

小児の C 型肝炎全国調査は大戸班で行われた事例があり、生年月日から発生動向を探る試みが行われた。すなわち「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究(H17-肝炎-一般-008)」平成 17 年度～19 年度総合研究報告書で、白木らは小児の B 型肝炎ならびに C 型肝炎に関する全国アンケート調査の結果を報告している。母子感染例の比率が増加していることを報告するとともに、その中で発生頻度の経時的変化を推測するため生年月日別の検討を加えた。短期間の調査で明確な傾向は検出されなかった。

したがって、今回に続く二次調査で感染例の増減や経年的な動向を抽出する必要がある、また、今後も実態把握には全国調査が必要と思われた。

今回の関東地区の回答率は 40%であった。全国の回答率 (45%) とほぼ同程度であった。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、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)  
該当なし

## 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. 学会発表

- (1) 工藤豊一郎: 小児 B 型肝炎の最近の話題. 平成 26 年度第 1 回茨城県小児科医会学術講演会 (特別講演), 茨城県水戸市, 2014. 4. 24
- (2) 寺澤 総介, 伊藤玲子: 旧厚生省 HBV 母児感染予防方式で HBV 感染した例からみた WHO 方式の問題点 HBsAg キャリア化, HBcAb 陽性化例を含めて. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京, 2014. 5. 29
- (3) 工藤豊一郎, 松井陽: (シンポジウム) 肝疾患診療における医療連携の在り方: 肝疾患をもつ小児の成人へのトランジションにおける医療連携. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京, 2014. 5. 30
- (4) 寺澤 総介, 伊藤 玲子: 小児期慢性 C 型肝炎のインターフェロン療法後の経過観察例で HCV 抗体、HCV-RNA 量の特異な動態を示した症例. 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 東京, 2014. 10. 11

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. 田尻班調査の東京都と関東7県の集計結果の対比

No	都道府県CD	都道府県名称	登録件数	返信件数	回収率%	メルアド件数	症例別件数			
							16歳未満HBV感染	16歳未満HCV感染	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
13	13	東京都	184	73	40%	23	29	25	0	0
8	08	茨城県	72	26	36%	7	3	2	0	0
9	09	栃木県	34	15	44%	3	16	16	0	0
10	10	群馬県	38	21	55%	8	8	9	0	0
11	11	埼玉県	117	43	37%	6	11	3	0	0
12	12	千葉県	102	38	37%	7	15	9	0	0
14	14	神奈川県	104	47	45%	15	35	13	0	0
19	19	山梨県	27	7	26%	1	1	2	0	0
合計			494	197	40%	47	89	54	0	0

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

研究分担者 氏名 鈴木光幸 所属 順天堂大学小児科 職 助教  
研究協力者 氏名 齋藤暢知 所属 順天堂大学小児科 職 医員

#### 研究要旨

成人領域における慢性 C 型肝炎治療では、プロテアーゼ阻害剤の 1 つであるシメプレビル、リバビリン、およびペグインターフェロンの 3 剤併用療法が、Genotype1b の高ウイルス量症例および再治療例に導入され、高い有効性を示している。一方、小児領域ではリバビリンおよびペグインターフェロンの 2 剤併用療法がスタンダード治療となっているが、Genotype1b で *IL28B* 遺伝子多型がマイナー変異 (T/G、G/G) 例では、成人と同様に有効率が低く、また再燃例での治療法も確立されていない。本研究では、シメプレビルを用いた 3 剤併用療法を施行した小児 2 例についてその有効性と安全性を検討した。2 例とも早期の EVR が得られ、重篤な副作用は認めなかった。小児においても 3 剤併用療法は *IL28B* 遺伝子多型マイナー変異例や前治療無効例に対して有効な治療法になり得ると考えられた。

#### A. 研究目的

2004 年、わが国で PEG-IFN- $\alpha$  2a 単独療法が慢性 C 型肝炎の治療として保険適応となって以来、2005 年には PEG-IFN- $\alpha$  2b とリバビリン併用療法、2011 年には DAA (Direct-Acting Antivirals) の 1 剤であるプロテアーゼ阻害剤テラプレビルと PEG-IFN- $\alpha$  2b、リバビリンの 3 剤併用療法が認可され、SVR 率の上昇が得られた。しかし、テラプレビルには高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の出現、腎障害などの副作用があり、小児領域での使用は困難であった。2013 年、新規 DAA としてシメプレビルが保険認可され、比較的副

