

201449014A

肝炎等克服実用化研究事業

肝炎等克服緊急対策研究事業

小児期のウイルス性肝炎の病態解明や
科学的根拠の集積等に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 田尻 仁

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）による委託業務として、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター 院長 吉岡 敏治が実施した平成26年度「小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目次

I. 総括研究報告

- 小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究
研究代表者：田尻 仁 1

II. 分担研究報告書

1. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査（関西地区）
高野 智子 田尻 仁 15
2. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査
（中国(山陽)・四国地区）
藤井 洋輔 21
3. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査（東海地区）
伊藤 嘉規 23
4. 小児ウイルス性肝炎の患者登録システムの開発オンライン症例
登録システム構築への試み
細野 覚代 田中 英夫 27
5. 水平感染による小児 B 型肝炎の感染経路と HBV genotype 分布の解明
田中 靖人 32
6. 若年成人の B 型肝炎細胞癌の実態調査にあたって
四柳 宏 35
7. 治療効果を規定する宿主因子の検討
杉山 真也 38
8. 小児 B 型慢性肝炎長期予後についての検討
乾 あやの 小松 陽樹 43
9. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査（九州地区）
牛島 高介 48
10. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査（山陰地区）
村上 潤 51

1 1. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (関東地区) 工藤 豊一郎	53
1 2. 小児期慢性 C 型肝炎に対するシメプレビルを用いた 3 剤併用療法の治療経験 鈴木 光幸	57
1 3. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (東北地区) 虻川 大樹	62
1 4. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (和歌山地区) 惠谷 ゆり	64
1 5. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (大阪地区) 三善 陽子	66
1 6. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (北海道地区) 津川 毅	73
1 7. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (北信越地区) 中山 佳子	76
1 8. 小児期の HBV 感染および HCV 感染に関する全国調査 (群馬県) 羽鳥 麗子	79
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	81
Ⅳ. 学会等発表実績	88

I. 総括研究報告書

肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）

小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究
総括研究報告書

小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究

研究代表者 田尻 仁

大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長

研究要旨

第一に、小児 B 型肝炎の家族内感染が疑われる症例について検証した。今年度は新たに 3 グループ（父子 2 例、祖母 1 例）を収集し、ウイルス遺伝子解析を行った。既に水平感染を確認している 11 グループ（父子 8 例、同胞 1 例、祖母 1 例、祖父 1 例）の情報をデータベースより取得し、併せて系統解析を行った。その結果、新たに解析した 3 グループ中、1 グループが父子感染であり遺伝子型が A であることを確認した。2010 年にも遺伝子型 A の家族内感染が認められており、遺伝子型 A の水平感染が今後我が国の小児でも増える可能性がある。

第二に、全国の小児科研修施設 2489 ヲ所を対象として一次アンケートを行った。2 月 12 日現在 1187 ヲ所（回収率 48%）から回答を得ており、その集計の結果は、16 歳未満の HBV 感染者 416 名、16 歳未満の HCV 感染者 183 名、30 歳未満の HBV 関連 HCC が 5 名、同 HCV 関連 HCC が 1 名であった。これらの新規症例については二次調査を行う予定である。

第三に、成人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ために、大規模な調査を行うのが困難であった。その対策として多数例の臨床情報を収集する症例登録システムの開発を進めている。オンライン登録で得られた多数例のデータを解析することによって、本研究の主目的である小児肝炎症例の疫学的検討や病態推移を把握することが期待できる。

藤井 洋輔	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児急性疾患学講座	四柳 宏	研究科 肝臓病学 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学
伊藤 嘉規	名古屋大学医学部附属病院 小児科	杉山 真也 乾 あやの	国立国際医療研究センター 済生会横浜市東部病院こどもセンター消化器肝臓科
田中 英夫	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	牛島 高介	久留米大学医療センター 小児科
細野 覚代	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部		
田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学		

