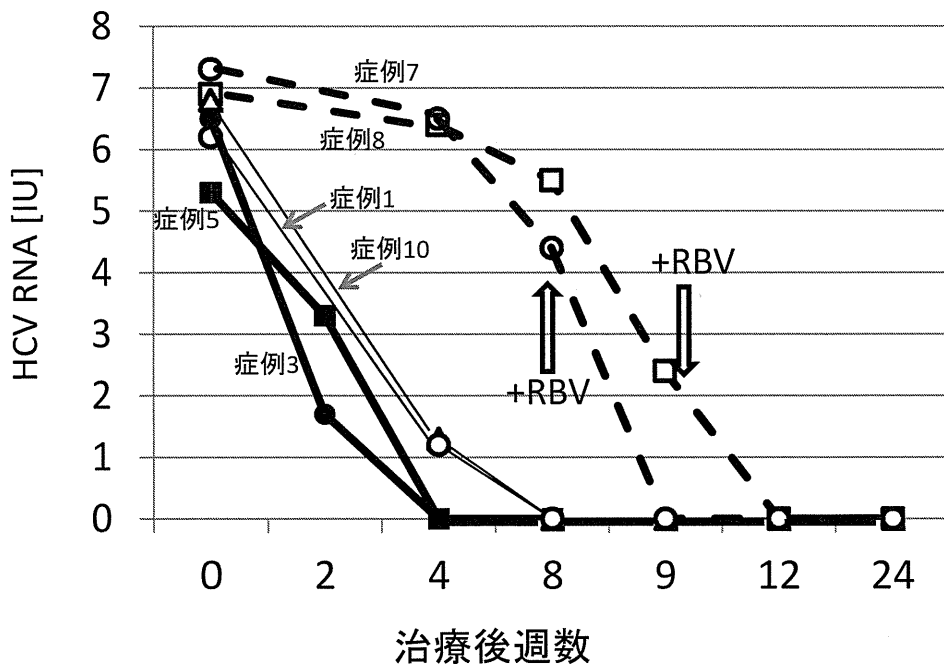
- report Human Pathology 44(12):
2849-2852, 2013
- 15) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-term parvovirus B19 infections with genetic drift after cord blood transplantation complicated by persistent CD4+ lymphocytopenia. J Ped Hematol Onc, 36(1):e65-68, 2014
2. 学会発表
- 1) 木村 宏. 先天性・周産期感染症 (TORCH) の実態に関する全国アンケート二次調査結果. 第43回日本小児感染症学会総会.岡山. 2011.10
- 2) 鳥居ゆか、伊藤嘉規、森内浩幸、木村宏. 日本における先天性サイトメガロウイルス感染症の現状～先天性・周産期感染症 (TORCH) の実態に関する全国アンケート二次調査結果より. 第43回日本小児感染症学会総会.岡山. 2011.10
- 3) 鈴木道雄、鳥居ゆか、河野好彦、木村宏、伊藤嘉規. 肝移植後成人および小児例におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性についての検討. 第15回日本ワクチン学会学術集会. 東京. 2011.11
- 4) Kimura H, Gotoh K, Maruo S, Takada K, Iwata S, Goshima F, Nishiyama Y, Ito Y. Establishment of ex vivo primary EBV infection model using human tonsil tissue explants. The 15th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Venice, Italy. 2011.10
- 5) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森内浩幸、木村宏、先天性・周産期感染症 (TORCH) に関する全国アンケート調査、第115回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.4.21-22
- 6) 木村 宏. ウイルス学の基礎よりみた臓器移植後の感染症. 第48回日本移植学会総会、教育セミナー. 名古屋 2012. 9.22
- 7) Moriuchi H, Torii Y, Ito Y, Kimura H. Clinicoepidemiological States of Congenital Cytomegalovirus Infections: A Nationwide Survey in Japan. CMV meeting 2012, San Francisco, USA, 2012.10.29-11.2
- 8) 鈴木道雄、鳥居ゆか、神谷泰子、河野好彦、川田潤一、木村宏、伊藤嘉規、肝移植後小児におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性の検討 (成人例との比較)、第44回日本小児感染症学会総会学術集会、北九州、2012.11.24-25
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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

- 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
- 12) 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
- 13) 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
- 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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

