

第33回

日本小児肝臓研究会

プログラム・抄録集

会期 平成28年 7月2日^土・3日^日

会場 **じゅうろくプラザ**
〒500-8856 岐阜市橋本町1丁目10番地11 TEL: 058-262-0150(代)

会長 寺澤 総介

第33回日本小児肝臓研究会 事務局

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 杉浦 時雄
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 TEL: 052-853-8246
E-mail: ped.liver.33@ncu-ped.com HP: <http://ncu-ped.com/jplw>

第33回

日本小児肝臓研究会

プログラム・抄録集

会期 平成28年 7月2日(土)・3日(日)

会場 じゅうろくプラザ
〒500-8856 岐阜市橋本町1丁目10番地11 TEL: 058-262-0150(代)

会長 寺澤 総介

第33回日本小児肝臓研究会 事務局

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 杉浦 時雄
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 TEL: 052-853-8246

会場アクセス図

じゅうろくプラザ 岐阜市橋本町1丁目10番地11

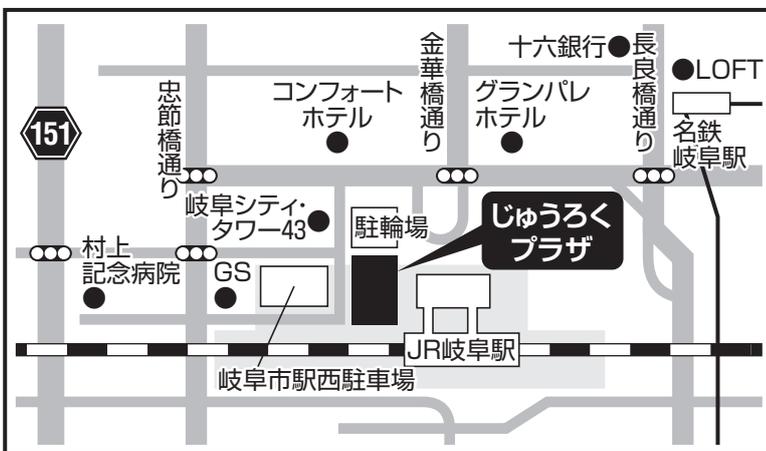
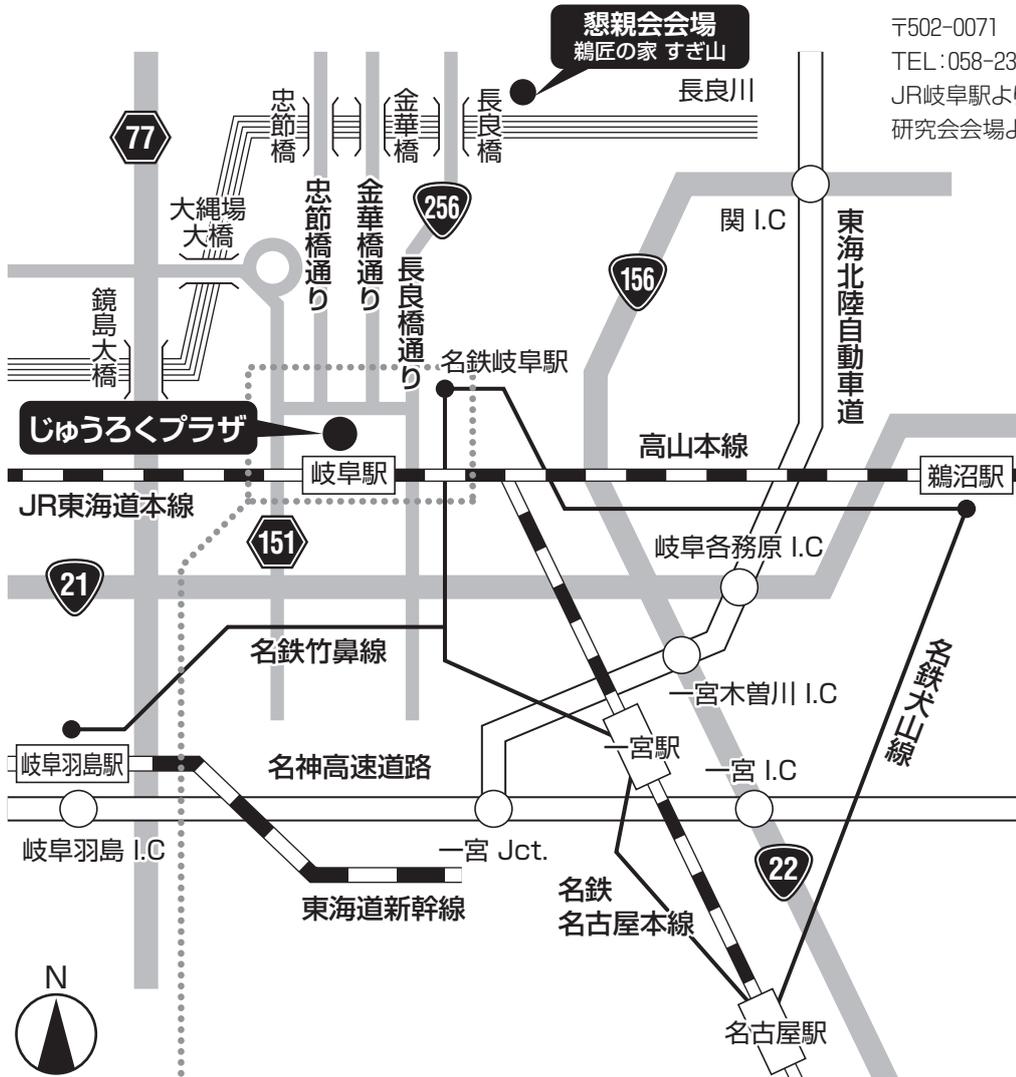
懇親会会場：鵜匠の家 すぎ山

