

あり、HBVについてはワクチンの効果で減少してきたが頭打ちにあり、今後は同じ戦略ではさらなる減少は期待できないと思われた。

HBV感染を減少せしめるにはWHOの主導するユニバーサル接種を取り入れて行くことが重要と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【予防接種 Q&A】B型肝炎 無反応例 B型肝炎ワクチンの無反応例とその対策について教えてください。工藤 豊一郎(茨城県立こども病院 感染症・消化器科), 泉 維昌. 小児内科 45 巻増刊 pp.579-580(2013.11)

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. 最近6年間に当科を受診したHBs抗原陽性小児

今の年齢	性	感染経路	ALT (IU/L)	最終 eAg	SC観察	DNA量	方法	現在
16	M	母子感染	<40	+	未	7.0	TMA	他院
15	M	母子感染	<80	—	あり	4.5	Amplicor	他院
8	F	母子感染	<40	—	あり	4.3	TaqMan	当院
8	F	母子感染	<80	+	未	6.5	bDNA	Drop out
6	F	母子感染	<40	+	未	6.3	TMA	他院
6	F	母子感染	<80	+	未	>7.6	Amplicor	他院
2	M	母子感染	<40	+	未	>9.0	TaqMan	当院
7	M	輸血	<40	+	未	+<2.1	TaqMan	当院

表2. 最近6年間に当科を受診したHCV RNA陽性小児

今の年齢	性	感染経路	治療前 RNA量*	Genotype	治療年齢	治療内容	結果	現在
15	F	母子	7.6	1b	10	Peg+Rib	著効	他院
15	M	母子	6.5	2a	9	Peg+Rib	著効	他院
13	F	母子	7.5	1b	未治療	NA	NA	Drop out
12	M	母子	5.8	2a	8	Peg.単独	著効	当院
12	M	母子	6.0	2a	6	Peg.単独	著効	他院
11	M	母子	7.2	2b	未治療	NA	NA	当院
11	F	母子	6.4	2a	6	Peg.単独	著効	当院
9	M	母子	7.1	1b	6	Peg+Rib 12w.	無効	当院
7	F	母子	6.3	2b	6	Peg+Rib 24w.	著効	当院
5	F	母子	7.2	2a	4	Peg.24w.	2ヶ月	当院

表3. 茨城県立こども病院におけるC型肝炎患者

今の年齢	性	感染経路	ALT (IU/L)	HCV RNA 量	単位	方法
30	F	輸血	29	5.4	Log IU/ml	TaqMan法
29	F	輸血	35	1,100	KIU/ml	アンプリコアHCVモニターv2
18	F	母子感染	10	5.7	Log IU/ml	TaqMan法
10	M	母子感染	103	5.7	Log IU/ml	TaqMan法
7	M	母子感染	14	陽性<1.5	Log IU/ml	TaqMan法
2	F	母子感染	52	2.7	Log IU/ml	TaqMan法

表4. 筑波大学病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%

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

**B 型肝炎母子感染防止のための HB ワクチン
接種時期の相違による抗体価の推移**

研究分担者 鈴木光幸 順天堂大学小児科 助教

研究要旨

平成 24 年度の本分担研究報告書において「HB ワクチン早期接種方式による B 型肝炎母子感染予防効果」を報告した。その成果は「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：要望番号 II-290」の参考文献として引用され、薬食審査発 1010 第 1 号として HB ワクチンの早期接種（生後 12 時間以内、1、6 か月時の計 3 回皮下注）が保険適応可能となった（平成 25 年 10 月 18 日付）。当院における平成 25 年 10 月 13 日までの HB ワクチン接種方式の変遷を述べ、接種方法別に HBs 抗体価の推移を検討した。従来接種方式（生後 1、2、5 か月）と同様に、早期接種方式（生後 6 日以内、1、3 か月）では、生後 36 か月までの HBs 抗体価はおおむね維持されており、B 型肝炎母子感染予防に関して有効性が確認された。

A. 研究目的

日本での B 型肝炎ウイルス（以下 HBV と略す）キャリアは 150 万人と推定されている。感染経路としては、輸血や接触感染による水平感染は激減しており、逆に母子感染の比率が高まっている。1985 年の HBV 母子感染防止事業開始以来、母子感染成立例は急速に減少した。母子感染による HBV キャリア化率は 1985 年が 0.26%であったのに対して、1995 年には 0.024%と 10 年間で 10 分の 1 以下まで低下した。