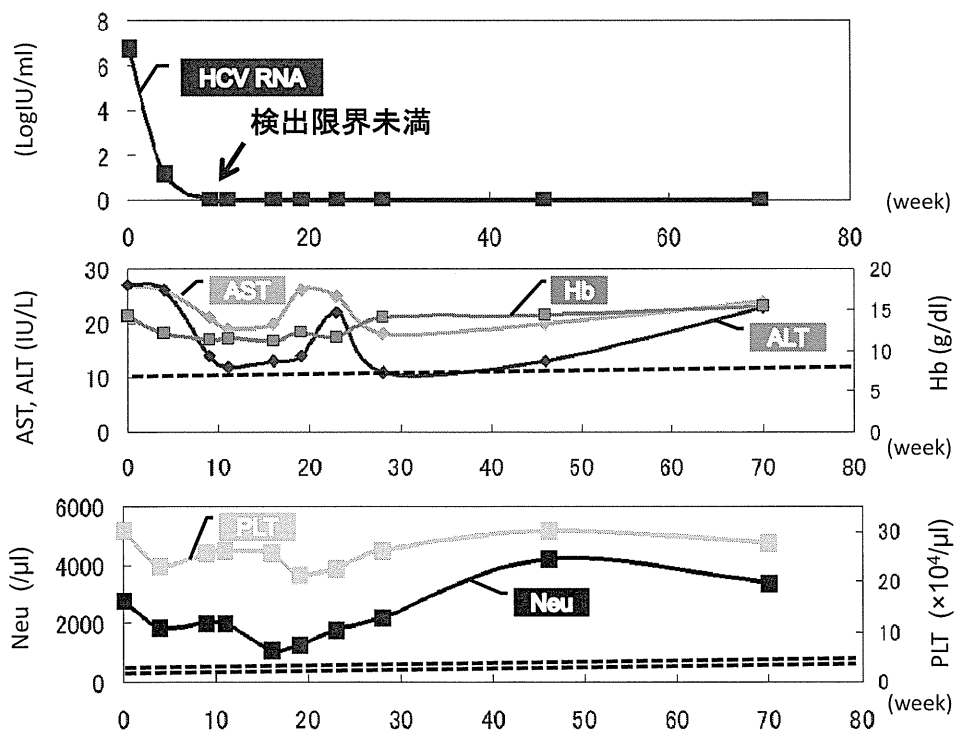
表 1. ペグインターフェロンを使用した小児期慢性 C 型肝炎治療例

症例No.	性別	年齢	遺伝子型	ウイルス量	治療法	治療期間	治療結果
1	M	11	2a	高	PEG-IFN+RBV	24w	SVR
2	M	15	1a	高	PEG-IFN+RBV	48w	Relapse
3	F	9	2a	高	PEG-IFN	48w	SVR
4	M	11	1b	高	PEG-IFN	72w	SVR
5	M	9	2a	高	PEG-IFN	48w	SVR
6	M	10	1b	高	PEG-IFN+RBV	14w	NR
7	F	13	2	高	PEG-IFN+RBV	24w	SVR
8	F	8	2a	高	PEG-IFN+RBV	24w	SVR
9	F	10	2a	高	PEG-IFN+RBV	24w	SVR
10	M	12	2a	高	PEG-IFN+RBV	24w	SVR