〒502-0071 岐阜市長良73-1

TEL:058-231-0161

JR岐阜駅よりタクシーで約15分

研究会会場よりシャトルバスで連絡します



交通のご案内

- JR 岐阜駅隣接…………… 徒歩約2分
- 名鉄岐阜駅より…………… 徒歩約7分
- 岐阜各務原 I.C.より…………… 車約15分
- 岐阜羽島 I.C.より…………… 車約20分

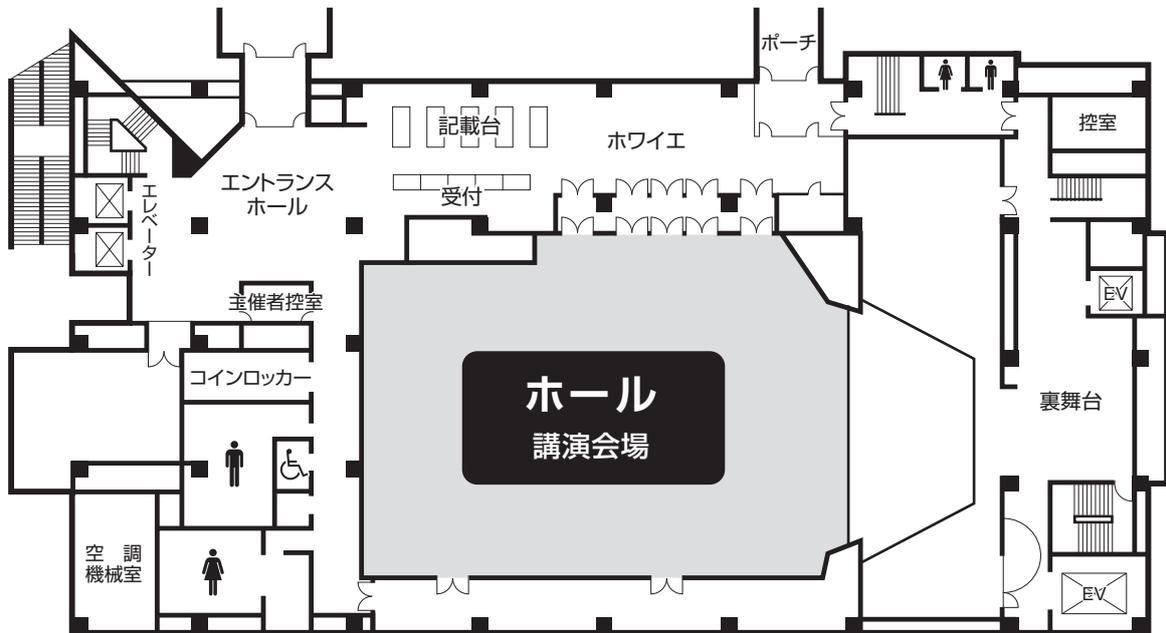
駐車場のご案内

有料駐車場58台収容。
一部の車種(大型)についてはスペースの関係上、駐車できません。

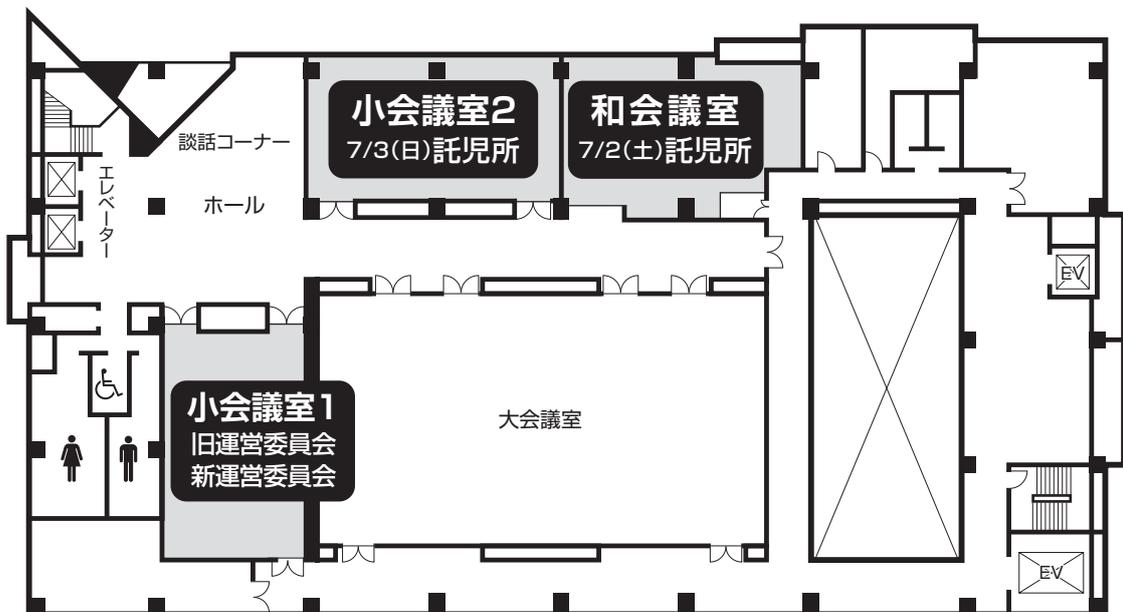
じゅうろくプラザへは、JR岐阜駅改札(2階)からACTIVE-G(商業施設)の2階通路を経由して行くことができます。

会場案内図

2F



5F



第1日目 7月2日(土)

第2日目 7月3日(日)

7:30		7:30~8:20	新運営委員会
8:00			
9:00		8:30~9:10	一般演題5 代謝(1) 座長:梶 俊策
		9:10~9:40	一般演題6 代謝(2) 座長:日衛嶋 栄太郎
		9:40~10:30	一般演題7 B型肝炎 座長:鈴木 光幸
10:30~11:20	旧運営委員会		コーヒーブレイク
11:00		10:40~11:30	特別講演3 ウイルス性肝炎は今 ~C型肝炎の克服とB型肝炎の再興 座長:乾 あやの 演者:田中 靖人
11:30~12:20	ランチョンセミナー 定期接種化されるB型肝炎ワクチン ~導入の背景と今後の課題~ 座長:白木 和夫 演者:須磨崎 亮 共催:MSD 株式会社	11:30~11:40	白木賞受賞講演 座長:田尻 仁
12:00		11:40~11:50	HBV受賞講演 座長:田尻 仁
		11:50~12:05	総会・表彰
		12:05~12:10	次期会長挨拶 虫明 聡太郎
		12:10~12:15	閉会の辞 会長:寺澤 総介
12:25~12:30	開会の辞 会長:寺澤 総介		
12:30~13:10	一般演題1 胆汁うっ滞 座長:田川 学		
13:00			
13:10~13:50	一般演題2 胆道閉鎖・移植 座長:岡島 英明		
14:00			
13:50~14:30	一般演題3 PFIC 座長:戸川 貴夫		
