

第40回日本小児感染症学会シンポジウム1

小児B型肝炎診療指針と日常診療*

田 尻 仁**

要旨 現在では、輸血を介するHBVの水平感染が激減し、また母子感染防止事業によって母子感染によるキャリア発生も減少している。B型肝炎治療は、インターフェロン、抗ウイルス薬により積極的な治療が行えるようになってきている。最近、小児B型肝炎に対する診療指針が示された。同診療指針を紹介しながら、小児科医がB型肝炎の診療にあたって参考になる感染予防や最近の治療法などについて述べる。

はじめに

1970年以降、輸血や血液製剤に対するB型肝炎ウイルス(HBV)関連マーカー検査、医療器材のデイスボ化などによりHBVの水平感染は激減した。また1985年から開始された「B型肝炎母子感染防止事業」によって、母子感染によるHBVキャリア発生は現在では1/10以下にまで減少している。

B型肝炎治療に関しては、かつては特異療法がなかったが、1980年代になってインターフェロン(IFN)、1990年代には抗ウイルス薬などにより積極的な治療が行えるようになり、現在も新薬の開発が続いている。しかし近年小児のB型肝炎が激減し、これらの新薬の治験を小児で行うことは現実的ではなくなったため、多くのB型肝炎治療薬の適応から小児は除外されている。

このように患者数は減ったものの、なお小児HBVキャリアの発生が続き、B型急性肝炎、劇症肝炎、慢性肝炎も散見されるために、最近わが国で初めて小児B型肝炎に対する診療指針が示され

た¹⁾。本稿では、同診療指針のなかでもB型慢性肝炎の自然経過、感染経路、感染防止、現在の治療法について述べる。

I. B型慢性肝炎の病態と診療方針

急性B型肝炎はほとんどが急性の炎症で治癒するが、一部HBVの持続感染が成立して慢性化する。慢性肝炎が進展すると肝硬変、肝細胞癌となる。成人では、B型肝炎が長期間持続すると、20%以上が肝硬変に進展する。なおB型肝炎では、C型肝炎とは異なり、小児期にも肝硬変や肝細胞癌が発生する例があり注意深いフォローが必要である。

B型慢性肝炎を治療する目的は、肝臓の炎症を鎮静化し、炎症の持続に伴う肝線維化の進行、肝硬変および肝細胞癌の発生を防ぐことにある。治療に際しては、肝炎の活動性と線維化の評価のために肝生検を行うことが勧められる。特にIFNやラミブジンなどの抗ウイルス薬を開始する際には肝生検が必須である。現在まで最も有効な成績が報告されているのはIFNであるが、最近は、経口抗ウイルス薬の開発が進んでいる。経口抗ウイル

* Guideline for the management of children with chronic HBV infection

Key words : B型肝炎, ガイドライン, 遺伝子型, インターフェロン, ワクチン

** 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 Hitoshi Tajiri
〔〒558-8558 大阪市住吉区万代東3-1-56〕

表 1 Genotype と HBV の臨床像の相違点

地域	東アジア	欧米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平	水平
Carrier 化	30%	20%	80%
IFN 反応性	<5%	20%	?
肝癌	多い	少ない	多い
人種差 (免疫)	黄色人	白人	黒人
Genotype	B, C	A, D, F	A, E, D

ス薬によって HBV の増殖は抑制されるが、HBV 遺伝子を完全に体外へ排除することは不可能である。したがって HBe 抗原陽性キャリアの場合であれば、現実的な治療目標は、HBe 抗原の陰性化、あるいは HBe 抗原・HBe 抗体系のセロコンバージョン (HBe 抗原消失および HBe 抗体出現: SC) である。最近、国・地域によって genotype の分布が異なり、genotype によって治療に対する反応が異なることが明らかとなっており、治療成績を比較するときには注意すべきである。

II. 血清診断

HBV 感染の判定

HBV 感染が疑われる場合は HBs 抗原を検査する。HBs 抗原陽性であれば ALT 値を含む生化学検査、HBV DNA 量、HBe 抗原、HBe 抗体を検討する。B 型急性肝炎を診断する際には IgM 型 HBe 抗体を測定する。

