

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

## 若年成人のB型肝細胞癌の実態調査にあたって

研究分担者 四柳 宏

東京大学医学部大学院生体防御感染症学

### 研究要旨

小児期のB型肝細胞癌の発生状況の把握はHBs抗原陽性の小児が少なくなっている我が国では難しい。このため若年成人(40歳未満)を対象とした全国調査を予定している。この調査により、小児のB型肝細胞癌の発症危険因子が明らかにされることが期待される。

### A. 研究目的

小児期の肝癌として肝芽腫に次いで多いのが肝細胞癌であり、中でもB型肝炎を基礎疾患として有する症例が多い。小児期のB型肝細胞癌の危険因子としては肝炎が持続すること、線維化が進展していること、遺伝子型がCであることなどがこれまで報告されているが、こうしたリスクのない症例からも肝細胞癌の発生が見られる。また、肝細胞癌のリスクは国、民族、生活習慣などに影響を受けるため、日本独自の検討が必要と考えられる。

この目的には小児期に発癌に至ったB型肝炎の検討が最も大切であるが、現在日本の小児のHBs抗原陽性率は0.1%未満であり、小児期の発癌例を十分数拾い上げることは困難である。

このため今回若年成人を対象としたB

型肝細胞癌のアンケート調査を企画した。

### B. 研究方法

小児期B型肝炎・C型肝炎のアンケート調査に準じた調査を行う予定である。対象としては、全国の肝炎診療ネットワーク都道府県連携拠点病院(70施設)を含めた施設を予定している。

一次アンケートの質問項目は過去5年から10年間に経験した小児期のHBV感染者、および過去5年から10年間に経験したHBs抗原陽性肝細胞癌(HCC)の症例数である。

### C. 研究結果

一次調査アンケート案は(図1)の通りである。今後倫理審査の通過を待ってアンケートを実施する予定である。

## D. 考察

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」班では、小児期のB型肝炎細胞癌に関する多施設共同研究を行い、11例の症例の解析を行った。その結果によれば、発癌例に関しては Genotype C の症例が多いものの、日本における HBV Genotype で最も多いのが Genotype C であることを考えると解釈は難しい。また、ALT 異常例が多いものの、大きな肝炎が観察されている症例は少なく、今後の検討が必要である。

我が国では1986年に母子感染防止事業が導入されている。従って現在29歳未満の世代でのHBs抗原陽性率は低い。従って30歳から40歳までのHBs抗原陽性者の実態を把握することで、多くの肝細胞癌患者を検討できることが期待される。

## E. 結論

今後、対象患者に対して一次調査に引き続いて更に詳細な二次アンケート調査を行う予定である。

## F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）  
特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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.

## 2. 学会発表

- (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 $\alpha$ 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)

## 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

図 1

### 「若年成人のB型肝炎細胞癌の実態調査」 一次調査票

記入者ご氏名\* : \_\_\_\_\_

ご施設・所属科\* : \_\_\_\_\_

ご住所\* : (〒 \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

連絡先 : 電話\* \_\_\_\_\_ FAX \_\_\_\_\_

Mail address : \_\_\_\_\_

(\*は必ずご記入ください。FAX と Mail の記入は任意です)

1. 平成 22 年 (2010 年) 1 月～平成 26 年 (2014 年) 12 月に  
貴院を受診した 40 歳未満の患者数をお教えてください。  
・HBV 感染者 (HBsAg 陽性例はすべて) \_\_\_\_\_ 例
2. 小児期に感染し 40 歳までに発癌した HBV による肝細胞癌  
(2010 年～2014 年の過去 5 年間の経験症例)  
・HBV 感染関連肝細胞癌 \_\_\_\_\_ 例

なお該当例がない場合は 0 (ゼロ) と記入してください。

3. 2 に該当する患者がある場合、二次調査 (生年月・性別・  
家族歴の有無・観察開始時と最終観察時【または肝癌発症  
時】の肝機能、ウイルスマーカー、腫瘍マーカーなど) に  
御協力頂けますか (いずれかに○をつけてください)。  
可能な範囲で協力する 協力できない わからない