これまでの HB ワクチン接種スケジュールは生後 2 か月から開始されていたため、里帰り分娩や指導の不徹底から接種を完遂

できない例が後を絶たなかった。このような状況を鑑み、平成 25 年 10 月 18 日付けで HBV 母子感染予防の早期予防接種スケジュールでの HB ワクチン接種が保険適応された（図 1）。

本研究では、従来の HB ワクチン接種方法（2、3、5 か月時）と早期接種方法（0、1、3 か月）における HBs 抗体価の推移を検討し、スケジュール改定のための「臨床試験成績及び臨床使用実態について」に引用された一引用文献としての総括を行った。

B. 研究方法

1. 調査期間

①従来接種方式

平成 10 年 1 月 1 日～平成 20 年 11 月 16 日

②早期接種方式

平成 20 年 11 月 17 日～平成 25 年 10 月 13 日：早期 HB ワクチン接種に関しては、順天堂大学医学部付属順天堂医院の倫理委員会（許可番号：208-042、実施期間：平成 20 年 11 月 17 日～平成 25 年 10 月 13 日）の承認を得た。

2. 対象の選択、除外基準

<選択基準>

- ・ 母体 HBs 抗原陽性の新生児

<②早期接種方式対象者の除外基準>

- ・ 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛羊膜炎は含まない）。
- ・ 染色体異常が強く疑われる児、および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児。
- ・ 低出生体重児（出生体重が 2,000g 未満）

3. 試験薬および投与方法

<試験薬>

- ・ HBIG：当施設にて採用されているヘブスブリンを利用する。
- ・ HB ワクチン：ビームゲン（5 μ g 0.25ml/V）

<投与方法>

①従来接種方式

- ・ HBIG 1ml を速やかに（生後 48 時間以内）に児の両大腿前外側に 0.5ml ずつ 2 回筋注する。HBe 抗原陽性妊婦から出生した児については 1 か月時に HBIG を同量追加接種する。

- ・ 遺伝子組み換え HB ワクチン（ビームゲン）0.25ml（5 μ g）を、児の上腕に皮下注射する。投与時期は、生後 2 か月、3 か月、5 か月時の計 3 回行う。

②早期接種方式

- ・ HBIG 1ml は 1 回のみ接種で、HBIG 1ml を速やかに（生後 48 時間以内）に児の両大腿前外側に 0.5ml ずつ 2 回筋注する。
- ・ 遺伝子組み換え HB ワクチン（ビームゲン）0.25ml（5 μ g）を、児の上腕に皮下注射する。投与時期は、生後 6 日以内、1 か月、3 か月時の計 3 回行う。

4. 説明と同意

①従来接種方式に関しては、保険の適応内で接種を行った。②早期接種方式に関しては、当院倫理委員会研究計画書を参照の上、患者が「選択基準」に合格し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得を行った。被験者の代諾者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用い行った。

5. 評価項目、有効性および安全性の評価

- ・ 生後 1、4、12、24、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移。
- ・ 有害事象：有害事象とは、本試験開始後より観察期間終了時まで発現したあらゆる好ましくない事象であり、試験薬との因果関係の有無を問わない。本試験において用いる試験薬は日本局法記載の薬剤であり、薬剤自体によって生じた副作用に関する対応はそちらによる。

C. 研究結果

①従来接種方式：25 例

生後 4 か月（15 例：60%）12 か月（13 例：52%）、24 か月（13 例：52%）、36 か月（12 例：48%）の時点での HBs 抗体価の推移を表 1 に示す。36 か月時までに HB ワクチンの追加接種を行った児、HBs 抗体価 10mIU/ml 未満となった症例はいなかった。

②早期接種方式：22 例

19 例（86%）が HBe 抗原陰性、3 例（14%）が HBe 抗原陽性母体児であった。4 か月（18 例：82%）12 か月（15：68%）、24 か月（11 例：50%）、36 か月（8 例：36%）の時点での HBs 抗体価の推移を表 1 に示す。36 か月時までに HB ワクチンの追加接種を行った児はいなかったが、1 例で 36 か月時に HBs 抗体価 10mIU/ml 未満を示した。HB ワクチン接種による有害事象は認めなかった。

D. 考察

早期接種方式では生後 36 か月までの HBs 抗体価はおおむね維持されており、一定の効果を認めた。一方で、母子感染予防が達成できても、24 か月以降に HBs 抗体価が低下する症例もあり、抗体価維持のためには 3 回目の HB ワクチン投与時期を再考する必要があると考えられた。

従来接種方式においても生後 36 か月までの HBs 抗体価はおおむね維持されていた。また 12 か月以降の HBs 抗体価は、早期接種方式に比して高値で維持されていた。

B 型肝炎母子感染予防の観点からみると早期接種方式の導入により、出産後の入院期間中（接種 1 回目）、受診率が高い 1 か月健診（接種 2 回目）を利用することで接種

漏れ事例はほぼゼロになると考えられる。3 回目の接種を抗体価維持のためのブースターと考えた場合、図 1 に示す 6 か月健診を利用した接種方式はわが国の現状に即していると考えられる。生後 4 か月健診は各市町村が集団で行っている場合が多いため個別接種への対応が難しいことにも配慮している。

HB ワクチンの universal vaccination が検討される中、母子感染防止が目的の HB ワクチン接種率は 100% でなければならない。早期接種は医療者側の接種もれを防止するだけでなく、保護者の予防接種に対する動機付けにも一躍を担っているものと考えられた。

E. 結論

従来接種方式（生後 1、2、5 か月）、早期接種方式（生後 6 日以内、1、3 か月）ともに生後 36 か月までは HBs 抗体価が維持されていた。わが国においても、欧米等における標準的療法に準拠した接種方式（生後 12 時間以内、1、6 か月）が保険適応となり、長期的な抗体価維持にも寄与できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池川繁男,堀直宏,三田村邦子,飯田隆,鈴木光幸. 液体クロマトグラフィー/質量分析法によるヒト胆汁中グルタチオン抱合型胆汁酸の同定. 胆膵の病態生理 2011; 27: 23-27.
- 2) 菅沼広樹,鈴木光幸,他. 劇症肝不全として発症したミトコンドリア DNA

- 枯渴症候群の新生児例. 日児誌 2011; 115: 1067-72.
- 3) Suzuki M, Muraji T, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants *Pediatr Int* 2011; 53: 497-500.
 - 4) Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, et al. Successful heterozygous living-donor liver transplantation for oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency in a Japanese patient. *Liver Transpl* 2011; 17: 1059-65.
 - 5) Mitamura K, Hori N, Iida T, Suzuki M, et al. Identification of *S*-acyl glutathione conjugates of bile acids in human bile by means of LC/ESI-MS. *Steroids* 2011; 76: 1609-14.
 - 6) Furukawa T, Akimoto K, Ohtsuki M, Sato K, Suzuki M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients after the Fontan operation. *Pediatr Int* 2011;53:980-4.
 - 7) Suzuki M, Inage E, Minowa K, et al. Prophylaxis for ribavirin-related anemia using eicosapentaenoic acid in chronic hepatitis C patients. *Pediatr Int* 54: 528-31, 2012
 - 8) 鈴木光幸, 成高中之, 箕輪圭, 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. 日小児栄消肝会雑 26: 12-20, 2012
 - 9) Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, et al. L-asparaginase induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid concentrations. *Drugs R&D* 12: 49-55, 2012
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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 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
- 2) 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. 日小児栄養肝会誌 25(Suppl):70,2011
- 3) 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
- 4) 平成 24 年 7 月 14-15 日 : 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓病学会 (大阪). 田尻仁, 高野智子, 鈴木光幸, 他. 小児期 C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の成績. 日小児栄養肝会誌 26(Suppl): 109,2012
- 5) 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 *PRSS1* and *SPINK1* mutations.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

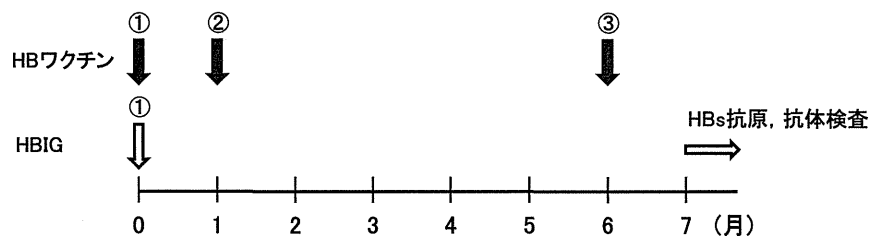
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