1) HBV DNA 定量法

無症候性キャリアや慢性肝炎では、HBV DNA 量は $10^7 \sim 10^9$ copy/ml と多い。現在の標準的な定量法は TaqMan PCR 法である。HBV 初感染では 4~10 週間の潜伏期を経て HBs 抗原が血中に現れる。B 型急性肝炎では、ごく初期に多量のウイルスが血中に存在した後、ALT 値の上昇とともに HBV DNA 量は急速に低下する。HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性へ SC した後でも HBV DNA が検出されることが多く、さらに HBs 抗体陽性例であっても一部の例では少量の HBV DNA が検出されることもある。

2) HBe 抗原および関連する遺伝子変異

HBe 抗原が陽性の場合 HBV DNA 量は高値であ

り、HBe 抗原陰性になると HBV DNA 量は少なくなる。しかし、HBe 抗原が陰転しても HBe 抗原非産生変異を起こした HBV の増殖が続くために慢性肝炎が持続することがある。また HBV 変異株の急性感染により劇症肝炎を起こすことがある。HBe 抗原非産生変異として、precore 領域の変異や core promoter 領域の変異がある。

3) Genotype および subtype

HBV には現時点では A~H まで 8 種類の genotype が知られている。さらに各 genotype 内で subtype に分類されている。Genotype によって分布する国や地域が異なり、genotype Aa はアジアやアフリカ、Ae はヨーロッパ、Ba は中国南部からインドシナ半島、Bj は日本、Ce は日本、中国南部からインドシナ半島、Cs は中国北部から韓国に分布する。Genotype D は地中海沿岸から中近東、E は西アフリカ、F は中央および南アメリカ、G はフランスなど、H は中南米などでみられる。Genotype によって臨床経過や治療に対する反応性に差があることが示されている (表 1)²⁾。日本で最も多いのは genotype Ce である。Genotype C は B に比べて HBe 抗原から HBe 抗体への SC が遅れるために、前者よりも肝硬変・肝細胞癌が多いとされる。Genotype の判定法には、特異的モノクローナル抗体を用いた EIA 法、ダイレクトシークエンス法などがある。

4) YMDD 変異解析

ラミブジン治療を行うと DNA ポリメラーゼに変異をきたした株が高率に検出される³⁾。最もよく知られた変異は活性中心にある YMDD モチーフの 552 番アミノ酸 M が V あるいは I へ変異するものである。変異株の測定法は PCR ELMA 法、LiPA 法などである。

III. 感染経路と感染防止

HBV は主に血液を介して感染する。高ウイルス状態の HBV キャリアからは、ごく微量の血液でも未感染者の傷口に付着すれば感染する。また特殊なケースではあるが、アトピー性皮膚炎の人は、HBV の水平感染源になったり、被感染者になるリスクが高いと報告されている⁴⁾。

1. 母子感染

感染経路として最も重要である。HBs 抗原陽性の妊婦全体では母子感染率は 20～30%程度であるが、妊婦が HBe 抗原陽性の場合には母子感染により 80～90%は HBV キャリアになる。また、妊婦が HBe 抗体陽性の場合の母子感染率は 10%未満であり、その多くは一過性の感染であるが、ごくまれに劇症肝炎を発症する。出生後早期の予防処置によりほとんどの母子感染を予防することが可能である。ただし、現時点でも胎内感染例と一部の産道感染例は予防することが不可能である。

2. 家族内感染

HBV は性行為により感染するため、夫婦間感染も重要な感染経路である⁵⁾。特に HBe 抗原陽性者では高率に夫婦間感染がみられ、大半の配偶者は結婚後 5 年以内に HBs 抗体を獲得する。

父親が HBV キャリアの場合には父子感染が成立することがある。その他の家族が HBV キャリアの場合にも、ひげ剃りや歯ブラシの共有など少量の血液を介して家族内感染する可能性があり、重症肝炎や劇症肝不全の報告もある。近年母子感染例が減少したことから、父子感染をはじめとする家族内感染が重要視されるようになってきている⁶⁾。家族内感染は母子感染ほどリスクが高くないとはいえ、HB ワクチンを接種することが望ましい。また HBV キャリアのパートナーが HBs 抗体陰性である場合には、感染の危険性があるため HB ワクチン接種を勧める。

3. 輸血による感染

1970 年に献血者に対する HBs 抗原検査が開始されてからは輸血による感染は激減した。最近の日本赤十字社の輸血情報によると、34～45 万本の輸血に対して 1 件の受血者に感染すると推定されている。

