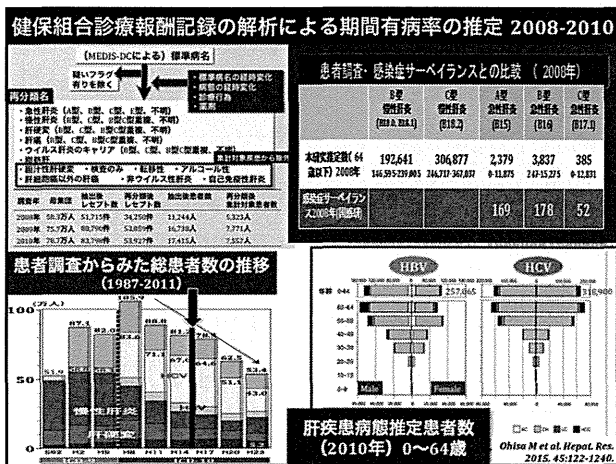
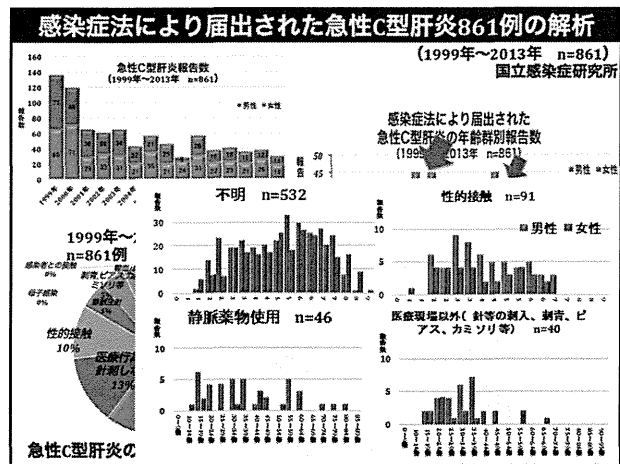
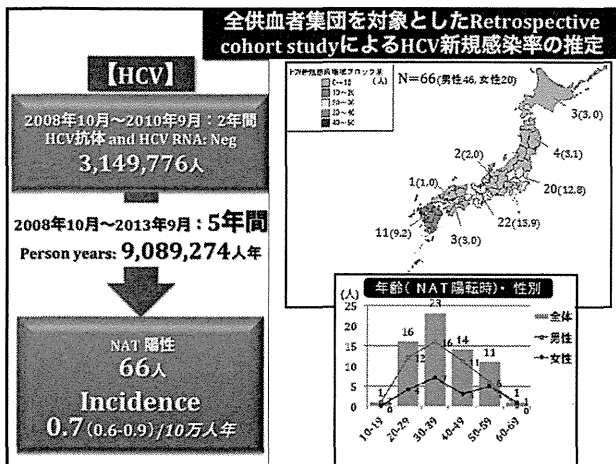




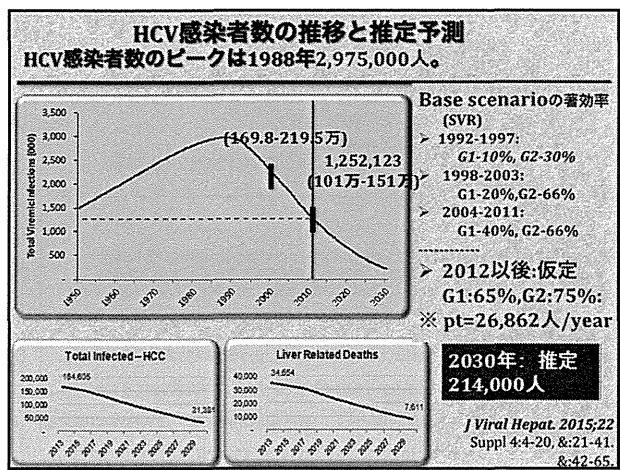
肝炎ウイルス持続感染者数の動向について

2000年-2011年: 肝炎ウイルス関連患者数及びキャリア数の動向

単位: 万人	Total	HBV	HCV
2000年	300-370万	131.7-146.7	169.6-219.5
①潜在キャリア	240-305	121-137	119-168
②患者	61	10	51
2011年	210-280万	109-124	101-151
①潜在キャリア	77.7万	48.1	29.6
②患者	30.9 (21-39) (患者調査特別集計) ▶80 (レセプト)	6.1 (4.0-6.6) (特別集計) 33.2 (レセプト)	24.8 (16.9-32.6) (特別集計) 46.9 (レセプト)
③継続受診せず	53-120万	27.7-42.7	24.9-74.8
④新規感染	5.4	2.1	3.3
⑤治療	20-30	-	20-30
⑥死亡※	61	22.8	38.2

※全死因による死亡

③の推計: 2000年-2011年①②③④
I.Tanaka et al. ASSLD STC 2014. Sen-nosier



平成 27 年度 肝炎等克服政策研究事業『成果概要』

研究課題: 小児における B 型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究

課題番号 : H25-肝炎-一般- 011

予定期間 : H25 年度から H27 年度まで

研究代表者 : 須磨崎 亮

所属研究機関・所属部局: 筑波大学・医学医療系

職名 : 教授

交付額(含む間接経費): 1 年目 40,000,000 円 2 年目 40,000,000 円 3 年目 34,000,000 円 合計 114,000,000 円

I. 研究の背景・意義

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種化を検討する際に必要な以下の3点を明らかにして、厚生行政に役立てる。

- (1) 小児の HB 感染疫学を明らかにして、HB ワクチン定期接種化の必要性を検討する基礎資料を得る。
- (2) ジェノタイプが異なるウイルスに対する HB ワクチンの効果を示し、市販ワクチンの互換性を検討する。
- (3) HB ワクチンの有効率・個人差や効果持続期間を評価し、Non-responder 対策や追加接種を検討する。

II. 研究の目的

- (1) 小児を対象に HB ウイルス(HBV)感染の大規模疫学調査を行い、感染実態を把握する。
- (2) 日本で市販されているジェノタイプ C の HBV 由来の B 型肝炎ワクチンが、ジェノタイプ A などワクチンと異なる HB ウイルス株に対しても感染防御効果を有する事を証明する。
- (3) 医療従事者や HB 母子感染予防処置例を対象に、ワクチンの抗体獲得率や効果持続期を評価する。

III. 3 年間の研究成果

研究代表者及び研究班全体の主要な成果

- (1) 小児の HBV 感染の調査成績から HBV 感染率は低い、水平感染が散発していることが判明した。
 - 大規模疫学調査では、本書類作成時点では、日本の一般小児 27,066 人(小児生活習慣病受診者、基礎疾患を持たない小児の病院受診者、国立感染症研究に収集された小児の血清)で検査を行い、HBs 抗原陽性率は、0.033%(95%CI 0.012-0.055%)と極めて低いことを確認したが、二次検査の結果を含め最終結果は 1 月 28 日の報告会で発表し、本研究班の報告書に記載する。一方、HBc 抗体陽性者は 0.495%(95%CI 0.41-0.58%)であった。
 - 日赤初回献血者 17~21 歳の HBs 抗原陽性率は 0.028%、HBc 抗体単独陽性率は 0.20-0.25%であり、上記の数字とほぼ一致していた。
 - 若年献血者データと小児の大規模疫学調査では共に、九州・北海道、大都市など HB 感染が多いと想定されている地域とそれ以外の地域では、統計学的に有意な感染率の違いは認められなかった。小児から若年成人を含む若年世代では、HBV 感染率の地域差はそれほど大きくないと推測された。
 - 日赤献血者で NAT スクリーニング陽性の 1,331 名でエスケープ変異株(VEM)の検査を行い、T126S 変異が 4.1%に、G145R 変異が 5.4%に見出された。若年献血者に HBc 抗体陰性の VEM 保有者が多いことから、新規感染による VEM 感染の広がりが想定された。また、小児の病院受診者 8,140 名の中間解析では、HBs 抗原陰性で HBV-DNA 陽性の occult HB virus infection の可能性ある小児が 7 名(0.086%)見出された。いずれの数字も、HB ワクチン定期接種導入前の基礎値として重要である。
 - 日赤初回献血者と厚生省人口動態統計から推計すると、若年 HBV キャリアの多くは水平感染による事が判明した。実際に HBV 集団感染や小規模の水平感染が散発的に報告され、血液のみならず体液によっても、ウイルス量の多い若年キャリアでは HBV 水平感染が容易に起こると考えられた。
- (2) ヒト肝細胞キメラマウスを用いて HBV 感染実験を行い、ジェノタイプ C の HBV 由来のワクチンによってジェノタイプ A など他のジェノタイプの HBV 感染を阻止できることを実証した。これは PLoS One (2015)に掲載された。また、ジェノタイプ A の HBV に感染した妊婦から出生した児に対して、ジェノタイプ C 由来のワクチンを用いて母子感染予防を行った 4 例で、感染防御が証明された。
- (3) 大学生 994 名に HB ワクチンの 3 回接種を行い、抗 HBs 抗体価が 10mIU/mL 以下であった Non-responder が 4.8%に見られた。現在、ワクチン反応性を規定するクラス II HLA 等の遺伝要因の研究が進行中である。また過去に、HB ワクチン 3 回接種済みの病院職員 676 名で HBs 抗体価が感染阻止レベル以下(HBs 抗体<10mIU/mL)の者が 22.5%存在した。これらの人に HB ワクチンの追加接種を 1 回行ったところ、88.4%で 10mIU/mL 以上の HBs 抗体価がえられ、免疫記憶の存在が確認できた。HB ワクチンを 3 回接種すれば、HBs 抗体価が減弱しても、大部分の人で接種効果が持続することが示された。