村上 潤	鳥取大学医学部 周産期・小児科学
工藤 豊一郎	国立成育医療研究センター 肝臓内科・小児肝臓病学
鈴木 光幸	順天堂大学医学部 小児科・思春期科
虻川 大樹	宮城県立こども病院 総合診療科
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
三善 陽子	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
津川 毅	札幌医科大学附属病院 臨床研修センター
中山 佳子	信州大学医学部附属病院 小児科
羽鳥 麗子	群馬大学医学部附属病院 医療人能力開発センター
小松 陽樹	東邦大学医療センター佐倉病院 小児科
高野 智子	大阪府立急性期・総合医療センター 小児科

A. 研究目的

本邦における乳幼児を含めた小児ウイルス性肝炎診療の更なる向上を目指し、受療状況や患者数、症例の臨床データの収集解析、および治療方針の判断に有用な科学的エビデンスの集積を行う。

(1) 小児ウイルス性肝炎の自然経過および病態進展の評価に必要な臨床データの集積を行う。そのために全国の小児科研修施設を対象として小児例のデータおよび血液検体の収集を行う。同時に各班員をその地域の核とした小児科研修施設のネットワークを形成して本研究の調査を推進する。

(2) 今年度は特に水平感染による小児HBV感染例について、家族内感染における感染経路およびHBV genotypeの分布を重点的に解明する。これらのエビデンスレベルの高いデータは、B型肝炎ワクチンの定期接種化を推進する際の基礎資料となることが期待される。

(4) B型・C型肝炎の自然経過や治療効果に関連するウイルス側因子及び宿主側因子を同定する。その結果得られたエビデンスに基づいて小児B型・C型慢性肝炎治療ガイドライン(先行研究の成果として26年に作成)を改訂し、新たに普及させることによって小児ウイルス性肝炎に対する診療レベルの向上が期待できる。

(3) 小児ウイルス性肝炎の患者登録システムを開発する。全国調査によって集積された患者データを先行研究の成果であるデータベースに加えて患者登録システムを構築する。とくに小児期HBV感染者は10歳

代以降しだいに発癌することから、B型肝炎の小児を成人までに途切れることなくフォローしなければならない。全国を網羅した患者登録システムを開発することによってHBV感染小児を継続的に追跡することが期待できる。

B. 研究方法と進捗結果

1. 全国の小児科研修施設を対象とした小児例のデータおよび血液検体の収集(牛島、藤井、伊藤、虻川、杉山佳子、羽鳥、津川、工藤)

全国の小児科研修施設を対象として一次アンケートを開始した。一次アンケートの質問項目は過去5年間(2010-2014年)に経験した小児期のHBV感染者あるいはHCV感染者、および過去10年間(2005-2014年)に経験した肝細胞癌(HCC)の症例数であり、実施期間は2014年11月から12月12日とした。この一次アンケートを47都道府県の小児科研修施設2489カ所に郵送した。2月12日現在1187カ所(回収率48%)から回答を得ており、その集計の結果は、16歳未満のHBV感染者416名、16歳未満のHCV感染者183名、30歳未満のHBV関連HCCが5名、同HCV関連HCCが1名であった。

2. 水平感染による小児B型肝炎の感染経路とHBV genotypeの解明(田中、杉山、小松、三善)

B型肝炎と診断された小児感染例のうち、垂直感染が否定される症例について家族歴を確認した。その結果、家族内の水平感染が疑われる症例3グループ(父子2例、祖母1例)を対象とし、家族の血清サンプル

を収集した。

収集した血清よりDNAを抽出し、PCRでHBV-DNAを確認後、サンガー法によるシーケンス解析を行い、塩基配列を決定した。既に水平感染を確認している11グループ(父子8例、同胞1例、祖母1例、祖父1例)のHBV DNAシーケンスをデータベースより取得し、併せて系統解析を行った。

新たに解析した水平感染疑いの3グループ中、1グループが祖母からの感染、1グループが父子感染であることを確認した。残りの1グループは現在解析中である。父子感染を確認したFamily 14は遺伝子型Aであった。

3. 患者登録システムの開発(田中、細野、乾、村上、恵谷、鈴木、高野)

全国アンケートデータ(一次アンケート)をもとにして小児ウイルス性肝炎の疫学データ収集を行う(二次、三次アンケート)。これらのデータ収集はオンラインでデータ登録できるように準備する。

