

图1 解析对象患者

表1 患者背景

	G1 (N=52)	G2 (N=57)	p value
Age at initial visit (year)	0-10 (median 2.7)	0-44 (median 28)	
Gender (Male/Female)	28/24	5/52	<0.01
ALT (IU/L) at initial visit	10-725 (median 80.5)	7-767 (median 23)	<0.01
Duration of follow-up period (year)	1-21 (median 10.0)*	1-25 (median, 6.0)	0.624
Age at HBeAg seroconversion	1-10 (median 6.5)	21-34 (median 25)**	
HBV genotype			
A	0	1	Gnotype C
B	7	10	v.s. Non-genotype C
C	44	45	0.445
D	1	1	

*Data of 51 patients were available.

**Of the 57 patients, 17 patients archived seroconversion

表2 Hardy-Weinberg 平衡検定 結果

SNP (ID)	Genotype	G1		p value	G2		p value
		early seroconversion (%)			late or no seroconversion (%)		
IL-10-819 (rs1800871)	TT	24 (46.2)		0.126	25 (43.9)		0.3116
	CT	18 (34.6)			22 (38.6)		
	CC	10 (19.2)			10 (17.5)		
IL-10-592 (rs1800872)	AA	23 (44.2)		0.003	26 (45.6)		0.221
	CA	14 (26.9)			21 (36.8)		
	CC	15 (28.8)			10 (17.5)		
HLA-DPA1 (rs3077)	CC	22 (42.3)		0.267	34 (59.6)		0.424
	TC	27 (51.9)			22 (38.6)		
	TT	3 (5.8)			1 (1.8)		
HLA-DPB1 (rs9277535)	GG	27 (51.9)		0.147	26 (45.6)		0.221
	AG	17 (32.7)			21 (36.8)		
	AA	8 (15.4)			10 (17.5)		
HLA-DQB2 (rs7453920)	GG	43 (82.7)		1.736 × 10 ⁻¹¹	50 (87.7)		4.409 × 10 ⁻¹⁰
	GA	0			1 (1.8)		
	AA	9 (17.3)			6 (10.5)		
HLA-DQB1 (rs2856718)	AA	27 (51.9)		0.003	20 (35.1)		0.904
	GA	13 (25)			28 (49.1)		
	GG	12 (23.1)			9 (15.8)		
IL-28B (rs8099917)	TT	39 (75.0)		0.032	44 (77.2)		0.752
	GT	9 (17.3)			13 (22.8)		
	GG	4 (7.7)			0		

表3 SNPs とHBeAg seroconversion の関係に対するChi-square test 結果

SNP ID	Dominant model		Recessive model		Allele model		Genotype model
	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
IL-10-819 (rs1800871)	0.81	0.912 (0.428-1.941)	0.82	1.119 (0.424-2.953)	0.963	0.987 (0.569-1.723)	0.909
HLA-DPA1 (rs3077)	0.07	2.016 (0.940-4.325)	0.266	3.429 (0.345-34.042)	0.073	1.743(0.946-3.211)	0.145
HLA-DPB1 (rs9277535)	0.51	0.777 (0.366-1.650)	0.762	0.855 (0.309-2.362)	0.51	0.828 (0.471-1.453)	0.805

表4 SNPs genotype とHBeAg seroconversion の関係に対するCochran-Armitage trend 検定結果

SNP (ID)	p value	OR (95% CI)
IL-10-819 (rs1800871)	0.966	0.987 (0.569-1.713)
IL-10-592 (rs1800872)	0.405	1.306 (0.757-2.253)
HLA-DPA1 (rs3077)	0.050	1.743 (0.946-3.211)
HLA-DPB1 (rs9277535)	0.551	0.828 (0.471-1.453)
HLA-DQB2 (rs7453920)	0.374	1.626 (0.754-3.509)
HLA-DQB1 (rs2856718)	0.508	0.816 (0.472-1.413)
IL-28B (rs8099917)	0.324	1.518 (0.698-3.302)

表5 Logistic regressionを用いた一塩基多型とHBeAg セロコンバージョンとの関係

SNP ID	Dominant model		Recessive model		Genotype model			
	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)		
IL-10-819 (rs1800871)	CT+CC / TT	0.810	0.912 (0.428-1.941)	CC / TT+CT	0.820	1.120 (0.424-2.953)	CT / TT	0.852 (0.369-1.970)
							CC / TT	1.042 (0.368-2.948)
IL-10-592 (rs1800872)	CA+CC / AA	0.885	1.058 (0.497-2.252)	CC / AA+CA	0.160	1.905 (0.768-4.726)	CA / AA	0.754 (0.313-1.814)
							CC / AA	1.696 (0.638-4.504)
HLA-DPA1 (rs3077)	TC+TT / CC	0.070	2.0156 (0.940-4.323)	TT / CC+TC	0.257	3.429 (0.3457-33.999)	TC / CC	1.897 (0.872-4.127)
							TT / CC	4.636 (0.454-47.397)
HLA-DPB1 (rs9277535)	AG+AA / GG	0.510	0.777 (0.366-1.650)	AA / GG+AG	0.761	0.855 (0.309-2.362)	AG / GG	0.780 (0.338-1.799)
							AA / GG	0.770 (0.263-2.256)
HLA-DQB2 (rs7453920)	GA+AA / GG	0.459	1.500 (0.514-4.352)	AA / GG+GA	0.304	1.779 (0.587-5.395)	GA / GG	-
							AA / GG	-
HLA-DQB1 (rs2856718)	GA+GG / AA	0.076	0.501 (0.232-1.080)	GG / AA+GA	0.335	1.60 (0.612-4.181)	GA / AA	0.344 (0.143-0.826)
							GG / AA	0.988 (0.349-2.794)
IL-28B (rs8099917)	GT+GG / TT	0.789	1.128 (0.467-2.724)	GG / TT+GT	-	-	GT / TT	-
							GG / TT	-