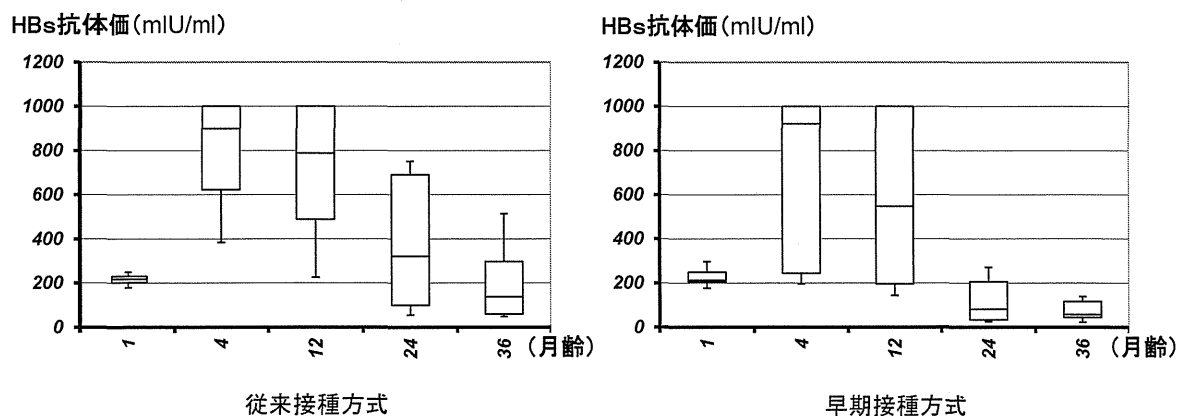
図1. B型肝炎母子感染予防のスケジュール



<注意点>

1. 旧スケジュールにある生後1か月時のHBIG投与(HBe抗原陽性妊婦から出生した児)は行わない。
 2. HBIG投与は出生後できるだけ早く投与する(生後12時間以内が望ましい)。
1回(0.5ml~)1mlを筋肉内に注射する。
 3. 初回のHBワクチン接種はHBIG投与と同時にしてもよい(生後12時間以内を目安にする)。
1回0.25mlを皮下に注射する。追加接種は、生後1か月、6か月時に行う、
 4. HBs抗原が陰性でHBs抗体価が10mIU/mL未満(non-responder)には0、1、6か月のスケジュールで追加接種を行う。
- HBIG:抗HBs人免疫グロブリン

表1.HBs抗体価の推移



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

宮城県立こども病院における B 型・C 型肝炎患者の実態調査

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 5 歳まで肝炎が持続した。2 例の B 型慢性肝炎に対して積極的な抗ウイルス療法を行ったが、いずれも IFN 単独投与は無効で、ラミブジンを用いてウイルス量の減少と肝炎の沈静化が得られたが、1 例ではラミブジン開始後 6 年（18 歳）で HCC が発生した。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 陰性が維持されていた。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ことを目的とした。

B. 研究方法

2003 年 11 月の開院から 2013 年 12 月までの 10 年間に於いて、当院で B 型もしくは C 型肝炎の診断で治療やフォローアップを行った患者を対象とし、感染経路、臨床経過、治療内容および効果について後方視的に検討した（平成 23 年度、平成 25 年度）。肝細胞がん（HCC）を発生した B 型肝炎の 1 例については、より詳細に検討した（平成 24 年度）。また、この間に本研究班で行

われた多施設共同研究に当院の症例を登録した。

C. 研究結果

1) B 型肝炎（表 1）

症例は 16 例で、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（38%）、治療後 SC 1 例、HBs 抗原陰性化 2 例、HCC 発症 1 例であった。

母子感染予防不成功 8 例のうち、2 例 (症例 1、症例 2) において生後 1 か月に一過性感染による急性肝炎が生じ、HBs 抗原が陰性化した。さらに 2 例 (症例 3、症例 4) はともに乳児期前半に肝炎を発症し、その後自然 SC したが、症例 4 は 3 歳時に自然 SC するも 5 歳まで肝炎が持続した。