・研究分担者(乾 あやの)

- (1) 遺伝子型 A の母親から出生した児における遺伝子型 C 由来のワクチンを用いた予防効果を証明した。
- (2) 異なる遺伝子型由来の HB ワクチン接種によって、HBV 感染予防効果が得られることを示した。

・研究分担者(井上 貴子)

- (1) 遺伝子型が異なる HBV に対する HB ワクチンの効果を証明した。
- (2) 名古屋市立大学病院小児患者の HBV 疫学調査を施行した。

・研究分担者(牛島 高介)

小児受診者(福岡県筑後地区)の残余検体を用いた B 型肝炎感染状況調査を行った。

・研究分担者(内田 茂治)

- (1) 若年初回献血者の HBV マーカー陽性率の調査を行い、若年者に水平感染が多いことを明らかにした。
- (2) 定期接種導入前にすでに本邦においてワクチンエスケープ変異株が存在していることを報告した。

・研究分担者(江口 有一郎)

佐賀県の母親を対象に HBV 感染に関する認知度を調査し、妊婦健診時の肝炎検査やワクチンなど具体的な知識の普及が必要であることを明らかにして、啓発用のリーフレットを作成し、広報に努めた。

・研究分担者(恵谷 ゆり)

HB ワクチンの早期接種による HBs 抗体価の獲得状況や、その後の長期フォローにおける HBs 抗体価の減衰および追加ワクチンによるブースター効果、さらに複数ワクチンの互換性などについて検討した。

・研究分担者(清原 知子)

全国規模の小児 HBs 抗原保有率調査を実施した。また、HBc 抗体保有率についても調査を行い、現在の日本の HBV 流行状況を明確にした。論文発表を行い、日本が HBV 感染非侵淫国である事を世界に発信した。

・研究分担者(久保 隆彦)

HBV 母子感染予防方法が国際方式に準じて改訂され 3 年となる。多くの周産期施設で実施されるようになったが、以前の方式を希望する少数の小児科医が存在し、一層の周知とコンセンサスの構築が望まれる。

・研究分担者(黒川 真奈絵)

ヘパタックス及びビームゲンを接種して誘導された HBs 抗体は、各々、接種ワクチンと異なるジェノタイプ由来の HBs 抗原に対して、ワクチン株由来 HBs 抗原にほぼ匹敵する反応性を示すことを立証した。

・研究分担者(佐々木 美香)

岩手県小学生を対象とした医療機関を受診しない健康小児における HBs 抗原および HBc 抗体陽性率はそれぞれ 0%、0.05% で、非常に低値であることを確認した。

・研究分担者(高野 智子)

大阪府、兵庫県の小児科医会会員にアンケート調査を行い、小児 HBV 感染率を推計した。全国 HBV 感染率調査の血清検体の収集に協力した。母子感染予防後の HBV 感染に関して HBc 抗体の推移から検討した。

・研究分担者(滝川 康裕)

岩手医科大学の学生の HBV ワクチン接種後の HBs 抗体を経時的に測定し、抗体獲得率および抗体価維持期間を解析した。また、HBs 抗体反応に関与する遺伝的要因を解析するため遺伝子解析に供した。

・研究分担者(田中 純子)

献血者データと年齢別出生数から感染経路(垂直感染、水平感染)別にみた HBV キャリア数を数理疫学的に推計する方法を確立し、HBV 母子感染予防処置開始後の世代では水平感染が多い事を明らかにした。

・研究分担者(福島 敬)

茨城県の小児生活習慣病検診受診者 3,827 名について HBV 感染疫学調査を行った。

・研究分担者(村田 一素)

病院職員を対象とした HBV ワクチン接種の有無および HBc 抗体獲得の有無別の HBs 抗体陽性率を検討し、健常成人に対する HBV ワクチンの効果および獲得不良例に対する戦略を考察した。

・研究分担者(森内 浩幸)

長崎大学病院小児科外来患者で HBV 検査を実施した。またベトナム中南部ニャチャンの出生コホート研究で、母親、臍帯血、2 歳児の採血を行い、水平感染が多いことを明らかにした。

・研究分担者(森岡 一朗)

小児の B 型肝炎感染疫学調査に関する多施設共同研究において、都市部の一協力施設として検体収集や解析を行った。また、2013 年 10 月より変更となった B 型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しいガイドライン、ワクチン接種指針について小児科学会を通じた周知活動に尽力した。

・研究分担者(柳瀬 幹雄)

国立国際医療センターの医療従事者を対象に、HBV ワクチン接種に関連する HBV 関連血清マーカー検査、ならびにワクチン接種に関する調査を行い、その有効性に関する検討を行った。

・研究分担者(山崎 一美)

B 型肝炎高浸淫の上五島地区における学童の HBc 抗体陽性率について検討した。HBs 抗原陽性率 1.9%と同世代の学童の HBc 抗体陽性率は 8.0%と高く、日常生活で学童期以前の水平感染が多いことが示された。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会では、技術的検討結果から乳児に対して HB ワクチン定期接種の機会を提供する方針が了承された。これをふまえて、実際に接種が開始されたとした場合、以下の課題が想定される。①スムーズに定期接種が開始できるように、感染者に配慮したワクチン接種の必要性や母子感染予防と定期接種のスケジュールの相違に関する広報活動、②接種効果をモニターするために、献血者データ等と連動したサーベイランス体制の構築、特に escape mutant や occult HBV infection なども含めた HBV 感染率の推移を調査、③将来的に、思春期における追加接種の必要性の検討。
- (2) 国際化に伴って増加しつつある若年成人に対する HBV 水平感染防止対策の推進、特に家族内・施設内感染、職業感染、青少年への感染を防ぐためには定期接種のみでは不十分で、任意接種の勧奨が必須。
- (3) 負担軽減のための 6 種混合ワクチンの開発、Non-responder 用の新たなワクチン開発。

V. 行政施策への貢献

- (1) 厚生審議会予防接種・ワクチン分科会(平成 27 年 1 月 15 日開催)で本研究班の研究成果を報告し、「B 型肝炎ワクチンの定期接種化」の技術的検討の結果、これを推進する方針が承認された。
- (2) HBV 母子感染予防処置方法の変更(平成 25 年 4 月の HB ワクチン添付文書改訂)に対応して、複数の学会と本研究班が連携して診療指針を定め、新たな予防処置法の普及に努めた。
- (3) 小児感染症学成績を論文化し、日本が HBV 感染率 2%以上の中侵淫国であるという WHO の見解を修正する。

VI. 3 年間の本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

ガイドラインの作成

(1) B 型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針

日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産科婦人科学会：日本小児科学会 HP、2013. 12. 18

(2) B 型肝炎ワクチン接種時期の変更に伴う母子感染予防指針 低出生体重児等の特別な場合に対する

日本小児科学会の考え方：日本小児科学会ホームページ、2014. 3. 26

須磨崎亮(研究代表)、田川学(研究協力者) 酒井愛子(研究協力者)

- (1) 酒井 愛子, 須磨崎 亮: B 型肝炎ワクチン定期接種化(解説) Medical Practice (0910-1551)32 巻 8 号 Page1378-1380 (2015. 08)
- (2) 須磨崎 亮, 田川 学, 酒井 愛子: B 型肝炎, 感染症学雑誌 (0387-5911)88 巻 2 号 Page183 (2014. 03)

乾あやの(研究分担者)

- (1) 乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹
なぜ、すべての子どもに B 型肝炎ワクチンが必要なのか? -世界から見た日本-
臨床とウイルス (2014)
- (2) 乾あやの、角田知之、川本愛里
ウイルス性肝炎、その他の慢性肝疾患
診断と治療 (2013)
- (3) 乾あやの、川本愛里、十河剛、藤澤知雄
家族内にキャリアが存在しない年長児への B 型肝炎ワクチン接種に対して抗体検査は必要ですか
小児内科 (2013)

井上貴子(研究分担者) 田中靖人(研究協力者)

- (1) Hamada-Tsutsumi S, Iio E, Watanabe T, Murakami S, Isogawa M, Iijima S, Inoue T, Matsunami K, Tajiri K, Ozawa T, Kishi H, Muraguchi A, Joh T and Tanaka Y.: Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. PLoS One. 2015 Feb 18;10(2):e0118062. doi: 10.1371/journal.pone.0118062. eCollection 2015.