			コーヒーブレイク
14:40~14:55	事業報告 会長:虻川 大樹		
15:00		14:55~15:25	特別講演1 胆道閉鎖症診療ガイドラインについて 座長:虻川 大樹 演者:佐々木 英之
		15:25~16:05	一般演題4 その他 座長:十河 剛
16:00		16:05~16:35	特別講演2 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析の現状と展望 座長:寺澤 総介 演者:齋藤 伸治
17:00			
17:30~	懇親会 (会場:すぎ山)		

プログラム

7月2日(土)

ランチョンセミナー 11:30～12:20

共催：MSD 株式会社

座長：白木 和夫(鳥取大学 名誉教授)

定期接種化される B 型肝炎ワクチン ～導入の背景と今後の課題～

須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授

開会の辞 12:25～12:30 会長：寺澤 総介

一般演題1 12:30～13:10

[胆汁うっ滞]

座長：田川 学(筑波大学附属病院 小児内科)

01 胆汁うっ滞を認めた早産低出生体重児の2例

○大沼 真輔(おおぬま しんすけ)、辻 真之介、小泉 美紀子、山田 寛之、庄司 保子、
恵谷 ゆり、位田 忍

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科

02 灰白色便や黄疸を主訴に受診した乳児期胆汁鬱滞症例の検討

○大野 通暢(おおの みちのぶ)

国立成育医療研究センター 外科

03 乳児胆汁うっ滞性疾患の鑑別診断における十二指腸液(DF)採取の実際

○工藤 豊一郎(くどう とよいちろう)¹⁾、瀧本 康史²⁾、金森 豊²⁾、伊藤 玲子³⁾、松井 陽⁴⁾

1) 水戸済生会総合病院小児科、2) 国立成育医療研究センター 外科、

3) 国立成育医療研究センター 総合診療部、4) 聖路加国際大学

04 網羅的遺伝子解析により JAG1 遺伝子に病原性変異が同定された Alagille 症候群の3世代1家系

○村尾 紀久子(むらお きくこ)

愛媛県立新居浜病院

一般演題2 13:10～13:50

[胆道閉鎖・移植]

座長：岡島 英明(京都大学 肝胆膵移植外科・小児外科)