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

小児ウイルス肝炎（B型及びC型）診療の現状

研究分担者	牛島高介	久留米大学医療センター小児科	准教授
研究協力者	柳 忠宏	久留米大学小児科	助教
研究協力者	松下優美	久留米大学小児科	助教
研究協力者	関 祥孝	久留米大学小児科	助教

研究要旨

久留米大学及び久留米大学医療センターの小児科消化器肝臓外来を受診した小児ウイルス肝炎（B型及びC型）感染関連の患者について診療録を元に後方視的に調査した。

①B型肝炎：HBs抗原陽性患者数（2010年1月～2011年9月の受診者）は20例（男：女=14：6）。内訳は、HBe抗原陽性HBe抗体陰性18例（12：6）、HBe抗原陰性HBe抗体陽性2例（男性）。16例（11：5）が無症候性キャリア（ASC）、4例（3：1）が慢性肝炎（CH）としてフォロー。感染経路（推定）は母子感染11例、父子感染2例、保育園2例（姉妹例）、不明5例。全員未治療であった。B型肝炎母子感染予防処置（2002～2011年(10年間)）は211例に行われ、5歳以上まで経過観察したのは72例であった。就学前のHBs抗体価の幾何平均は49.9(4.3-709.1)IU/Lであった。就学前にHBs抗体<10 IU/mLとなった17例（23.9%）で追加接種が行われ、追加接種された年齢と6か月時のHBs抗体価には正の相関を認めた（ $r=0.82$, $p=0.002$ ）。15例で追加接種後にHBs抗体価を確認し、すべての症例で既往免疫反応を認めた。フォローアップ中にHBe抗体の一過性上昇を確認した症例は14例（19.4%）であり、うち4例（26.7%）にHBs抗体価の上昇を認めた。

②C型肝炎：慢性肝炎（2010年1月～2011年9月の受診者）は5例（うち治療後2例）（2：3）。感染経路（推定）は全例が母子感染。Genotypeは、1b:1例、2a:2例、2b:1例、不明:1例。母親がHCV抗体陽性で精査のために受診（2002～2011年(10年間)）したのは58例であった。初診時の血中HCV-RNAが陽性であったのは15例で、うち5例（33%）は経過中に血中HCV-RNAが陰性化する脱キャリア例であった。陰性化を確認した年齢は月齢6から4歳8ヶ月。10例が無症候性キャリアとして経過観察中である。

A. 研究目的

久留米大学病院及び久留米大学医療センターの小児科消化器肝臓外来を受診した小児ウイルス肝炎（B型及びC型）感染関連の患者の実態を明らかにする。

B. 研究方法

I、2010年1月から2011年9月に久留米大学病院または久留米大学医療センターの小児科消化器肝臓外来を受診した小児ウイルス肝炎（B型及びC型）患者を診療録をもとに後方視的に調査を行った。

II、2002年から2011年(10年間)に久留米大学病院小児科消化器肝臓外来を ①HBs抗原陽性妊婦から出生し月齢1でHBs抗原陰性で母子感染予防処置を行った患者、②母親がHCV抗体陽性で精査のために受診した患者 について診療録を元に後方視的に調査した。

C. 研究結果

①B型肝炎

HBs抗原陽性患者数（2010年1月～2011年9月の受診者）は20例（男：女＝14：6）。年齢（最終受診時）：1歳7ヵ月～15歳。HBe抗原陽性HBe抗体陰性18例（12：6）、HBe抗原陰性HBe抗体陽性2例（男性；13歳、15歳）。無症候性キャリア（ASC）16例（11：5）、慢性肝炎（CH）4例（3：1）。感染経路（推定）は、母子感染11例（出生後母子感染防止施行：完全7例、不完全2例（2例とも出生時のHBIGのみ施行）、不明2例）、父子感染2例、保育園2例（姉妹例）、不明5例であった。全員未治療である。