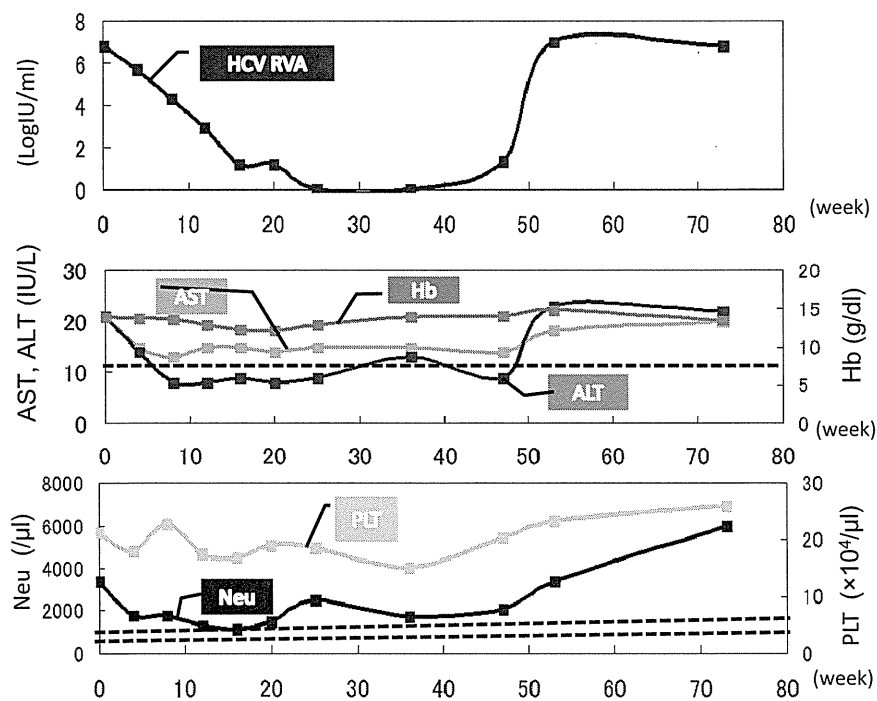
(図1) ペグインターフェロン治療後のHCV RNAの推移



(图2) 症例1・経時的変化



(图3) 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
総合研究報告書

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

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」のためには正確な小児ウイルス肝炎の実態把握が必要である。

平成 23 年度は小児ウイルス肝炎の診療情報を詳細に調べるための調査票とデータベース作成を行った。平成 24 年度はデータベース管理とデータ収集を行い、小児 B 型慢性肝炎 464 症例と小児 C 型慢性肝炎 222 症例が登録された。平成 25 年度は収集したデータを元に主に小児 B 型慢性肝炎のインターフェロン治療効果の解析と副作用情報集計を行った。解析の結果、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。ただし、解析対象となった IFN 治療症例が 63 例を少なかったため今後も症例集積を続け、改めて治療の適応について検討の必要がある。

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。小児ウイルス肝炎の診療情報を詳細に調べるための調査票作成とデータベース作成を行い、そのデータをもとに主に小児 B 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療効果を検討する。

B. 研究方法

平成 23 年度は小児ウイルス肝炎の診療情報を詳細に調べるための調査票とデータベース作成を行った。平成 24 年度はデータベース管理とデータ収集を行った。平成 25

年度は収集したデータを元に主に小児 B 型慢性肝炎の IFN 治療効果の解析を行った。以下に研究方法について記載する。

1. 平成 23 年度

(1) 調査対象者の設定対象

B 型肝炎治療の短期的なアウトカムである HBe 抗原の陰性化率 (SNR) を使用した。治療群の SNR は 50%、非治療群では 20% と仮定した。アルファエラーが 0.05、ベータエラーが 0.1 の場合、解析に必要な症例数として治療群は 63 例、非治療群は 126 例となった。しかし、本研究では小児ウイルス性肝炎の実数把握も目的としているため、ウイルス肝炎の診断法が確立した 1989

年以降現在までの小児 B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の全症例のデータを収集することになった。

2. 調査票作成とデータベース作成

小児ウイルス肝炎の基本的な特性や臨床情報を含めた調査票とデータベースを作成した (図 1)。

2. 平成 24 年度

(1) データ収集とデータベース管理

本研究協力施設より提供された診療情報をデータベース化した。

3. 平成 25 年度

(1) データ解析：小児 B 型慢性肝炎の IFN 治療効果と副作用について

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 of IFN 非治療群 94 例を対象として、IFN 治療の効果を検討した。

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。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。

(2) IFN 治療の副作用情報

小児 B 型慢性肝炎 IFN 治療例 (89 例) の副作用発生状況も集計した。

C. 研究結果

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 例と、1987 年 8 月から 2013 年 1 月までに診断された

小児 C 型慢性肝炎 222 例のデータを収集し、データベースを作成した。データベースを活用し、IFN 治療の効果と副作用について検討した。

IFN 治療群 63 例と IFN 非治療群 94 例の特性を比較すると、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 ジェノタイプは 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こりにくかった (表 2)。

また、副作用報告については 89 例の IFN 治療例のうち 15 例から報告があった。白血球減少 7 例、血小板減少 6 例、肝機能障害 3 例、発疹 2 例、脱毛・発熱がそれぞれ 1 例であった (重複あり)。薬剤減量は 3 例 (白血球減少・好中球減少・肝機能障害各 1 例) であった。治療中止は 2 例のみであった (肝機能障害・発熱各 1 例)。(表 3)