申し訳ございませんが、7 月 31 日 (金) までにご回答ください。  
お忙しい中、ご協力ありがとうございます。

## 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

#### 治療効果を規定する宿主因子の検討

研究分担者 杉山真也

国立国際医療研究センター 主任研究員

#### 研究要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染すると、70-90%の高い確率で慢性感染へと移行するが、一部はHCVの自然排除が成立し、治癒へ至ることが知られている。その頻度は報告により様々であるが、何らかの因子が規定していることが想定されており、その代表としてIL28B遺伝子多型が報告されている。しかしながら、そのIL28B多型を判定しても自然治癒全体の20%前後を説明するに過ぎず、異なる因子の存在が示唆されていた。そこで、我々は、新たな因子の探索を行うことを目的として、GWASの再解析と候補SNPsの解析を実施した。その結果、欧米で発見されたSNPsが日本人でも再現され、そのSNPsの位置からHLA-DQが関連を示すことを明らかとした。続いて、それらのHLA型を決定することで詳細な解析を進めたところ、自然治癒にはHLA-DQB1\*03:01、03:03、04:01が関連していることを明らかとし、肝発癌に関連する因子としては、HLA-DQB1\*03:03を同定した。これらのことから、特定のHLA型を保有する患者は、抗原提示を有効に行うことができ、HCVの排除を効率的に進められると推察された。

#### A. 研究目的

IL28B遺伝子多型がC型慢性肝炎の自然治癒に関連することは、既に報告してきたとおりであるが、IL28Bのみでは自然治癒全体の20-30%程度を説明するにすぎない。そのため、それに続く宿主因子の探索を進めた。

#### B. 研究方法

IL28Bを同定した際に使用したゲノムワイド関連解析(GWAS)のデータを再解

析して、IL28B以外での関連を示すデータの取得を行った。検証群として、自然治癒106例、慢性肝炎197例を利用した。欧米で報告されたrs4273729に対するSNPsタイピングを実施した。また、日本人検体を使ったGWASデータから欧米で報告されたSNPsと同じ領域にあるSNPsの探索を行った。この解析により同定したrs2187668に対するSNPsタイピングプローブを作成し、自然治癒252検体、慢性肝炎487検体に対して検査を

実施した。続いて、PCR-Luminex 法で HLA 型の決定を行った。HLA 型の決定には、自然治癒 180 例、慢性肝炎 484 例を使用した。同様に HLA 型をもちいた発癌の解析には、肝発癌検体 116 例を利用した。

### C. 研究結果

IL28B を同定した際に取得した GWAS データを再解析することで、IL28B 以外に自然治癒に関連を示す因子の探索を行った。全データを対象とした単点解析では、ゲノムワイドな有意水準に達しなかったものの全体の中で比較的低い p 値を示した 49SNPs を抽出した。続いて、IL28B の遺伝子型で層別化した上で解析し、比較的小さい p 値を示した 19SNPs を抽出した。この他に、免疫機能に関連するとされる遺伝子と関連する SNPs を候補 SNPs として 27 個を抽出した。これらについて、検証群のサンプルを用いて、自然治癒との関連を解析したが、有意な結果を得ることが出来なかった。

海外からの報告で、自然治癒に関連する SNPs として HLA-DQ 周囲のものが発見された (rs4273729) (Duggal P et al. Ann Intern Med 2013)。その視点で我々の GWAS データを再解析したところ、HLA-DQ に位置する SNPs データが含まれていることが分かったが、GWAS では有意水準には達していなかった (rs2187668)。そこで、rs4273729 と rs2187668 を対象として、独立した検証群となる検体を用いて単点解析を実施した。その結果、海外から報告された rs4273729 が有意差を示した ( $p = 1.86 \times 10^{-9}$ 、OR=0.48 95%CI=0.37-0.61)。この SNPs が HLA-DQB1 周囲に位置していたため、PCR-Luminex 法で HLA 型の決定を行った。

続いて、その HLA 型を用いた関連解析を実施した。その結果、自然治癒を導く因子として、HLA-DQB1\*03:01 と 03:03 (それぞれ  $p = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $p = 2.2 \times 10^{-3}$ ) が関連していることが明らかとなった。一方で、自然治癒に抵抗性を示す因子として、HLA-DQB1\*04:01 ( $p = 9.0 \times 10^{-4}$ ) を同定した。

肝発癌に関連する HLA 型の解析を行ったところ、発癌を予防する因子として、HLA-DQB1\*03:03 ( $p = 1.8 \times 10^{-3}$ 、OR=0.40 95%CI=0.22-0.72) を同定した。

最後に、rs4273729 と rs2187668 がインターフェロンを用いた治療法と関係があるのか検討したが、治療反応性とは関連が認められなかった。

### D. 考察

日本人のデータでは、GWAS を単点解析と IL28B での層別化解析を実施しても、自然治癒に関連を認めるような SNPs を同定することは出来なかった。一方で、欧米のデータで報告された SNPs を検証したところ有意差を認めた。欧米では、自然治癒 919 検体と慢性肝炎 1482 検体を使っていることから、オッズ比が小さい因子でも検出が出来たものと推察された。