江口有一郎(研究分担者)

- (1) 垣内俊彦、古川尚子、大枝敏、岩根紳治、泉夏美、江口有一郎、松尾宗明;妊婦健診における肝炎ウイルス検査に対する意識調査の検討;肝 臓 56 巻 suppl. (1) A414

恵谷ゆり(研究分担者)

- (1) 恵谷 ゆり. B型肝炎ワクチンをとくに接種すべき対象はどのような人ですか. 予防接種 Q&A 小児内科. 45, 577-578, 2013

清原知子(研究分担者)

- (1) Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. *Vaccine*. 2015 Nov 9;33(45):6037-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.034.

高野智子(研究分担者)

- (1) 高野智子、田尻仁. B型肝炎母子感染予防の実態と小児 B型肝炎キャリア率の検討. 小児科 2015 : 56 ; 1137-1142

村田一素(研究分担者)

- (1) Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M. Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatology* 2015, under review
- (2) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M, Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, in press
- (3) 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;9:e86449.
- (4) 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, and the 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.
- (5) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. *J Biol Chem* 2013;288:31715-31727.

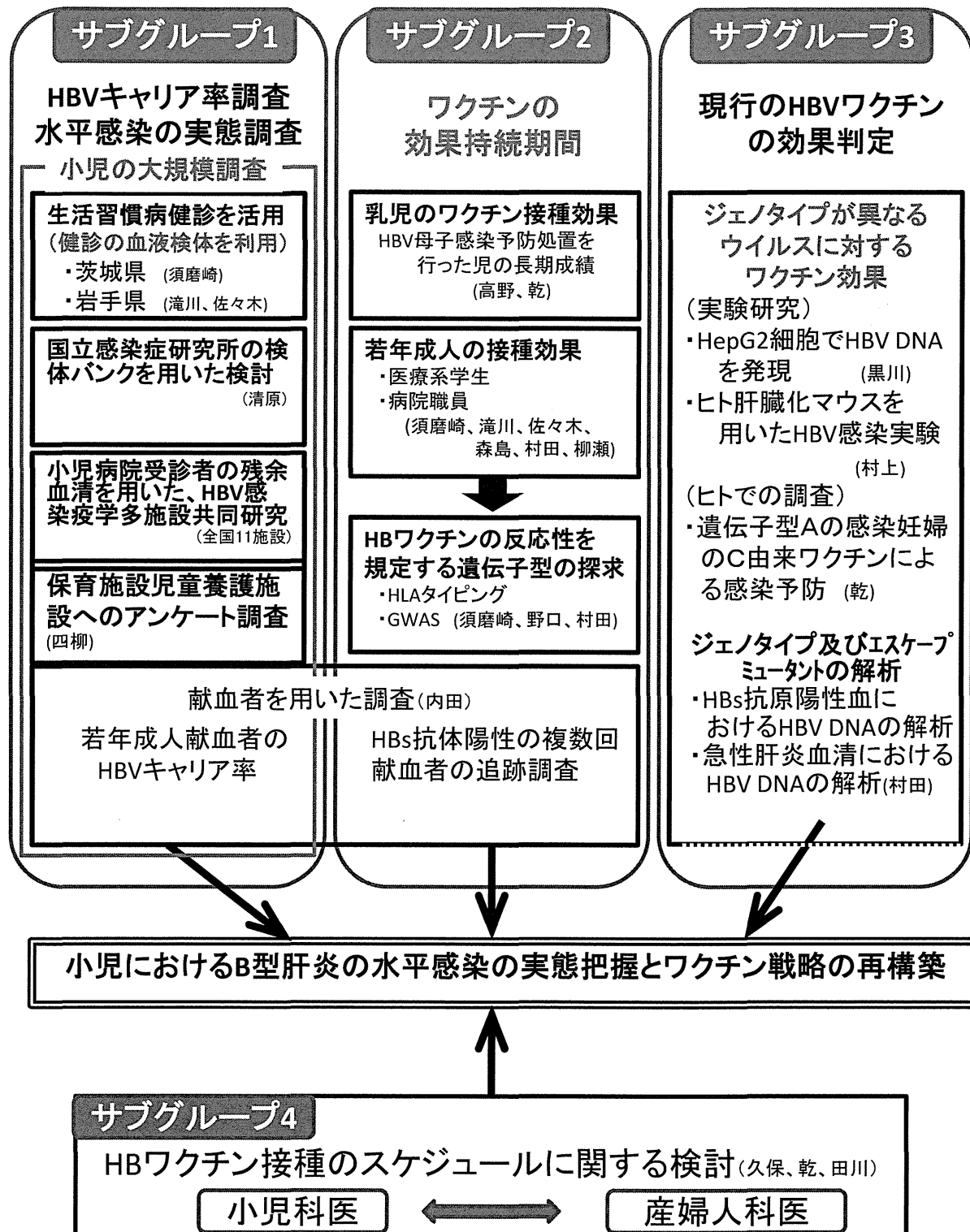
森岡一朗(研究分担者)

- (1) Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S., Ebina Y. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother*. 21, 161-164 (2015)
- (2) 森岡一朗：新生児のウイルス感染、第 4 章 新生児疾患：板橋家頭夫編集、水口 雅、市橋 光、崎山弘総編集、今日の小児治療指針第 16 版、168-169、2015 (医学書院)
- (3) Morioka I., Sonoyama A., Tairaku S., Ebina Y., Nagamata S., Morizane M., Tanimura K., Iijima K., Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom*. 54 (1), 35-40 (2014)
- (4) Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Ebina Y., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom*. 54 (2), 100-103 (2014)

(5) VII. 3 年間の研究成果の概要図等

疫学調査

HBVワクチンの効果の解析



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 52 年 4 月 1 日 筑波大学附属病院研修医
昭和 58 年 4 月 1 日 筑波大学講師臨床医学系 (小児科)
昭和 61 年 11 月～昭和 62 年 9 月 チュービンゲン大学 (ドイツ連邦共和国) (文部省在外研究員)
昭和 62 年 10 月～昭和 64 年 3 月 ミュンヘン大学 (ドイツ連邦共和国) (学問的助手)
平成 11 年 9 月 16 日 筑波大学助教授臨床医学系 (小児科)
平成 18 年 4 月 1 日 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
平成 20 年 3 月 1 日 筑波大学大学院人間総合科学研究科小児科学分野教授
平成 23 年 11 月 1 日 筑波大学医学医療系小児科学分野教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1986-1989 研究課題：小児 B 型肝炎の分子生物学的研究
Max v Pettenkofer Institute, University of Munich, DDR.
指導：Friedrich Deinhardt 教授
1989-2004 研究課題：EB ウイルスの分子生物学的研究
(文科省基盤研究 (C) 2002～2003)
共同研究者：Hans Wolf 博士
1992-2007 研究課題：肝炎ウイルスの母子感染
(文科省基盤研究 (C) 1998～2000、文部省一般研究 (C) 1994～1995、1991～1993)
共同研究者：白木和夫 鳥取大学教授、大戸斉 福島県立医科大学教授
2002-2009 研究課題：Alagille 症候群の分子発生的研究
(文科省一般研究 (B) 2005～2008、文科省特定領域研究 2005～2006、
挑戦的萌芽研究 2008～2009)
共同研究者：影山隆一郎 京都大学教授、中内啓光 東京大学教授
2009-2011 研究課題：Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、
実態調査並びに生体資料のバンク化
(厚生労働科・難治性疾患克服研究 2009～2011)
共同研究者：鹿毛 政義 久留米大学教授、小崎 健次郎 慶應義塾大学教授
2014- 研究課題：高性能の新規 RNA ベクターによる血友病遺伝子治療の開発
(厚生科研 委託費・再生医療実用化研究事業 2014～2016)
共同研究者：中西 真人 産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター副センター長

・主な研究課題

ー 現在 小児肝疾患の臨床病理学的研究
遺伝子治療に関する臨床研究
2014 ー 高性能の新規 RNA ベクターによる血友病遺伝子治療の開発
厚生労働科学研究委託費/再生医療実用化研究事業

- 2013 - 2016 小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究
厚生労働科学研究費補助金/肝炎等克服緊急対策研究事業
- 2010 - 2011 Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化
厚生労働科学研究費補助金/疾病・障害対策研究分野難治性疾患克服研究
- 2009 - 2009 Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化
厚生労働科学研究費補助金/疾病・障害対策研究分野難治性疾患克服研究
- 2008 - 2009 生活習慣病の胎児期起源を裏づける分子機構の解明
日本学術振興会/挑戦的萌芽研究
- 2005 - 2006 Notch-Hes1 経路による膵臓幹細胞の多分化能の制御機構
文部科学省/特定領域研究
- 2005 - 2008 肝胆膵の発生・分化の分子機構の解明とその障害による小児疾患の病態解析
日本学術振興会/基盤研究(B)
- 2002 - 2003 X連鎖性リンパ増殖症候群における分子病態の解析;遺伝子治療の開発に向けて
日本学術振興会/基盤研究(C)
- 1998 - 2000 小児G型肝炎の分子生物学的研究:ウイルスゲノムと宿主免疫能の解析
日本学術振興会/基盤研究(C)
- 1994 - 1995 小児C型肝炎におけるウイルスゲノムの解析:免疫不全合併例と非合併例の比較検討
日本学術振興会/一般研究(C)

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要Ⅵと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Suzuki R, Fukushima H, Noguchi E, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Ma E, Takahashi H, Kobayashi C, Nakajima-Yamaguchi R, Sakai A, Saito M, Iwabuchi A, Kato K, Nakao T, Yoshimi A, Sumazaki R, Fukushima T: Influence of SLC01B1 polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):572-7.
2. 酒井 愛子, 須磨崎 亮: B型肝炎ワクチン定期接種化(解説) *Medical Practice (0910-1551)* 32巻8号 Page1378-1380(2015. 08)
3. Suzuki R, Kobayashi C, Sakai A, Fukushima H, Tagawa M, Satomi K, Nanmoku T, Sumazaki R, Fukushima T: Imatinib-induced Severe Hepatitis in a 9-Year-old Girl With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Aug;37(6):e368-71.
4. Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T: Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh. *Pediatr Int.* 2015 Jul 27

5. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Kobayashi C, Oshiro Y, Mizumoto M, Hoshino N, Gotoh C, Urita Y, Komuro H, Kaneko M, Sekido N, Masumoto K, Sakurai H, Sumazaki R.: Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. Rep Pract Oncol Radiother. 2015 May-Jun;20(3):217-22.
6. 西村 一記, 宮園 弥生, 齋藤 誠, 小畠 真奈, 福島 敬, 濱田 洋実, 須磨崎 亮: 進行胃癌に対して化学療法を施行された母体から出生した超低出生体重児の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50 巻 4 号 Page1322-1326(2015. 01)
7. 田川 学, 野崎 良寛, 稲田 恵美, 渡辺 詩絵菜, 和田 宏来, 須磨崎 亮: 初発時に門脈血栓を認めた急性劇症型潰瘍性大腸炎の 14 歳女児例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 28 巻 2 号 Page84-89(2014. 12)
8. 田川 学, 須磨崎 亮: 【日常診療とワクチン】 院内感染の予防とワクチン(解説/特集). 成人病と生活習慣病 44 巻 12 号 Page1465-1469(2014. 12)
9. Tanaka Y, Manabe A, Fukushima H, Suzuki R, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Fukushima T, Tsuchida M, Koike K, Kiyokawa N, Noguchi E, Sumazaki R, Komiyama T.: Multidrug resistance protein 4 (MRP4) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2014 Nov 18.
10. Takayama K, Morisaki Y, Kuno S, Nagamoto Y, Harada K, Furukawa N, Ohtaka M, Nishimura K, Imagawa K, Sakurai F, Tachibana M, Sumazaki R, Noguchi E, Nakanishi M, Hirata K, Kawabata K, Mizuguchi H.: Prediction of interindividual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPS-derived hepatocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Nov 25;111(47):16772-7.
11. 和田 宏来, 須磨崎 亮: 【胎児・新生児の肝・胆道疾患】 胆汁うつ滞 新生児肝炎症候群(解説/特集) 周産期医学 44 巻 10 号 Page1317-1321(2014. 10)
12. Lin L, Horigome H, Kato Y, Kikuchi T, Nakahara S, Sumazaki R.: Significant associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014 Sep 3.
13. Nakamura A, Horigome H, Seo Y, Ishizu T, Sumazaki R.: Right ventricular remodeling due to pulmonary regurgitation is associated with reduced left ventricular free wall strain in surgically repaired tetralogy of fallot. Circ J. 2014;78(8):1960-6. Epub 2014 May 23.
14. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Nakajima-Yamaguchi R, Kobayashi C, Iwabuchi A, Saito M, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Takahashi H, Koike K, Kiyokawa N, Noguchi E, Sumazaki R.: Polymorphisms of MTHFR Associated with Higher Relapse/Death Ratio and Delayed Weekly MTX Administration in Pediatric Lymphoid Malignancies. Leuk Res Treatment. 2013;2013:238528.
15. 田川 学, 須磨崎 亮: 【小児の治療指針】 消化器 急性肝不全(劇症肝不全)(解説/特集), 小児科診療 77 巻増刊 Page641-645(2014. 04)
16. 田川 学, 須磨崎 亮: 【子どもから防ぐ成人病・生活習慣病】 子どもから防ぐ肝臓がん(解説/特集), 成人病と生活習慣病 44 巻 1 号 Page82-88(2014. 01)

17. 田川 学, 須磨崎 亮:【予防接種 Q&A】 予防接種全般 医療従事者へのワクチン接種 医師以外の病院職員 病院の管理体制のなかに、職員の予防接種に関する決まりをつくっているところはあるですか (Q&A/特集), 小児内科 45 巻増刊 Page195-196 (2013. 11)
18. 田川 学, 須磨崎 亮:【予防接種 Q&A】 予防接種全般 医療従事者へのワクチン接種 医学生・看護学生 医学生・看護学生の予防接種について、どのように対処するのが望ましいでしょうか (Q&A/特集), 小児内科 45 巻増刊 Page193-194 (2013. 11)
19. 竹内 秀輔, 鈴木 涼子, 福島 敬, 福島 紘子, 岩淵 敦, 中尾 朋平, 山口 玲子, 工藤 寿子, 杉田 真太郎, 稲留 征典, 佐藤 豊実, 櫻井 英幸, 金子 道夫, 須磨崎 亮: 進行期卵巣小細胞癌に対して集学的治療を施行した女児例 (原著論文/症例報告), 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 2 号 Page269-273 (2013. 07)
20. 福島 紘子 (筑波大学 小児科), 福島 敬, 後藤 悠大, 田宮 裕太郎, 中尾 朋平, 吉見 愛, 山口 玲子, 五味 詩絵奈, 鈴木 涼子, 清水 崇史, 林立申, 長谷川 誠, 福島 富士子, 中原 智子, 須磨崎 亮: 血友病児の生活支援における診療連携の役割と課題 (原著論文), 日本小児血液・がん学会雑誌 50 巻 2 号 Page227-231 (2013. 07)
21. 田川 学, 須磨崎 亮:【変貌を遂げつつあるわが国の予防接種体制】 A 型肝炎ウイルスワクチン・B 型肝炎ウイルスワクチン (解説/特集), 日本医師会雑誌 142 巻 8 号 Page1773-1775 (2013. 11)
22. 田川学, 須磨崎亮: A型肝炎ワクチン・B型肝炎ワクチン, 日医雑誌 2013; 142(8):1773-1775
23. Iwasawa M, Miyahara J, Noriaki T, Nozue H, Sumazaki R.: Behavioral support to parents through a cellular-phone website that provides the degree of urgency for medical attention of a child. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1115.
24. Iwabuchi A, Kamoda T, Saito M, Nozue H, Izumi I, Hirano T, Sumazaki R. : Serum dipeptidyl peptidase 4 activity in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(11-12):1093-7.
25. Iwabuchi A, Kamoda T, Shinohara H, Sumazaki R.: Japanese boy with maturity-onset diabetes of the young type 3 who developed diabetes at 19 months old. Pediatr Int. 2013 Apr;55(2):
26. Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, Enokizono T, Matsunaga M, Nakao T, Koike K, Mori K, Matsueda K, Sumazaki R.: Continuous regional arterial infusion effective for children with acute necrotizing pancreatitis even under neutropenia. Pediatr Int. 2013 Apr;55(2)
27. 須磨崎 亮, 長谷川 誠, 和田 宏来, 田川 学:【前腸系ステム細胞】 非腫瘍性疾患の疾患理解 嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis) とその肝病変 (解説/特集), 肝・胆・膵 (0389-4991)66 巻 4 号 Page661-670 (2013.04)
28. Matsunari H, Nagashima H, Watanabe M, Umeyama K, Nakano K, Nagaya M, Kobayashi T, Yamaguchi T, Sumazaki R, Herzenberg LA, Nakauchi H. : Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4557-62.
29. Mahmoud SS, Fukushima T, Shimizu T, Nakao T, Yamaguchi R, Fukushima H, Wada H, Nanmoku T, Sumazaki R.: Persistent low level Epstein-Barr virus DNAemia in childhood cancer survivors. Pediatr Hematol Oncol. 2013 Apr;30(3):216-25.
30. Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takada K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K,

- Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. : Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan. Clin Exp Nephrol. 2013 Apr;17(2):248-54.
31. Yoshimatsu S, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Okada M, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T.: Hypophosphatemia among severely malnourished children with sepsis in Bangladesh. Pediatr Int. 2013 Feb;55(1):79-84.
32. Yoshimatsu S, Chisti MJ, Hossain MI, Islam MM, Fukushima T, Wagatsuma Y, Smith JH, Sumazaki R, Ahmed T.: Hypophosphataemia among severely-malnourished children: case series. J Health Popul Nutr. 2012 Dec;30(4):491-4.
33. 須磨崎 亮, 和田 宏来 : 【先天代謝異常症候群(第 2 版)(下)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 ビリルビン・胆汁酸代謝異常 遺伝性黄疸、ビリルビン代謝異常 高直接型ビリルビン血症 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症と良性反復性肝内胆汁うっ滞症(解説/特集), 日本臨床(0047-1852)別冊先天代謝異常症候群(下) Page358-363(2012.12)
34. 和田 宏来, 須磨崎 亮 : 【小児疾患の診断治療基準(第 4 版)】 (第 2 部)疾患 消化器疾患 新生児肝炎症候群(解説/特集), 小児内科(0385-6305)44 巻増刊 Page420-421(2012.11)
35. 須磨崎 亮 : 【Stem Cell、iPS 研究;再生医療、癌診療への展開】 胆 胆管の組織幹細胞と分化制御(解説/特集), 肝・胆・膵(0389-4991)65 巻 1 号 Page83-93(2012.07)
36. Lin L, Horigome H, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R.: Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. J Electrocardiol. 2012 Nov-Dec;45(6):770-3. j.jelectrocard.2012.07.013. Epub 2012 Sep 20.
37. Kanegane H, Yang X, Zhao M, Yamato K, Inoue M, Hamamoto K, Kobayashi C, Hosono A, Ito Y, Nakazawa Y, Terui K, Kogawa K, Ishii E, Sumazaki R, Miyawaki T. : Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Aug;23(5):488-93.
38. 和田 宏来, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮 : 【知っておきたい内科症候群】 肝・胆・膵《胆嚢・胆管・膵》 アラジール症候群(解説/特集), 内科(0022-1961)109 巻 6 号 Page1255-1256(2012.06)
39. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H. Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. Fetal Diagn Ther. 2012;32(1-2):109-15.
40. Fukushima H, Fukushima T, Hiraki A, Suzuki R, Mahmoud SS, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Kobayashi C, Koike K, Fukasawa M, Morishita Y, Doisaki S, Muramatsu H, Sumazaki R.: Central nervous system lesions due to juvenile myelomonocytic leukemia progressed in a boy undergoing first line chemotherapy. Int J Hematol. 2012 May;95(5):581-4.
41. 須磨崎 亮(筑波大学 大学院人間総合科学研究科小児科), 今川 和生, 和田 宏来, 工藤 豊一郎 : 【今だから知っておきたいワクチンの話題】 各ワクチンの現状と話題 B 型肝炎ワクチン ユニバーサルワクチネーションの必要性(解説/特集), 小児科診療(0386-9806)75 巻 4 号 Page677-681(2012.04)

42. Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R.: Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. Clin Appl Thromb Hemost. 2012 Mar-Apr;18(2):189-94.
43. Tanaka R, Iwasaki N, Hayashi M, Nakayama J, Ohto T, Takahashi M, Numano T, Homma K, Hamano K, Sumazaki R.: Abnormal brain MRI signal in 18q-syndrome not due to dysmyelination. Brain Dev. 2012 Mar;34(3):234-7.
44. Saito M, Kamoda T, Nishimura K, Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E.: Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. J Hum Genet. 2012 Feb;57(2):109-14.
45. 須磨崎 亮, 和田 宏来, 工藤 豊一郎:【腎臓症候群(第 2 版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Alagille 症候群(解説/特集), 日本臨床(0047-1852)別冊腎臓症候群(上) Page399-402(2012.01)
46. Fukushima H, Kudo T, Fuskushima T, Takahashi-Igari M, Shiigai M, Mori K, Sumazaki R.: An infant with life-threatening hemangioma successfully treated with low-dose cyclophosphamide. Pediatr Int. 2011 Dec;53(6):1073-5.
47. 今川 和生, 須磨崎 亮: 話題の疾患と治療 新たな B 型肝炎の流行とワクチンによる予防の必要性(解説), 感染・炎症・免疫(0387-1010)41 巻 3 号 Page247-249(2011.10)
48. 和田 宏来, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮:【今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011】 ワクチン導入によって変化が期待できる疾患 B 型肝炎ウイルス感染症(解説/特集), 小児科診療(0386-9806)74 巻 9 号 Page1413-1417(2011.09)
49. 今川 和生, 須磨崎 亮:【よくみる子どもの感染症 Q&A】 ウイルス感染症にどう対処するか 肝炎ウイルス(Q&A/特集),小児科学レクチャー(2186-0254)1 巻 2 号 Page382-389(2011.07)
50. 今川 和生, 須磨崎 亮:【抗ウイルス薬の進歩とその使い方】 ウイルス性肝炎(解説/特集), 小児科(0037-4121)52 巻 8 号 Page1127-1133(2011.07)
51. 須磨崎 亮:【胆汁うっ滞-診療の最先端】 胆道系の発生と Notch シグナル(解説/特集), 小児内科(0385-6305)43 巻 6 号 Page981-986(2011.06)
52. 和田 宏来, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮:【子どもの臨床検査 症候から診断・治療へ】 症候からみる臨床検査の進めかた 肝機能障害(解説/特集),小児科診療 (0386-9806) 74 巻増刊号 Page119-125(2011.04)
53. 須磨崎 亮, 乾 あやの, 位田 忍, 長田 郁夫, 松井 陽, 虫明 聡太郎:【小児の肝疾患 up to date】 小児の急性肝不全(解説/特集), 小児科(0037-4121)52 巻 1 号 Page43-52(2011.01)
54. Miyata D, Fukushima T, Matsunaga M, Saito N, Kato Y, Takahashi-Igari M, Horigome H, Sumazaki R, Yamaki S, Matsui A.: Fatal pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. Pediatr Int. 2011 Jun;53(3):403-5.
55. 須磨崎 亮, 岩淵 敦:【肝・胆道系症候群(第 2 版) その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編(上)】 肝内胆汁うっ滞症 Aagenaes 症候群(解説/特集), 日本臨床(0047-1852)別冊肝・胆道系症候群 I Page373-375(2010.09)
56. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa

- D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. : Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatol Res*. 2010 Apr;40(4):295-303.
57. 須磨崎 亮 : 【肝胆膵領域における幹細胞研究の最前線】 臓器内に存在する多分化能をもった幹細胞 (somatic stem cell) 胆管、膵臓幹細胞の分化制御(解説/特集), 肝・胆・膵(0389-4991)59 巻 4 号 Page595-602(2009.10)
58. 岩淵 敦, 須磨崎 亮 : 【小児の症候群】 肝・胆・膵 Alagille 症候群(解説/特集), 小児科診療(0386-9806)72 巻増刊 Page305(2009.04)
59. 岩淵 敦, 須磨崎 亮 : 【小児の症候群】 肝・胆・膵 Aagenaes 症候群(解説/特集), 小児科診療 (0386-9806)72 巻増刊 Page304(2009.04)
60. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S. : Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009 Jun;15(6):610-8.
61. Nakao T, Fukushima T, Shimizu T, Nanmoku T, Fujiyama S, Nakajima R, Fukushima F, Noguchi M, Sumazaki R. : Transient myelofibrosis with autoimmune pancytopenia: a case report. *Eur J Pediatr*. 2009 Aug;168(8):1003-6.
62. Miyamoto T, Horigome H, Kawano S, Sumazaki R. : Apical hypertrophic cardiomyopathy in childhood: a long-term follow-up report of two cases. *Pediatr Cardiol*. 2009 Apr;30(3):343-6.
63. 長谷川 誠, 須磨崎 亮 : 【小児疾患診療のための病態生理】 消化器疾患 肝内胆汁うっ滞(解説/特集), 小児内科(0385-6305)40 巻増刊 Page565-570(2008.11)
64. Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A, Konno M, Sasaki M, Maisawa S, Sumazaki R, Shimizu T, Toyoda S, Etani Y, Nakacho M, Ushijima K, Kobayashi A; Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2008;77(3-4):150-4.
65. Nakao T, Shimizu T, Fukushima T, Saito M, Okamoto M, Sugiura M, Yamamoto K, Ueda I, Imashuku S, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Sumazaki R, Matsui A. : Fatal sibling cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) with MUNC13-4 mutations: case reports. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Apr-May;25(3):171-80.
66. 榎本 有希, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮 : 【小児科領域の院内感染】 院内感染症としての B 型および C 型肝炎(解説/特集), 小児科(0037-4121)49 巻 5 号 Page727-732(2008.04)
67. Takahashi A, Hasegawa M, Sumazaki R, Suzuki M, Toki F, Suehiro T, Onigata K, Tomomasa T, Suzuki T, Matsui A, Morikawa A, Kuwano H. : Gradual improvement of liver function after administration of ursodeoxycholic acid in an infant with a novel ABCB11 gene mutation with phenotypic continuum between BRIC2 and PFIC2. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;19(11):942-6.
68. Kamoda T, Saito T, Kinugasa H, Iwasaki N, Sumazaki R, Mouri Y, Izumi I, Hirano T, Matsui A. : A

- case of Shwachman-Diamond syndrome presenting with diabetes from early infancy. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1508-9. No abstract available.
69. Horigome H, Sumazaki R, Iwasaki N, Imoto N, Kinugasa H, Saito M, Matsui A. : Fatal eosinophilic heart disease in a child with neurofibromatosis-1 complicated by acute lymphoblastic leukemia. *Heart Vessels*. 2005 May;20(3):120-2.
 70. Kanegane H, Ito Y, Ohshima K, Shichijo T, Tomimasu K, Nomura K, Futatani T, Sumazaki R, Miyawaki T. : X-linked lymphoproliferative syndrome presenting with systemic lymphocytic vasculitis. *Am J Hematol*. 2005 Feb;78(2):130-3.
 71. Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, Nagata I, Maisawa S, Sumazaki R, Iizuka T, Hosoda Y, Okamoto M, Murakami J, Kaji S, Tabata A, Lu YB, Sakamoto O, Matsui A, Kanzaki S, Takada G, Saheki T, Inuma K, Ohura T. : Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab*. 2004 Nov;83(3):213-9.
 72. Nagasaka H, Yorifuji T, Kosugiyama K, Egawa H, Kawai M, Murayama K, Hasegawa M, Sumazaki R, Tsubaki J, Kikuta H, Matsui A, Tanaka K, Matsuura N, Kobayashi K. : Resistance to parathyroid hormone in two patients with familial intrahepatic cholestasis: possible involvement of the ATP8B1 gene in calcium regulation via parathyroid hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Oct;39(4):404-9.
 73. Kano M, Shoda J, Sumazaki R, Oda K, Nimura Y, Tanaka N. : Mutations identified in the human multidrug resistance P-glycoprotein 3 (ABCB4) gene in patients with primary hepatolithiasis. *Hepatol Res*. 2004 Jul;29(3):160-166.
 74. Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, Masu M, Keino-Masu K, Osawa M, Nakauchi H, Kageyama R, Matsui A. : Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet*. 2004 Jan;36(1):83-7. Epub 2003 Dec 14.
 75. Shinozaki K, Kanegane H, Matsukura H, Sumazaki R, Tsuchida M, Makita M, Kimoto Y, Kanai R, Tsumura K, Kondoh T, Moriuchi H, Miyawaki T. : Activation-dependent T cell expression of the X-linked lymphoproliferative disease gene product SLAM-associated protein and its assessment for patient detection. *Int Immunol*. 2002 Oct;14(10):1215-23.
 76. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. : Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transpl*. 2002 Aug;8(8):714-6.

肝炎等克服政策研究事業 H25-肝炎-一般-011

「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握と
ワクチン戦略の再構築に関する研究」
(B型肝炎定期接種化のエビデンス構築)

筑波大学 医学医療系 小児科 須磨崎 亮

＜厚生科学審議会における検討課題＞

●小児のB型肝炎ウイルス(HBV)感染疫学の実態解明
定期接種の必要性および、導入前の現状把握

●日本で開発された遺伝子型C由来HBワクチンの効果
市販中の2ワクチンの互換性についての検討

小児におけるB型肝炎ウイルス感染の
大規模疫学調査

1)小児生活習慣病健診の残余血清(全数調査)

岩手県 茨城県

2)血清銀行(国立感染症研究所)

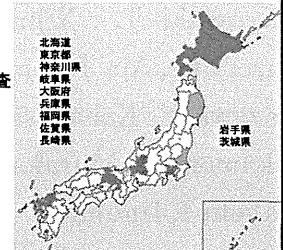
全国15府県より収集

3)病院を受診した小児の残余血清

大都市・北海道・九州を含む多施設共同調査

＜多施設共同研究協力施設＞

手稲区立金沢病院 神戸こども初期急病センター
帝京厚生病院 久留米大学医療センター
東京大学医学部附属病院 公立八丈総合病院
聖マリアンナ医科大学病院 佐賀大学医学部附属病院
岐阜県総合医療センター 長崎大学病院
大阪府立急性期・総合医療センター



本研究班における疫学調査のまとめ

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設
対象年齢	9-10歳	9-10歳	4-15歳(HBs抗原) 10-19歳(HBc抗体)	0-15歳
測定方法	PHA法 マイセルⅡ HBsAg マイセルanti-HBc ルミパルスHBsAb-N	CLEIA法 ルミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N HBsAb-N	ELISA法 エンザイグノストHBsAg5.0変法 エンザイグノスト HBcAb monoclonal	CLEIA法 ルミパルスHBsAg-HQ, ルミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N, HBsAb-N
総検体数	7,662	8,125	3,000(HBs抗原) 200(HBc抗体)	8,454
HBs抗原陽性数	0	0	5/3,000=0.17% (0.021-0.313)	4/8,454=0.047% (0.001-0.094)
HBc抗体陽性数	4/7,662=0.052% (0.001-0.103)	34/8,125=0.42% (0.28-0.56)	4/200=2.0% (0.06-3.94)	81/8,454=0.96% (0.75-1.17)

HBs 抗原陽性率は、各集団により0~0.17%と差がある。

総計で9名/27,241名= **0.033%** (95%CI: 0.011-0.055)

HBc 抗体(単独)陽性率は、各集団により差があるが、

総計で123名/24,441名=**0.50%** (95%CI: 0.42-0.59)

一般小児におけるHBs抗原陽性率の経年変化

(赤字は母子感染防止事業開始後のデータ)

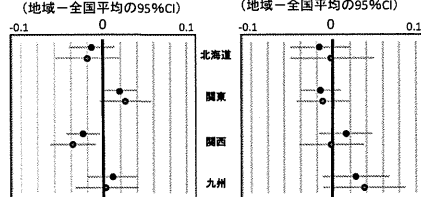
HBs抗原陽性率(%)							
調査年	1978	1986	1990	1997	2005	2007	2010-2014
岩手県(6歳)	0.94	0.04	0.00				
静岡県(小学生)		0.2		0.05			
岩手県(5-9歳)					0.017		
16歳初回献血者						0.01	
本研究班							0-0.17 (0.033)