D. 考察

小児 B 型慢性肝炎と C 型慢性肝炎症例データベースを作成した。データベースを活用し、小児 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果と副作用について検討した。

経過観察した小児 B 型慢性肝炎症例に比べて、IFN 治療群は有意にセロコンバージョンをおこしやすかった (表 2)。しかし、IFN 治療例 63 例と非治療群 94 例とサンプルサイズが小さいため、今後さらに登録症例を増やし、詳細な解析を行う必要がある。

また、IFN 治療の副作用としては白血球や血小板減少などの血液障害が多く、次の

で肝機能障害であった。治療中止になるような重篤な副作用は2症例のみであった。現在のところ発育抑制の報告は無い。しかし、将来の発育抑制や未知の副作用を同定するためには今後も長期的な経過観察が必要である。

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

全国の専門病院から収集した小児B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎データベースを作成した。データベース情報を活用することで、小児B型慢性肝炎に対するIFN治療が有用であるという知見が得られた。

本データベースを活用し、小児ウイルス性慢性肝炎の研究を進めていく。IFN治療の適応や短期的または長期的副作用情報についても、情報収集が必要である。

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, Watanabe M, Hirose K, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Interaction Between CYP19A1 Polymorphisms and Body Mass Index in the Risk of Endometrial Cancer in Postmenopausal Japanese Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2747-52.
- 2) Hosono S, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H.

Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *J Epidemiol*. 2011 Nov 5;21(6):466-73. Epub 2011 Oct 8.

- 3) 細野覚代 運動によるがん予防のメカニズム *体育の科学* 2012;62(2): 97-102.
 - 4) 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*. 2012;22(6): 477-83.
 - 5) 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* 2012;79(6): 685-90.
 - 6) 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.
 - 7) 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) Hosono S, Matsuo K, Ito H, Watanabe M, Hirose K, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H. Polymorphisms in DNA repair genes are associated with endometrial cancer risk among

- Japanese women. AACR 102nd annual meeting. 2011.4.6. Florida.
- 2) 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
 - 3) 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
 - 4) Hosono S Dietary folate intake and the risk of colorectal cancer in Japanese population. 70th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 2011.10.4. Nagoya.
 - 5) 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
 - 6) Satoyo Hosono, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Isao Oze, Kaoru Hirose, Kazuo Tajima, Hideo Tanaka. Genetic risk predictor for colorectal cancer in Japanese population. 71th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 2012.9.19. Sapporo.
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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.
 - 12) 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
 - 13) 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

図 1 小児 B 型慢性肝炎調査票

B型肝炎小児の自然経過に関する調査票(HBV-1)	
登録番号(施設番号-症例の通し番号)	SHC-HBV-?? -???
調査票記入日	年 月 日 (西暦で)
施設名	
医師名	
患者生年月日	年 月 日 (西暦で)
年齢(調査票記入時)	歳 ヶ月
性別	1. 男 2. 女 3. 不明
HBV感染の診断日	年 月 日 (西暦で)
HBV感染診断時の年齢	歳 ヶ月
他院からの紹介	1. あり 2. なし 3. 不明
感染経路	1. 母子 2. 父子 3. 同胞 4. 祖母 5. 祖父 6. 輸血 7. 他() 8. 不明
輸血・血液製剤の投与歴	1. あり 2. なし 3. 不明
母子感染予防	1. 完全 2. 不完全 3. なし 4. 不明
基礎疾患 (HCV, HIV感染含む)	1. 悪性腫瘍 2. ダウン 3. 他()
HBV関連疾患の家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明
HBV感染肝癌	1. 母 2. 父 3. 祖父母 4. 他()
HBV感染肝硬変	1. 母 2. 父 3. 祖父母 4. 他()
HBVゲノタイプ	1. A型 2. B型 3. C型 4. 他()型 5. 未検 6. 不明
事務局の集計時に年齢は自動計算されます。	

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ゲノタイプ			
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、HBVDNA定量、HBVゲノタイプ
(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 副作用情報のまとめ

	IFN (89例)	核酸アナログ+ (15例)
副作用**		
あり	15	2
なし	69	8
不明	5	5
貧血	0	0
白血球減少	7	0
血小板減少	6	0
発疹	2	0
脱毛	1	0
抑うつ・うつ病	0	0
けいれん	0	0
甲状腺機能障害	0	0
自己抗体陽性	0	0
肝機能障害	3	1
その他	1***	1****
不明	0	
薬剤の減量		
あり	3*****	0
なし	77	9
不明	9	6
治療中止		
あり	2*****	1****
なし	80	8
不明	7	6