二次アンケートは疫学研究の基礎となる基本情報を収集する。具体的には、生年月日、性別、HBV感染診断日、感染経路、母子感染予防の有無、基礎疾患、家族歴、ウイルスのゲノタイプ、最終受診日と転帰、セロコンバージョンの有無と診断日、肝生検の所見、インターフェロンや核酸アナログ治療の有無などを収集する。これらは感染ルートの解明や小児ウイルス性肝炎症例の受療状況の把握に有用である。

三次アンケートでは経時的に検査所見や治療情報等を収集し、その間に発生したイベント(セロコンバージョン、慢性肝炎等の診断など)もあわせて収集する。

既に先行研究で収集されたデータ（B型肝炎 551例、C型肝炎 225例）も統合し、全国規模の小児ウイルス性肝炎データベース作成を目指す。

本研究では登録された症例の追跡調査も予定しており、検査データの変化や病態の変化に関する情報を収集する。これらのデータは、小児ウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積にも大きく貢献すると思われる。

C. 考察と結論

(1) 全国の小児科研修施設を対象として一次アンケートを行った。48%の病院小児科からの回答が得られ、新規症例が少なくとも HBV416例（前回調査 554例）、HCV183例（前回調査 223例）が報告された。また新たな HCC6例（HBV5例、HCV1例）の報告があった。今後アンケートの回収率を上げるため、未返信施設のうち常勤小児科医の在籍している病院を対象に働きかける予定である。

(2) 遺伝子型 A の水平感染例は、データベースにおいては 2010年に 1グループ（Family 11）が報告されているが、それ以前の報告では水平感染も母子感染と同様に遺伝子型 C が主であった。今回新たに遺伝子型 A による水平感染を確認できたことから、我が国において成人に増えつつある遺伝子型 A の水平感染が今後は小児でも増えることが予想される。

(3) セキュリティに配慮した小児慢性ウイルス性疾患のオンライン登録を作成している。今後の課題としてはデータの標準化を目的とした入力基準書の作成、重複症例の除外方法、追跡調査の実施方法、より多くの症例を登録してもらうための広報活動

等を考えている。このオンライン症例登録システムが全国に普及することで、本研究活動が終了した後も適切な組織に本システムを移管することで、長期的な小児ウイルス性肝炎の発症及び受療状況のモニタリングが可能になることが期待される。

E. 結論

遺伝子型 A の水平感染例も相次いで確認されており、そのような水平感染の拡大を抑えるためには、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。

次年度は、二次アンケートで把握した患者を対象として詳細な二次アンケート調査を行う予定である。同時にウイルス性肝炎の自然経過や治療薬への反応性を規定するウイルス・宿主の各種遺伝子解析も行う予定である。

さらに調査データ集積のツールとして、分担研究者や研究協力者の意見を参考にして一般小児科医が入力しやすいオンライン登録システム作成を進める予定である。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Stephen Brooks. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. Scand J Gastroenterol 2014 (in press)
- (2) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S. Association of IL28B

- polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2014, 44:E38-E44.
- (3) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study. *Hepatol Res.* 2014 [Epub ahead of print]
- (4) Negoro A, Takano T, Tajiri H, Nezu R, Kawamura N, Brooks S. A role of colectomy in immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis: a case report and a review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2014, 29:1179-80.
- (5) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻 仁. 30歳までに肝細胞がんを発症した小児期B型肝炎ウイルス感染者に関する臨床的検討. *肝臓* 2014 (in press)
- (6) 高野 智子, 田尻 仁. 【小児の治療指針】 感染症 ロタウイルス感染症、ノロウイルス感染症. *小児科診療* 2014, 77:177-179.
- (1) Kato T, Nishida T, Ito Y, Murase M, Murata M, Naoe T. Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol*, 288(1-2):53-59, 2014.
- (2) Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y. Hyperferritinemia in Neonatal and Infantile Human Parechovirus-3 Infection in Comparison with Other Infectious Diseases. *J Infect Chemothe*, 20(1):15-9, 2014
- (3) Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Modern Pathol*, 27(7):922-9, 2014.
- (4) Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. *J Infect Dis* 209:1298-1300, 2014
- (5) Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey M, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab for the Treatment of EBV-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Clin Cancer Res*, 20(19); 5075-84, 2014.
- (1) Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ika M, Kato K, Sato Y, Kondo C, Sakamoto C, Tanaka Y, Aizawa Y. α -Fetoprotein is a surrogate marker for predicting treatment failure in telaprevir-based triple combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C Japanese patients with

