

## 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 分担研究報告書

#### 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)

研究分担者 高野 智子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長

研究分担者 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

全国調査の一環として関西地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査を行った。関西地区 369 施設の病院小児科の内の 189 施設 (51%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 195 例と HCV 肝炎 130 例が受診していた。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として関西地区、特に兵庫県における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査をした。

#### B. 研究方法

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。関西地区 369 施設の病院小児科を対象に一次アンケート調査を行った。

#### C. 研究結果

- (1) 関西地区各県のデータ(表 1、図 1)  
2012 年の小児人口(15 歳未満人口)と回答率から、小児 HBV および HCV

患者数を算出した。HBV および HCV ともに大阪での患者数が多かった。兵庫県では HBV と HCV の患者数の差が大きかった。4 例の若年発症の HBV 関連肝細胞がんがあった。

- (2) 兵庫県での 1 次アンケート送付病院と病院規模による回答率(図 2)

1 次アンケートを郵送した兵庫県の病院はすべてウェブサイトを持っていた。その情報より 1 次アンケート郵送 86 施設中 18 施設に小児科が開設されていなかった。有効アンケート送付先をもとにした回答率は 57%になった。

また、小児入院管理料に基づく病院規模でわけてみた回答率では小児科医 20 人以上の大規模病院からの回答率が悪かった。HBV および HCV 患者診療数は中規模病院(小児科医 5-8 人)が多かった。

- (3) 兵庫県での HBV および HCV の患者数  
(表 2)

病院規模から患者シェアを算出し、その回答率から HBV および HCV の患者数を推定したが、各々 1.1、0.28 人/10 万/年となった。

#### D. 考察

関西地区において HBV および HCV の患者数に地域差を認めた。これは大阪には小児ウイルス肝炎を専門とする 3 施設があり、近隣の県からも紹介されている可能性、及び、大阪では地域での意識度が高く、確実にフォローされている可能性が考えられた。

兵庫県は HBV と HCV の診療患者数に差を認めた。全国的な成人のデータではほぼ同数と推測されている。また、兵庫県での HBV 診療患者数は 1.1 人/10 万人/年であった。これは昨年の須磨崎班研究：兵庫県小児科医会での小児ウイルス肝炎アンケート調査からの 1.7 人/10 万人/年と似た数字であった。

#### E. 結論

関西地区での 1 次アンケートの回答率は 51% であった。その中で兵庫県での HBV, HCV 患者数を検討した。兵庫県では HBV と HCV の患者数に差を認め、推定 HBV 1.1 人/10 万/年、HCV 0.28 人/10 万/年であった。

#### 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 2015. 01, 56(1);18-20
- (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.
- (7) 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. 2014, 28; 96-109
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ーオーバー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

- 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 歳女児の 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・ディフィシル(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, 鈴森 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

#### 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

表1

関西地域での1次アンケート調査結果

都道府県	登録件数	返信件数	回収率%	症例件数				H24年15歳未満人口	症例数(/10万人口/年)	
				16歳未満HBV感染者	16歳未満HCV感染者	30歳までにHBV感染関連肝細胞癌	30歳までにHCV感染関連肝細胞癌		HBV	HCV
滋賀県	33	14	42%	5	6	0	0	21万	1.13	1.36
京都府	63	28	44%	9	10	0	0	33万	1.24	1.38
大阪府	132	72	55%	145	100	3	0	115.2万	4.58	3.16
兵庫県	86	41	48%	31	8	1	0	75万	1.72	0.44
奈良県	27	16	59%	2	5	0	0	17.9万	0.38	0.95
和歌山県	28	18	64%	3	1	0	0	12.4万	0.76	0.25
関西全域	369	189	51%	195	130	4	0	274.5万	2.79	1.85