05 胆道閉鎖症が疑われた胆汁うっ滞症候群に対する遺伝子診断の意義

○白月 遼(しろつきりょう)、内田 広夫、田中 裕次郎、田井中 貴久、城田 千代栄、
住田 互、村瀬 成彦、大島 一夫、千馬 耕亮、南坂 陽子

名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学

06 胆道閉鎖症における門脈内皮への Lymphocyte attachment についての検討

○坂元 直哉(さかもと なおや)¹⁾、増本 幸二¹⁾、連 利博²⁾、大谷 明夫³⁾

- 1) 筑波大学 医学医療系 小児外科、2) 茨城県立こども病院 小児外科、
3) 水戸済生会総合病院 病理診断科

07 再移植を施行した PFIC1 型の 2 例の検討

○大矢 雄希(おおや ゆうき)

熊本大学 小児外科・移植外科

08 γ GTP 値が正常である小児胆汁鬱滞性肝疾患症例に対する肝移植の経験

○重田 孝信(しげた たかのぶ)、佐々木 健吾、内田 孟、成本 壮一、福田 晃也、
阪本 靖介、伊藤 玲子、笠原 群生

国立成育医療研究センター

一般演題3 13:50～14:30

[PFIC]

座長：戸川 貴夫(豊橋市民病院 小児科)

09 ABCB11 遺伝子に新たな変異を認めた BRIC type2 の 1 例

○城之前 翼(しろのまえ つばさ)¹⁾、河野 美幸¹⁾、西田 翔一¹⁾、里見 美和¹⁾、桑原 強¹⁾、
高橋 貞佳¹⁾、安井 良僚¹⁾、岡島 英明²⁾、鹿毛 政義³⁾、谷川 健⁴⁾、草野 弘宣⁵⁾

- 1) 金沢医科大学小児外科、2) 京都大学肝胆膵・移植外科 / 小児外科、
3) 久留米大学病院病理診断科・病理部、4) 公立八女総合病院病理診断科、5) 久留米大学病理学講座

10 肝組織像から PFIC3 が疑われ、遺伝子検査にて診断確定した 2 歳男児の 1 例

○里村 宜紀(さとむら よしのり)、小西 暁子、安田 紀恵、長谷川 泰浩、別所 一彦、
三善 陽子、大藪 恵一

大阪大学 大学院 医学系研究科 小児科学

11 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対するフェニル酪酸の 用法・用量至適化のための薬物動態探索試験

○中野 聡(なかの さとし)¹⁾²⁾、林 久允²⁾、廣瀬 友²⁾、齋藤 暢知¹⁾、成高 中之¹⁾、
箕輪 圭¹⁾、鈴木 光幸¹⁾³⁾、清水 俊明¹⁾

- 1) 順天堂大学 小児科、2) 東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、
3) 神栖済生会病院 小児科

12 フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する 医師主導型治験について(進捗状況報告)

○近藤 宏樹(こんどう ひろき)¹⁾、林 久允²⁾、長谷川 泰浩³⁾、別所 一彦³⁾、鈴木 光幸⁴⁾、
乾 あやの⁵⁾

- 1) 近畿大学医学部奈良病院 小児科、2) 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、
3) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学、4) 順天堂大学 小児科、
5) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

コーヒーブレイク 14:30～14:40

23 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例

○江田 慶輔(えだ けいすけ)¹⁾、高木 祐吾¹⁾、吉塚 悌子¹⁾、荒木 潤一郎¹⁾、下村 豪¹⁾、
弓削 康太郎¹⁾、福井 香織¹⁾、渡邊 順子¹⁾、岡本 伸彦²⁾、水落 建輝¹⁾

1)久留米大学 医学部 小児科学講座、2)大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

一般演題7 9:40~10:30

[B型肝炎]

座長：鈴木 光幸(順天堂大学病院 小児科)

24 B型肝炎母子感染防止における課題と対策

○藤澤 卓爾(ふじさわ たくじ)¹⁾³⁾⁵⁾、近藤 健夫²⁾、近藤 園子²⁾、川本 昌平²⁾、
藤田 卓男⁴⁾⁵⁾

1)藤沢こどもクリニック、2)香川大学小児科、3)香川県小児科医会、4)香川県産婦人科医会、
5)香川県医師会

25 B型肝炎母子感染予防の実態とその後の経過に関する検討

○高野 智子(たかの ともこ)¹⁾、田尻 仁¹⁾、虻川 大樹²⁾、乾 あやの³⁾、牛島 高介⁴⁾、
恵谷 ゆり⁵⁾、小松 陽樹⁶⁾、鈴木 光幸⁷⁾、三善 陽子⁸⁾、村上 潤⁹⁾

1)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、2)宮城県立こども病院 総合診療科、
3)済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児肝臓消化器科、4)久留米大学医療センター 小児科、
5)大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、6)東邦大学医療センター佐倉病院 小児科、
7)順天堂大学医学部 小児科・思春期科、8)大阪大学大学院医学系研究科 小児科、
9)鳥取大学医学部 周産期・小児医学