HLA 内の SNPs 解析を発展させた手法として、HLA 型の決定を行ったところ、自然治癒に関連する HLA-DBQ1 型が複数得られた。オッズ比は小さいもののこれまでに報告されているものとは異なっており、日本人に関連するものであると考えられた。

また、日本人検体での検証の結果、肝発癌に関連する HLA 型も得られ、今後、有用性の検証を進める必要がある。

## E. 結論

C型肝炎ウイルス感染の自然治癒に関連するホスト因子として、

HLA-DQB1\*03 : 01、03 : 03、04 : 01 を同定した。

また、肝発癌に関連する因子として、HLA-DQB1\*03 : 03 を同定した。

## 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) 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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, Yatsushashi 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.

## 2. 学会発表

- (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 marker to improve the prediction of HCV

spontaneous clearance:

Polymorphisms consisting of (TA)<sub>n</sub> 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 26<sup>th</sup> 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 Angeles)
- (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 Hiramane, 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)<sub>n</sub> dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance. : Poster P-1464 The 65<sup>th</sup> Annual Meeting of the AASLD Nov 10<sup>th</sup> 2014 Boston

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

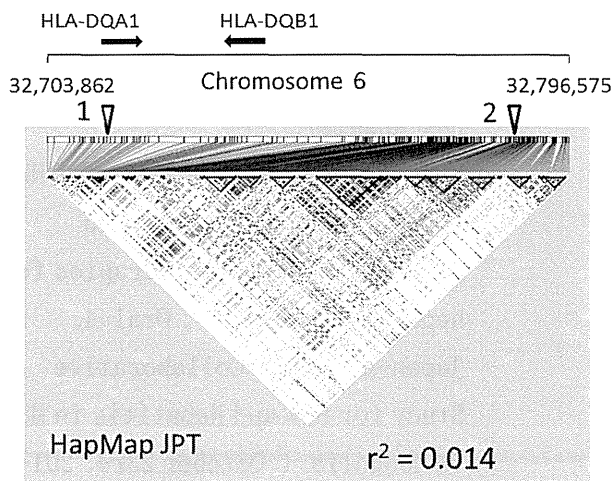
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

	Japanese TaqMan	P value	OR (95% CI)	自然治癒群 (n=252)				慢性肝炎患者群 (n=487)			
				AA	AB	BB	MAF	AA	AB	BB	MAF
1	rs2187668	$2.00 \times 10^{-2}$	1.94 (1.10-3.41)	213	20	2	0.051	455	26	0	0.027
2	rs4273729	$1.86 \times 10^{-9}$	0.48 (0.37-0.61)	15	89	124	0.261	88	234	159	0.426



HLA-DQB1の上流44kbに存在するrs4273729 (欧米発見)が有意な関連を示した。



HLA-DQB1、-DRB1型の決定を実施

LD ( $r^2$ ) between SNP#1 and SNP#2

図 欧米で発見された SNPs の日本人検体での検証

日本人検体で、欧米で自然治癒との関連が報告された rs4273729 について、単点解析を実施した。その結果、同様のデータが再現され、詳細な解析のために HLA 型の解析を進めた。



## 小児 B 型慢性肝炎長期予後についての検討

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長  
研究分担者 小松陽樹 東邦大学医療センター小児科 准教授  
研究協力者 岩澤堅太郎 済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児科医員

### 研究要旨

小児 B 型慢性肝炎の約 30 年間の長期予後について後方視的な検討を行った。対象は 1980 年から 2012 年までに B 型慢性肝炎と診断された 20 歳以下の患児。性別、診断時年齢、感染経路、HBV genotype、最大 ALT 値、肝炎 flare-up、治療の有無と HBeAg セロコンバージョンとの関連について検討した。205 例の B 型慢性肝炎患児が解析の対象となった。205 例中 192 例が診断時 HBeAg 陽性であった。フォローアップ期間、HBeAg 陽性 192 例中 95 名 (49%) の児において HBeAg セロコンバージョンが得られ、43 例 (21%) が抗ウイルス剤などの治療を受けていた。3 例において肝細胞癌が生じた。治療の有無で HBeAg セロコンバージョン率に有意差がみられた。ALT 高値が HBeAg セロコンバージョンの有意な予測因子であった。