作用が少ない、新規 3 剤併用療法として Genotype1b の高ウイルス症例、再治療例に導入され、SVR 率も飛躍的に向上したが、小児期に新規 3 剤併用療法を試みた報告はない。本研究では、シメプレビルを用いた 3 剤併用療法の有効性と安全性を検討するため、同療法を行った小児 2 例の臨床像の解析を行った。

#### B. 研究方法

Genotype1b の高ウイルス症例、または再治療例の小児で、シメプレビル剤の内服が可能な児を対象とした。親権者より治療への同意を得て治療を行った。

### <薬剤投与量と期間>

- (1) PEG-IFN- $\alpha$  2b 1.5  $\mu$ g/kg/week  
PEG-IFN- $\alpha$  2a 3.5  $\mu$ g/kg/week  
24 週間
- (2) リバビリ ン 12.7-13.6mg/kg/day  
24 週間
- (3) シメプレビル 100mg/day  
体重<15-30 kg 隔日投与  
体重 $\geq$ 30 kg 連日投与  
治療開始から 12 週間

## C. 研究結果

### <症例 1:6 歳女児>

1. 現病歴: 骨盤位のため帝王切開で出生した。HCV 感染のため 2 歳まで近医で経過観察されていた。母の HCV 治療を契機に、治療希望のため当院へ紹介となった。
2. 家族歴: 母 HCV キャリア、Genotype1b リバビリ ン、テラプレビル、PEG-IFN- $\alpha$  2b の 3 剤併用療法で HCV-RNA は陰性化した。副作用は、手足の湿疹のみであった。
3. 検査所見: 初診時 ALT 16IU/L、ALT 26 IU/L、HCV-RNA 7.0 Log IU/ml、HCV 抗原 5700 fmol/L、Genotype1b、*IL28B* SNPs : T/T。
4. 病理所見: 新犬山分類で A1、F0。
5. 治療経過: 201X 年 3 月より PEG-IFN- $\alpha$  2b 1.48  $\mu$ g/kg/week、リバビリ ン 12.7mg/kg/day で治療を開始した。  
12 週で HCV-RNA 陰性化を確認し、48 週で治療を終了した。重篤な副作用は認めなかった。  
初回治療終了 8 週後の血液検査で

HCV-RNA 陽性を確認した。Relapse と考え 201X 年 5 月より PEG-IFN- $\alpha$  2a (90  $\mu$ g)3.5  $\mu$ g/kg/week、リバビリ ン 12.7mg/kg/day、シメプレビル 100mg (隔日投与) の 3 剤併用療法で再治療を行った。投与開始 4 週の時点で HCV-RNA の陰性化を確認した。その後、シメプレビルは 12 週で終了、PEG-IFN- $\alpha$  2a は 24 週で終了した。治療開始 2 週目より ALT 値の一時的な上昇(max:109IU/L)を認めたが、重篤な副作用は認めず治療を完遂し得た。現在、治療終了 8 週を経過したが、再燃は認めていない。

### <症例 2:5 歳男児>

1. 現病歴: 自然経膈分娩で出生した。母が HCV キャリアのため外来経過観察されていたが、生後 6 か月時に HCV-RNA 陽性であり、母子感染例と診断した。2 歳時に当院紹介となり、治療開始時期を検討するため、当院外来で経過観察を行っていた。
2. 家族歴: 母:HCV キャリア、Genotype1b、未治療。母方祖母:HCV キャリア、Genotype1b、PEG-IFN- $\alpha$  2b+リバビリ ンの 2 剤併用療法で SVR となった。母方祖父:natural IFN- $\alpha$ 、PEG-IFN- $\alpha$  2a、PEG-IFN- $\alpha$  2b+RBV でそれぞれ治療するも SVR は得られなかった。
3. 検査所見: 治療開始前 ALT 63IU/L、ALT 92IU/L、HCV-RNA5.3 Log IU/ml、HCV 抗原 851 fmol/L、Genotype1b、*IL28B* SNPs : T/G。
4. 病理所見: 新犬山分類で A1、F1。
5. 治療経過: 4 歳を過ぎ、HCV 感染が持続