26 小児肝炎症例データベースからみた小児期 B型肝炎の治療効果

○村上 潤(むらかみ じゅん)¹⁾、倉信 奈緒美¹⁾、福嶋 健志¹⁾、高野 智子²⁾、細野 覚代³⁾、
恵谷 ゆり⁴⁾、乾 あやの⁵⁾、田尻 仁²⁾

1)鳥取大学 医学部 周産期・小児医学分野、2)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、
3)愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部、4)大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、
5)済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

27 高ウイルス量妊婦への核酸アナログ投与による B型肝炎ウイルス母子感染予防

○若野 泰宏(わかの やすひろ)¹⁾、杉浦 時雄¹⁾、遠藤 剛¹⁾、伊藤 孝一¹⁾、齋藤 伸治¹⁾、
田中 靖人²⁾、高野 智子³⁾、田尻 仁³⁾、鈴木 光幸⁴⁾

1)名古屋市立大学 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、
2)名古屋市立大学 大学院医学研究科 ウイルス学分野、
3)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、4)順天堂大学 小児科

28 HBc抗体陽性ドナーを用いた生体肝移植後に occult B型肝炎ウイルス感染を認めた小児例

○眞田 幸弘(まなだ ゆきひろ)¹⁾、横山 孝二²⁾、熊谷 秀規²⁾、片野 匠¹⁾、平田 雄大¹⁾、
岡田 憲樹¹⁾、山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、岡本 宏明³⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学 移植外科、2)自治医科大学 小児科、
3)自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

コーヒーブレイク 10:30～10:40

特別講演3 10:40～11:30

座長：乾 あやの（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）

ウイルス性肝炎は今 ～ C型肝炎の克服と B型肝炎の再興

田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座 教授

白木賞受賞講演 11:30～11:40

座長：田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing

戸川 貴夫 名古屋市立大学医学研究科 新生児・小児医学分野

小児 B 型肝炎研究助成受賞講演 11:40～11:50

座長：田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers.

小松 陽樹 東邦大学医療センター佐倉病院 小児科

総会・表彰 11:50～12:05

次期会長挨拶 12:05～12:10 次期会長：虫明 聡太郎

閉会の辞 12:10～12:15 会長：寺澤 総介

抄 録

胆道閉鎖症診療ガイドラインについて

佐々木 英之(ささき ひでゆき)

東北大学病院 小児外科 講師

略 歴

1995年 東北大学医学部医学科
卒業
1998年 東北大学大学院医学研究科
博士課程 入学
2002年 同 修了
2006年 岩手医科大学外科学講座
助手
2007年 東北大学病院小児外科
助教
2009年 東北大学病院小児外科
講師
以後現職

胆道閉鎖症(以下本症)の生命予後は葛西手術開発と治療法の進歩、並びに肝移植術導入により飛躍的に向上した。しかし現在でも胆道閉鎖症の診療では様々な臨床課題に直面する。

臨床課題に対する科学的な根拠に立脚した最適な診療は、患者および医療者双方が希望するところである。この意志決定をサポートするツールとして診療ガイドライン(以下CPG)があるが、近年各領域で活発にCPGが作成されている。MindsではCPGを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスを考量して、患者と医療者の意志決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。

このような状況下で、本症でも日本胆道閉鎖症研究会が作成主体となり日本小児肝臓研究会を含めた関連学会・研究会のご協力を頂いて2013年秋よりCPG作成に取りかかった。MindsのCPG作成の手引きに従い作業を進め、2014年度からは厚生労働科学研究事業の補助も受けて作業を加速させていった。

2013年度中にガイドライン作成組織を作り、スコープ作成からクリニカルクエスチョンの作成へと作業を進めていった。予備検索を経て最終的には2015年7月に診断・治療から長期経過までを包含した25個のクリニカルクエスチョンを作成した。

確定したクリニカルクエスチョンに対してシステマティックレビューによるエビデンスの収集、評価・統合の作業を進めた。2015年10月にガイドライン作成グループ会議で推奨と推奨度をDelphi法により決定した。その後統合されたエビデンスとガイドライン作成グループの議論を踏まえて解説文を作成した。

今回は本症のCPG作成の取り組みのご紹介と、完成間近の本症診療ガイドラインの全体像を作成事務局よりご説明をして、会場の先生方からの忌憚りの無いご意見を頂戴できればと思います。

次世代シーケンサーを用いた 網羅的遺伝子解析の現状と展望

齋藤 伸治(さいとう しんじ)

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

略 歴

1985年3月
北海道大学医学部医学科卒業

1985年6月
北海道大学医学部附属病院小児科
研修医

1985年9月
聖母会天使病院小児科医師

1987年2月
王子総合病院小児科医師

1989年4月
釧路赤十字病院小児科医師

1990年4月
北海道大学医学部附属病院小児科
医員

1991年4月
長崎大学医学部原研遺伝研究生

1992年9月
Department of Neuroscience,
University of Florida College of
Medicine, Gainesville, FL, USA.
research associate