1997年から2006年の10年間に、B型肝炎ウイルスキャリアーからの若年性肝細胞癌を4例（14歳、15歳、16歳、22歳）

経験した（既報 日本小児科学会雑誌 112巻7号 1111-1116 2008年）。その後の2007年からの7年間では、認められなかった。

B型肝炎母子感染予防処置（2002～2011年(10年間)）は211例に行われ、5歳以上まで経過観察したのは72例であった。男女比は41：31、患者数や母体HBe抗原（陽性、陰性、不明）による受診患者の年次推移に明らかな変動は見られなかった。就学前（5～7歳）までフォローアップした症例について、受診率は72/149（48.9%）であった。HBs抗原が陽転した症例は認められなかった。HBs抗体（mIU/mL）の幾何平均値は、49.9(4.3 - 709.1)、HBe抗体(%INH)の幾何平均値は、25.1(5.0 - 88.7)であった。それぞれの抗体について、妊娠中の母体HBe抗原による明らかな有意差は認められなかった。就学前に追加接種を行った症例は17例（23.9%）であった。追加接種された年齢と、6ヵ月時のHBs抗体価には正の相関が認められた（ $r=0.82$, $p=0.002$ ）。15例で追加接種後にHBs抗体価を確認され、すべての症例で既往免疫反応が認められた。フォローアップ中に、陰性化したHBe抗体が上昇した症例が認められ、一過性の上昇後低下した症例が14例（19.4%）で、そのうち、HBs抗体も上昇したのは4例（26.7%）であった。持続的にHBe抗体が基準値以上の症例が1例認められた。

②C型肝炎

慢性肝炎（2010年1月～2011年9月の受診者）は5例（うち治療後2例：13歳男児、14歳女児）（2：3）。年齢（最終受診時）：3歳11ヵ月～15歳。感染経路（推定）は、全例が母子感染であった。Genotypeは、1b:1例、2a:2例、2b:1例、不明:1例で

あった。

母親が HCV 抗体陽性で精査のために受診（2002～2011年(10年間)）したのは 58 例であった。男：女=25：33、年齢は日齢 2～14 歳 7 ヶ月（中央値月齢 1）。初診時の母親の HCV-RNA について、陽性が 15 例、陰性が 8 例、不明または未検査が 35 例であった。母体 HCV-RNA 陽性 15 例のうち、児が未感染例は 12 例、無症候性キャリア例は 2 例、脱キャリア（HCV-RNA 陰性化）が 2 例であった。母体 HCV-RNA 陰性 8 例では、児の全例が未感染であった。母体の HCV-RNA 不明 35 例では、児が未感染は 8 例、脱キャリアが 4 例、未感染が 23 例であった。また、受診患者の年次推移に経年的変化はみられなかった。母体 HCV 抗体陽性 58 例のうち、1 歳未満に HCV-RNA 陰性であった児は 43 例で、HCV 未感染であった。1 歳未満に児の HCV-RNA 陽性は、58 例中 15 例（25%）であった。母体 HCV 抗体陽性、児の HCV-RNA 陽性 15 例のうち、10 例は無症候性キャリア、5 例（33%）は脱キャリア例（HCV-RNA 陰性化）であった。脱キャリアした 5 例は、すべて女兒で、陰性化を確認した年齢は月齢 6 から 4 歳 8 ヶ月であった。2 例については、初診時に HCV-RNA 陰性であったが、1 歳未満で HCV-RNA 陽転化し、それぞれ 4 歳 8 ヶ月、6 ヶ月時に HCV-RNA 陰転化を確認した。

D. 考察

B 型肝炎

我が国では 1980 年代に、世界に先駆けて HBe 抗原陽性妊婦から出生した児を対象に HBIG を用いた予防試験が行われた。1986 年 6 月に「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始され、1995 年 3 月に改訂後、現在に至った。この事業により小児期の HBs 抗原

陽性率は約 10 年間で 0.22%から 0.02%と 10 分の 1 以下へ激減したが、根絶には至らなかった。胎内感染や予防処置失敗例による感染例が少なからず存在している。また垂直感染による感染例以外に、水平感染（父子感染、集団保育等）が知られている。今回の我々の施設の検討でも同様な状況が認められた。

B 型肝炎母子感染予防処置（2002～2011年(10年間)）での検討では、患者数や母体 HBe 抗原（陽性、陰性、不明）による受診患者の年次推移に明らかな変動は見られなかった。HBs 抗原陽性患者数の状況からみても、根絶にはまだまだ長い時間がかかることが伺えられる。接種後のフォローアップでは、HB ワクチン 3 回接種後の non-responder は認められなかったが、就学前に 17 例で HBs 抗体価が 10mIU/mL 未満（3 例は 10.5、12.6、14.3）へ低下したため、全例で追加接種を行った。15 例で 1 か月後に抗体価の確認を行い、その全例で 100mIU/mL 以上へ上昇していたため、既往免疫反応を認められた。国際方式による海外の報告では、90%程度は、15 年以上まで、感染防御レベル（HBs 抗体価 \geq 10mIU/mL）や既往免疫反応が残るとされている。しかし、今回の検討では、既往免疫反応は認められたが、約 20%が就学前に感染防御レベル以下に低下していた。また、約 20%の症例で HBc 抗体価の一過性の上昇を認め、B 型肝炎ウイルスとの接触があったと考えられ、長期的な予防効果についてはさらに検討が必要であると思われた。

C 型肝炎

我が国では 1989 年 12 月に HCV 感染予防のための検査が導入された。1999 年 10 月には HCV-RNA の検出が全面的に導入され、輸血による感染は激減した。そのため、小