+核酸アナログ治療例のうち、IFN治療歴があるのは8例（IFN併用例は含まれない）

**重複5例を含む

***発熱1例

****めまい、ふらつき1例

*****白血球減少1例、血小板減少1例、肝機能障害1例

*****肝機能障害1例、発熱1例

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 C 型肝炎ウイルスの治療と B 型肝炎ウイルス母子感染予防

研究分担者	田中 靖人	名古屋市立大学大学院	ウイルス学	教授
研究協力者	杉浦 時雄	名古屋市立大学大学院	新生児・小児医学	助教
研究協力者	伊藤 孝一	名古屋市立大学大学院	新生児・小児医学	助教
研究協力者	遠藤 剛	名古屋市立大学大学院	新生児・小児医学	助教

研究要旨

1. 小児 C 型肝炎において PEG-IFN 単独療法を行った。対象は小児 8 例（3-16 歳,男：女=4:4）。Genotype 1b 高ウイルス量 1 例、Genotype 2a 高ウイルス量 5 例、Genotype 2b 高ウイルス量 1 例、Genotype 2b 低ウイルス量 1 例。PEG-IFN α -2a 90 μ g または 180 μ g を週 1 回投与した。8 例全例で HCV RNA 陰性を確認している。IL28B 遺伝子多型解析は 7 例で施行し、6 例がメジャーアレル (TT)、1 例がマイナーアレル (TG) だった。2. 第一子で HBV 母子感染が成立した母親に対して、第二子妊娠時に HBV 母子感染予防目的でラミブジンを投与した。症例 1 は HBe 抗原陽性無症候性キャリア。第二子妊娠時、HBV DNA 9.1 Log copies/mL。症例 2 は HBe 抗原陽性無症候性キャリア。第二子妊娠時、HBV DNA 9 Log copies/mL。症例 1 は妊娠 28 週から、症例 2 は妊娠 32 週からラミブジンの内服を開始した。ラミブジン開始後、ウイルス量は出産前に症例 1 で HBV DNA 6.3 Log copies/mL まで、症例 2 で HBV DNA 6.7 Log copies/mL まで低下した。2 例とも第二子は女兒。通常通り予防処置を施行。症例 1 の第二子、症例 2 の第二子ともに生後 1 歳時点で HBs 抗原陰性を確認している。3. 小児 HBV 感染例は 58 例（男児 27 例、女児 31 例）。小児 HBV 感染例の感染経路を 10 年毎にまとめると、1983-1993 年は 29 例中母子感染が 25 例、水平感染が 1 例、不明が 3 例であった。1994-2003 年は 15 例中母子感染が 11 例、輸血が 2 例、不明が 2 例であった。2004-2013 年は 14 例中母子感染が 8 例、水平感染が 4 例、輸血が 1 例、不明が 1 例であった。母子感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えている。4. HB ワクチン接種後の HBs 抗体価のフォローができた症例は 62 例（男児 27 例、女児 31 例）。HBs 抗体価の平均は経年的に減少していった。抗体価の低下を認め、HB ワクチンの追加接種を実施した症例は 9 例であった。

A. 研究目的

1. 小児 HCV の治療

名古屋市立大学病院（当院）小児科における小児 HCV に対する PEG-IFN 単独療法の治療効果を明らかにする。また、IL28B 遺伝子多型と小児期の治療効果との関連も明らかにする。

2. HBV 高ウイルス量妊婦

海外では、母親のウイルス量が多く母子感染のハイリスクが予想される場合、妊娠後期に核酸アナログ（ラミブジン）を内服すると母子感染が減るという報告がある。第一子で HBV 母子感染が成立した母親に対して、第二子妊娠時に HBV 母子感染予防目的でラミブジンを投与した。

3. HBV の感染経路

感染経路の推移を明らかにする目的で、小児 HBV 感染例について診療録を用いて後方視的に検討した。

4. HB ワクチン接種後の抗体価

HB ワクチンの長期効果を明らかにする目的で、HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の経年変化について検討した。