### A. 研究目的

小児 B 型慢性肝炎の長期予後の詳細は明らかではない。小児 B 型慢性肝炎患児の約 30 年間の長期予後に関して後方視的に検討を行った。

### B. 研究方法

対象は 1980 年から 2012 年までに防衛医科大学学校病院小児科、獨協医科大学越谷病院小児科、国際医療福祉大学熱海病院小児科、済生会横浜市東部病院小児科において B 型慢性肝炎と診断された、診断時年齢が 20 歳以下の患児。性別、診断時年齢、感染経路、HBV genotype、最大 ALT 値、肝炎 flare-up、治療の有無と HBeAg セロコンバ

ージョンとの関連や長期的予後について検討した。

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について本人または患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。通院が途切れて接触が困難な症例は非連結匿名化にて解析を実施した。倫理委員会の承認は得ている。

### C. 研究結果

解析対象は 205 例[初診時年齢; 0-20 歳 (median 4), M/F = 112/93] であり、205 例中 192 例が診断時 HBeAg 陽性であった (Table 1)。感染経路は母子感染 159 例、水平感染 32 例、不明は 14 例であつ

た。Genotype が判明していたのは 185 例であり、内訳は A:3 例, B:20 例, C:158 例, D:2 例, F:2 例であった。フォローアップ期間中、HBeAg 陽性 192 例中 95 例 (49%) の児において HBeAg セロコンバージョンが得られた。しかし、3 例 (全例抗 HBeAg 抗体陽性で genotype C、発癌年齢: 男 13 歳 IFN 治療後、男 21 歳、女 14 歳) が肝細胞癌に罹患した (Fig. 1)。治療を受けた 43 例 (IFN 単独 16 例、ステロイドリバウンド単独 11 例、Peg-IFN 単独 6 例、ワクチン療法 3 例、エンテカビル単独 3 例、IFN+ステロイドリバウンド 2 例、エンテカビル+ステロイドリバウンド 1 例、エンテカビル+ステロイドリバウンド 1 例) 中 30 例において HBeAg セロコンバージョンが得られた。治療群と無治療群では、genotype C、最大 ALT 値、flare-up 有無で統計学的有意差がみられた (Table 3)。無治療群の累積 HBeAg セロコンバージョン率中央値は 10.2 年であったが、治療を受けた群の累積 HBeAg セロコンバージョン率中央値は 12.0 年であり、統計学的な有意差がみられた (Fig. 2)。性別、診断時年齢、ALT 値、flare-up、感染経路の因子のなかで、多変量解析にて ALT 高値が HBeAg セロコンバージョンの統計学的有意な予測因子であった (Table 2)。

#### D. 考察

小児期および青年期における B 型慢性肝は大部分の症例は予後良好と考えられたが、3 例において肝細胞癌が生じた。肝細胞癌の 3 例は抗 HBeAg 抗体陽性であり、1 例は IFN 治療後であった。海外からの報告では小児期 HBeAg セロコンバージョン率は治療の有無で差はないとの報告が多いが、本研究では有意差がみられた。治療の有無で累積 HBeAg セロコンバージョン率に有意差がみられた理由としては、

本研究の対象の大部分が小児期に HBeAg セロコンバージョンしにくい genotype C であること、そして ALT 値が高い症例に対して治療を積極的に実施したことが考えられた。ALT 高値症例への治療などのバイアスが影響した可能性は否定できないが、自然経過と比べて治療介入が HBeAg セロコンバージョンを有意に促進させると考えられた。どのような症例が小児期に肝細胞癌を生じるか予測することは現時点では困難であり、今後明らかにする必要のある課題である。

#### E. 結論

小児期 B 型慢性肝炎の長期予後は比較的良好であるが、一部の症例において肝細胞癌が発生した。治療介入は HBeAg セロコンバージョン率を促進させた。

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (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.

## 2. 学会発表

- (1) 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のか？—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)
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 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)
- (5) 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

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)

- (6) 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)

- (10) 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)

## H. 知的所有権の取得状況

(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

TABLE 1. Patient characteristics

	N = 205
Age at diagnosis, y	0–20 (median 4.0)
Follow-up period, y	0.5–35 (median 8.2)
Duration of HBV infection	0.9–37 (median 12)
Sex, male (%)	112 (55)
Route of transmission (%)	
Vertical	159 (78)
Horizontal	32 (16)
Unknown	14 (6)
Genotype (%) *N = 185	
A	3 (2)
B	20 (11)
C	158 (85)
D	2 (1)
F	2 (1)
Ethnicity (%)	
Japanese	186 (91)
Chinese	7 (3)
Vietnamese	6 (3)
Korean	3 (1)
Filipino	2 (1)
Thai	1 (1)
Treatment (%)	43 (21)

HBV = hepatitis B virus.

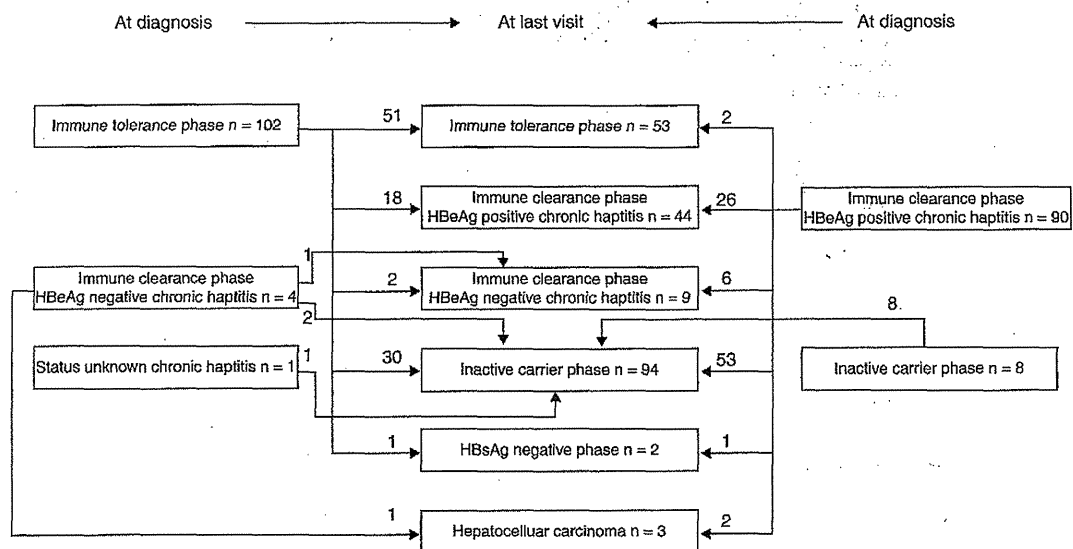


FIGURE 1. Algorithm for children with chronic HBV infection. Serological profiles of the children at diagnosis and last visit. HBV = hepatitis B virus.

TABLE 2. Predictors of HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B infection

	HBeAg seroconversion negative	HBeAg seroconversion positive with HBV DNA < 10 <sup>4</sup> copies/mL	HBeAg seroconversion positive with HBV DNA > 10 <sup>4</sup> copies/mL	P	
	N=97	N=78	N=17	Univariate	Multivariate
Sex, male (%)	51 (52.6)	45 (57.7)	10 (58.8)	0.76	0.92
Age at diagnosis, y	2 (0-15)	5 (0.003-20)	6 (0.1-17)	0.02	0.63
HBV genotype C* (%)	76/87 (87.4)	61/73 (83.6)	12/16 (75)	0.43	0.41
Maximum serum ALT value (range), IU/mL	50 (15-1149)	247 (30-1390)	384 (134-1042)	0.0001	0.0001
Flare-ups (%)	4 (4.1)	19 (24.4)	7 (41.2)	<0.0005	0.17
Route of transmission, mother-to-child (%)	81 (83.5)	56 (71.8)	13 (76.5)	0.17	0.42

ALT = alanine aminotransferase; HBeAg = hepatitis B e antigen.

\* Information on HBV genotype was available in 176 children.

TABLE 3. Characteristics of treated and untreated children

	Treated children N=43	Untreated children N=149	P	
			Univariate	Multivariate
Sex, male (%)	24 (55.8)	82 (55)	0.93	0.69
Age at diagnosis, median (range), y	5 (0.1-15)	3 (0-20)	0.24	0.16
HBV genotype C* (%)	38/40 (95)	111/136 (81.6)	0.04	0.01
Maximum serum ALT value, median (range), IU/mL	341 (30-1390)	83 (15-1350)	0.0001	<0.00005
Flare-ups (%)	12 (27.9)	18 (12.1)	0.01	0.002
Route of transmission, mother-to-child (%)	31 (72.1)	119 (79.9)	0.28	0.13

ALT = alanine aminotransferase; HBV = hepatitis B virus.

\* Information on HBV genotype was available in 176 children.

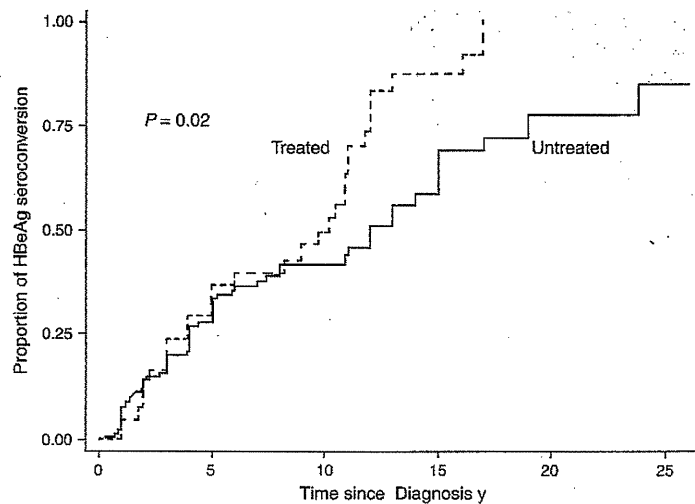


FIGURE 2. Cumulative proportion of HBeAg seroconversion during the follow-up period as calculated by Kaplan-Meier test (treatment vs no-treatment). The median time to HBeAg seroconversion was 10.2 and 12.0 years in the treatment (N=43) and no-treatment groups (N=149), respectively. A significant difference was observed in the cumulative proportion between the treatment group and no-treatment group (log-rank test, P=0.02). HBeAg = hepatitis B e antigen.

## 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 (九州地区)

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	松下優美	久留米大学小児科	助教
研究協力者	江田慶輔	久留米大学小児科	助教

#### 研究要旨

全国調査の一環として九州地区における小児期 (16 歳未満) の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに小児期に感染し 30 歳までに発症した HBV 肝炎または HCV 肝炎関連肝細胞癌数の調査を行った。九州地区 331 施設の病院小児科の内の 145 施設 (44%) から回答を得た。小児期 (16 歳未満) の HBV 肝炎 51 例と HCV 肝炎 27 例が受診していた。小児期に感染し 30 歳までに発症した HBV 肝炎関連肝細胞癌が 1 例報告された。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として九州地区における小児期 (16 歳未満) の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数ならびに過去 10 年間に経験した HBV 肝炎または HCV 肝炎関連肝細胞癌 (HCC) の症例数の調査をした。

#### B. 研究方法

一次アンケートの質問項目は過去 5 年間 (2010 年 1 月～2014 年 11 月) に経験した小児期 (16 歳未満) の HBV 感染者あるいは HCV 感染者、および過去 10 年間 (2005 年～2014 年) に経験した小児期に感染し 30 歳までに発症した HBV 肝炎または HCV 肝炎関連肝細胞癌数 (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。九州地区 331 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 (表)

- 九州地区 331 施設の病院小児科の内の 145 施設 (44%) から回答を得た。県別では福岡 37 施設 (51%)、佐賀 7 施設 (24%)、長崎 16 施設 (39%)、熊本 26 施設 (48%)、大分 11 施設 (34%)、宮崎 10 施設 (38%)、鹿児島 23 施設 (53%)、沖縄 15 施設 (45%) であった。
- 小児期 (16 歳未満) の HBV 肝炎は 51 例、HCV 肝炎は 27 例であった。
  - HBV 肝炎  
51 例は全国集計の 8.3% であった。51 例の県別の内訳は福岡 21 例、佐賀 1 例、長崎 7 例、熊本 10 例、大分 2 例、宮崎 1 例、鹿児島 4 例、沖縄 5 例であった。
  - HCV 肝炎  
27 例は全国集計の 7.5% であった。27

例の県別の内訳は福岡 8 例、佐賀 2 例、長崎 1 例、熊本 13 例、大分 0 例、宮崎 0 例、鹿児島 2 例、沖縄 1 例であった。

### (3) 肝細胞癌 (HCC)

小児期に感染し 30 歳までに発症した HBV 肝炎または HCV 肝炎関連肝細胞癌数は、HBV 肝炎関連の 1 例 (熊本県) (全国集計の 12.5%) だけであった。

## D. 考察

本邦において、肝炎ウイルス感染者 (キャリア) は約 350 万人 (B 型肝炎 110~140 万人、C 型肝炎 190~230 万人) と推定されている。これらの一部は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と進行していく。B 型肝炎においては本邦では 1986 年 6 月から「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始された。この事業によって小児期の HBs 抗原陽性率は開始から約 10 年間で 0.22% から 0.02% と 10 分の 1 以下へ激減したが、根絶には至っていない。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、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)、思春期の性感染症としての感染が認められている。C 型肝炎においては、本邦では 1989 年 12 月に輸血血液に対して HCV 感染予防のスクリーニング検査が導入され、さらに 1999 年 10 月には HCV-RNA の検出がされるようになった。輸血による感染は激減し、根絶状態に近くなっている。現在、HCV の感染経路の殆どは母子感染 (HCV に感染している母親から児への感染率は約 10%) と考えられてる。今回の九州地区の回答率は 44% であった。全国の回答率 (45%) とほぼ同程度であったが、各県の回答率には 24% (佐賀県)