4. 性行為による感染 (sexually transmitted disease : STD)⁷⁾

近年、STD と推測される B 型肝炎が増加している。これらの多くは不顕性感染であるが、ときに急性 B 型肝炎を発症する例があり、まれではあるが劇症化する。また従来は STD ではキャリア化することはまれであったが、近年、STD による急性 B 型肝炎が慢性化する例が増加しており、そ

の多くは genotype A の感染である。

5. 医療機関内感染

近年、医療機器の消毒が厳重にされるようになり、機器を介しての感染はまれと考えられるが、HBV 感染者の血液に汚染された針の針刺しによる感染は起こり得るため、HBs 抗体陰性の医療従事者は HB ワクチンを接種すべきである。

6. 薬物乱用その他

他人と注射器を共用して覚醒剤、麻薬などを注射した場合は、血液を介して HBV が感染する恐れがある。非合法の薬物(覚醒剤、麻薬など)の注射をしないこと、ピアスをするときには、清潔な器具であることを確かめることが重要である。この点に関しては家庭や学校での教育や指導が重要である。

IV. 母子感染防止

HBs 抗原陽性の妊婦からのすべての出生児が母子感染予防措置の対象となる。同予防措置については 1995 年 4 月から健康保険診療で行うことができるようになり、HB ワクチン終了後の HBs 抗原、HBs 抗体検査、および追加ワクチン接種についても保険診療の対象となった⁸⁾。

出生した児に対しては HBIG を 2 回と HB ワクチンを 3 回投与する。HB ワクチンを接種しても抗体上昇が得られない場合があるため、児の血中の獲得 HBs 抗体価が十分に得られなかったり、検出されなくなった場合には、適宜 HBIG、HB ワクチンを追加投与する。なお、母親の HBe 抗原が陰性の場合には 2 カ月時の HBIG 投与は省略可能である。HBs 抗原検査は生後 1 カ月時と 6 カ月時に行う。特に注意すべきことは、臍帯血は偽陽性となることがあるので検査しない。また 3 歳以下の児に HBV が感染するとキャリア化しやすいことが知られており⁹⁾、少なくとも 3 歳までは十分な抗体価を維持するべきである。

HB ワクチンの接種率を上るために新生児期からワクチン接種を開始し、生後 0、1 カ月に 2 回ワクチンを打つ方法がある。この方式を採用すれば出産した施設で最初の 2 回の HB ワクチンを受けることになり、HB ワクチン接種を全く受けないといった未処置例が激減することが期待される。

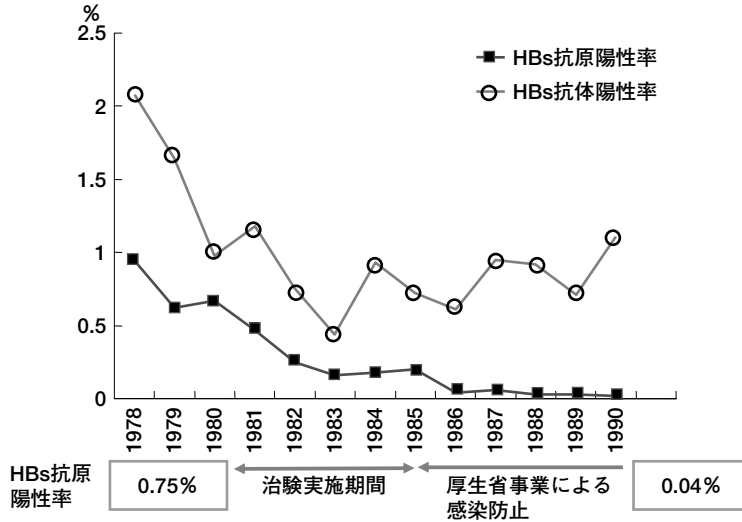


図 1 学童の HBs 抗原・HBs 抗体陽性率の推移

HB ワクチン接種法は国際的には生後早期から開始する方法が一般的であり、乳児期に全員 HB ワクチンを接種している (universal vaccination)¹⁰⁾。わが国でも母子感染が激減していること (図 1)¹¹⁾ や、水平感染であってもキャリア化することがある genotype A の HBV 感染が増加していることから、しだいに水平感染防止が重要になっており、将来の危険性を考えると universal vaccination の導入が望ましい。