B. 研究方法

1. 小児 HCV の治療

小児 8 例（3-16 歳, 男 : 女 = 4:4）。感染経路は全例母子感染だった。Genotype 1b 高ウイルス量 1 例、Genotype 2a 高ウイルス量 5 例、Genotype 2b 高ウイルス量 1 例、Genotype 2b 低ウイルス量 1 例であった（表 1）。方法は PEG-IFN α -2a 90 μ g または 180 μ g 週 1 回投与とした。治療期間は 24 週間または 48 週間。同意が得られた例で IL28B 遺伝子多型を検討した。

2. HBV 高ウイルス量妊婦

当院の症例 1 は 33 歳女性。HBe 抗原陽性無症候性キャリア。第一子は女兒。通常通り出生時と生後 2 ヶ月時に HBIG、生後

2、3、5 ヶ月時に HB ワクチンを施行。生後 1 ヶ月時点で HBs 抗原陰性だったが、生後 6 ヶ月時に HBs 抗原陽性が判明。第二子妊娠時 : HBeAg 陽性、HBeAb 陰性。HBV DNA 9.1 Log copies/mL（リアルタイム PCR 法）（表 2）。大阪府立急性期・総合医療センターの症例 2 は 31 歳女性。HBe 抗原陽性無症候性キャリア。第一子は女兒。通常通り予防処置を施行。生後 1 ヶ月時点で HBs 抗原陰性だったが、生後 3 ヶ月時に HBs 抗原陽性が判明。第二子妊娠時 : HBeAg 陽性、HBeAb 陰性。HBV DNA 9 Log copies/mL（表 2）。症例 1 は妊娠 28 週から、症例 2 は妊娠 32 週からラミブジンの内服を開始した。各施設倫理委員会承認。

3. HBV の感染経路

1983 年～2013 年に当院にて診療を行った小児 HBV 感染例を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討した。

4. HB ワクチン接種後の抗体価

当院にて母子感染予防または父子感染予防を目的に、生後 2、3、5 ヶ月に HB ワクチン（ビームゲン）を接種した症例を対象とし、HBs 抗体価の経年変化について診療録を用いて後方視的に検討した。HBs 抗体価は EIA 法または CLEIA 法で測定した。

C. 研究結果

1. 小児 HCV の治療

7 例は治療完遂し、1 例は ALT が 500U/L 以上と著増したため 12 週で治療中止した。治療 4 週時、8 週時の HCV-RNA 陰性化は、それぞれ 3/8 例(37.5%)、8/8 例 (100%) であった。治療終了後 24 週での HCV-RNA 陰性 (SVR) は 7 例 (88%) であった。治療中止した 1 例はいったん HCV-RNA 陽性となったが、その後無治療で陰性化し、4 年以上 HCV-RNA 陰性が続いている (Endo T, Ito K, Sugiura T, Goto K. Hepatitis C

virus clearance after discontinuation of pegylated interferon alpha-2a monotherapy in a child. Case Rep Med. 2012)。最終的に8例全例でHCV RNA陰性を確認している。IL28B遺伝子多型解析は7例で施行し、6例がメジャーアレル (TT)、1例がマイナーアレル (TG) だった (表1)。

2. HBV 高ウイルス量妊婦

ラミブジン開始後、ウイルス量は出産前に症例1でHBV DNA 6.3 Log copies/mLまで、症例2でHBV DNA 6.7 Log copies/mLまで低下した。症例1は出産後3ヶ月で、症例2は出産後1ヶ月でラミブジン内服中止。2例とも内服中止後も、トランスアミナーゼ値上昇は認めていない。ラミブジン内服中止後、2例ともウイルス量は9 Log copies/mLまで上昇した。2例とも第二子は女兒。症例1の第二子(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. 2012)、症例2の第二子ともに生後1歳時点でHBs抗原陰性を確認している (表2)。

3. HBV の感染経路

小児HBV感染例は58例(男児27例、女児31例)。診断時の年齢は0歳~15歳。感染経路は母子感染が44例。海外出生は2例で、それぞれ中国1例、ベトナム1例であった。家族内感染が5例、輸血による感染が3例、不明が6例であった(図1)。小児HBV感染例の感染経路を10年毎にまとめると、1983-1993年は29例中母子感染が25例、水平感染が1例、不明が3例であった。1994-2003年は15例中母子感染が11例、輸血が2例、不明が2例であった。2004-2013年は14例中母子感染が8例、水平感染が4例、輸血が1例、不明が1例で