~53% (鹿児島県) と開きが認められた。平成 25 年 10 月 1 日時点での本邦の 14 歳以下の人口は、16390 千人と推計されている。九州地区 8 県では 2023 千人であり、本邦の 12.3% を占める。九州地区の回答率 44% は全国の 45% と同程度なので、この地区人口比率の 12.3% をもとに考えると、HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数の九州地区の割合 (HBV: 8.3%、HCV: 7.6%) は低かった。しかし本邦において肝炎のみならず、肝硬変、肝がんの地域分布は従来から西高東低が特徴とされている。また特に九州地区においては HBV の高浸淫地区が存在することも知られている。今回、回答がなされなかった施設の中には、県・地域を代表する医療施設もあり、九州地区での小児期 (16 歳未満) の HBV・HCV 感染者数及び率ともより高いことが考えられる。今後、各施設個別に回答を依頼することを検討する必要がある。

## E. 結論

今後、回答がなされなかった施設の中には、各県・地域を代表する医療機関があり、各施設個別に回答を依頼することを検討する必要があると考えられる。また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) 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)

(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)

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, 小児期ウイルス性肝炎治療に関する研究班: 小児B型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)

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

都道府県	施設件数	返信件数	回収率%	症例別件数			
				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
福岡県	73	37	51%	21	8	0	0
佐賀県	29	7	24%	1	2	0	0
長崎県	41	16	39%	7	1	0	0
熊本県	54	26	48%	10	13	1	0
大分県	32	11	34%	2	0	0	0
宮崎県	26	10	38%	1	0	0	0
鹿児島県	43	23	53%	4	2	0	0
沖縄県	33	15	45%	5	1	0	0
九州地区合計	331	145	44%	51	27	1	0
全国合計	2489	1129	45%	616	362	8	1
九州比率	13.3%	12.8%	—	8.3%	7.5%	12.5%	0.0%

表 小児期のB型及びC型肝炎の全国調査(九州地区)



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 (山陰地区)

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	倉信奈緒美	同上	医員
〃	岡本 賢	鳥取県立厚生病院小児科	医員

### 研究要旨

全国調査の一環として山陰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。山陰地区 (鳥取県 19 施設、島根県 24 施設) の病院小児科・診療所小児科の内の 25 施設 (58%) ; 鳥取県 12 施設 (63%)、島根県 13 施設 (54%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 29 例と HCV 肝炎 14 例が受診していた。

### A. 研究目的

本研究では、小児期 HBV、HCV 感染症例の疫学調査により、将来的な症例登録システム構築にむけての基礎資料を作成することが目的の一つになっている。

全国調査の一環として山陰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。

### 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。山陰地区 33 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

山陰地区 (鳥取県 19 施設、島根県 24 施設) の病院小児科・診療所小児科をアンケート対象とした。鳥取県の 2 施設が診療所小児科であった。この内の 25 施設 (58%) ; 鳥取県 12 施設 (63%)、島根県 13 施設 (54%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 29 例と HCV 肝炎 14 例が受診していた。HCC 症例はみとめなかった。

### D. 考察

小児期ウイルス性肝炎 (B 型肝炎、C 型肝炎) は、輸血による新規感染が激減し、さらに B 型肝炎においては母子感染防止事業により減少した。しかしながら、成人においては肝細胞がんを含む慢性肝疾患の大きな原因になっている。輸血による新規感染の激減の結果、将来的には、

ウイルス性肝炎は母子感染を始めとした小児期感染例が多数を占めるものと予想される。

小児期ウイルス性肝炎の実態を把握するために全国の小児医療施設を対象とした調査は近年行われておらず、本調査が行われた。山陰地区のアンケート回収率は約 60%であり、HBV・HCV 感染者をフォローされていると思われる施設のうち未回答の施設もあることから、さらなる調査で対象症例を探索する予定である。本調査によって、小児期ウイルス性肝炎の実態把握と、将来的には症例登録システムの構築につなげていくことを目標とする。

## E. 結論

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)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

## 2. 学会発表

- (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)