母子感染予防処置によりHBs 抗原陽性率は飛躍的に減少したが、1990年以降大きな変化はなく、定期接種による水平感染予防なしでは、さらなるHBV感染率の減少は困難である。

地域別HBV感染率の検討(1)

●若年初回献血者 274,445名の検討 (2012-2014年、16-23歳)

HBs抗原陽性率の差 (地域-全国平均の95%CI)



全体数
男性のみ

各地域3-10万人規模の献血者で検討

関東:東京・神奈川
関西:大阪・兵庫
九州:福岡・佐賀・長崎

●小児の病院受診者 8,454名の検討

	検査総数	HBs抗原陽性率	HBc抗体単独陽性率
北海道	1,330	4 (0.301)	16 (1.203)
関東	1,674	0	19 (1.135)
関西	3,329	0	31 (0.931)
九州	2,048	0	14 (0.684)
全体	8,454	4 (0.047)	81 (0.958)

若年初回献血者の検討では、HBs抗原、HBc抗体陽性率ともに地域差があるとは言えない。

小児病院受診者の検討では、北海道に陽性者が多く見られたが、有意差とは考えられない。

地域別HBV感染率の検討(2)

市町村	2013年度		2014年度		2015年度		合計
	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	陽性者数 / 測定数 (%)
A	541	2(0.37)	573	1(0.17)			3/1,114(0.27)
B	222	0(0.0)	213	1(0.47)			1/435(0.23)
C	400	3(0.75)	381	2(0.52)			5/781(0.64)
D	355	1(0.28)	319	1(0.31)			2/674(0.30)
E	230	1(0.43)	207	1(0.48)			2/437(0.46)
F	369	3(0.81)	381	2(0.52)			5/750(0.67)
G	1,200	7(0.58)	1,247	4(0.32)			11/2,447(0.45)
H	152	1(0.66)	136	1(0.74)			2/288(0.69)
I			358	0(0.0)			0/358(0.0)
J					841	3	3/841(0.35)
合計	3,469	18(0.52)	3,815	13(0.34)	841	3(0.35)	34/8,125(0.42)

集団検診検体を用いてHBc抗体陽性者の分布を検討したところ、各市町村に散在していることから大規模な集団感染よりは、家族内など小規模な一過性感染の散在が推測された。

年齢別HBV感染率とワクチン接種率

●年齢別HBV感染率の検討 多施設共同研究

年齢	検査数	HBs抗原 陽性率%	HBc抗体 陽性率%
0	998	0	0.000
1	1,140	1	0.088
2	879	1	0.114
3-5	1,722	1	0.058
6-10	1,972	0	0.000
11-15	1,743	1	0.057
全年齢	8,454	4	81

血清銀行検体

年齢	検査数	HBs抗原 陽性率%
4-8	1,837	3
9-15	1,163	2

HBV感染者の頻度に明らかな年齢差はみられない。乳児へのHBワクチン接種が望ましい。

定期接種導入前の現状でHBワクチン接種率は2歳以下で20-50%以上に達している。一方、年長児では接種者は少ないので、Catch up 接種が望ましい。

●年齢別HBワクチン接種率 (HBs抗体単独陽性率)

年齢	検査数	HB抗体 陽性率%	95%CI
0歳	122	35	20.7-36.7
1歳	58	31	53.4
2歳	120	33	27.5
5歳	67	5	7.5
10歳	54	3	5.6
15歳	52	1	1.9

若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性 c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23	20	167
	女性	40,998	12	9	95
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22	17	143
	女性	43,237	9	9	92
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9	9	82
	女性	33,493	7	7	61
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8	8	60
	女性	25,550	6	5	43
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1	0	18
	女性	10,686	0	0	18

- 年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
⇒思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
- HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

高感度法によるHBVマーカーの検出

近年、HBVの検出方法が高感度化し、高感度HBs抗原検出系や高感度PCR法などが開発されている。これらの検出法を用いて、HBVの検出頻度を検討した。

- 【方法】広く用いられているルミパルスⅡ HBsAg(従来法)に比して高感度の検査法である、ルミパルスHBsAg-HQを用いてスクリーニングを行い、陽性者について、従来法による互換性の確認と高感度PCR(EPAS)を検討した。
- 【陽性率】ルミパルスHBsAg-HQは一定数の非特異反応があることが明らかとなったため、下記のうち1つ以上(*)の他の方法で確認されたものを陽性としたところ、高感度法HBsAg陽性率は13/8,454=0.15%(0.07-0.24)であった。
(*HBc抗体、高感度PCR(EPAS)、従来法HBsAg、systemex超高感度HBsAg)
- 従来法陽性の4例はすべて、ルミパルスHBsAg-HQ測定値が160 mIU/mL以上であった。ルミパルスHBsAg-HQが低値でもPCR陽性となる例が見られた。
- 多施設共同研究の8,454検体のうち、ルミパルスHBsAg-HQあるいはHBc抗体のいずれかが陽性であった108検体について高感度PCRを行ったところ、20検体が陽性であった。PCR陽性者のうち、genotype Bが1例、genotype Cが15例、genotype Dが4例あり、genotype Dは北海道にのみ見られた。

HBs抗原陽性者の感染経路の検討

母子感染予防処置開始前後(*)のHBs抗原陽性者におけるHBV垂直感染と水平感染の比率を推計した (Hepatol Res 2014;E181に準拠して以下の3項目を計算)
母親のHBs抗原陽性率(*)2は年齢別出生率とHBs抗原陽性率から算定
母子垂直感染率(*)3は以下の感染モデルで計算
・1985年以前は母HBs抗原陽性の場合90%、陰性の場合10%で児に感染
・1986年以降は感染予防処置により、5%のみの児に感染
水平感染率(*)4=HBs抗原陽性率-垂直感染率で計算

年齢	出生年	献血数	陽性者	陽性率	母親の陽性率	母子垂直感染率	水平感染率	比率 垂直:水平
27~31	1981~1985	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.039	1:0.41
22~26	1986~1990	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.046	1:3.29
17~21	1991~1995	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.016	1:1.33

*1:1986年にHBV母子感染防止事業が開始され、垂直感染例が激減し、現在のHBs抗原陽性者は、垂直感染より水平感染の方が多くと推計された
⇒水平感染対策としてB型肝炎ワクチン定期接種化が必要と考えられた。

小児HBV感染疫学のまとめ

- 15歳以下の小児におけるHBs抗原陽性率は、母子感染予防処置により激減し、現在はHBs抗原陽性率0.033%(0.011-0.055)、HBc抗体(単独)陽性率0.50%(0.42-0.59)であった。
- 1986年以前は、若年層キャリアのほとんどが母子感染によるものであったが、母子感染予防処置開始後の若年層キャリアの多くは、HBV水平感染によると推計される。
- 16歳以降には明らかにHBV感染者が増加する。
- HBc抗体陽性者はHBs抗原陽性者の数倍以上存在する。
- 母子感染予防のみでは防げない水平感染が、小児の日常生活の中で起こっている可能性がある。
- HBV水平感染に対する対策を進める必要がある。

遺伝子型が異なるウイルスに対するB型肝炎ワクチンの効果の検討

<基礎研究>

ヒト肝細胞キメラマウスおよびヒト初代肝細胞培養系を用いたビームゲン®由来抗体によるHBV感染防御試験

- マウスおよびヒト肝細胞を用いた感染実験により、遺伝子型C由来のワクチン(ビームゲン®)によって得られた一定濃度の抗体は、遺伝子型AのB型肝炎ウイルス感染に対しても、防御効果を有すると考えられた。(PLoS One 2015, S. Hamada-Tsutsumi et al)

<臨床研究>

母子感染予防処置例における遺伝子型Aのウイルスに対するビームゲン®の感染予防効果

- 遺伝子型AのHBVキャリア母体から出生した児4例に、ビームゲン®を接種し、母子感染を防止できた。(肝臓 2015 小松陽樹他)

本研究班の成果に基づき、厚生科学審議会
予防接種基本方針部会と予防接種・ワクチン分科会で
定期接種化へ向けて準備を進める方針が承認された

厚労省 結核感染症課 会議資料

B型肝炎ワクチンに関する技術的検討結果（案）

これまでの技術的な検討結果を踏まえ、仮に国民に対して
広く接種機会を提供する場合、下記の対応としては如何か。

- ・ 予防接種対象年齢は出生後から生後12月までとする。
- ・ 標準的には、生後2ヶ月からのB型肝炎ワクチン接種を実施する（生後2ヶ月、3ヶ月、7-8ヶ月での接種。感染のリスクが高い場合には出生直後の予防も考慮する。）。
- ・ 使用するワクチン製剤は遺伝子型A型、C型どちらのウイルス由来の製剤も選択可能とする。

ただし、本提議は技術的検討結果であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の支出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種実施に対する国民の理解等が必要。

朝日新聞2016.1.4

B型肝炎ワクチン 10月にも定期接種化
0歳児に計3回 厚労省方針
このワクチンが、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に接種される。B型肝炎ウイルス感染は、肝臓に炎症を引き起こし、重症化すると肝臓がんや肝硬変の原因となる。B型肝炎ウイルスは、血液や体液を通じて感染する。B型肝炎ウイルス感染は、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に接種される。B型肝炎ウイルス感染は、肝臓に炎症を引き起こし、重症化すると肝臓がんや肝硬変の原因となる。B型肝炎ウイルスは、血液や体液を通じて感染する。

利益相反について

利益相反の有無等（平成27年度）

ア 利益相反の有無 無

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服政策研究事業」「肝炎等克服実用化研究事業」の
他の研究班の研究分担者として参加しているか（ア又はイに記載）（平成27年度）

イ 他の研究班の研究分担者として参加している。

①（参加研究班名）

「ゲノム網羅的解析によるB型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発」（研究代表者：徳永勝士）

②本班で研究した、「医療系大学生に対するB型肝炎ワクチンの反応性」によって得られた検体を徳永班に提供し、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を依頼した。

これにより、B型肝炎ワクチン無反応者の遺伝的要因を明らかにすることができ、B型肝炎ワクチンのNon-responder 対策の進展が期待される。

合同研究班会議開催状況

他の研究班と合同での研究班会議開催状況（平成27年度）

ア 他の研究班と合同で研究班会議を開催していない。

平成 27 年度 肝炎等克服政策研究事業『成果概要』

研究課題: 全国規模インターフェロン・データベースの二次利用による今後の肝炎対策のあり方に資する研究

課題番号 : H27-肝政-指定-007

予定期間 : H27 年度から H27 年度まで

研究代表者 : 正木尚彦

所属研究機関・所属部局: 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

職名 : 肝炎情報センター長

交付額(含む間接経費): 1 年目 10,000,000 円 合計 10,000,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) 先行研究によりインターフェロン受療状況、治療効果等における地域差の存在が明らかとなっている。
- (2) その後のデータの集積による推移、および治療方法の進歩(3剤併用療法の導入)の実態は明らかではない。
- (3) 地域差の要因、自治体レベルの抱えている課題の検討も必要である。
- (4) 潜在する肝炎ウイルスキャリアを掘り起こすためのツールの開発が必要である。

II. 研究の目的

- (1) 最新のインターフェロン・データベース(2015 年 8 月時点)を用いて、再解析する(ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、3剤併用療法の治療効果について)
- (2) 平成 20 年度～25 年度の 6 年間ににおける C 型肝炎インターフェロン医療費助成申請件数が期待されるレベルに到達しているかについて検証する。
- (3) 厚生労働科学研究加藤真吾班で作成した肝炎ウイルス検査マップを含め、肝炎情報センターからの情報発信力を向上させるツールの開発を行う。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(正木尚彦)

- (1) 収集した 25,989 例のうち、C 型肝炎が 97.0%(25,214 例、年齢中央値 60 歳)を占めた。遺伝子型 1 型 60.6%、2 型 34.1%、3 型 0.2%で、2 型の増加を認めた。治療法の内訳は、ペグインターフェロン・リバビリン併用 18,912 例(75.0%)、ペガシス単独 2,299 例(9.1%)、3剤併用 2,150 例(8.5%)、インターフェロン単独 1,259 例(5.0%)などであった。1 型に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果は著効 47.1%、再燃 23.8%、無効 25.0%、判定不能 4.1%であった(2 型では順に、75.9%、13.5%、4.8%、5.8%)。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子について、効果判定可能例を対象とし先行研究と同様の検討を行った($n = 17,237$; 北海道と東北を分けて全 10 地方とした)。非著効に関与する因子として、女性(0.731 [0.679 - 0.787])、高齢者(0.750 [0.689 - 0.815])、再治療例(0.635 [0.585 - 0.690])、1 型(0.311 [0.286 - 0.338])、高ウイルス量(0.215 [0.179 - 0.259])、ALT 低値(1.006 [1.004 - 1.007])、PLT 低値(1.020 [1.010 - 1.030])、FIB-4 高値(0.857 [0.822 - 0.894])、地域差($P = 0.004$)、投与中止(0.099 [0.088 - 0.111])が抽出された(括弧内の数字は各カテゴリーにおける対照群に対するオッズ比と 95%信頼区間を示す)。九州を reference とすると、オッズ比の小さい順に四国(0.695) < 北海道(0.757) < 東北(0.805) < 関東(0.817) < 東海(0.849) < 近畿(0.870)と

なり、いずれも有意であった。先行研究では北海道・東北、四国のみであったが、今回の知見については診療アクセスに関する指標等を追加したさらなる検討が必要と考えている。

- (2) 3剤併用療法(C 型肝炎1型)の報告は主として 2012 年以降であった(大部分がテラプレビル併用)。2,132 例における治療効果は著効 78.4%、再燃 9.8%、無効 7.8%、判定不能 3.9%であった。効果判定可能な症例における治療効果予測因子について検討したところ、非著効に関与する因子として、女性(0.654 [0.506 – 0.845])、再治療例(0.692 [0.532 – 0.899])、高ウイルス量(0.338 [0.133 – 0.859])、AST 高値(0.990 [0.982 – 0.998])、ALT 低値(1.006 [1.001 – 1.012])、PLT 低値(1.063 [1.030 – 1.098])が抽出されたが(括弧内の数字は各カテゴリーにおける対照群に対するオッズ比と 95%信頼区間を示す)、地域(北海道と東北を分けた 10 地方)、年齢層、FIB-4 値(肝線維化マーカー)は有意ではなかった。特に、地域差が認められなかった理由として、有害事象の発現が危惧されたテラプレビル3剤併用療法が本邦では肝臓専門医の管理下に厳格に実施されたためと推定している。
- (3) 27 自治体肝炎対策担当部署の協力を得て、平成 20 年度から 25 年度まで 6 年間分の C 型肝炎インターフェロン医療費助成受給者数を入手し、人口 10 万人(平成 24 年度人口統計)あたりに補正した。国立がん研究センターホームページから入手した肝がん年齢調整死亡率(平成 22~26 年 5 年間分の平均、先行研究において HCV 抗体陽性率と正の相関が報告)と対比したところ(図1)、10 万人あたりの受給者数には 70~350 と 5 倍の差、肝がん年齢調整死亡率には 8~16 と 2 倍の差が存在した。両者の大まかな関係をみると、肝発がん抑制を目的としたインターフェロン医療費助成が相応に行われている自治体、それ以上に行われている自治体、いまだ不十分な自治体の3群に分類されることが判明した。特に、いまだ不十分な自治体では、抗ウイルス療法のさらなる導入を目指して、肝炎ウイルスキャリアの掘り起し、患者・医療者への啓発活動を積極的に進める必要がある。
- (4) 首都大学東京(渡邊英徳准教授)との共同研究として、2D、3D 肝炎マップの構築を進めている。肝炎検診の推進に資するべく、厚生労働科学研究加藤真吾班で作成した肝炎ウイルス検査マップをスマートフォン対応へ進化させる予定(平成 27 年 12 月時点にて 2,300 ヶ所の保健所+22,137 ヶ所の委託医療機関の基本情報を収集済み)。このほか、70 肝疾患診療連携拠点病院、約 2,600 の肝疾患専門医療機関についても同様のマップ作成を今年度内に予定している。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) C 型肝炎インターフェロンフリー経口剤治療におけるアウトカム調査、肝発がん抑制効果に関する長期予後調査
- (2) 効率的な抗ウイルス療法の遂行に必要な病病・病診連携のあり方
- (3) 統合電子カルテシステムを活用したウイルス肝炎治療に関する全国規模データベース構築

V. 行政施策への貢献

- (1) 地域特性を勘案した肝炎総合対策の立案が重要であることを裏付ける基礎データであり、その推進に貢献する。
- (2) 肝炎ウイルス検査マップ作成は厚生労働省が主導する「知って、肝炎プロジェクト」との協働作業であり、社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアの掘り起こしに寄与することが期待される。