1993年8月
Department of Genetics, Case
Western Reserve University
School of Medicine, Cleveland,
OH, USA. research associate

1995年10月
北海道大学医学部附属病院小児科
医員

1996年4月
北海道大学医学部附属病院小児科
助手

2005年4月
北海道大学病院小児科講師

2011年4月
名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野 教授

2015年4月
名古屋市立大学大学院医学研究科
副研究科長を兼務

現在に至る

ゲノム解析技術の革新的発展は私たちの医療を大きく変えている。アメリカでは precision medicine の名の下にゲノム情報を医療に位置づける試みに大規模な予算が投入されている。我が国でも未診断疾患イニシアチブ(IRUD)が昨年秋から開始され、稀な遺伝病の診断に全エクソーム解析が用いられようとしている。これらの解析はすべて次世代シーケンサー(NGS)が用いられる。このようにNGSは強力な診断力を有するが、解決しなければならない課題も多く含んでいる。NGSでは同時に多数の遺伝子配列を決定するために、真の原因以外の沢山の変異が同定される。そのため、見つかった変異の意味の解釈が重要になる。全エクソーム解析などの膨大なデータを扱う場合は、患者のみでなく、両親の解析が必要である場合が多い。原因となる変異以外に、がん発症や遅発性遺伝病の原因が偶然見つかる場合は、偶発的所見(Incidental findings)と呼ばれる。偶発的所見については、検査前に十分に説明と同意を得ることが求められる。従って、NGSを用いた網羅的遺伝子解析を行うためには、遺伝カウンセリングを欠かすことはできない。

私たちは新生児・乳児胆汁うっ滞を対象とした遺伝子解析パネルを作成し、これまでに100名以上に解析を行ってきた。網羅的遺伝子解析を行うことで、確定診断を得ることができるだけでなく、臨床診断の見直しが可能になることを明らかにしてきた。本講演では、新生児・乳児胆汁うっ滞に対するNGS解析の経験を基に、小児肝臓疾患に対するNGS解析の現状とこれからの展望について解説を行いたい。

ウイルス性肝炎は今 ～ C型肝炎の克服と B型肝炎の再興

田中 靖人(たなか やすひと)

名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座 教授

略 歴

1991年3月
名古屋市立大学医学部 卒業

1993年4月
名古屋第二赤十字病院 消化器内科医師

1999年～2001年
米国立保健研究所(NIH)留学
(Visiting Fellow)

2002年11月
名古屋市立大学病院 講師

2006年9月
名古屋市立大大学院 臨床分子情報医学
助教授(准教授)

2008年4月～現在
名古屋市立大学病院肝疾患センター
副センター長兼任

2009年10月～現在
名古屋市立大大学院病態医科学講座
教授、中央臨床検査部部長

平成24-28年度
厚生労働省(AMED)B型肝炎創薬実用
化等研究事業:B型肝炎ウイルスの持
続感染を再現する効率的な培養細胞評
価系の開発に関する研究(代表)

平成28-30年度
日本医療研究開発機構(AMED):C型
肝炎の新たな治療関連因子及び治癒後
の病態進展・改善に関連する宿主因子
等の同定を目指したゲノムワイド研究
(代表)

【C型肝炎ウイルス(HCV)排除後の問題点】2009年、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、ペグインターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン併用療法の治療効果を規定する遺伝的要因としてIL28B(IFN λ 3)の遺伝子多型が同定された(Tanaka Y et al. Nat Genet 2009)。この発見により、C型肝炎の個別化治療が確立すると同時に、無効例などに対する新薬の臨床開発が進み、現在までに複数のIFNフリー治療が承認された。わが国で最初に承認されたダクラタスビル(DCV)/アスナプレビル(ASV)は一定の成果を上げたが、失敗例においては多剤耐性株を作り出してしまった。また、現在の治療対象が高齢者や肝硬変患者であることから、HCV治癒(SVR)後の発癌例も散見される。HCVは排除できる時代になった一方で、多剤耐性例やSVR後発癌に対する対策が急務である。

【B型肝炎の再活性化】近年、がん化学療法や免疫抑制療法を行う患者におけるHBV再活性化が問題視されている。特に、悪性リンパ腫でのリツキシマブとステロイド併用療法でリスクが高く劇症肝炎も発生しており、この領域ではかなり徹底されてきたが、全身化学療法あるいはステロイドだけを使うような疾患領域ではなかなか徹底されていないのが現状である。啓発活動の難しさを実感する中で、当院では電子カルテを用いたアラート・オーダーリングシステムを構築し実用化した。また、ガイドラインでは1～3ヶ月毎のHBV-DNAでのモニタリングが推奨されているが、比較的风险の低いリウマチ疾患や固形癌に関して頻回のHBV-DNA測定は煩雑でコストが高く、費用対効果を考慮すると安価で簡便な高感度HBs抗原測定も考慮すべきである。