- the IL28B minor genotype. *J Med Virol.* 2014;86:461-72.
- (2) Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Fujiwara K, Orito E, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsunami H, Kusakabe A, Shinkai N, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. ITPA genetic variants influence efficacy of PEG-IFN/RBV therapy in older patients infected with HCV genotype 1 and favourable IL28B type. *J Viral Hepat.* 2014;21:466-74.
- (3) 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.* 2014;44:E38-E44.
- (1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.
- (2) Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3044-9.
- (1) Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M. High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70. *J Virol Methods.* 2014 Oct;207:169-77.
- (2) Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M. Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;29(12):1996-2005.
- (3) Nishino J, Sugiyama M, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Mano S. The interaction of a single-nucleotide polymorphism with age on response to interferon- α and ribavirin therapy in female patients with hepatitis C infection. *J Med Virol.* 2014 Jul;86(7):1130-3.
- (4) Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.

- IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e93011.
- (5) Xeuatvongsa A, Komada K, Kitamura T, Vongphrachanh P, Pathammavong C, Phounphenghak K, Sisouk T, Phonekeo D, Sengkeopaseuth B, Som-Oulay V, Ishii K, Wakita T, Sugiyama M, Hachiya M. Chronic hepatitis B prevalence among children and mothers: results from a nationwide, population-based survey in Lao People's Democratic Republic. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e88829.
- (6) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One*. 2014 Feb 10;9(2):e86449.
- (7) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M. Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):89-97.
- (1) Komatsu H, Murakami J, Inui A, Tsunoda T, Sogo T, Fujisawa T. Association between single-nucleotide polymorphisms and early spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in children. *BMC Res Notes*. 2014 Nov 6;7:789.
- (2) Komatsu H. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):8998-9016.
- (3) Iwasawa K, Inui A, Tsunoda T, Kondo T, Kawamoto M, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Hepatitis B (HB) immunoglobulin plus HB vaccine for intrauterine HB virus infection. *Pediatr Int*. 2014 Oct 21.
- (4) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Tsunoda T, Fujisawa T. Chronic Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jan;60(1):99-104.
- (5) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter

- study. Hepatol Res. 2014 Jul 29.
- (1) 田尻仁, 藤澤知雄, 工藤豊一郎, 長田郁夫, 牛島高介, 乾あやの, 高野智子, 村上潤, 恵谷 ゆり: 小児B型肝炎の診療指針(改訂案) 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 28 (2): 96-109 (2014)
 - (1) 村上 潤, 倉信奈緒美, 岡本 賢、長田郁夫: C型肝炎. 小児内科 46(増刊号): 631-637, 2014
 - (2) 村上 潤, 倉信奈緒美, 岡本 賢、長田郁夫: C型肝炎母子感染予防. 周産期医学 44: 1353-1356, 2014
 - (1) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: a retrospective, multiple-center study. Hepatol Res 2014 doi: 10.1111/hepr.12396.
 - (2) 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道疾患. 周産期医学 44:1273-77, 2014
 - (3) Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K; Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu, T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. Pediatr Int. 2014 Jul 16. doi: 10.1111/ped.12449.
 - (4) Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 416-26.
 - (1) 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. 44: E38-E44, 2014
 - (2) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Brooks S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. Scandinavian Journal of Gastroenterology (accept, 2014)
 - (3) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻 仁: 30歳までに肝細胞がんを発症した小児期B型肝炎ウイルス感染者に関する臨床的検討: 肝臓 (accept, 2014)
- ## 2. 学会発表
- (1) 高野 智子, 田尻 仁, 乾 あやの, 三善陽子, 牛島 高介, 村上 潤, 鈴木 光幸, 虻川 大樹, 木村 宏, 恵谷 ゆり: 小児B型慢性肝炎の全国多施設調査よりインターフェロン治療に関する検討: 第117回日本小児科学会学術集会 (2014/4/11-13 名古屋)
 - (2) 田尻 仁, 高野 智子: 小児B型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の有効性: 第117回日本小児科学会学術集会 (2014/4/11-13 名古屋)
 - (3) 岡田 洋介, 高野 智子, 中西 達郎, 宮田 京, 根来 彩子, 野間 治義, 小川加奈, 西浦 博史, 楠本 義雄, 田尻 仁: 髄膜炎症状と咽後膿瘍を合併した頭蓋底硬膜外膿瘍の1例: 第117回日本小児科学会学術集会 (2014/4/11-4/13 名古屋)