B 型慢性肝炎の 2 例 (症例 12、13) に対して抗ウイルス療法を行った。症例 12 は 2 歳時に肝炎を発症し、6 歳時に天然型インターフェロン (IFN) α の週 3 回投与により治療したが、無効のため 14 週で中止した。7 歳時ラミブジン開始後 8 週で SC が得られ、48 週間で投与を終了し、現在も SC 後の無症候性キャリア状態を維持している。

2) ラミブジン投与中に肝細胞がんを発生した B 型慢性肝炎の若年例

症例 13 は新生児期の輸血による HBV 感染が疑われた。4 歳時に B 型肝炎と診断され、遺伝子型は genotype C だった。10 歳と 12 歳の 2 回天然型 IFN α 投与するも無効であった。13 歳時ラミブジン開始後速やかに肝炎が鎮静化し、その後 HBV-DNA 量の低下および SC が得られた。17 歳時の検査では YMDD 変異を認めたが、ラミブジン投与を継続した。18 歳時に血清 α -フェトプロテインが持続高値となり、造影 CT にて肝左葉外側区 S3 上部に結節状病変を認め、HCC が疑われた。19 歳時に肝外側区域切除術を施行し、病理学的に HCC (肝硬変なし) と診断された。術後再発はみられていない。

3) C 型肝炎 (表 2・3)

症例は 7 例で、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。

このうち 4 例 (症例 1~4) に対して抗ウイルス療法を施行した。症例 1 に対して

PEG-IFN α -2a 単独投与を行い、16 週後に HCV-RNA が消失したため、64 週間投与を行った。PEG-IFN 終了後 6 か月の時点での HCV RNA は陰性であり (持続的ウイルス学的著効; SVR)、血清 ALT 値も PEG-IFN 終了後 6 か月以上持続的に正常を保ち (生化学的著効; SBR)、著効が得られた。

症例 2~4 に対して PEG-IFN α -2b+リバビリン併用療法を施行した。

症例 2 は HCV タイプ 1 型で、治療開始から 4 週後の HCV RNA 陰性化 (急速ウイルス学的著効; 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。治療終了後 3 年 (9 歳) の時点で HCV-RNA 陰性を維持している。

症例 3 は HCV タイプ 2 型で、24 週間投与により 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。治療終了後 3 年 (14 歳) の時点でも HCV-RNA 陰性を維持していた。

症例 4 は HCV タイプ 1 型かつ高ウイルス量で、母親も PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行されたが無効だった。RVR が得られず、PEG-IFN 増量、リバビリン増量、ビタミン C・D・E 併用を行うも HCV RNA が消失しないため、28 週間で治療を中止した。治療中止後に肝障害がリバウンドし、約 3 ヶ月で沈静化したが、その後も増悪を繰り返している。

抗ウイルス療法の副作用としては、症例 1 では PEG-IFN 増量に伴う倦怠感・食欲不振がみられたが、減量により症状は消失した。PEG-IFN+リバビリン併用療法を行った 3 例では、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、治療終了後に一過性の脱毛がみられた。

2011年11月以降に新たにフォローを開始した3例(表3)については、今後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状赤血球症を有する症例5では、今後年齢が進んだ段階で脾摘を行い、その後PEG-IFN+リバビリン併用療法を行うことは可能であると考えられた。

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か月時に紹介された時点で、肝障害とHCV-RNA陽性を認めた。C型慢性肝炎として無治療にて外来フォローし、1歳6か月時に肝障害がほぼ消失したが、高ウイルス量の状態が持続している。

4) 多施設共同研究への参加

本研究班で行われた小児ウイルス性肝炎の自然経過に関する調査に対応して、B型肝炎12例(症例3、4、7~12)、C型肝炎4例(症例1~4)の調査票を作成し、事務局へ提出した。

また、B型肝炎患者9例、C型肝炎3例の血清および血漿を患者・家族の同意を得て採取し、IL28B遺伝子多型ならびにHCVコア変異の解析研究に参加した。

これらの研究結果については、本報告書の別稿を参照されたい。

D. 考察

一般に、慢性肝炎で発見されたB型肝炎の小児患者は、約60%はSCし、観察開始3年以内に約50%と高頻度にSCがみられる。当院における症例の自然SC率は38%であり、小児期の一般的なSC率よりもやや低かった。

また、新生児・乳児期のB型急性肝炎は無症状のことが多く、HBe抗体陽性の母親から生まれた児の約10%が生後2~3か月の時点で一過性感染がみられるといわれる。当院では、2例において生後1か月時点で

一過性感染による急性肝炎が生じ、2例とも肝炎沈静後にHBs抗原の陰性化が得られた。

2例のB型慢性肝炎に対して積極的な抗ウイルス療法を行ったが、いずれもIFN単独投与は無効で、ラミブジンを用いてウイルス量の減少と肝炎の沈静化が得られたが、1例ではラミブジン開始後6年(18歳)でHCCが発生した。

ラミブジンは、小児のB型慢性肝炎においても成人と同等の有効性が示されている。当院でラミブジンを投与した2症例はいずれも良好な経過をとっていたが、うち1例では若年でHCCを発症した機序については不明である。

HBVキャリアは小児期や青年期においても突然発がんするリスクを有する。HBVキャリアの患者の大多数は、SC後に肝炎が鎮静化するが、発がんはSC後に起こってくることのほうが多い。症例13もSC後の発症であり、遺伝子型は予後不良とされるgenotype Cであった。小児B型肝炎患者に対しても、HBV-DNA遺伝子型判定により治療抵抗性や若年発症HCCのリスクの予知を試みるとともに、HCCの発生に十分に留意し、 α -フェトプロテイン測定や超音波検査を定期的に行う必要がある。

C型肝炎7例のうち4例に対して抗ウイルス療法を実施し、著効3例、無効1例という結果であった。無効だった1例は母親もPEG-IFN+リバビリン併用療法を施行され無効だったことから、HCVタイプやウイルス量などのウイルス側の因子のみならず、遺伝子多型など宿主側の要因がIFNによる治療効果に関連している可能性が推測される。

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、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。

本研究班では、小児の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の自然経過やインターフェロンによる治療効果および長期予後と、患者の遺伝子多型との関連を、患者の遺伝子解析を用いて明らかにし、治療法や治療時期の選択に活かすことを目的としている。今回の研究成果が治療のガイドラインに反映されることが期待される。

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。発がんは SC 後や抗ウイルス薬によりウイルス学的に良好な経過をとっている症例でも起こりうるため、HBV-DNA 遺伝子型判定により予後を予測し、腫瘍マーカー測定や超音波検査を定期的に行うことが推奨される。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。

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) 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)
- 2) 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

表2 C型肝炎患者一覧(1)

症例	性別	治療開始年齢	感染経路	HCV-RNA			肝生検	治療方法	予定治療期間	実際の治療期間	主な副作用	ウイルス学的効果				現在の状況	
				セロタイプ(*ジェノタイプ)	定量(ハイレンジ/KIU/mL)	(LogIU/mL)						HCV-RNA消失時期	RV	EV	終了時陰性化		SVR
1	M	6歳	母子	1*	1700	/	C-CH (F1, A2)	PEG-IFN-α-2a単独	48週間	64週間	発熱、倦怠感・食欲不振(増量時)	16週	×	○	○	○	他院でフォロー
2	F	5歳	母子	1	/	4.9	C-CH (F0, A1~2)	PEG-IFN-α-2b+ Ribavirin	48週間	48週間	発熱、局所反応、身長・体重増加不良	6週	○	○	○	○	Peg-Rib療法終了後3年でHCV-RNA陰性を維持しており、フォロー中
3	M	11歳	母子	2	/	6.0	C-CH (F0, A1)	PEG-IFN-α-2b+ Ribavirin	24週間	24週間	発熱、局所反応、身長・体重増加不良、脱毛(終了後)	4週	○	○	○	○	HCV-RNA陰性を維持し、Peg-Rib療法終了後3年でフォロー終了
4	F	5歳	母子	1	/	5.9	C-CH (F0, A1)	PEG-IFN-α-2b+ Ribavirin	48週間	14週間(治療中)	発熱	陽性持続	×	×	/	/	肝障害の増悪を繰り返す

表3 C型肝炎患者一覧(2)

症例	性別	初診時 年齢	感染 経路	ALT (U/L)	HCV-RNA		肝生検	治療方法	備考
					セロタイプ(* ジェノタイプ)	定量 (LogIU/mL)			
5	F	4歳	母子	27	2	3.9	ND	ND	本人、父、妹が遺伝性球状赤血球症のため、治療を見送った。他院でフォロー中。
6	F	3ヶ月	母子	109	1	7.6	ND	ND	無治療にて外来フォロー中。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。
7	M	9歳	母子	17	2 (2a*)	7.3	ND	ND	両親の希望により治療を延期した。

ND;未施行

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

当センターにおける小児 B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎患者の臨床治療経過

研究分担者 恵谷 ゆり

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 部長

研究要旨

当センターでフォロー中の小児期の B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎患者の臨床像を検討し、当研究班で共有した。「小児期のウイルス性肝炎に対する治療の標準化に関する研究」への参加に同意された B 型慢性肝炎 16 例、C 型慢性肝炎 15 例の大部分が母児感染例であった。B 型は無治療で経過観察を行っている児が多く、インターフェロン治療例は 4 例で、うちセロコンバージョンを認めたのは 2 例であった。一方 C 型慢性肝炎については 73% でペグインターフェロンとリバビリンによる治療を行っていた。スタチン製剤の併用効果もあって、非常に高い有効性を認めた。

A. 研究目的

小児期の B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎患者の臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

当科でフォロー中の B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎患者のうち、書面で同意が得られた患者の臨床経過を分析し、当研究班で共有した。

C. 研究結果

B 型慢性肝炎 16 例、C 型慢性肝炎 15 例について解析した。

B 型慢性肝炎については男児 8 例、女児 8 例。母児感染 12 例（75%）であったが、父子感染、水平感染が各 2 例あった。ジェ

ノタイプは調べていた 8 例全例 C で、4 例でインターフェロン治療を行った。4 例中 3 例ではペグインターフェロンを用いた。4 例中 2 例ではセロコンバージョンとトランスアミナーゼ値の正常化が得られた。また、無治療で自然に SC した例も 3 例認められた。経過中に肝硬変や肝細胞がんを発症した例はなかった。

C 型慢性肝炎については男児 5 例、女児 10 例。母子感染が 10 例（83%）、輸血感染が 2 例であった。ジェノタイプは 1b が 3 例、2a が 5 例、2b が 4 例、不明が 3 例であり、2a/2b が多かった。11 例（73%）でペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行った。治療期間は 24-30 週が 3 例（2a が 2 例、2b が 1 例）、48-72 週が 7 例

(1b が 3 例、2a が 2 例、2b が 2 例)、治療中が 1 例 (2b) であった。当センターでは難治例においてはスタチン製剤の併用を行い、さらに HCV-RNA 消失後 48 週の治療継続を基本としているため、長期投与例が多かった。すでに治療を終了した 10 例は全例 SVR となっている。

副作用として一過性甲状腺機能異常 2 例、血球減少のため一時的にエリスロポエチンや G-CSF の併用を行った症例が 3 例あった。皮膚の乾燥や掻痒、腹痛や下痢をみとめる症例もそれぞれ 2-3 例認めた。

D. 考察

B 型慢性肝炎についてはインターフェロン療法のタイミングや効果判定が難しいが、C 型慢性肝炎についてはペグインターフェロンとリバビリンの併用療法によって非常に高い有効性を得ることができた。

E. 結論

B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎とも大部分が母児感染例であった。B 型は無治療で経過観察を行っている児が多く、インターフェロン治療例は 4 例で、うちセロコンバージョンを認めたのは 2 例であった。一方 C 型慢性肝炎については 73% でペグインターフェロンとリバビリンによる治療を行っていた。スタチン製剤の併用効果もあって、非常に高い有効性を認めた。

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

1) 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)

2) 恵谷 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

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

研究分担者 三善 陽子 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

国内における肝がんの90%近くは、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変の患者から発生している。本邦から肝がんを撲滅するためには、新規感染の予防と共に、慢性肝炎の段階から積極的に治療的介入を行い肝癌への進展を防止することが重要である。成人のB型肝炎およびC型肝炎に関してはこれまでに多数の調査研究がおこなわれ、診療ガイドラインが確立している。一方、小児を対象とした調査研究は少なく、病状の適切な評価や治療指針はまだ十分に確立していない。

本研究は小児のウイルス肝炎患者の診療を行う国内主要医療機関による多施設共同研究として、平成23年度から25年度まで3年間実施した。疫学研究として、小児のウイルス肝炎患者の現状把握、感染経路や自然経過などの実態調査、インターフェロン(IFN)治療例の長期予後調査などをおこなった。またIFN治療を行われた小児において治療効果を規定するウイルス側因子および宿主側因子の解明を目的としてゲノム解析を実施した。大阪大学は分担研究施設として、大阪北部における小児肝炎患者の調査を担当し、HBVキャリア34例、HCV肝炎患者34例の臨床データを収集して解析した。またゲノム解析用にHBVキャリア15名、C型肝炎患者13名の検体を提出した。

多施設共同研究として得られたデータの総合的な解析結果は班長から報告された。我々がこれまでおこなってきた国内最大規模の研究結果に基づいて作成された「小児B型肝炎の治療ガイドライン」および「小児C型肝炎の治療ガイドライン」により、今後はより有効性・安全性の高い治療が積極的に行われると考えられた。

A. 研究目的

国内の成人領域におけるB型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の診断と治療に関しては、厚生労働省研究班によるガイドラインが適時改訂され、「慢性肝炎・肝硬変の診療ガイ

ド2013」や「B型肝炎治療ガイドライン(第1.1版)」が日本肝臓学会より公開されている。一方小児に関しては、成人のガイドラインを参考にしながら各診療施設で治療経験に基づいた診療が行われているのが現状

である。B型肝炎に関して、母子感染予防処置が従来から実施されているが、現在も母子感染および生後の水平感染による新規の小児のB型肝炎キャリアが発生している。またC型肝炎に関しても、HCVキャリア妊婦から約10%の確率で新規キャリアの小児が発生している。医療の急速な進歩により診断治療技術が向上し、インターフェロン製剤（以下IFN）と多種類の経口抗ウイルス薬の新規開発が飛躍的に進められている現在、成人のみならず小児においてもB型肝炎およびC型肝炎に対する標準的治療の確立が必要とされている。本研究は国内のB型肝炎およびC型肝炎の根絶をめざし、小児期における診療ガイドライン作成と標準的治療法の確立を目的とする。

B. 研究方法

I. 研究方法

国内の小児の消化器・肝臓・感染症の専門医がフォロー中の小児ウイルス肝炎患者について、多施設共同研究をおこなった。感染経路や臨床経過などの実態調査およびIFNなどの治療を受けた症例の長期予後調査を、疫学研究として平成23年度から3年間実施した。またゲノム研究として、小児のB型肝炎およびC型肝炎におけるIFNの治療効果を規定するウイルス側因子および宿主側因子の新規解明により、有効性のより高い治療法および治療戦略を検討するためにゲノム解析を行った。ウイルス側因子であるHCV core70、core91については大阪府立急性期総合医療センター小児科が担当し、宿主側因子であるIL-28Bについては名古屋市立大学が解析を担当した。

小児ではB型肝炎母子感染予防処置（グロブリン、ワクチン）を既定スケジュール

で同様におこなわれても、母子感染を免れる症例と感染が成立してしまう症例がある。小児のC型肝炎でも同様に一旦母子感染が成立した症例において、乳幼児期に自然経過でウイルスが陰性化する症例と持続感染する症例がある。これらの臨床経過の違いが生じる原因はいまだに不明であるが、ウイルス性肝炎において感染成立の差異を規定するウイルス側因子および宿主側因子の解明は重要な課題であることから、我々はC型肝炎母子感染例で乳幼児期に自然治癒（ウイルスの持続陰性化）した症例にも本研究への参加を依頼した。

II. 研究対象

大阪北部に位置する分担施設である大阪大学は、大阪北部地区において以下の調査を実施した。

- ① 担当地区における小児B型肝炎の実態調査
- ② 担当地区における小児C型肝炎の実態調査
- ③ 担当地区におけるIFN治療を受けた小児B型肝炎の長期予後調査
- ④ 担当地区におけるIFN治療を受けた小児C型肝炎の長期予後調査
- ⑤ 小児C型肝炎のIFNの治療効果を規定する因子の解析：ウイルス側の因子（Core aa70,91）および宿主側の因子（IL28B）に関する検討

症例登録は1989年以降に診断された患者を対象とした。ただしペグインターフェロンの治療効果の解析は、2001年以降に診断された患者を対象とした。

上記の疫学的研究およびゲノム解析は、