本講演では、現在の肝炎診療の問題点と今後の展望について触れたい。

《論文名》

Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing

《掲載雑誌》

The Journal of Pediatrics. 171: 171-7, 2016

戸川 貴夫(とがわ たかお)

名古屋市立大学医学研究科 新生児・小児医学分野

【目的】 新生児・乳児肝内胆汁うっ滞症患者に対して、次世代高速シーケンサー(NGS)を用いた網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的診断を試みる。

【対象・方法】 対象は新生児・乳児期発症の胆汁うっ滞患者で、2010年1月から2014年12月に出生、遺伝学的診断がなされていないものとした。NGSにて対象18遺伝子を解読し、バイオインフォマティクスを用いて分子遺伝学的診断を行った。

【結果】 全109例を解析した。臨床診断は Alagille 症候群 (ALGS) 13例、新生児 Dubin-Johnson 症候群 (DJS) 2例、シトリン欠損による新生児胆汁うっ滞 (NICCD) 4例、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) / 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC) 12例であった。その他の患者は胆汁うっ滞の病因について不明であった。28例 (26%) で分子遺伝学的診断がついた。内訳は ALGS 12例 (JAG1 11例、NOTCH2 1例)、新生児 DJS 5例 (ABCC2 5例)、NICCD 5例 (SLC25A13 5例)、PFIC/BRIC 6例 (ATP8B1 2例、ABCB11 4例) であった。

【結論】 我々の遺伝子解析手法は、臨床診断のなされた胆汁うっ滞患者はもとより、原因不明の症例についても有用である。

小児肝炎症例データベースからみた小児期 B 型肝炎の 治療効果

○村上 潤(むらかみ じゅん)¹⁾、倉信 奈緒美¹⁾、福島 健志¹⁾、高野 智子²⁾、
細野 覚代³⁾、恵谷 ゆり⁴⁾、乾 あやの⁵⁾、田尻 仁²⁾

1) 鳥取大学 医学部 周産期・小児医学分野、2) 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、

3) 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部、

4) 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、

5) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

【緒言】 小児期 B 型肝炎の治療はインターフェロン (IFN α) から始まり、ペグ・インターフェロン (PegIFN)、核酸アナログ (NA) と変遷してきた。全国調査を基に構築した小児肝炎症例データベースから、小児期 B 型肝炎の治療効果を検討した。

【方法】 平成 26~27 年度に実施した過去 5 年間の小児ウイルス性肝炎患者調査 (回収率 79%) において、174 施設から HBV 感染小児の臨床情報、検査・治療データを後方視的に解析した。HBeAg 陽性例の効果判定はセロコンバージョン、ALT 正常、HBV-DNA $< 5.0 \log \text{ copy/mL}$ の全てを満たしたものを効果ありとした。治療開始 3 年経過した時点で効果判定を行い、治療種別 (IFN α 、PegIFN、NA 併用 IFN、NA)、治療期間別の治療効果をログランク法で検定した。

【結果】 HBV 感染小児 (20 歳未満) に対する何らかの抗ウイルス療法を行った症例は 136 例 (男児 86 例) で、治療時年齢は 10.7 ± 4.3 歳、1987 年~2015 年の間に治療した。治療時 HBeAg 陽性が 116 例、HBeAg 陰性 12 例、HBeAg 不明 18 例で、HBeAg 陽性例のみで検討した。HBeAg 陽性例は男児 74 例、女児 42 例。治療法は IFN α 79 例、PegIFN 13 例、NA 併用 IFN 12 例、NA 11 例、IFN β 1 例であった。観察期間 3 年未満で検討から除外した症例は 22 例 (IFN α 6 例、PegIFN 10 例、NA 併用 IFN 5 例、NA 1 例)。治療種別で比較した 93 例では、IFN α vs PegIFN ($P=0.032$)、IFN α vs NA 併用 IFN ($P=0.031$) と、PegIFN、NA 併用 IFN は IFN α より治療効果が高かった。全 IFN 投与例 80 例の治療期間での比較では、48 週投与 vs 28 回投与 ($P < 0.001$)、48 週投与 vs 24 週投与 ($P=0.008$) と、治療期間が長いほど効果が高かった。

【結語】 長期間の PegIFN、NA 併用 IFN は小児期 B 型肝炎の効果的な治療法であることが示唆された。

(本研究は AMED 委託研究「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」により行った。)

高ウイルス量妊婦への核酸アナログ投与による B型肝炎ウイルス母子感染予防

○若野 泰宏(わかの やすひろ)¹⁾、杉浦 時雄¹⁾、遠藤 剛¹⁾、伊藤 孝一¹⁾、
齋藤 伸治¹⁾、田中 靖人²⁾、高野 智子³⁾、田尻 仁³⁾、鈴木 光幸⁴⁾