児の HCV 感染経路は母子感染が大部分を占めるようになった。1997 年当時、当科では 94 例の HCV 感染者をフォローしていた。79 例 (84%) が輸血 (うち 35 例 (44%) が急性白血病を含む血液悪性腫瘍の基礎疾患あり) による感染であり、母子感染は 7 例 (7.5%) のみであった。経年的には小児の HCV 感染者は減少傾向をみられると考えられている。C 型慢性肝炎として 5 例を経過観察中である。全例が母子感染であった。2 例は治療を行ったが、HCV-RNA 陰性化できていない。成人領域では、C 型慢性肝炎の治療に関し、宿主側因子 (IL28 遺伝子)、ウイルス側因子 (ISDR、IRRDR、Core aa77 遺伝子) の状況から、治療効果が予測できるようになり、患者さんの状況にあった治療法が考えられるようになってきている。

HCV-抗体陽性母体のうち、児が 1 歳未満に HCV-RNA 陽性であったのは、15 例 (25%) であった。さらに、母体の HCV-RNA 陽性が確認されていた 15 例中、1 歳未満に HCV-RNA 陽性を確認された児は、無症候性キャリア 2 例と HCV-RNA 陰転化した脱キャリア 2 例 (4 例、26.6%) であった。これは、2008 年の大戸班の報告 (10.1%) よりも高率であった。脱キャリア (HCV-RNA 陰性化) 例は、15 例中 5 例 (33%) に認められた。近年の報告で、IL28 遺伝子座のメジャーアレル (CC) を持つ患児では、母子感染後の自然消失率が高いとされており、本邦においても、今後のさらなる検討が望まれる。

E. 結論

ウイルス学的検査方法の開発、進歩、確立により、小児ウイルス肝炎 (B 型及び C 型) の発生は近年減少してきているが、依

然として根絶には至っていない。B 型肝炎に関しては、HBV 母子感染事業によって小児期の HBs 抗原陽性率は低下し、就学前までは予防効果および既往免疫反応は維持された。2013 年 10 月に国際方式 (早期接種方式) が導入され、universal vaccination へ向けて、さらなるデータの集積が望まれる。C 型肝炎に関しては、輸血による感染が減少したことで、発生は近年減少してきている。しかし、母子感染も依然として根絶には至っていない。今後治療に関しては、成人領域で得られた知見をもとに、小児科領域での検討の必要があり、啓蒙も必要と思われる。

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

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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, 虻川 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

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

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

慢性ウイルス肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法
－HBsAg 量と HB コア関連抗原の有用性について－

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
研究協力者	梶 俊策	津山中央病院小児科 部長
研究協力者	長田郁夫	子育て長田こどもクリニック

研究要旨

自験例の検討：1983年から2011年までのHBV32例（男児22例、女児10例）、HCV12例（男児7例、女児5例）。HBV感染原因：母子17例、父子4例、輸血4例、兄から2例、不明5例。HCVの感染原因：輸血7例、術後2例、母子2例、針刺し1例。

HBVに対するIFN療法；投与量： α 10万単位/kg 28例、 α 2万単位/kg 2例、 α 15万単位/kg 1例。1年以内にsero-conversion (SC) かつALT正常化した群とそれ以外を比較し、開始からDNA検査陰性化までの期間（月）はSC群が有意に短い（ 4.7 ± 4.7 vs. 15.8 ± 16.3 ; $P=0.027$ ）。性別、母子感染、anti-HBe陽性、開始時年齢、IFN期間、開始時ALTは有意差なし。HCVに対するIFN療法；投与量： α 10万単位/kg 10例、PEG- α 2a 90 \square g 1例、PEG- α 2a 180 \square g 1例。予後：SVR 7例、BR 2例、NR 3例。SVR群はIFN期間（月）が有意に長い（ 8.0 ± 4.0 vs. 3.9 ± 2.0 ; $P=0.046$ ）。性別、genotype 1b、母子感染、開始時年齢、開始時ALTは有意差なし。

IFN投与と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（ $P=0.069$ ）。SCと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。

IFN療法の効果には、HBVではDNA検査陰性化までの期間、HCVではIFN投与期間が関連することが示唆された。IFN療法の効果には、HBVではDNA検査陰性化までの期間、HCVではIFN投与期間が関連することが示唆された。

HBcrAgはIFN治療の反応性を予測できる可能性がある。HBsAg量はIFN療法の反応性予測は困難であったが、SCに関連する可能性がある。

A. 研究目的

小児期のウイルス性肝炎に対する治療法として、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。

一方で、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。

当科で行った慢性ウイルス性肝炎 (B 型肝炎および C 型肝炎) に対する IFN 療法について、その臨床的背景を調べ、IFN 治療効果に影響する因子を検討した。また小児期 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) 自験例での検討

1983 年から 2011 年に当科で経験した症例のうち、IFN 療法を行った HBV 症例 32 例、HCV 症例 12 例について、臨床的背景、治療効果に影響する因子の検討を行った。

1. HBV

対象は男児 22 例、女児 10 例 (初診時年齢: 8.2 ± 4.7 歳、観察期間: 11.9 ± 5.1 年)。HBV 感染の原因: 母子感染 17 例、父子感染 4 例、輸血による感染 4 例 (このうち HCV との重感染 2 例)、兄から 2 例、感染経路不明 5 例であった。

2. HCV

対象は男児 7 例、女児 5 例 (初診時年齢:

7.4 ± 5.1 歳、観察期間: 7.3 ± 4.4 年)。

HCV 感染の原因: 輸血による感染 7 例 (このうち HBV との重感染 2 例)、術後 2 例、母子感染 2 例、針刺し事故による感染 1 例であった。

2) IFN 療法と HBcrAg の推移

IFN 療法を行った B 型慢性肝炎小児 18 例に対し、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検討した (男児 13 例、女児 5 例)。これらの症例の臨床的背景を表 3 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) HBcrAg は CLEIA 法で測定した。

3) IFN 療法と HBsAg 量の検討

IFN 療法を施行した症例と自然経過観察を行った 16 例を対象として、HBsAg 量と SC の関連性を検討した。

HBsAg は CLIA 法 (アーキテクト・HBsAg QT) で測定した。

各群間の HBsAg および HBcrAg の推移を比較するために、計測値の対数と時間推移の回帰係数に対して、t 検定にて検討した。

4) 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。

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

C. 研究結果

1) 自験例での検討

1. HBV

治療中の1例を除き検討。

Genotype : type C 27例、type Aa 1例、不明4例で、測定し得た genotype はほぼ type Cであった。

HBeAg と anti-HBe の状態 :

HBeAg+/anti-HBe- 27例、

HBeAg+/anti-HBe+ 4例であった。

IFN 前治療 (重複あり) : 小柴胡湯 9例、SNMC 6例、グリチルリチン酸 5例、IFN 5例 (再投与)、グリチルリチン酸 2例、ウルソ 2例、治療なし 10例と症例により様々な治療がされていた。

IFN 投与量 : α 10 万単位/kg 28例、 α 2 万単位/kg 2例、 α 15 万単位/kg 1例で、ほとんどの症例が α 10 万単位/kg を投与されていた。

最終予後 : anti-HBe+ASC 28例、anti-HBe+CH 2例、HBeAg+CH 1例と、最終的には anti-HBe+に SC していた。

そこで、1年以内に SC かつ ALT 正常化した群とそれ以外 (SC しなかった症例、SC したが ALT が正常化しなかった症例) を比較した (表1)。

IFN 開始から DNA 検査 (症例により DNA polymerase、TMA 法、TaqMan 法を使用) 陰性化までの期間 (月) は sero-con 群が有意に短かった (4.7 ± 4.7 vs. 15.8 ± 16.3 か月; $P=0.027$)。その他、性別、母子感染例の割合、anti-HBe 陽性、IFN 開始時年齢、IFN 投与期間、IFN 開始時 ALT は有意差を認めなかった。

2. HCV

Genotype : 1a 1例、1b 6例、1a+2a 1

例、1群 1例、2a 2例、2a+2b 1例と 1b が最も多かったが、その他の genotype も散見された。

IFN 前治療 (重複あり) : 小柴胡湯 6例、SNMC 4例、グリチルリチン酸 2例、グルタチオン 1例、IFN 1例 (再投与)、治療なし 4例と症例により様々な治療がされていた。

IFN 投与量 : α 10 万単位/kg 10例、PEG- α 2a 90 \square g 1例、PEG- α 2a 180 \square g 1例とほとんどが α 10 万単位/kg で治療されたが、PEG-IFN を使った症例も一部にあった。

予後 : SVR 7例、BR 2例、NR 3例

(SVR: RNA 陰性化かつ ALT 正常化、BR: RNA 陽性かつ ALT 正常化、NR: RNA 陽性かつ ALT 異常と定義した)

SVR と BR/NR の2群で、予後に影響する因子を比較検討した (表2)。

SVR 群が IFN 投与期間 (月) が有意に長かった (8.0 ± 4.0 vs. 3.9 ± 2.0 か月; $P=0.046$)。その他、性別、genotype 1b、母子感染の割合、IFN 開始時年齢、IFN 開始時 ALT は有意差を認めなかった。

2) IFN 療法と 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)。

3) IFN 療法と HBsAg 量の検討

両群における HBsAg の推移を図2に示す。HBs 抗原について、SC 後に HBs 抗原が上昇する症例は、IFN 未治療群よりも少ない傾向であったが、全体でみると HBsAg 低下の程度は IFN 投与群と IFN 未治療群との間で有意差を認めなかった ($P=0.39$)。

IFN 未治療群は IFN 投与群に比較し ALT 正常化までの期間が長いのではないかと考えられた。

4) 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 3）。

D. 考察

IFN 療法の good responder 予測としては、成人では HBV の場合、ALT 高値、HBV-DNA 低値、女性、肝組織で staging, grading とも進行した症例とされ、HCV では genotype 2、HCV-RNA 低値、IFN 長期投与が挙げられる。

HBV での IFN 療法後の SC 率は 20～58%とされるが、1 年以内に SC し、ALT 正常化した症例は 15/31 例（48%）だが、長期的には 28/32 例（88%）で SC しており、小児は成人に比べて SC 率は良好であった。IFN

療法開始後に HBV-DNA が早く低下してくる場合は早期の SC が期待できるが、性別、ALT 値は good responder の因子ではなかった。

本研究における HCV での IFN 療法後の SVR 率は 7/12 例（58%）であり、一般的に成人での PEG-IFN 単独療法もしくは PEG-IFN とリバビリンの併用療法での SVR 率が 40～60%とされていることから、IFN 療法でも治療成績は良好であった。SVR 群は IFN 投与期間が長いことから、副作用が問題にならないければ、長期投与の方が治療効果が高い。一方、ALT 値、genotype は good responder の因子ではなかった。