- (4) 杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人: 治療困難例に対する抗ウイルス療法(透析、HIV 合併、肝移植後、小児例を含めて) HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与: 第 50 回日本肝臓学会総会(2014/5/29-30 東京)
- (5) 高野 智子, 田尻 仁: 全国多施設調査より小児期 B 型慢性肝炎キャリアオーバー 120 例の検討: 第 50 回日本肝臓学会総会 (2014/5/29-30 東京)
- (6) 高野 智子, 釣永 雄希, 高岡 有理, 矢島 裕子, 亀田 誠, 田尻 仁: 鶏卵経口負荷試験の消化器症状に関する検討: 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2014/5/9 京都)
- (7) 宮田 京, 丸山 朋子, 中西 達郎, 西浦 博史, 楠本 義雄, 高野 智子, 田尻 仁: クループ罹患後に気管切開となった先天性蛋白漏出性腸症の一例: 第 28 回日本小児救急医学会 (2014/6/6-7 横浜)
- (8) 石垣 俊, 高野 智子, 西浦 博史, 田尻 仁: 若年性ポリープに対して内視鏡的ポリープ切除を行った 8 例の検討: 第 41 回日本小児内視鏡研究会 (2014/7/5 大阪)
- (9) 高野 智子, 田尻 仁, 乾 あやの, 藤澤 知雄, 三善 陽子, 村上 潤, 牛島 高介, 恵谷 ゆり, 虻川 大樹, 鈴木 光幸: 小児期 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果の検討 全国多施設アンケート調査の結果: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/11-12 東京)
- (10) 田尻 仁, 高野 智子, 乾 あやの, 村上 潤, 牛島 高介, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹, 藤澤 知雄: 小児期 B 型肝炎感染者の臨床的検討 母子感染と水平感染の比較: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/11-12 東京)
- (11) 根来 彩子, 高野 智子, 西浦 博史, 田尻 仁: 好酸球性胃腸炎を発症した 11 歳女兒の 1 例: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/10-12 東京)
- (12) 高野 智子, 根来 彩子, 田尻 仁, 廣田 昌紀, 根津 理一郎: 特発性血小板減少症を合併したステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の 1 例: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/10-12 東京)
- (13) 高野 智子, 根来 彩子, 林 賢, 小川 加奈, 田尻 仁: クロストリジウム・デフィシル(CD)腸炎についての臨床的検討: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/10-12 東京)
- (14) 杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 齋藤 伸治, 田中 靖人, 鈴木 伸宏, 高野 智子, 田尻 仁: 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: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014/10/10-12 東京)
- (15) 高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人, 恵谷 ゆり, 三善 陽子: 小児 B 型慢性肝炎における HBs 抗原量の検討: 第 18 回日本肝臓学会大会 (2014/10/23-24 神戸)
- (16) Tajiri H, Takano T, Etani Y, Miyoshi Y, Miyahara Y. Sustained Efficacy of Interferon Three in Children With