図1

関西地域での1次アンケートにおける小児HBVおよびHCV患者数

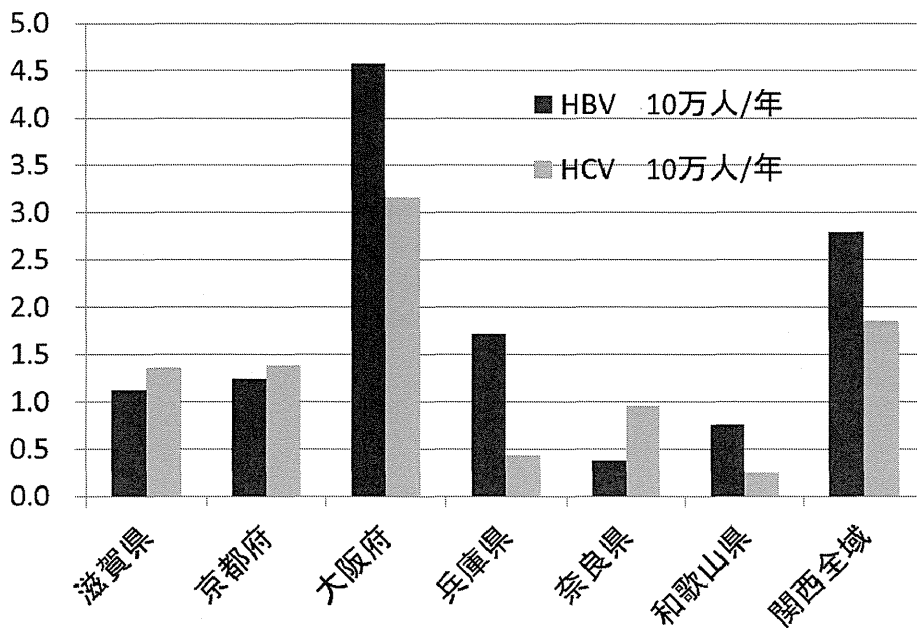
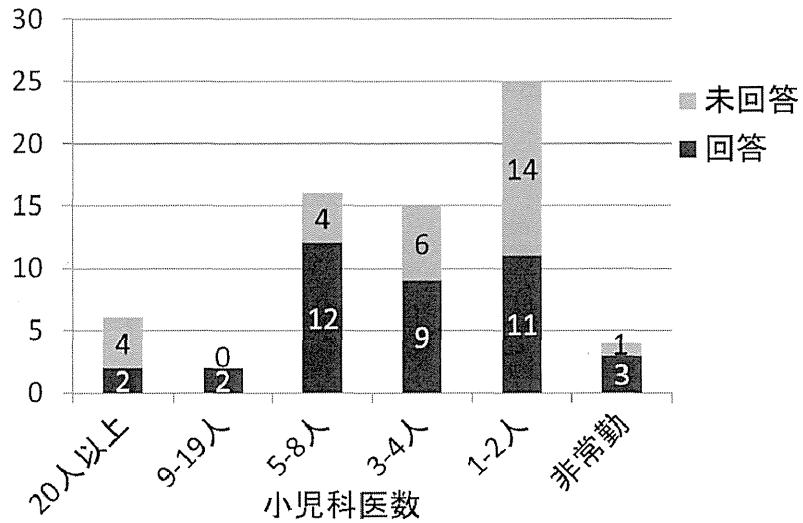