次に小児 B 型慢性肝炎に対する、IFN 療法の効果判定に、HBsAg、HBcrAg 測定が有用化を考察する。

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、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。しかしIFN投与群/未治療群と比較しても、その推移に有意差は認めず、HBsAg量の推移はIFN効果の短期的・長期的な効果予測において、小児領域では有用でないかもしれない。

HBsAg量は経時的に比較的安定して測定できることから、簡便なHBVウイルス量のモニター法としては有用と考えられた。

E. 結論

IFN療法の効果には、HBVではDNA検査陰性化までの期間、HCVではIFN投与期間が関連することが示唆された。

HBcrAgはIFN治療の反応性を予測できる可能性がある。HBsAg量はIFN療法の反応性予測は困難であったが、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) 長田郁夫, 村上 潤. 肝炎ウイルスの母子感染 (小児科の立場から): 母子感染. 金原出版, 東京: 308-313, 2011
- 2) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, et al. Efficacy of pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 41: 399-404, 2011
- 3) 村上 潤, 長田郁夫. C型肝炎ウイル

ス母子感染および家庭内感染とその予防対策. *日本臨床* 69 巻増刊: 122-127, 2011

- 4) 長田郁夫, 村上 潤: ウイルス性肝炎. *周産期医学* 41(増刊): 613-615, 2011
 - 5) 長田郁夫, 村上 潤: B型肝炎にウイルス母子感染予防. *周産期医学* 41(増刊): 1029-1030, 2011
 - 6) Murakami J, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res* 42: 648-657, 2012
 - 7) 長田郁夫, 村上 潤. 母子感染症: HBV, HCV. 症例から学ぶ周産期診療ワークブック. メジカルビュー社, 東京: 204-209, 2012
 - 8) 長田郁夫, 村上 潤. 肝障害. ワンランク上の小児臨床検査-病態生理に基づく選び方・考え方-. 大藪恵一編, 総合医学社, 東京: 435-441, 2012
 - 9) HCV抗体陽性. 長田郁夫, 他. *小児科診療* 77, 2014 (in press)
 - 10) 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) 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
 - 2) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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. 1 年以内に SC かつ ALT 正常化することに関与する因子

項目	SC 群 (n=15)	未 SC 群 (n=16)	P
性別 (M:F)	11:4	11:5	1.000 ^{a)}
母子感染	7	10	0.480 ^{a)}
anti-HBe 陽性	2	2	1.000 ^{a)}
IFN 開始時年齢 (歳)	10.2±5.8	11.0±3.9	0.650 ^{b)}
IFN 投与期間 (月)	3.3±5.6	2.0±2.6	0.429 ^{b)}
IFN 開始時 ALT (IU/L)	236±142	281±154	0.408 ^{b)}
IFN 開始から DNA 検査陰性化までの期間 (月) ^{c)}	4.7±4.7	15.8±16.3	0.027 ^{b)}

a) Fisher 直接確率法

b) Student-t 検定

c) DNA polymerase (<30 cpm)、TMA 法(<3.7 LGE/mL)、TaqMan 法(<4 log コピー/mL)

表 2. SVR^{a)}と BR/NR の比較

項目	SVR (n=7)	BR/NR (n=5)	P
性別 (M:F)	4:3	3:2	1.000 ^{b)}
Genotype 1b	4	3	1.000 ^{b)}
母子感染	2	0	0.470 ^{b)}
IFN 開始時年齢 (歳)	12.8±4.5	10.5±1.4	0.236 ^{c)}
IFN 投与期間 (月)	8.0±4.0	3.9±2.0	0.046 ^{c)}
IFN 開始時 ALT (IU/L)	130±108	235±290	0.475 ^{c)}

a) SVR : RNA 陰性化までの月数は中央値 4.7 か月 (range: 0.9-24.6)