V. 自然経過と予後

新生児・乳児期の B 型急性肝炎は無症状のことが多い。小児期には、B 型急性肝炎の合併症として Gianotti 病がみられることがあり、顔面、体幹、四肢の伸側に特徴的な発疹をみる。Gianotti 病の一部はキャリア化する。

HBV キャリアの一般的な自然経過は、加齢に伴って、免疫寛容期、免疫作動期 (肝炎期)、肝炎鎮静期と順次変化していく。HBV キャリアの多くは小児期に肝炎を発症し、成人になる前に約 75% が SC を起こすとされる。肝機能異常が確認されてから 3 年以内に約 50% と高頻度に SC がみられる¹²⁾ ことから、小児では少なくとも 3 年間は自然経過を観察する。それ以上 B 型肝炎が持続すると、肝硬変や肝細胞癌に進展するリスクがしだいに大

きくなるので積極的な治療の対象となる。なお肝炎発症 3 年以内でも、急性増悪 (ALT 値が 500 IU/l 以上) が認められれば速やかに治療を開始する。B 型慢性肝炎のほとんどは、周産期の感染、すなわち HBe 抗原陽性母親からの垂直感染例であり無症状である。衛藤ら¹³⁾ によると垂直感染例の約 1/3 は SC を認め、SC 後に肝機能は正常化する。一方、慢性肝炎で発見された小児の約 60% は SC し、そのうち 80~90% が 10 歳までに SC する。欧米と日本の SC 率の差異は genotype の違いによると思われる。わが国では HBV キャリアの HBs 抗原が消失し、HBs 抗体陽性となることは非常にまれである。B 型慢性肝炎の経過中に HB 腎症を発症する例があるが、HBe 抗体へ SC すると腎症は自然に軽快する。

肝硬変、肝癌は小児期にはまれであるが、わが国でも小児例が報告されている¹⁴⁾。HBV genotype Bj (B 日本型) に比べて genotype Ba 型 (中国、台湾に多い) は肝癌発症率が高い。台湾では母子感染予防により、小児期の肝癌発症が明らかに減少することが示された¹⁵⁾。

このように HBV キャリアは、SC 後に再び肝機能が異常となる症例 (成人では HBV DNA が 10^5 コピー/ml 以上のことが多い) があることや、肝機能異常の有無にかかわらず肝癌を発症する例が

あることから、HBV キャリアは定期的に経過を観察する必要がある。特に肝癌発症には注意が必要で、定期的な α -フェトプロテイン、PIVKA-II、超音波検査を行うべきである。

VI. 治療

小児のB型慢性肝炎に対して最も有効と考えられているのはIFN- α である。最近、経口抗ウイルス薬の開発が急速に進み、わが国でも現在、ラミブジン、アデフォビル、エンテカビルが保険適用となっているが、小児B型慢性肝炎に対して保険適用となっているのはIFNのみである。またHBワクチンを使ったB型慢性肝炎の免疫調整療法が試みられている。なお肝機能正常の無症候性HBVキャリアは、抗ウイルス療法の対象外である。

1. インターフェロン

保険適用は天然型IFN- α のみ認められている。成人ではB型慢性肝炎のIFN治療は、約20%に有効との報告があるが、小児での有効率は成人より高く、全体で40~50%である^{16,17}。特に血清ALT値が高値例、血清HBV DNAが低値例(HBV DNA<200 pg/ml)、肝生検で肝炎活動性が高度な例などではより高い有効率が期待できる。なお、3歳以下の小児にはけいれんを誘発した例があることからIFN治療は勧められない。IFN注射後の発熱、頭痛などの副作用は注射後3時間くらいに解熱剤を予防投与することで軽減でき、1週間くらいで予防投与なしでも発熱などはみられなくなることが多い。IFN投与中は白血球減少、血小板減少の副作用が出現する可能性があり週1~2回の頻度で検査を行う。またIFN投与中は身体発育の抑制効果や脱毛が認められるが、投与終了後には回復する。

小児における用法用量は10万単位/kg/回の週3回6カ月投与である。わが国の小児における治験では、約60%がIFN投与終了後1年以内にSCを起こしている¹⁸。長期予後に関しては成人ではHBe抗原陽性例に対するIFN治療の有効性が示されている。