するため、201X年11月より PEG-IFN- $\alpha$  2b (35  $\mu$ g) 1.59  $\mu$ g/kg/week + リバビリン 13.6mg/kg/day + シメプレビル 100mg 隔日投与で加療を開始した。

初回の PEG-IFN- $\alpha$  2b 投与後に発熱 (38.9 度) を認め、また倦怠感が強く、2 週目の投与では PEG-IFN- $\alpha$  2b を 25  $\mu$ g へ減量した。発熱に忍容性を認め、倦怠感も消失したため、3 週目 30  $\mu$ g、4 週目 35  $\mu$ g と投与量を元に戻した。投与開始 2 週の時点で HCV-RNA の陰性化を確認し、現在治療継続中である。重篤な副作用は認めていない。

#### D. 考察

米国における推計では、C 型肝炎感染のリスクに基づいたスクリーニングおよび出生コホートスクリーニングを実施し、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法と 2014 年以前の直接作用型抗ウイルス薬 (Direct-acting Antiviral Agents) 併用療法および 2014 年以降に登場する新規治療を行った場合、C 型肝炎は 2036 年には稀少疾患となると推測されている。また 2050 年までには約 12 万 4200 例の非代償性肝硬変、7 万 8800 例の肝細胞がん、12 万 6500 例の肝臓関連死、9900 例の肝移植を、それぞれ回避できると試算されている。

現在、C 型肝炎の輸血感染は第 3 世代 HCV 抗体スクリーニング検査により激減したが、母子感染では予防手段がないためにキャリア妊婦から出生した 3-10% の児が HCV に感染する。母子感染例では 3-4 歳までに HCV-RNA が陰性化し自然治癒が

起きること、小児期には肝病変の進行は緩やかであり、肝硬変症、肝がんに至ることは極めて稀であること、思春期における IFN 治療は成長障害を来す可能性があることなどを考慮して、治療適応あるいは治療開始時期を検討することが望ましいと考えられる。

これまでの論文 review からペグインターフェロンとリバビリンの併用療法は小児期の HCV 感染に対する標準的治療として確立されたといつてよいだろう。また Genotype 2 では、リバビリンが内服可能な症例であれば PEG-IFN $\alpha$  とリバビリン併用療法の効果が高いので、治療の第 1 選択となり得る。同様に Genotype 1 では IL28B 遺伝子多型が TT の症例では、ペグインターフェロンとリバビリンの治療効果が高い。

一方、IL28B 遺伝子多型がマイナー変異 (T/G、G/G) の症例では小児においても 2 剤併用療法の治療効果が低いこと、同併用療法での再燃例や無効例については治療選択肢がない状況である。インターフェロンフリーの治療は、薬剤耐性が懸念されており、将来の治療に影響を及ぼす可能性がある。従って、小児の場合には特に、今後の長い将来を考えると genetic barrier の高い治療法が選択されるべきであり、インターフェロンベースの治療は過去の治療経験もあることから第 1 選択となり得る。また、従来のペグインターフェロンとリバビリンの併用療法では 48 週の治療期間が必要であった。新規 3 剤併用療法では治療期間が 24 週に短縮が可能であり、患児の QOL の向上にも寄与するものと考えられた。

## E. 結論

Genotype1b の小児慢性 C 型肝炎患児に対する第 2 世代プロテアーゼ阻害薬のシメプレビルを用いた 3 剤併用療法は、治療期間の短縮、高い忍容性と治療効果をもたらす可能性がある。

## 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) 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.

## 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: 小児の特発性膵炎患者における 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)

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

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 (東北地区)

研究分担者 虻川大樹

宮城県立こども病院 総合診療科

### 研究要旨

全国調査の一環として東北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。東北地区 208 施設の病院小児科のうち 94 施設 (45.2%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 27 例と HCV 肝炎 22 例が受診していた。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として東北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。東北地区 208 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