図2

兵庫県

病院規模による回答数



病院規模によるHBV・HCV診療患者数

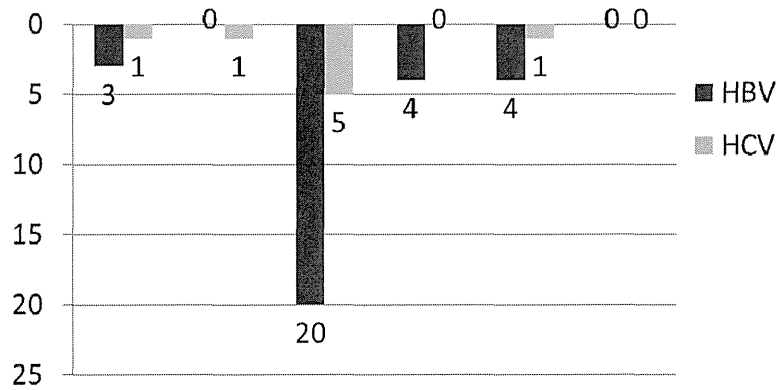


表2

兵庫県

### 1次アンケート調査より推定されるHBV・HCV患者数

小児人口75万人、観察期間5年

	回答率	HBV患者数	HBV患者数 (小児人口 10万人/年)	HCV患者数	HCV患者数 (小児人口 10万人/年)
元の回答率 で計算	48%	31	1.7	8	0.44
有効郵送先 からの回答 率で計算	57%	31	1.5	8	0.37
病院規模ご との回答率 から計算		31	1.1	8	0.28

## 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 分担研究報告書

#### 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)

研究分担者 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

#### 研究要旨

全国調査の一環として中国(山陽)・四国地区における小児期のHBV肝炎およびHCV肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査を行った。中国(山陽)・四国地区241施設の病院小児科の内の110施設(46%)から回答を得た。小児期のHBV肝炎35例とHCV肝炎21例が受診していた。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として中国(山陽)・四国地区における小児期のHBV肝炎およびHCV肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査をした。

#### B. 研究方法

一次アンケートの質問項目は過去5年間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年間に経験した肝細胞癌(HCC)の症例数であり、実施期間は平成26年11月から12月12日とした。中国(山陽)・四国地区241施設の病院小児科を対象に一次アンケート調査を行った。

#### C. 研究結果

中国(山陽)・四国地区241施設の病院小児科の内の110施設(46%)から回答

を得た(県別は以下のとおり、岡山県:41%、広島県:41%、山口県47%、徳島県:33%、香川県:58%、愛媛県:46%、高知県:64%)。

小児期のHBV肝炎35例とHCV肝炎21例が受診していた。

30歳までに発症したHBV感染およびHCV感染関連肝細胞癌の症例は、同地域からは報告は上がってこなかった。

#### D. 考察

以前調査されたHBV母子感染の全国調査では、年間50~100名の新規HBVキャリアが発生すると推定されており、現在の小児人口(0~14歳)を1670万人として、人口10万人あたり4.5~9.0人のHBV感染者(父子感染などの他の感染様式を含めるとさらに多くのHBV感染者)が発生していると推定される。

今回の調査では、担当地域において、HBV感染者は、小児人口10万人あたり2.6人認められ（県別は以下のとおり、岡山県：4.3人、広島県：2.9人、山口県：1.1人、徳島県：0.0人、香川県：3.1人、愛媛県：3.4人、高知県：1.1人）、推定よりも低かった。出産数の多い中核病院からの回答がまだ完全ではなく、これらの施設を中心に再度一次調査を追加していく必要がある。

HCV感染者は、小児人口10万人あたり1.6人認められたが（県別は以下のとおり、岡山県：4.6人、広島県：0.5人、山口県：0.0人、徳島県：0.0人、香川県：0.7人、愛媛県：3.4人、高知県：0.0人）、県別の格差が非常に大きかった。母子感染予防が行なわれているHBV感染と比べて、HCV感染は見つかっていない感染者の割合は多いと考えられ、患者を抽出するシステムが必要である。

HBV感染者は20施設から報告があったが、17施設では2症例以下のフォロー数であった。HCV感染者は8施設から報告があり、7施設では1症例のみのフォローで残りの症例は1施設に集約化されていた。HCV感染者の診療に比べて、HBV感染者の診療は集約化が進んでおらず、症例の集積、治療の均一化の面では、地域ごとの肝炎治療施設の集約化が求められる。若年成人に発症した肝炎ウイルス関連肝細胞癌は、全国的にも症例数が少なく、本地域からの報告はなく、全国レベルでの調査が必要であると思われる。