2. 経口抗ウイルス薬

HBVのポリメラーゼの逆転写酵素阻害薬であり、DNA鎖の合成を停止することによりウイルス

の増殖が抑制される。わが国では2000年11月にラミブジンが初めて保険適用となった。現在では、ラミブジンに続いてアデフォビル、エンテカビルが保険適用となっている。IFNに比べて経口投与薬であり、かつ副作用が少ない利点がある。ラミブジンの問題点としては、治療開始後6~9カ月頃から耐性株(YMDD variant)が出現し始め、HBe抗原の有無に関係なく、年率約15~20%の割合で出現する。

海外での小児のB型慢性肝炎に対するラミブジンの成績は、3~4 mg/kgを52週間投与した報告ではHBe抗原陰性化率61%、HBV DNA陰性化率26%であった¹⁹。成人のB型慢性肝炎では、ALT値が高く、肝線維化が新犬山分類のF2~F3の場合、ラミブジンによる治療効果が高いとされる。

B型慢性肝炎に対するラミブジン投与期間については一定の見解はないが、少なくとも6カ月は投与する²⁰。投与終了はHBe抗原消失が6カ月持続した時点が一つの目安であるが、明確な基準はない。ラミブジン投与中止4カ月間は嚴重にB型肝炎のpost treatment flareを監視する必要があり、投与終了後のB型肝炎の急性増悪に対しては、ラミブジンを速やかに再投与する。その他、適応となる小児B型肝炎疾患としては、①急性肝炎・劇症肝炎、②IFN抵抗性の慢性肝炎、③肝硬変、④肝移植、⑤その他の特殊な病態：HBVキャリアが癌化学療法や強力な免疫抑制療法を受けるとHBV感染の再活性化を起こすことがあり、経口抗ウイルス薬が有用である。

2008年の厚生労働省研究班報告では、35歳未満はIFN治療のみが勧められている。しかし小児期発症B型慢性肝炎の一部にはIFN無効例、肝硬変、肝癌が存在する。IFN無効あるいはIFNを希望しない4例にラミブジン長期治療を行った自験例を紹介する(表2)。ラミブジン離脱の際に全員HBワクチンを投与し、3例ではHBVの再増殖を認めなかったが(図2)、1例ではYMDD変異株が出現した。ラミブジンとHBワクチンの併用は有効な可能性があり、検討を続けたい。

おわりに

本稿では小児B型肝炎の診療指針の一部を紹介

表 2 ラミブジン長期投与後離脱時に HB ワクチン併用を行った B 型慢性肝炎

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢	16 歳	23 歳	12 歳	11 歳
性	男	男	男	女
感染経路	母子	母子	祖母	父子
肝炎期間	14 年	8 年	8 年	1 年
IFN 治療歴	4 回	1 回	1 回	なし
前の ALT	375	409	266	78
HBe 抗原	+	+	+	+
HBe 抗体	-	-	-	-
HBV-DNA	46	200	7.8	7.6<
投与期間	49 カ月	46 カ月	54 カ月	40 カ月
副作用	なし	なし	なし	なし
変異株	なし	なし	なし	なし
ALT	正常化	正常化	正常化	正常化
SC	+	+	+	+
HBV DNA	陰性	陰性	陰性	陰性
HB ワクチン	12 カ月	12 カ月	18 カ月	18 カ月
B 型肝炎再発の有無	48 カ月間再発なし	11 カ月後に再発	13 カ月間再発なし	14 カ月間再発なし

症例 1, 2 は DNA プローブ法 (Meq/ml). 症例 3, 4 は TMA 法 (Log/ml).

