

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）
3. 研究開発の成果

27年度はオンライン登録システムを構築して全国的に症例の登録を依頼した。その結果、177施設からB型肝炎262例およびC型肝炎216例の登録を得た。オンライン登録のデータに先行研究からのデータを合わせ、B型肝炎792例（基礎情報792件、検査データ5657件、治療データ156件）、C型肝炎431例（基礎情報431件、検査データ3057件、治療データ237件）を統合してデータベースを構築した。以上のデータを解析して、我が国の小児B型肝炎とC型肝炎の実態について検討した。

（1）小児B型肝炎のデータベースの解析から得られた結果

1. ゲノタイプ分布の経年的変化：HBVゲノタイプに施設によって偏りがあることからデータの見直しを行った。その結果、HBVゲノタイプは1995年まで全例C型であり、1996年以降にA型、B型、D型の感染者が出現していることが分かった。1996年以降の新規感染であるA型、B型、D型については、欧米、アジアからの輸入感染の可能性が推定される。
2. 小児B型肝炎における α -フェト蛋白基準値の設定と有用性：データベースを解析して α -フェト蛋白の基準値を設定した。小児期に感染して若年発癌した15例の診断における上記基準値は、感度100%、特異度97%であった。
3. 小児期B型肝炎の自然経過の解明：各年齢で肝炎を起こしている割合は、水平感染例の方が母子感染例より高く、同様に6歳までの肝炎の割合が高かった。水平感染例の方が母子感染例より肝炎から3年以内にセロコンバージョンする割合が高く、水平感染例の方がIFN治療を行っている例が多かった。
4. 小児期B型肝炎に対するIFN治療の実態：従来型のIFN治療例は過半数にセロコンバージョン(SC)を認め、SCを起した症例の多くは12か月以内にSCを起した。しかし、SC後の半数が慢性肝炎であった。最近の5年間ではPegIFN α が主に使われていた。
5. 核酸アナログとインターフェロン併用療法の試み：難治性のゲノタイプC型のB型肝炎で本併用療法はインターフェロン単独療法に比べて有効であった。8例中4例で12か月以内にHBs抗原が1000 IU/mL以下に低下し、内1例は治療終了12か月後にHBs抗原が陰性化した。

（2）水平感染による小児B型肝炎の感染経路とHBVゲノタイプの解明：既に水平感染を確認している11グループ（父子8、同胞1、祖母1、祖父1）に加えて、新たに水平感染の3グループを解析した。3グループ中、2件が祖母からの感染、1件が父子感染であった。これまでゲノタイプが判明した14グループの内訳は、A型2、Ba型1、C型10、D型1であった。水平感染例は、A型は2010年に1グループが報告されているが、それ以前の報告ではC型のみであった。今回新たにA型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ゲノタイプAの水平感染が今後は小児でも増えることが予想される。

（3）小児C型肝炎のデータベースの解析から得られた結果

1. ゲノタイプ分布の経年的変化
ゲノタイプは最近2型が増えている。2型は治療成績が非常に良好であり、小児のHCVキャリアを中学生から高校生の年齢で治療すれば90%以上が完治することが期待できる。この介入はHCV母子感染を撲滅する方法として有効である。
2. PEG/RBV併用療法の有効性
小児におけるPEG/RBV併用療法の有効性（SVR）は1型72%、2型100%であった。また治療を受ける小児は加齢とともに増えており、14-18歳（1997-2001年生れ）で63%に達していた。