## E. 結論

今後、地域の中核病院を中心に（患者報告が全くなかった徳島県も重点的に）再度一次調査を追加するとともに、対象患者に対して更に詳細な二次アンケート調査ならび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を行う予定である。

## 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

該当なし

### 2. 学会発表

- (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)

## 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



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  
分担研究報告書

## 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)

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

全国調査の一環として東海地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査を行った。東海地区 261 施設の病院小児科の内の 119 施設 (45.6%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 59 例と HCV 肝炎 42 例が受診していた。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として東海地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査をした。

#### B. 研究方法

一次アンケートの質問項目は過去 5 年間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 年間に経験した肝細胞癌 (HCC) の症例数であり、実施期間は平成 26 年 11 月から 12 月 12 日とした。東海地区 (岐阜・愛知・三重・静岡) 261 施設の病院小児科を対象に一次アンケート調査を行った。アンケートの調査項目は以下。(1) 調査期間: 2010 年 1 月~2014 年 11 月、ただし肝細胞癌は、2005 年~2014 年の 5 年間。(2) 対象: HBV 感染者 (HBsAg 陽性例はすべて)、HCV 感染者 (HCV RNA 陽性例、ただし治療後 HCV RNA 陰性化例および自然消失例も含む)、

小児期に感染し 30 歳までに発症した B 型肝炎または C 型肝炎関連肝細胞癌。

#### C. 研究結果

1. 119 施設 (45.6%) より回答を得た。

##### 2. HBV に関する結果

(1) 過去 5 年間の HBV 感染者は 21 施設より 59 例の回答があった。回答率から推計すると、26 例/年であった。

(2) HBV 感染者を診療した 21 施設のうち 1 または 2 症例と回答した施設が 13 施設 (62%) であった。10 症例以上と回答したのは 1 施設であった。

(3) 30 歳までに発症した B 型肝炎は報告がなかった。

##### 3. HCV に関する結果

(1) 過去 5 年間の HCV 感染者は 13 施設より 42 例の回答があった。回答率から

推計すると、18例/年であった。

- (2) HCV感染者を診療した13施設のうち1または2症例と回答した施設が10施設(77%)であった。10症例以上と回答したのは1施設であった。
- (3) 30歳までに発症したC型肝炎は1例であった。

#### D. 考察

小児期ウイルス性肝炎（B型肝炎、C型肝炎）は、輸血によるものが激減し、B型肝炎は、特に母子感染予防事業により母子感染成立例が激減した。C型肝炎も成人での治療成績の向上により、出産前に治癒する例も増加し、母子感染数は以前より減少していると考えられる。一方で、特に小児期C型肝炎は統一された診療ガイドラインがなく、小児期の診療上の管理が不十分な状況が続いている。このような状況に対して、厚生労働省研究班より2014年に「小児B型慢性肝炎の治療ガイドライン」「小児C型慢性肝炎の治療ガイドライン」が作成された。新しいガイドラインでは、小児の治療では成人と異なる留意点があることを念頭に、治療の際には、小児の治療経験がある施設や医師にコンサルトすること、すなわち、症例を経験のある施設に集積することを一つの目標としている。こうした観点から、現在、小児のHBV感染者・HCV感染者の現状を把握することが、小児におけるHBV感染者・HCV感染者への診療を向上する上で非常に重要であり、今回の全国調査の成果が待たれる。

HBVに関して、日本におけるキャリア率は0.5～1.0%とされるが、年代による差異が

想定される。母子感染予防事業導入後の学童におけるHBs抗原陽性率が0.04%であるとのデータを用いると、今回調査した東海地区4県の平成24年度の出生数は約13万人なので、約50例/年（400人/年・全国換算）のHBV感染児が存在する。一方、HCVについては、日本の一般妊婦のHCV抗体陽性率が0.3～0.8%程度、そのうち70%がHCV RNA陽性との報告がある。仮に、HCV RNA陽性妊婦を0.4%と仮定し、母子間感染率を10%とすると、今回調査した東海地区4県の出生数約13万人から単純計算すると、50人のHCV感染児が存在する。このうち、30%がRNA陰性化すると、東海地区では35人/年程度（280人/年・全国換算）がHCV持続感染児と推計される。

小児感染症学会の調査委員会が2006年から2008年の3年間を調査期間として行った、先天性・周産期感染症の全国アンケート調査によると、B型肝炎の母子感染は78例報告され、回答率から年間58症例と推計された。C型肝炎の母子感染は53例報告され、回答率から年間全国で39症例と推計された。これらは、調査した疾患の中で、先天性サイトメガロ感染症に次ぎ、第2、3位の頻度であり、先天性・周産期感染症においてHBV・HCVが依然として大きな課題であることを示すと考えられる。さらに、前述の推計から考えると、医療機関を受診していない多くの症例が存在すると考えられる。

今回の1次アンケート調査では、回収率で単純に補正すると、診療施設を受診したHBV感染小児26例/年、HCV感染小児は18例/年となり、前述の推計より半数以上

のHBV・HCV感染小児は診療を受けていないことが懸念される。さらに、HBV感染者・HCV感染者ありとの回答をいただいた医療機関を見ると、大部分の施設は、それぞれ1-2名未満の回答であった。小児のHBV・HCVの管理には小児特有の留意点もあり、経験のある専門施設で経過観察・治療を受けるのが望ましいと考えられるが、そのような状況になっていないことが覗かれた。患者数が少なく、専門施設に限られるため、近隣のかかりつけ医が診療を行い、重症化した場合に、専門施設へコンサルトされる場合が少なくないと思われた。

## E. 結論

全国調査の一環として東海地区における小児期のHBV肝炎およびHCV肝炎の患者数ならびに新規発生数の調査(1次アンケート調査)を行った。今後、対象患者に対して更に詳細な二次アンケート調査ならび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を行う予定である。

## 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)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 Chemother*, 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.

### 2. 学会発表

(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)
- 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

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  
分担研究報告書

## 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

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

研究分担者 田中 英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

### 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。平成 23～25 年度厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」において、班員施設における小児ウイルス肝炎の診療登録とデータベース作成に携わった経験をもとに、全国規模でのより多数で正確な情報を収集するシステム開発に着手した。

「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」の症例登録における問題点を明らかにし、効率的な症例登録システムの構築を目指す。紙媒体よりも利便性の高いオンライン登録システムを導入し、班員施設において蓄積された症例を登録してその有用性を検証する。同システムの実用性が確認できれば、全国の協力施設の症例を順次登録して、全国規模の小児ウイルス性肝炎登録システムの構築を進める。本研究協力施設を新規症例が受診する度に症例の登録を行い、経年的に受療状況や患者数なども追跡する予定である。その結果、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可能となる。

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、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。

### A. 研究目的

本邦における小児肝炎診療の更なる向上のために、小児の B 型・C 型肝炎の疫学的検討を含めた実態解明を推進するための患者登録システムの開発を行う。症例登録を行う臨床医の利便性を向上させ

るため、オンライン登録システムを開発する予定である。

本研究の主目的である小児肝炎症例の受療状況や患者数などの疫学的検討を含めた実態解明や、病態推移を含めた小児肝炎症例の臨床データの収集解析にも活用

できるような、全国規模のデータベース作成を目指す。

## B. 研究方法

### 1. データ登録システムの基本構想

図1で示すように、本研究班の臨床データ集積担当メンバーとも協力し、彼らが実施した全国アンケートデータ（一次アンケート）をもとにより詳細な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）。

収集するデータ項目は平成23～25年度厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」の実績をもとに改めて検討するが、おおむね以下のように考えている。

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。具体的には感染ルート、基礎疾患、ウイルスのゲノタイプ、転帰、治療の種類などを収集する。

三次アンケートは検査所見や治療情報等を加えたより詳細なデータ収集を行う予定で準備を進めている。

さらに、平成23～25年度「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」研究班において既に収集されたデータ（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、一年に一回（予定）血液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。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が、希望があれば紙媒体での調査も実施できる体制を整えておく。