東北地区 208 施設の病院小児科のうち 94 施設 (45.2%) から回答が得られた。

平成 22 年 1 月～平成 26 年 11 月の過去 5 年間に経験した小児期の HBV 感染者 (HBsAg 陽性者) は 27 例であった。県別

の内訳は青森県 5 例、岩手県 5 例、宮城県 12 例、秋田県 4 例、山形県 0 例、福島県 1 例であった。

平成 22 年 1 月～平成 26 年 11 月の過去 5 年間に経験した小児期の HCV 感染者

(HCV RNA 陽性例、ただし治療後 HCV RNA 陰性化例および HCV RNA 自然消失例も含む) は 22 例であった。県別の内訳は青森県 3 例、岩手県 7 例、宮城県 7 例、秋田県 4 例、山形県 0 例、福島県 1 例であった。

平成 17 年～平成 26 年の過去 10 年間に、小児期に感染し 30 歳までに HCC を発癌した症例数は、HBV 感染では 1 例、HCV 感染では症例なしであった。

#### D. 考察

今回の東北地方における調査では、小児期の HBV 感染者あるいは HCV 感染者数は地域中核病院小児科のみから報告され



ており、中核病院に集約される傾向がみられた。とくに小児消化器を専門とする小児科医が勤務する病院に症例が集約されていた。ただし、全体の回答率が50%未満と低く、また大学病院や県庁所在地にある基幹病院から回答が得られていない県もあるため、実際の症例数よりも少ない可能性がある。

## 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

なし

### 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(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学会(2014/10/11 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 (和歌山地区)

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

### 研究要旨

全国調査の一環として和歌山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。和歌山地区 28 施設の病院小児科の内の 18 施設 (64.3%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 3 例と HCV 肝炎 1 例が受診していた。

### A. 研究目的

全国調査の一環として和歌山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。和歌山地区 28 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

和歌山地区 28 施設の病院小児科の内の 18 施設 (64.3%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 3 例と HCV 肝炎 1 例が受診していた。16 歳以上 30 歳までの症例は HBV、HCV いずれもなかった。

### D. 考察

和歌山県の小児人口 (0 歳～14 歳) は約 12 万 6 千人だが、今回の調査で把握できた小児期の HBV 肝炎患者は 3 例、HCV 肝炎患者は 1 名のみであった。今回回答が得られたのは 18 施設 (64.3%) のみであったこと、この 18 施設には和歌山県における各地域の中心的医療施設のうち 2 カ所が含まれていないこと、大阪など近隣他府県の医療機関でフォローされている症例も存在すると思われることなどから、補足率が不十分である可能性があるが、和歌山県における小児の HBV 肝炎患者および HCV 肝炎患者は少数に留まると思われた。

### 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

なし

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

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 (大阪地区)

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

国内の肝がん患者の 90%近くは B 型・C 型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変から発症している。本邦から肝癌を撲滅するためには、新規感染予防と慢性肝炎の段階から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。本研究班は先行研究として平成 23～25 年度に B 型・C 型慢性肝炎の小児における治療指針作成をめざし多施設共同研究を実施した。疫学研究として小児のウイルス肝炎患者数の把握、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) 治療例の長期予後を調査した。IFN 治療例では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。我々大阪大学小児科は大阪北部における小児肝炎患者の実態調査を担当した。

今年度より新たに「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)」として研究再開となったことから、全国調査の分担業務として、大阪地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数のアンケート調査をおこなった。大阪地区 132 施設の病院小児科の内、72 施設 (54.5%) から回答が得られ、小児期の B 型肝炎患者 145 例と C 型肝炎患者 100 例、B 型肝炎による肝細胞癌 3 例の報告があった。また、当院における小児ウイルス肝炎患者の受療状況や臨床データの収集を再開するための準備作業をおこない、B 型肝炎母子感染予防処置の実施状況を調査した。

#### A. 研究目的

本邦では成人領域における B 型肝炎および C 型肝炎の診断と治療に関して、厚生労働省研究班および日本肝臓学会によるガイドラインが適時改訂されている。一方小児に関しては、本研究班の先行研究により「小児 B 型肝炎の診療指針 (改訂

案) が 2014 年発表されたが、まだ多くの診療施設において各々の治療経験に基づく診療が行われているのが現状である。

B 型肝炎では母子感染予防処置が実施されているが、現在も母子感染および水平感染による小児の新規患者が発生している。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、診断技術が向上し、インターフェロン製剤（以下 IFN）や経口抗ウイルス薬の新規開発が飛躍的にすすんでおり、小児においても標準的治療の早急な確立がのぞまれる。本研究班の目標は、国内から B 型肝炎および C 型肝炎の根絶であり、そのためにまず現状を把握するために、全国調査の一環として大阪地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎の患者数の調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 小児ウイルス性肝炎の実態解明