- Chronic Hepatitis B. Pediatric Academic Societies and Society For Pediatric Research. 2014. May;7. Vancouver.
- (17) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Miyahara Y. A Multi-Center Study on Efficacy of Three Treatment Regimens of Japanese Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C. Pediatric Academic Societies and Society For Pediatric Research. 2014. May;7. Vancouver.
- (18) Takano T, Tajiri H. Clinical characteristics and outcome of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in children and young adults. The JSH 11th single topic conference 2014/11 広島
- (1) 藤井洋輔：HBV 母子感染全国調査（シンポジウム ウイルス母子肝炎の現状と対策）：第 117 回小児科学会学術集会（2014/4/11-13 名古屋）
- (1) 伊藤嘉規：単純ヘルペスウイルスによる母子感染：第 117 回日本小児科学会学術集会（2014/4/11-13 名古屋）
- (2) 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 Epstein-Barr ウイルス・サイトメガロウイルス定量 PCR 系の標準化：第 88 回日本感染症学会学術講演会（2014/6. 18-20 福岡）
- (3) Yoshinori Ito, Yoshihiko Kawano, Yuka Torii, Hajime Sato, Kazunori Sasaki, Tamaki Fujimori, Metabolome me analysis reveals involvement of the tryptophan-kynurenine pathway in human herpesvirus 6 encephalopathy, IHW 2014, Kobe, 2014. 7. 19-23
- (4) 鈴木道雄、河野好彦、鳥居ゆか、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、川田潤一、木村宏、伊藤嘉規：小児期生体肝移植例に対する移植後ワクチン接種の検討：第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会（2014/10. 18-19 東京）
- (5) 河野好彦、川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、伊藤嘉規：先天性サイトメガロウイルス感染症におけるバイオマーカーとしての血漿中ウイルス由来・ヒト由来 miRNA の解析：第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会（2014/10. 18-19 東京）
- (6) 川田潤一、鈴木高子、安藤将太郎、神谷泰子、鈴木道雄、鳥居ゆか、木村宏、伊藤嘉規：バルガンシクロビルで治療した先天性サイトメガロウイルス感染症でのウイルス量の検討：第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会（2014/10. 18-19 東京）
- (1) 建石良介、四柳宏、小池和彦：C 型肝炎に対する DAA を用いた治療戦略 C 型慢性肝炎に対するテラプレビル/PEG-IFN α 2b/リバビリン 3 剤併用療法の有効性：第 50 回日本肝臓学会総会（2014/5 東京）
- (2) 山田典栄、小林稔、安田清美、奥瀬千晃、四柳宏、鈴木通博：HBs 抗原消失を目標とした核酸アナログ間欠投与の可能性に関する検討：第 50 回日本肝臓学会総会（2014/5 東京）
- (1) 杉山真也、田中靖人、溝上雅史：宿主因子を標的とした新規抗 B 型肝炎ウイルス製剤の開発と作用機序の解析：第 50

- 回日本肝臓学会総会 シンポジウム
(2014/5/30 東京)
- (2) Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, and Masashi Mizokami The International Liver Congress 2014 : A novel genetic maker to improve the prediction of HCV spontaneous clearance: Polymorphisms consisting of (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene:49th Annual Meeting of EASL in London, P-722 13th April 2014
- (3) Masashi Mizokami, Nao Nishida, and Masaya Sugiyama : Clinical Significance of Host Factors in Viral Hepatitis : The 2nd International Symposium of Catholic University Liver Research Center Symposium 26th July 2014
- (4) Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi, Masayuki Sudoh, and Masashi Mizokami : Association of sphingolipid biosynthesis pathway as a novel therapeutic target for HBV replication. : Poster P-159, 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. (Sep 4 2014, Los Angels)
- (5) Masaya Sugiyama : Incidence of HBV infection in MSM cohort in Ulaanbaatar and new therapies for hepatitis B and C. : Oral-4, Japan-Mongolia Collaborative Study for HIV and Hepatitis in MSM in Mongolia. (October 23rd, 2014. Ulaanbaatar)
- (6) Masaya Sugiyama, Satoshi Hiramine, Norihiro Furusyo, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Masaaki Korenaga, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Tatsuya Kanto, Jun Hayashi, David L Thomas and Masashi Mizokami : Association between (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance. : Poster P-1464 The 65th Annual Meeting of the AASLD Nov 10th 2014 Boston
- (1) T Tsunoda, A Inui, M Kawamoto, T Sogo, H Komatsu, T Fujisawa : Effects of pegylated interferon α 2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C : Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2014/3/12-15 Brisbane)
- (2) A Inui, H Komatsu, T Tsunoda, K Iwasawa, M Kawamoto, T Sogo, T Fujisawa : Chronic hepatitis B virus infection in children and adolescents: a single center study for 30 years. : Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2014. 3. 12-15 Brisbane)
- (3) K Iwasawa, A Inui, T Tsunoda, T Kondo, M Kawamoto, T Sogo, H Komatsu, T Fujisawa : Hepatitis B(HB) vaccine therapy for children with prenatal HB virus infection. : Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2014. 3. 12-15 Brisbane)
- (4) 乾あやの : なぜ、すべての子どもたちに

- B型肝炎ウイルスワクチンが必要な
か？—世界からみた日本—
第117回日本小児科学会学術集会
(2014.4.11-13 名古屋)
- (5) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、岩澤堅
太郎、川本愛里、十河剛、藤澤知雄：小
児B型慢性肝炎の長期予後からみた治
療法—単一施設30年の検討—
第50回日本肝臓学会総会
(2014.5.29-30 東京)
- (6) 乾あやの、小松陽樹：小児B型慢性肝炎
の長期予後：第55回日本臨床ウイルス
学会 (2014.6.14-15 札幌)
- (7) 藤澤知雄：B型肝炎ウイルス感染の制圧
に向けて：第55回日本臨床ウイルス学
会 (2014.6.14-15 札幌)
- (8) 乾あやの：B型肝炎ワクチン—なぜ今、
すべての子どもに接種が必要なのか？
—：第24回日本外来小児科学会年次集
会 (2014.8.30.-31 大阪)
- (9) 乾あやの、小松陽樹、岩澤堅太郎、角田
知之、藤澤知雄：HBワクチン—なぜす
べての子どもに接種が必要なのか？
—：第46回日本小児感染症学会総会・
学術集会
(2014.10.18-19 東京)
- (10) 藤澤知雄：C型肝炎ウイルス(HCV)母
子感染の対策：第46回日本小児感染症
学会総会・学術集会
(2014.10.18-19 東京)
- (11) 乾あやの：小児期のウイルス性肝炎治
療の最新動向：第46回日本小児感染症
学会総会・学術集会 教育講演
(2014.10.19 東京)
- (12) 乾あやの、角田知之、岩澤堅太郎、川
本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：
遺伝子型AによるB型肝炎母子感染予
防に対する遺伝子型C由来ワクチンの
予防効果：第18回日本肝臓学会大会
(2014.10.23-24 神戸)
- (1) 高野 智子，田尻 仁，乾 あやの，三善
陽子，牛島 高介，村上 潤，鈴木 光幸，
虻川 大樹，木村 宏，恵谷 ゆり：小児
期ウイルス性肝炎治療に関する研究
班：小児B型慢性肝炎の全国多施設調査
よりインターフェロン治療に関する検
討：第117回日本小児科学会学術集会：
(2014/4/12 名古屋)
- (2) 高野智子，乾あやの，牛島高介，三善陽
子，虻川大樹，宮川隆之，藤澤知雄，田
尻仁：小児B型慢性肝炎に発症した肝細
胞癌12例の検討 ～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
る研究班による全国多施設調査～：第31
回日本小児肝臓研究会， (2014/7/19
久留米)
- (1) 村上 潤，倉信奈緒美，岡本 賢，長田
郁夫，梶 俊策，飯塚俊之，白木和夫，
孝田雅彦，田中靖人，田尻 仁
小児B型慢性肝炎に対するインターフェ
ロン療法難治例の臨床的背景：第50回
日本肝臓学会総会：
(2014/5/29 東京)
- (1) 高野智子，田尻仁，乾あやの，三善陽
子，牛島高介，村上潤，鈴木光幸，虻川
大樹，木村宏，恵谷ゆり：小児B型慢性
肝炎の全国多施設調査によるインター
フェロン治療に関する検討：第117回日
本小児科学会学術集会
(2014/4/11-13 名古屋)
- (2) 村野弥生，鈴木光幸，箕輪圭，西崎直人，
菅沼広樹，久田研，東海林宏道，寒竹正
人，大日方薫，清水俊明：新生児仮死に
合併する胆汁うっ滞症の臨床的検討：第

- 117 回日本小児科学会学術集会
(2014/4/11-13 名古屋)
- (3) 高野智子, 田尻仁, 乾あやの, 藤澤知雄,
三善陽子, 村上潤, 牛島高介, 恵谷ゆり,
虻川大樹, 鈴木光幸: 小児期 B 型慢性肝
炎に対するインターフェロン治療効果
の検討-全国多施設アンケート調査の結
果-: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓病
学会
(2014/10/10-12 東京)
- (4) 鈴木光幸, 齋藤暢知, 中野聡, 成高中之,
箕輪圭, 大塚宜一, 清水俊明: 小児の特
発性腓炎患者における PRSS1 および
SPINK1 遺伝子解析: 第 41 回日本小児栄
養消化器肝臓病学会
(2014/10/10-12 東京)
- (5) 田尻仁, 高野智子, 乾あやの, 村上潤,
牛島高介, 鈴木光幸, 三善陽子, 虻川大
樹, 藤澤知雄: 小児期 B 型肝炎感染者の
臨床的検討: 母子感染と水平感染の比
較: 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓病
学会 (2014/10/10-12 東京)
- (1) 高野智子, 田尻仁, 乾あやの, 三善陽子,
牛島高介, 村上潤, 鈴木光幸, 虻川大
樹, 木村宏, 恵谷ゆり: 小児 B 型慢性肝
炎の全国多施設調査よりインターフェ
ロン治療に関する検討: 第 117 回日本小
児科学会学術集会(2013/4/12 名古屋)
- (2) 高野智子, 田尻仁, 乾あやの, 藤澤知雄,
三善陽子, 村上潤, 牛島高介, 恵谷ゆり,
虻川大樹, 鈴木光幸: 小児期 B 型慢性肝
炎に対するインターフェロン治療効果
の検討~全国多施設アンケート調査の
結果~: 第 41 回日本小児栄養消化器肝
臓病学会 (2014/10/11 東京)
- (1) 高野智子, 田尻仁, 乾あやの, 藤澤知
雄, 三善陽子, 村上潤, 牛島高介, 恵
谷ゆり, 虻川大樹, 鈴木光幸: 小児期 B
型慢性肝炎に対するインターフェロン
治療効果の検討 全国多施設アンケー
ト調査の結果: 第41回日本小児栄養消化
器肝臓学会 (2014/10/12 東京)
- (2) 田尻仁, 高野智子, 乾あやの, 村上
潤, 牛島高介, 鈴木光幸, 三善陽子,
虻川大樹, 藤澤知雄: 小児期 B 型肝炎感
染者の臨床的検討 母子感染と水平感
染の比較: 第41回日本小児栄養消化器肝
臓学会 (2014/10/12 東京)
- (3) 高野智子, 田尻仁, 田中靖人, 恵谷ゆ
り, 三善陽子: 小児期 B 型慢性肝炎にお
ける HBs 抗原量の検討: 第18回日本肝臓
学会大会
(2014/10/23-24 神戸)
- (1) 中山佳子, 草刈麻衣, 加藤沢子, 日高奈緒,
平島史穂子, 馬場淳, 小池健一, 天野芳郎,
内藤肇, 寺内昭子, 一條哲也: C 型慢性肝
炎に対しペグインターフェロン・リバビ
リン併用療法を行った4小児例: 第117
回日本小児科学会甲信地方会
(2011/11/20 甲府)
- (2) 中山佳子, 阿部直紀, 草刈麻衣, 日高奈緒,
加藤沢子, 花村真由, 島庸介, 新美妙美,
西村貴文, 松浦宏樹, 小池健一, 金澤寛之,
福田晃也, 坂本靖介, 笠原群生, 中澤温
子: 多発性肝癌を合併した EBV による重
症肝炎後肝硬変の1例: 第31回日本小児
肝臓研究会 (2014/7/19 久留米)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書