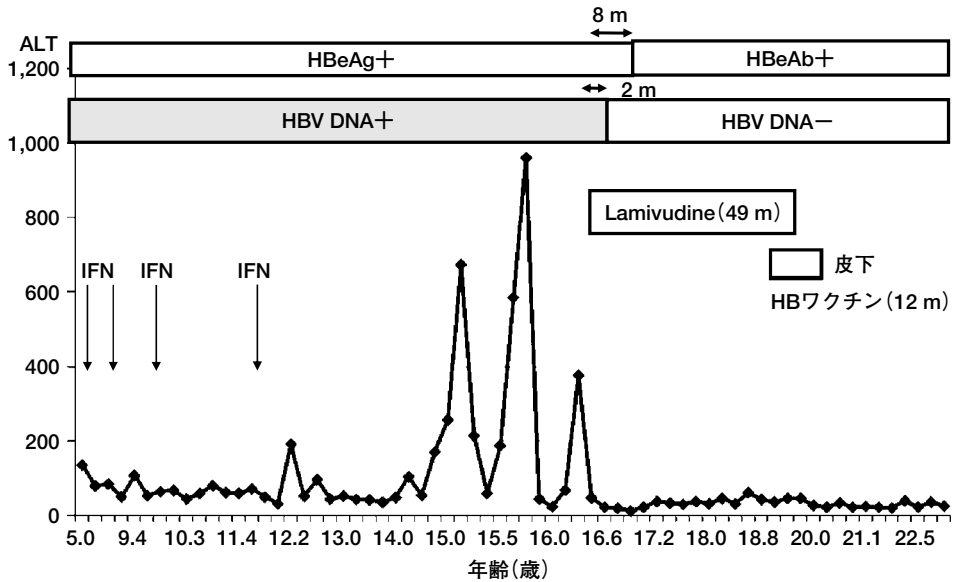


図 2 Case 1 : 5~22 歳までの経過

しながら、小児科医が B 型肝炎の診療にあたって参考になると考えられる感染予防や最近の治療法などについて紹介した。なお新薬が日々開発されつつあることから、今後、B 型肝炎の診療指針は、最新の知見を加えながら改訂されるべきものと考ええる。

文 献

- 1) 田尻 仁, 他: 小児 B 型肝炎の診療指針. 日児誌 111: 949-958, 2007
- 2) 溝上雅史: B 型肝炎ウイルスの遺伝子型. 日医会誌 134: 602, 2005

- 3) Fung SK, et al : Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 9 : 1013-1026, 2004
- 4) 土井 悟, 他 : B 型肝炎父子感染キャリアとなった重症アトピー性皮膚炎児の 1 例. *日児誌* 109 : 1247-1254, 2005
- 5) 清水 勝, 他 : 家族内感染—とくに夫婦間感染—. *日本臨牀* 53 (増刊 : 分子ウイルス病学 (下)) : 350-356, 1995
- 6) Tajiri H, et al : Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 79 : 922-926, 2007
- 7) 鶴沼直雄 : STD としての HBV 感染. *日本臨牀* 62 : 199-202, 2004
- 8) 白木和夫 : 「B 型肝炎母子感染防止事業」の改定をめぐって. *日児誌* 99 : 1075-1078, 1995
- 9) 福田信臣, 他 : 幼児における HB ウイルス carrier 成立年齢について. *肝臓* 19 : 936-940, 1978
- 10) 白木和夫 : なぜ日本では, B 型肝炎ワクチンの universal vaccination を行わないのか? *小児内科* 36 : 1312-1314, 2004
- 11) 小山富子, 他 : 岩手県における出生年度別 HBs 抗原・抗体陽性率からみた B 型肝炎母子感染予防事業の効果について. *予防医学ジャーナル* 336 : 67-72, 1998
- 12) 木村昭彦, 他 : 小児 B 型肝炎未治療例の eAg から eAb への Seroconversion. *日児誌* 94 : 2073-2074, 1990
- 13) 衛藤 隆, 他 : 垂直感染により B 型肝炎ウイルスキャリアーとなった小児の自然経過について. *肝臓* 28 : 391-398, 1987
- 14) Tanaka T, et al : Primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA-integration in a 4-year-old boy. *Hum Pathol* 17 : 202-204, 1986
- 15) Chang MH, et al : Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 336 : 1906-1907, 1997
- 16) 澤田 敦, 他 : 小児 B 型肝炎に対するインターフェロン療法の成績. *日児誌* 100 : 1504-1507, 1996
- 17) Fujisawa T, et al : Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 : 201-206, 2000
- 18) 白木和夫, 他 : 小児の B 型肝炎に対するインターフェロン α (BALL-1) の臨床効果について. *肝胆膵* 22 : 669-681, 1991
- 19) Jonas MM, et al : Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 346 : 1706-1713, 2002
- 20) Dikici B, et al : Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection : a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 19 : 127-133, 2004

* * *