#### (1) 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

大阪府立急性期・総合医療センターにおいてプロジェクトの総合的推進を行う。研究分担施設および全国の小児科研修施設から小児肝炎症例のデータおよび血液検体の収集を行う。この過程で研究分担施設を核として、全国の小児科研修施設を網羅したネットワークを構築する。特に研究分担施設がない地域については、その地域の中核的な小児科研修施設を選定して協力依頼を行い、ネットワークの空白地域が無いように努める。収集したデータを解析して、小児 HBV 垂直感染の実態、水平感染の地域差・出生年別の頻度、HBV genotype 分布の違い、自然経過、治療の有無、治療後長期経過を明らかにする。さらに収集した血液検体は、名古屋市立大学においてウイルス遺伝子解析を実施することで小児 B 型肝炎の感染経路解明に資する情報を得る。また 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。B 型肝炎については、自然経過や抗ウイルス治療効果に影響する因子（HBV DNA, HBsAg 定量, genotype, IL28B, HLA-DP など）の解析を行う。C 型肝炎については、自然経過や抗ウイルス治療効果・有害事象に関与する因子（IL28B, HLA-DQB1 など）の解析を行う。

#### (2) 先行研究（平成 23～25 年度）における疫学的研究とゲノム解析研究

国内の小児の消化器・肝臓の専門医がフォロー中のウイルス肝炎患者について、感染経路や臨床経過などの実態調査および IFN 治療例の長期予後調査を、疫学研究として実施した。より有効性の高い治療法および治療戦略を検討するために、小児の B 型および 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を目標として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。

#### (3) 母子感染の実態調査

小児の B 型肝炎では母子感染予防処置（グロブリン、ワクチン）を同様のスケジュールで施行されても、母子感染を免れる症例と感染成立例がある。C 型肝炎でも一旦母子感染が成立した症例においても、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。それぞれの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である。

## 2. 研究対象

### 1) 大阪大学における実態調査

大阪北部に位置する大阪大学に所属する分担研究者の我々は、まず大阪大学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（平成 26－28 年度）
- (2) 担当地区における小児 C 型肝炎の実態調査（平成 26－28 年度）
- (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（平成 26－28 年度）
- (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（平成 26－28 年度）
- (5) 小児 C 型肝炎の IFN などの治療効果規定因子の解析：ウイルス側の因子（Core aa70, 91）および宿主側の因子（IL28B）の検討（平成 26－28 年度）
- (6) 症例登録は 1989 年以降に診断された患者を対象とし、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。
- (7) 倫理面に十分配慮し、肝炎に罹患している小児およびその家族の調査に際しては対象者のプライバシーに十分配慮した。

### 2) 全国調査の実施

- (1) 小児の B 型・C 型肝炎の実態解明を推

進するために小児ウイルス性肝炎の患者登録を実施する。先行研究によって蓄積された班員施設の症例を登録してその有用性を検証し、次に全国の協力施設の症例の登録を進める。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）の症例数とし、アンケート実施期間は平成 26 年 11 月から 12 月 12 日とした。大阪地区 132 施設の病院小児科を対象に郵送にて調査を行った。

### 3) B 型肝炎母子感染予防処置の実態調査

- (1) 院内で B 型肝炎母子感染予防処置を行われた児について、ワクチンとグロブリンの実施状況と感染の有無を調査した。

## 3. 倫理申請

大阪大学医学部附属病院小児科の通院患者を対象として臨床研究を実施するにあたり、倫理申請をおこなった。

- (1) 疫学研究については、大阪大学医学部附属病院の臨床試験部に、自主臨床研究【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（小児期ウイルス性肝炎の自然経過とインターフェロン等による治療後経過に関する疫学研究（継続））】として申請し、多施設共同研究の承認を待機中である。
- (2) 小児 C 型肝炎の IFN などの治療効果規定因子・母子感染成立におけるホスト

側の因子の検討を目的としたヒト遺伝子解析について、大阪大学のヒトゲノム研究の倫理審査に研究計画【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】を新規申請し、承認を待機中である。