1)名古屋市立大学 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、

2)名古屋市立大学 大学院医学研究科 ウイルス学分野、

3)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、4)順天堂大学 小児科

【目的】 B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業開始以来、母子感染成立例は急速に減少したが、HBVキャリアからの出生児の約5%はキャリア化する。海外では、母親のウイルス量が多い場合、妊娠後期に核酸アナログを内服すると母子感染が減るという報告がある。今回我々は、第一子がHBV母子感染が成立し、第二子妊娠時にも高ウイルス量の妊婦に対して核酸アナログ(ラミブジンまたはテノホビル)を投与した。

【方法】 対象は第一子で予防処置を行ったにも関わらずHBV母子感染が成立した妊婦8例。ラミブジン投与群は3例、テノホビル投与群は2例、非投与群は3例。非投与群は第二子妊娠の際に核酸アナログ投与を提案したが、希望されなかった。出生後、全ての児に対して通常通りHBIGとHBワクチンによる予防処置を行った。各施設倫理委員会承認。

【結果】 ラミブジン投与群の3例と、テノホビル投与群の1例の出生児において生後1歳時点でHBs抗原陰性を確認した。残りのテノホビル投与群の1例の出生児は現在1歳未満であり、HBs抗原未確認である。非投与群の3例中2例で母子感染が成立した。核酸アナログ投与群では、出産後に核酸アナログを中止したが、トランスアミナーゼ値上昇は認めなかった。

【考察】 ラミブジン、テノホビルは既に多くのHIV感染妊婦に投与されており、安全性は確立している。FDA(アメリカ食品医薬品局)の基準ではテノホビルの方がラミブジンよりも胎児への安全性が高いとされる。2014年にテノホビルが慢性B型肝炎に保険収載された。そのため、最近の症例ではテノホビルが選択されている。今後さらにHBVの母子感染率を低下させるためには、高ウイルス量妊婦では個別の対応が必要である。

【結語】 HBV高ウイルス量妊婦に対する核酸アナログ投与は母子感染予防に有効である。

HBc 抗体陽性ドナーを用いた生体肝移植後に occult B型肝炎ウイルス感染を認めた小児例

○眞田 幸弘^{(さなだ ゆきひろ)¹⁾}、横山 孝二²⁾、熊谷 秀規²⁾、片野 匠¹⁾、
平田 雄大¹⁾、岡田 憲樹¹⁾、山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、
岡本 宏明³⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学 移植外科、2)自治医科大学 小児科、
3)自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

【背景】 HBc 抗体陽性ドナーのグラフトを用いて肝移植を施行した場合、周術期に抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) や核酸アナログを投与し、肝移植後 B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化を予防している。今回、周術期の HBIG 予防投与にも関わらず、occult HBV 感染状態となった小児例を経験したため報告する。

【症例】 症例は2才4カ月女児。胆道閉鎖症に対し7カ月時に祖母の外側区域グラフトを用いて血液型一致体肝移植を施行した。祖母の HBV 関連マーカーは HBs 抗原 (-)、HBs 抗体 (+; 449.52 mIU/mL)、HBc 抗体 (+; 10.57 S/CO)、HBe 抗体 (+; 97.60 INH%)、HBV-DNA (-) であり、レシピエントはすべて陰性であった。術中より HBIG を投与し、入院中は HBs 抗体価 1000 mIU/mL 以上を目標にした。術後免疫抑制療法はタクロリムスとメチルプレズロンの2剤で開始したが、難治性拒絶反応を合併し、ステロイドパルス療法を行った。術後2カ月で退院となり、外来では HBs 抗体価 200 mIU/mL 以上を目標に HBIG を投与した。術後9カ月時、肝障害に対してステロイドパルス療法を行い、その後 ALT は正常化し、タクロリムス単剤管理となった。術後9カ月時の HBV-DNA は陰性であったが、術後1年9カ月時に 3.1 log copies/ml と陽転化した (ALT 28 U/L)。HBV 関連マーカーは、高感度 HBs 抗原 (+; 0.0059 IU/mL) 以外はすべて陰性であり、遺伝子検査ではゲノム全長 3215 bp、genotype/subgenotype : B/B1、mutation (-) であり、occult HBV 感染と診断した。肝生検上、門脈域に非特異的リンパ球浸潤を認めるが、ALT 正常であり、現在 HBIG の投与を継続し、経過観察している。

【結語】 周術期 HBIG 予防投与にも関わらず、肝移植後に occult HBV 感染例や再活性化例は出現する。また、HBIG の投与期間やワクチン接種への移行、核酸アナログの治療適応や期間において明確な基準はない。HBc 抗体陽性ドナーを用いた小児生体肝移植に対するガイドラインの確立が必要と思われた。

広告協賛企業 (五十音順)

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

アステラス製薬株式会社

アレクシオン ファーマ合同会社

ギリアド・サイエンシズ株式会社

中外製薬株式会社

協賛団体

公益財団法人 岐阜観光コンベンション協会

第33回日本小児肝臓研究会 プログラム・抄録集

会 長：寺澤 総介

事務局：名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野
杉浦 時雄

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

TEL：052-853-8246

E-mail：ped.liver.33@ncu-ped.com

HP：http://ncu-ped.com/jplw

出 版：株式会社セカンド

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

http://www.secand.jp/