### 2. 収集するデータ項目の決定

二次アンケートはなるべく多数の小児ウイルス性肝炎の基本特性を把握することを目的とする。一次アンケートに回答があった全国の小児科研修施設に協力を依頼する予定である。三次アンケートは経時的な検査データや病態把握に活用する予定である。平成27年2月班会議での意見を集約し、決定する。

### 3. オンライン登録におけるセキュリティ対策

各小児科研修施設のデータ登録業務を行う担当者はオンラインで担当者氏名とメールアドレスを登録する。事務局（大阪府立急性期・総合医療センター小児科）は施設コードと初期パスワードを発行する。各施設の担当者は初期パスワードを変更した後、オンライン上で入力業務が可能になる。（図2）各施設の担当者はパスワードを厳重に管理する。

入力項目は氏名や病院IDなどの個人識別情報を除外し、情報漏洩のリスクを最小限にする。

また、登録されたデータはセキュリティ対策がとられたレンタルサーバー上で管理する。

## C. 研究結果

図3はHBVの二次アンケート入力画面（案）を示す。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等を確認する。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。

図4は三次アンケート入力画面(案)を示す。経時的に検査データを収集し、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予定である。

#### D. 考察

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(案)を作成している。データ登録数を増加させるためには、データ登録を行う担当者の負担をなるべく軽減させるような工夫が必要であろう。

さらに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これを移管することで、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

小児科医である分担研究者や研究協力者の意見を取り入れつつ、入力しやすいオンライン登録システム作成を目指す。

また、登録症例を増やすための事務局の役割や広報活動についても今後議論を進めていく。

#### 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) 田中英夫: 日本国内のB型およびC型肝炎ウイルス感染者数は?—献血者スクリーニングデータを補正して: JACR Monograph. No. 20. 29-38. 2014
- (2) 田中英夫: エビデンスに基づく日本の肝がん予防対策への提言 2014年: JACR Monograph. No. 20. 79-88. 2014
- (3) 田中英夫, 細野覚代, 伊藤秀美: C型肝炎からの肝癌発生 わが国の肝癌発生の現状と見通し. C型肝炎のすべて: 臨牀消化器内科 6月増刊号. 29(7); 203-207. 2014

##### 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

図1 アンケート、調査票、登録システムの流れ

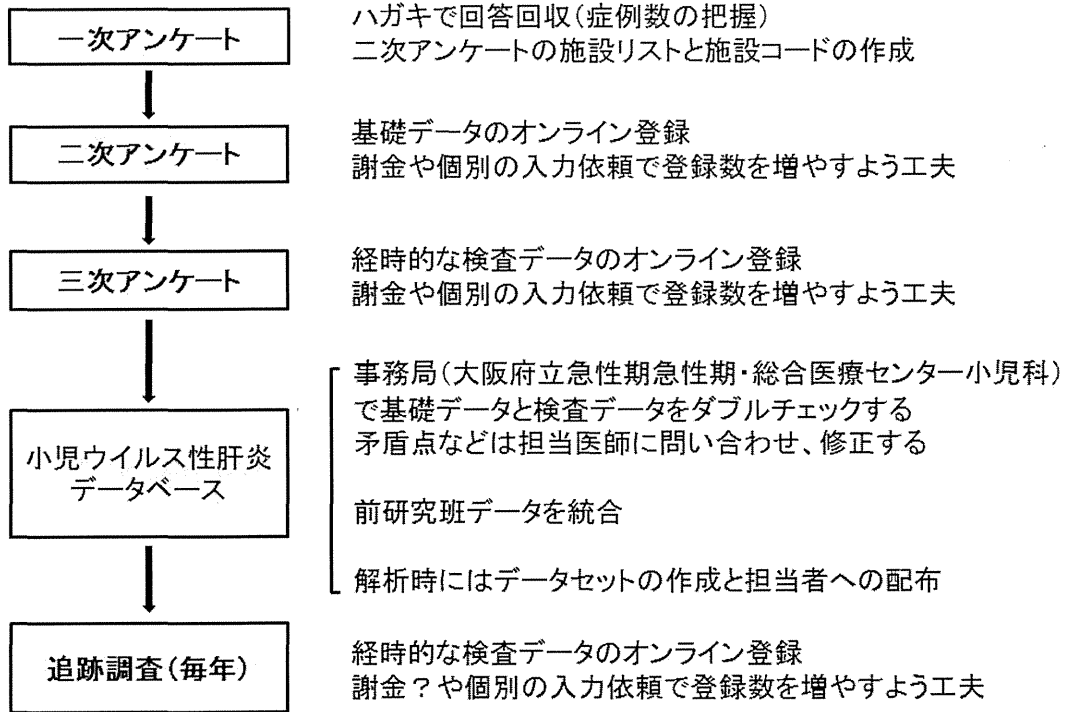


図2 登録システムのパスワード管理

図2-1 施設情報管理画面

事務局が入力後、各施設のデータ登録担当者に初期パスワードを送信。  
初期パスワードは各施設で編集可能にする。

『小児期ウイルス性肝炎調査 施設情報』

施設CD  施設名

登録医師名

メールアドレス

パスワード

図2-2 各施設のログイン画面

ログインするには事務局で登録済みであることが必要。

『小児期ウイルス性肝炎調査 ログイン』

施設CD

パスワード



**図3 二次アンケート登録画面(案)**

登録番号

生年月日  年  月  日

性別  1. 男性  2. 女性

HBV感染診断年日  年  月  日

感染経路  1. 母子  2. 父子  3. 同胞  4. 祖母  5. 祖父  6. 輸血  
 7. その他   9. 不明

母子感染予防  1. 完全  2. 不完全  3. 無し  9. 不明

基礎疾患  1. 悪性腫瘍  2. ダウン症  3. その他   9. 不明

最終受診日  年  月  日

転帰  1. F/U中  2. 転院  3. F/U無し  4. 死亡

死因  1. LC  2. HCC  3. その他

**図4 三次アンケート登録画面(案)**

登録番号  生年月日

検査日	年齢	血小板	AST	ALT	HBs抗原	HBs抗体	HBe抗原	HBe抗体	HBV-DNA	AFP	治療など (自由記載)
(入力)	(自動計算)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)	(入力)

- 入力時日付は前後しても可
- データは1年ごとに規定せず、可能な限り入力
- 入院時や治療時などデータが多すぎる場合は抜粋しても可
- セロコンバージョンや慢性肝炎の診断などの重要なイベントは自由記載欄に記入
- 入力後のデータ確認画面では年齢が自動計算され、年齢順(検査日順)に配置

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  
分担研究報告書

## 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

研究分担者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

研究協力者 村上 周子 名古屋市立大学大学院医学研究科 特任助教

### 研究要旨

小児 B 型肝炎において、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。従来、水平感染も母子感染と同様に遺伝子型 C が主であったが、2010 年にも遺伝子型 A の家族内感染が認められており、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。

### A. 研究目的

小児 B 型肝炎において、主な感染経路とされていた母子間の垂直感染は、感染防止事業の功績により近年減少傾向にある。その一方で父子感染など家族内感染としての水平感染による感染例も認められているが、感染経路や genotype の分布は十分に解明されていない。本研究では、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 の分布を検証した。

### B. 研究方法

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。

## C. 研究結果

新たに解析した水平感染疑いの3グループ中、1グループが父子感染であることを確認した(図1, Family 14)。他の2グループは現在解析中である。水平感染を確認したFamily 14は遺伝子型Aであった。

## D. 考察

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。

## E. 結論

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。

## 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) Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ika M, Kato K, Sato Y, Kondo C, Sakamoto C, Tanaka Y, Aizawa Y.  $\alpha$ -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.

### 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

图 1.