#### 4. 研究協力者

別所 一彦、長谷川 泰浩、倉川 佳世、木村 武司、安田 紀恵、里村 宣紀、小西 暁子

### C. 研究結果

#### 1. 疫学研究とゲノム研究

前回の研究班の先行研究に関する倫理委員会の承認が一旦終了となったため、大阪大学医学部附属病院の臨床試験部、および大阪大学ゲノム研究の倫理審査にあらたに再度申請が必要となった。両者の承認がおり次第、疫学研究およびゲノム研究を再開予定である。

#### 2. 大阪大学小児科の現状調査

先行研究において、当院小児科で1989年以降に診断されたB型肝炎およびC型肝炎患者を抽出し、診療状況の全体像を把握する作業を行った。当施設では前回平成23年度から3年間の研究期間において、HBVキャリア34例、HCV肝炎患者34例が解析対象となった。今年度再開された研究期間中の新規肝炎患者はセカンドオピニオンで当院を受診し以後内科でフォローのHCV肝炎患者1例とHCV母子感染（兄弟例）1例であった。

#### 3. 大阪地区における現状調査

大阪地区132施設の内、アンケートの

回答を得た72施設（54.5%）において、小児期のHBV肝炎145例、HCV肝炎100例が報告され、大阪地区において多数の小児期のウイルス肝炎患者がフォローされている現状が示された。来年度はこれらの症例について、感染経路を含む詳細な調査を実施する予定である。

またB型肝炎患者から肝細胞癌が3例報告されており、特にB型肝炎ウイルスでは小児期からの発癌リスクを認識し、腫瘍マーカー、腹部エコーを含む検索と定期通院の重要性が示された。

#### 4. B型肝炎母子感染予防として母体への抗ウイルス剤投与

当院産婦人科においてHBe抗原陽性の妊婦に対して母子感染予防を目的として抗ウイルス剤（テノホビル）投与を臨床研究として開始された症例があったことから、倫理委員会への申請にとりかかった。申請作業にあたり、本邦で母体への抗ウイルス剤（ラミブジン）投与による母子感染予防処置成功例の報告をおこなった本研究班班員の杉浦時雄先生（名古屋市立大学小児科）と研究班班長（田尻仁先生）より情報を提供いただいた。

#### 5. B型肝炎母子感染予防処置の対象となった小児の実態調査

当院にてB型肝炎母子感染予防処置の対象となった小児に関して、処置の実態（処置の遅れの有無を含む）と予後について検討した。2014年よりB型肝炎母子感染予防処置が、生後0, 1, 6カ月と早期接種に変更となったことから、変更前後での感染状況の変化を解析した。

(1) 先行研究 (2010 年から 2012 年) における母子感染予防処置の実態

2010 年の予防処置対象患者 5 名

母 HBeAg 陽性 1 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし  
母 HBeAg 陰性 4 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし

グロブリン投与時期：

day0 : 3 名、day1 : 2 名

2011 年の予防処置対象患者 3 名

母 HBeAg 陽性 2 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし  
母 HBeAg 陰性 1 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし

グロブリン投与時期：

day0 : 1 名、day1 : 2 名

2012 年の予防処置対象患者 1 名

母 HBeAg 陽性 1 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし

グロブリン投与時期： day0 : 1 名

(2) 2013 年以降の母子感染予防処置の実態

2013 年の予防処置対象患者 6 名

母 HBeAg 陽性 1 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし  
母 HBeAg 陰性 5 名  
→ 予防処置にて感染成立例なし

グロブリン投与時期：

day0 6 名

2014 年の予防処置対象患者 8 名

(2014 年より早期接種に変更)

母 HBeAg 陽性 2 名

→ 予防処置にて感染成立例なし

母 HBeAg 陰性 6 名

→ 予防処置にて感染成立例なし

グロブリン投与時期

day0~1 (生後 12 時間以内)

8 名

D. 考察

当科にてフォロー中の B 型肝炎および C 型肝炎の小児について、感染状況を把握するための疫学調査と、ウイルス側と宿主側因子の影響を解明するためのゲノム解析を再開するための準備作業をおこなった。研究期間内に新規のウイルス肝炎患者は 2 名受診していたが、母子感染成立例は近年院内発生していなかった。

全国調査の一環として大阪地区から回答のあった対象患者に対して、次年度以降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。