あった(図2)。

4. HB ワクチン接種後の抗体価

抗体価のフォローができた症例は62例(男児27例、女児31例)。Non responder 1例とHBV暴露によると考えられるHBs抗体の再上昇を認めた1例は除外した。HBs抗体価の平均は経年的に減少していった(図3)。抗体価について男女での性差は認めなかった(図4)。抗体価の低下を認め、HBワクチンの追加接種を実施した症例は9例であった(表3)。3歳までフォローされた21例のうち2例(10%)で追加接種が実施されていた。追加接種を実施した症例は全例抗体価の上昇を認めた。

また、HBワクチン接種後に、追加接種を行わずにHBs抗体価の再上昇を認めた1例を経験した。4歳8ヶ月時にHBsAbが19.9 mIU/mlまで低下していた。その後、5歳時にはHBsAbが500 mIU/mlまで上昇していた。HBc抗体も陰性だったのが、HBs抗体価の再上昇と同時期に陽性になっていた。この時期にHBVの暴露があったと考えられる(図5)。

D. 考察

1. 小児HCVの治療

小児C型慢性肝炎に対するPEG-IFN単独療法の治療成績は良好であり、安全性も高い。特にgenotype 2型に対しては第一選択となり得る。小児においてもIL28B遺伝子多型解析は治療効果予測に有用となる可能性がある。今後の症例の蓄積が必要である。

2. HBV 高ウイルス量妊婦

HBV高ウイルス量の妊婦に対し、妊娠第三期から抗ウイルス薬を投与し、出産時のウイルス量を下げることにより、2例ともHBV母子感染防止に成功した。出産時のウイルス量と母子感染のリスクに関して、母

体の HBV DNA が 10^8 copies/ml 以上だと HBV 母子感染のハイリスクと報告されている。ラミブジンの内服開始時期は、報告によって妊娠 24 週から 32 週とばらつきがあるが、28 週が多かった。名古屋市立大学病院では 28 週から、大阪府立急性期・総合医療センターでは 32 週から開始した。胎児の器官形成が終了していること、投与開始からウイルス量の低下まで時間がかかること、予定日より早く生まれる可能性があること等を考慮すると妥当な週数と考えられる。ラミブジンの長期投与では、薬剤耐性による breakthrough や中止後の再燃が問題となる。2 症例とも中止後 HBV ウイルス量は再上昇したが、トランスアミナーゼ値上昇は認めていない。今後さらに HBV 感染を減らすためには、高ウイルス量妊婦への個別対応が必要である。

3. HBV の感染経路

今回の我々の検討では、垂直感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えていることが明らかになった。今後さらに HBV 感染を減らすためには、日本においてもユニバーサルワクチンの導入が望まれる。

4. HB ワクチン接種後の抗体価

当院の長期フォローのデータでは、HBs 抗体価は経年的に減少していくことが明らかとなった。当院では、HBs 抗体価は 10mIU/ml 以上を protective level と考え、10mIU/mL 以下、もしくは、10mIU/ml 近くまで低下してきた症例には家族に追加接種を提案している。3 歳までに 10%割合で追加接種を実施していた。10 歳台では抗体価が低下する可能性が高い。当院では、HBs 抗体の再上昇と HBc 抗体の陽転化を認め 1 例を経験している。そのため、HB ワクチンの追加接種は必要と考えられる。

E. 結論

1. 小児 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 単独療法の治療成績は良好であり、安全性も高い。
2. HBV 高ウイルス量妊婦では、母子感染対策として妊娠後期のラミブジン投与が有効である。
3. 母子感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えている。日本においてもユニバーサルワクチンの導入が望まれる。
4. HB ワクチン接種後、HBs 抗体価は経年的に減少する。適切な時期に HB ワクチンの追加接種が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 杉浦時雄, 後藤健之. ウイルスの母子感染 HBV,HCV を中心に 産婦人科 治 102, 123-129, 2011
- 2) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴森伸宏, 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 巻 10 号: 610-614, 2012.
- 3) Endo T, Ito K, Sugiura T, Goto K. Hepatitis C virus clearance after discontinuation of pegylated interferon alpha-2a monotherapy in a child. Case Rep Med. 2012; 597348-51, 2012.

2. 学会発表

- 1) 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