## 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 (東京地区)

研究分担者 工藤豊一郎 国立成育医療研究センター肝臓内科 医長  
研究協力者 伊藤玲子 国立成育医療研究センター肝臓内科

研究要旨

田尻班全国調査の一環として関東地区(1都7県)における小児期(16歳未満)のHBV肝炎およびHCV肝炎の患者数ならびに小児期に感染し30歳までに発症したHBV肝炎またはHCV肝炎関連肝細胞癌数の調査が行われた。このうち東京地区では184施設に一次アンケートが送られ、病院小児科の内の73施設(40%)から回答を得た。小児期(16歳未満)のHBV肝炎29例とHCV肝炎25例が受診していた。小児期に感染し30歳までに発症したHBV肝炎関連肝細胞癌はこの調査では見いだされず、症例を掘り起こす追加努力が必要と思われた。

A. 研究目的

全国調査の一環として東京地区における小児期(16歳未満)のHBV肝炎およびHCV肝炎の患者数ならびに過去10年間に経験したHBV肝炎またはHCV肝炎関連肝細胞癌(HCC)の症例数の調査結果を検討し、関東地区(1都7県)および全国における結果と比較した。

感染し30歳までに発症したHBV肝炎またはHCV肝炎関連肝細胞癌数(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。東京地区184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。結果を関東地方(1都7県)全体の結果と比較した。

B. 研究方法

一次アンケートの質問項目は過去5年間(2010年1月~2014年11月)に経験した小児期(16歳未満)のHBV感染者あるいはHCV感染者、および過去10年間(2005年~2014年)に経験した小児期に

C. 研究結果(表)

1) 東京地区184施設の病院小児科の内の73施設(40%)から回答を得た。細分すると、23特別区内130施設からは51件(39%)、23特別区以外54施設から22件(41%)と、都心部かどうかで差はみ

られなかった。

他の関東地方の7県と比べてみたが、茨城県内から26施設(36%)、栃木県内から15施設(44%)、群馬県内から21施設(55%)、埼玉県内から43施設(37%)、千葉県内から38施設(37%)、神奈川県内から47施設(45%)、山梨県内から7施設(26%)で差は見いだせなかった。

2) 小児期(16歳未満)のHBV肝炎は29例、HCV肝炎は25例であった。

#### (1) HBV肝炎

29例は全国集計の4.7%であった。うち15例は都心部の小児消化器疾患の専門施設からであった。東京都外の県別の内訳は茨城3例、栃木16例、群馬8例、埼玉11例、千葉15例、神奈川35例、山梨1例で、人口密度の高い地域で多い傾向であった。

#### (2) HCV肝炎

25例は全国集計の6.9%であった。うち19例は都心部の小児消化器疾患の専門施設からであった。東京都外の県別の内訳は茨城2例、栃木16例、群馬9例、埼玉3例、千葉9例、神奈川13例、山梨2例で、やや東京都に多いようにも見えた。

#### 3) 肝細胞癌(HCC)

小児期に感染し30歳までに発症したHBV肝炎またはHCV肝炎関連肝細胞癌数は、報告されなかった。

### D. 考察

本邦において、小児のB型肝炎ウイルス感染は減少傾向にあると推定されている。

B型肝炎ワクチンは平成28年度から定

期接種化する方針が定まったところだが、その策定の際に用いられた国立感染症研究所による「B型肝炎ワクチンに関するファクトシート」(平成22年7月7日版)によれば、本邦の小児のB型肝炎ウイルス感染者数の経時的調査は、岩手県・静岡県で行われた調査が知られている。

すなわち、1997年の静岡県での調査報告では、小学生のHBs抗原陽性率が1986年の0.2%から1997年には0.05%に減少した。中学生、高校生でも減少がみられた。

また、岩手県内でHBV母子感染の予防事業実施前・後に出生した年齢集団(1978から1999年度出生群)を対象に解析を行なったところ、事業開始前に出生した集団におけるHBVキャリア率は0.75%であったのに対し、事業開始後は0.04%ときわめて低率であることが判明した。

これらのデータの問題点として、HBV母子感染防止事業がよく機能していた県において得られた成果であるなどの問題点が指摘されている。

たとえば、工藤らの茨城県内の調査報告で、母児感染で発生するB型肝炎ウイルスキャリア児は海外からの感染の持ち込みによるものであり、外国人母体から出生した児が多くなったことが指摘されている(平成22年度厚労科研(疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究)森島班「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」総括報告書 p.69)。

したがって、B型肝炎ワクチンの定期接種化が行われてもB型肝炎の根絶は容易でなく、今回のような全国調査で実態をあぶり出す必要があると思われた。