b) Fisher 直接確率法

c) Student-t 検定

表 3. 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

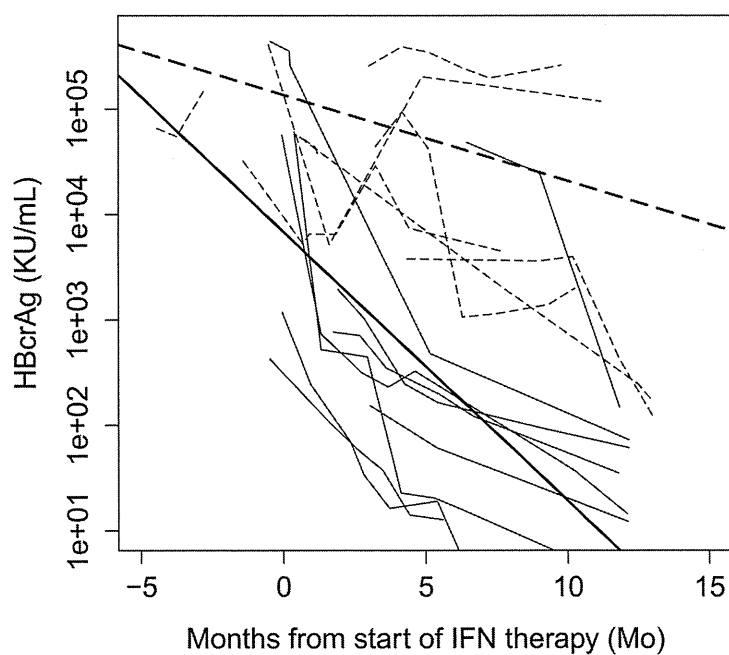


図 1. IFN 投与と HBcrAg の推移

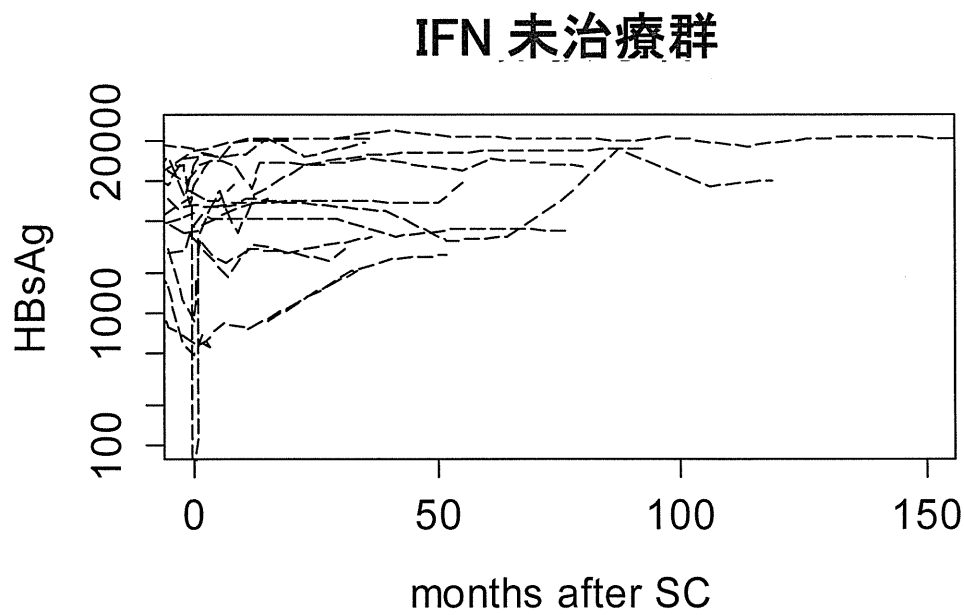
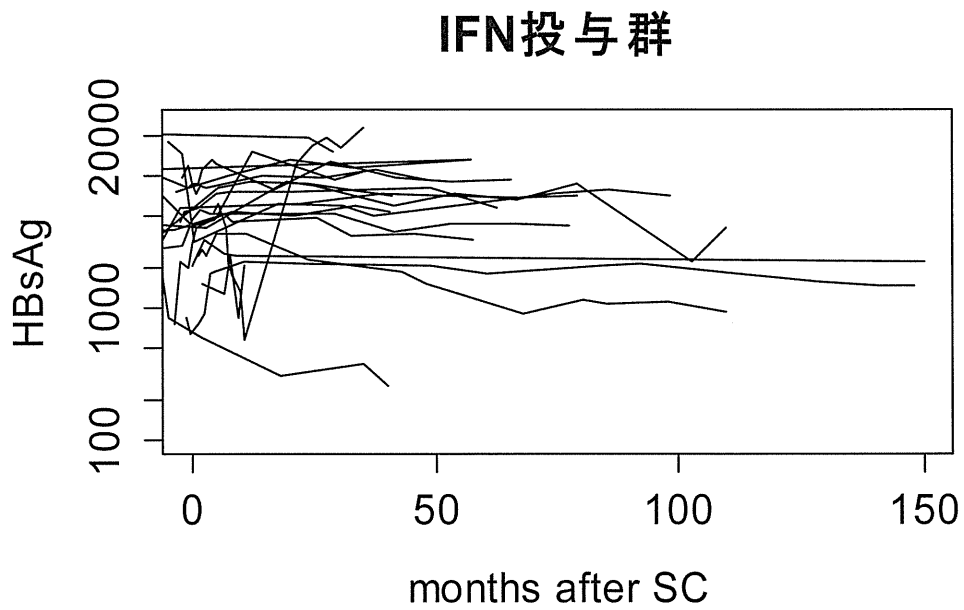


図2. IFN 投与群と IFN 未治療群での SC 後の HBsAg の推移
(実線：IFN 投与群、破線：IFN 未治療群)

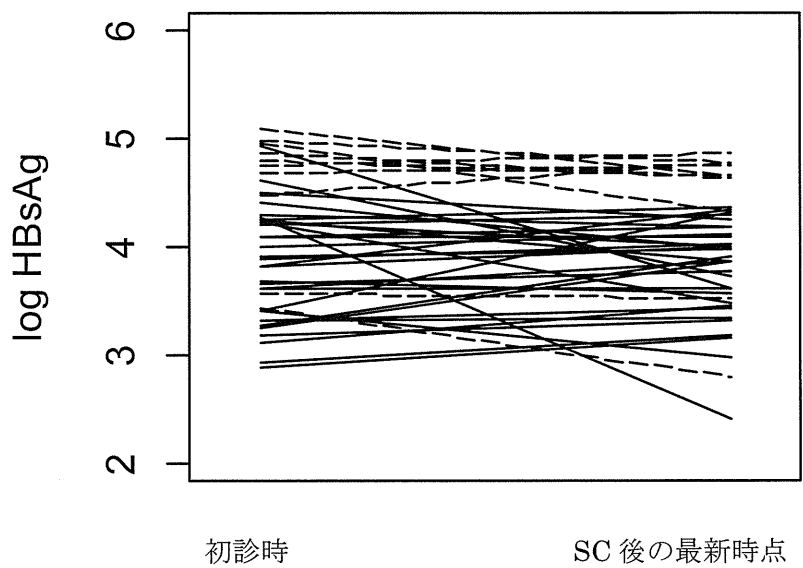


図3. SC と HBsAg 量の推移
 実線 : SC 群 破線 : 未 SC 群

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
総合研究報告書

小児 HBV 感染および HCV 感染の調査（関東地区）

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

茨城県内の慢性疾患児を診療する主要な病院で HBV 感染および HCV 感染の実態を確認した。主体は母子感染例であった。HBV 感染は母子感染予防事業により減少してきたが、ここ 15 年では頭打ちと思われた。一方、HBV 感染は外国人により輸入されている実態が分娩例の観察でも明らかであり、先進諸国に倣い WHO の提唱するユニバーサル接種を政策に取り込むことが望ましいと思われた。

A. 研究目的

関東地区の一角にある茨城県内の慢性疾患児を診療する病院で、減少してきた HBV 感染及び HCV 感染の実態調査を行った。

B. 研究方法

茨城県内の慢性疾患児を診療する主要な病院である筑波大学病院学附属病院・茨城県立こども病院で、小児の HBV および HCV 感染症について、以下の 3 つの方法で検討を加えた。

1. 筑波大学病院学附属病院小児内科小児消化器外来を受診した患者のリストを参照し、後方視的な確認を行った。
2. 茨城県立こども病院で追跡されてい

る C 型肝炎小児について検討を加えた。

3. 筑波大学病院学附属病院産科で扱われた母体 HBs 抗原または HCV 抗体陽性の分娩を解析し外国人による感染持ち込みを検討した。

C. 研究結果

1. 筑波大学附属病院における HBV および HCV 感染の状況と対策

HBV 感染例を表 1、HCV 感染例を表 2 にまとめた。HBV 8 例のうち 7 例が母子感染例であり、そのうち当院出生例は 2 例、他は院外からの紹介であった。

HCV 10 例は全例母子感染例であり、そのうち当院出生例は 2 例、他は院外からの紹介であった。

輸血後 B 型肝炎の 1 例に対し、副作用の少ないとされる治療的ワクチン投与の試みを行なった。HBV DNA 量は定量感度以下の陽性で変化は見られず、HBe 抗原は若干の低下傾向を示したが陽性が持続した。副作用はみられなかった。

2. 茨城県立こども病院における HCV 感染の状況と対策

HCV 感染例 6 例を表 3 にまとめた。

輸血例 2 例は小児期に血液悪性疾患の治療の際に輸血を受けたもので、すでに 30 歳及び 29 歳の成人であるが悪性疾患の長期追跡目的に受診している。

母子感染例 4 例のうち 10 歳の 1 例はトランスアミナーゼ高値が持続するため他院でインターフェロン治療を受けている。母子感染例の 7 歳例はウイルス量が検出感度付近まで低下していた。また、2 歳の 1 例は、HCV RNA は生後 6 か月および 1 歳 1 か月では陰性であったが、1 歳 9 か月、2 歳 3 か月では陽性化していた。家族内で HCV の水平感染をきたした稀な例と思われた。

3. 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

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。

表 4 に示すように、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%、分娩全体では外国人は 7.4% 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 抗原陽性の外国人の大多数(68%)は中国人であった。

D. 考察

1. の筑波大学附属病院における検討からは、HBV・HCV 感染例はほとんどが家族内感染例、ことに母子感染例であった。その発生数は減少傾向にあると推測された。

2. の茨城県立こども病院における HCV 感染例の検討では、輸血例の消失とともに母子感染例が目立つようになり、稀には水平感染もみられることが示された。HCV 水平感染例の背景に溺愛的な接触がみられるか、問診では明確でなかった。

3. の筑波大学附属病院における HBV または HCV 陽性分娩の解析では、HBV について海外、ことにわが国と距離の近い中国からの輸入が目立つことが判明した。HBV 感染はワクチンで予防可能であり、これまで先進諸国が移民の持ち込む HBV 感染を制御することに苦労を重ね、すべての国民に免疫を賦与しようとするユニバーサル接種にたどり着いている。

外国人の流入について経時的な変化が見られているとは言えなかったが、今後も持続するであろう HBV 感染の流行に対し、ユニバーサル接種を行って対抗することが望ましいと思われた。

E. 結論

小児における HBV 感染および HCV 感染は稀少疾患といえる少数の感染者が残る状況に至った。その主体は母子感染で