B 型肝炎母子感染予防処置の対象患者数はむしろ増加傾向にあり、この背景には早期接種が開始され、グロブリンとワクチンを常に院内に在庫している病院へと紹介されている可能性が推測された。平成 26 年より実施された B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置の指針変更に際して、当院ではあらかじめスタッフへの啓蒙活動をおこない、混乱が生じないように対処した。今後も予防処置からの脱落例が生じないように注意を払いながら、感染防御として抗体獲得が十分であるかについて追跡する予定である。



肝炎ウイルスに感染した小児は慢性肝炎・肝硬変・肝がんなど自らの健康障害のリスクを抱えるのみならず、新たな感染源となって周囲の家族、友人、性的パートナーなどを感染リスクに曝すことも重要な問題である。我々の対象にも B 型肝炎の水平感染および感染源不明の小児が存在した。いよいよ本邦でも B 型肝炎のユニバーサルワクチン開始が現実化しつつあり、本研究では特に水平感染による小児 B 型肝炎の感染経路と genotype 分布を重点的に解析する予定である。

## E. 結論

本研究計画の遂行により、我が国における小児期のウイルス肝炎の実態が詳細に把握され、小児のウイルス肝炎患者の診療レベルが今後向上すると考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(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, 藤澤知雄, 三善陽子, 村上 潤, 牛島高介, 惠谷ゆり, 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, 惠谷ゆり, 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)

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 (北海道地区)

研究分担者 津川 毅

札幌医科大学臨床研修センター・小児科 特任助教

#### 研究要旨

全国調査の一環として北海道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。北海道地区 157 施設の病院小児科の内の 69 施設 (44%) から回答を得た。小児期の HBV 肝炎 70 例と HCV 肝炎 8 例が受診していた。

#### A. 研究目的

全国調査の一環として北海道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。北海道地区 157 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

北海道地区 157 施設 (市 : 92 施設、町 : 65 施設) の小児科を対象に一次アンケートを行った結果、69 施設 (市 : 49 施設、53.3%、町 : 20 施設、30.8%) (44%) から回答を得た。

小児期の HBV 肝炎患者は 70 人 (9 施設)、HCV 肝炎患者は 8 人 (4 施設) が受診していた (表 1)。

HBV 肝炎患者 70 人の受診先は、札幌市 54 人 (4 施設)、室蘭市 5 人 (1 施設)、釧路市 4 人 (1 施設)、網走市 4 人 (1 施設)、岩見沢市 2 人 (1 施設)、帯広市 1 人 (1 施設) であり、札幌市の 2 施設で 51 人 (72.9%) と大多数をしめ、中でも産婦人科小児科施設が 36 人 (51.4%) と過半数をしめた。

HCV 肝炎患者 8 人の受診先は、札幌市 3 人 (2 施設)、室蘭市 3 人 (1 施設)、釧路市 2 人 (1 施設) であり、1 施設の受診者は最大 3 人であった。

#### D. 考察

今回の北海道地区における小児期の HBV 肝炎および HCV 肝炎患者数の一次アンケートは回収率をあげる目的で例数の

みを調査した。今回の全国調査では 2489 施設の小児科を対象に一次アンケートを行ったが、1129 施設 (45%) から回答があり、小児期の HBV 肝炎患者は 616 人、HCV 肝炎患者は 362 人であった。

今回の北海道地区と全国調査の結果を比較すると、一次アンケート回収率は 44% と 45% と同程度であった。平成 25 年 10 月 1 日における 15 歳未満の小児人工の割合をもとに全国調査の結果から患者数を推定すると、北海道地区の HBV 肝炎患者は 52.6 人、HCV 肝炎患者は 30.9 人となったが、今回の北海道地区の調査では HBV 肝炎患者 159.1 人、HCV 肝炎患者 18.2 人と推定され大きく異なっていた。この結果が北海道における地域差 (全国平均より HBV 肝炎患者が多く、HCV 肝炎患者が少ない) を正しく反映しているのか、50%未満の回収率による回答施設間での受診数の誤差によるものなのか、あるいは今回の一次アンケート調査の対象外である小児科開業医での受診数の違いによるものかについての結論はでない。

## E. 結論

今後、一次アンケート未回答施設を中心に再度情報提供を求め、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

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし