分担研究：小児の肝疾患に関する研究
平成２年度総括研究報告

白木和夫

要約：１）小児慢性肝疾患の実態調査を研究協力施設で行なった。この結果を基に全国調査の準備をした。また主な疾患について管理の基礎となる研究を行なった。２）「Ｂ型肝炎母子感染防止対策事業」の進捗状態を全国的、およびいくつかの地方において調査した。平成元年度には全国の妊婦の96.8% が検査を受け、この年度の新たな乳児のＨＢＶキャリア発生は0.04% 程度に減少したと推計された。３）小児期におけるＣ型肝炎の疫学調査、特に母子感染に関して調査を行なった。

見出し語：慢性肝疾患、胆汁鬱滞症、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、母子感染、感染予防

研究組織

分担研究者：

白木和夫（鳥取大学医学部小児科）

研究協力者：

富樫武弘（北海道大学医学部小児科）
田沢雄作（秋田大学医学部小児科）
藤沢知雄（防衛医科大学小児科）
多田　裕（東邦大学医学部小児科）
小西奎子（国立金沢病院検査科）
寺沢総介（岐阜大学医学部小児科）
杉山幸八郎（名古屋市立大学医学部小児科）
田尻　仁（大阪大学医学部小児科）
小池通夫（和歌山県立医科大学小児科）
吉沢浩司（広島大学衛生学）
松行真門（久留米大学医学部小児科）
矢野右人（国立長崎中央病院臨床研究部）
西岡久寿弥（日赤中央血液センター）
平山宗宏（母子愛育会日本総合愛育研究所）
木村三生夫（東海大学医学部小児科）
飯野四郎（東京大学医学部第二内科）

研究目標

（１）小児の慢性肝疾患に対する専門的ケア提供の体制のあり方の検討。

ａ．我が国における小児期の慢性肝障害の実態を明らかにする。

鳥取大学医学部小児科学教室
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University

b．B型慢性肝炎およびＨＢＶキャリアの管理・指導の基準の設定。

（２）厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」の進行状況を調査しその効果を推計する。現行のプロトコールの改善を検討する。

（３）小児期におけるC型肝炎の疫学、特に母子感染の疫学を明らかにする。

研究結果

（１）我が国における小児の慢性肝疾患に関しては、現在までその実態が明らかでないので、まずこれを明らかにするための調査を開始した。調査対象疾患としては研究協力者と数回の討議の結果、次ぎの 9カテゴリー、27疾患を対象とすることにした。即ち、ウイルス肝炎（B型肝炎、C型肝炎、非A非B型肝炎、 EBV肝炎、 CMV肝炎）、自己免疫性肝炎、肝硬変、胆汁鬱滞（先天性胆道閉鎖症、 胆道拡張症、 新生児肝炎症候群、Alagille症候群、 Byler病、その他の特発性肝内胆汁鬱滞症）、ビリルビン代謝異常症（Crigler-Najjar症候群、Gilbert 症候群、Lucey-Driscoll 症候群、Dubin-Johnson 症候群、Rotor 病）、肝腫瘍（肝芽腫、肝細胞癌、その他の肝腫瘍）、肝膿瘍、原因不明の肝機能障害（乳児、幼児・学童）その他（脂肪肝、Wilson病、糖原病）である。これらについて全国の病院、診療所に対しアンケート調査を行なうことにし、症例数、通院状況、入院日数などこれらの患者の管理上必要な事項を中心としたアンケート用紙を作成した。まずこのアンケート用紙によって調査を行なう上での問題点を明らかにするため、各研究協力者の施設においてこのアンケート用紙で予備調査を行なった。1990年次にこれら12施設を受診した小児慢性肝疾患は計571 名で、最も多いのはB型慢性肝炎の139 例(24.3%) であり、以下、原因不明の乳児肝障害、先天性胆道閉鎖症、脂肪肝、C型慢性肝炎、先天性胆道拡張症の順であった。しかし、延べ入院患者数では先天性胆道閉鎖症が最も多かった（詳細は別に記す）。

小児の慢性肝疾患に関して現在、特に問題となっているのはＨＢＶキャリアの指導・管理と慢性肝炎の治療・管理である。ＨＢＶキャリアは無症状であり、現在まで血液検査をせずにこれを発見することはできなかったが、寺沢班員は学校検尿を利用し、尿中のＨＢＶ関連抗原抗体の検査からＨＢＶキャリアを発見する方法を検討し、 HBc抗体のＲＩＡによる検査が、ＨＢＶキャリアの発見に有用であることを見出した。松行班員はB型慢性肝炎の管理基準設定の基礎として、肝生検所見と臨床像とから小児における適切な肝生検の時期を検討し、血清trannsaminase 値が200 KUを越えて持続する時には肝生検の必要があることを示した。

田沢班員は小児の慢性肝疾患から発症した成人型肝癌の発症前からの肝機能その他を分析し、その予測とモニタリングについて報告した。

乳児期の肝内胆汁鬱滞のうち、特にAlagille症候群はその長期管理が問題になるが、杉山班員は自験例10例につきその治療と長期予後との関係を検討し、胆嚢外瘻造設が予後を悪くすることを明らかにした。

（２）「B型肝炎母子感染防止対策事業」に関し各地方自治体から厚生省への報告を基にその実施状況を集計した。平成元年４月から平成２年３月

までの期間で、HBs 抗原検査は全国の妊婦の96.8% に対して実施され、その陽性率は1.32% であった。更に HBs抗原陽性妊婦の中での HBe抗原陽性者は3,058 人、率としては25.6% であり、いずれも前年度に比し大きな差がなかった（表１）。

これに対し平成元年度にこの事業の対象となって出生時に HBs抗原検査を受けた児は3,059 人で（表２）、妊婦の検査時期と児の出生時期との間にかなりの差があるものの妊婦の検査の結果、本事業の対象とされた児のほとんどすべてで感染防止措置が開始されたものと考えられた。これらの数字を基に推計すると、平成元年度に垂直感染によってＨＢＶキャリアとなった児は、全出生児の0.04% にまで減少したものと推定された。更にこの推計が正しく、水平感染の影響も減っていることを確かめるには、実際に小児の検査をする必要があるが、そのためには少なくとも毎年全国的に10,000人以上の一般小児の採血が必要である。この調査の実施はかなり困難と考えられるが、その具体的な方法につき更に検討することとした。

吉沢、田尻、矢野、小西、藤沢、多田、小池、富樫の各班員からはそれぞれの地域における母子感染防止状況が報告されたが、いずれも全国集計からの推計結果を裏付けるもので、極めて良い実施状況であり、生後２、３年以内の短期的効果も良好であることが示された。なお、いずれの調査においても、「Ｂ型肝炎母子感染防止対策事業」に従った感染防止処置によって児のＨＢＶキャリア化は防止されるものの、長期追跡すると HBc抗体陽性のものが高率に発生することが示され、これが将来どのような意義を持つか今後更に検討を要すると考えられた。しかしながら、これまでのところ現在の感染防止処置が極めて優れていることが裏書きされ、当面その変更をする必要がないものと考えられる結果であった。

（３）小児の慢性肝障害のうち、現在その実態が明らかでないＣ型肝炎について、白木班長、藤沢班員らは各種肝障害における HCV抗体（ C-100抗体）陽性率、および一部症例については PCR法によるHCV-RNA の陽性率を調査し、小児の慢性肝障害においてもＣ型肝炎がかなり多く、小児の慢性肝障害の管理上重要であることを明らかにした。更にＣ型肝炎ウイルスの母子感染の有無、実態に関しprospective に調査を開始した。現在までの結果、Ｃ型肝炎ウイルスにも母子感染が存在することが明らかと考えられたが、それに関係する要因、頻度、予後などに関しては更に検討する必要がある。

表１．厚生省「Ｂ型肝炎母子感染防止対策事業」による妊婦検診実施状況（昭和６０年６月－平成２年３月）

	ＨＢｓ抗原検査#	ＨＢｓ抗原陽性	ＨＢｅ抗原検査	ＨＢｅ抗原陽性
昭和６０年６月－６１年３月	702,473(58.9%)	9,582(1.36%)	8,860	1,942(22.5%)*
昭和６１年４月－６２年３月	1,209,522(91.8%)	16,989(1.40%)	17,284	4,184(24.2%)
昭和６２年４月－６３年３月	1,181,916(92.2%)	15,147(1.36%)*	15,696	3,591(23.7%)*
昭和63年４月－平成元年３月	1,158,662(95.8%)	13,932(1.26%)*	13,867	3,495(25.8%)*
平成元年４月－平成２年３月	1,132,265(96.8%)	12,327(1.32%)*	12,266	3,058(25.6%)*
合　　計	5,384,838	67,977	67,973	16,270

：括弧内は翌年次出生数＋自然死産数で検査件数を除して求めた推定百分率

* ：陽性例数の報告のあった自治体のみの集計

（厚生省児童家庭局母子衛生課に各地方自治体〔１県を除く〕より報告された資料に基づく）

表２．厚生省「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」による乳児検診ならびに感染防止処置実施状況

（昭和６１年１月～平成２年３月）

	昭和60年度	昭和61年度	昭和62年度	昭和63年度	平成元年度	合　計
HBs抗原検査（臍帯血）	606	3,681	3,514	3,289	3,059	14,149
HBs抗原陽性（臍帯血）	-	156(4.2%)*	123(3.5%)*	183(5.6%)*	125(4.2%)*	587*
HBIG(出生時) 投与	574	3,543	3,454	3,200	2,954	13,725
HBs抗原検査（２回目）	197	3,345	3,334	3,004	2,774	12,654
HBs抗原陽性（２回目）	-	104(3.1%)*	65(1.9%)*	164(5.5%)*	61(2.2%)*	394*
HBIG(２回目) 投与	154	3,424	3,501	3,156	2,932	13,167
HB ワクチン（１回目）	154	3,424	3,506	3,167	2,938	13,183
HB ワクチン（２回目）	-	3,197	3,500(99.8%)	3,148(99.4%)	2,960(100.7%	12,805
HB ワクチン（３回目）	-	2,576	3,343(95.4%)	2,919(92.2%)	2,773(94.4%)	11,611

*：陽性例数の報告のあった自治体のみの集計

（厚生省児童家庭局母子衛生課に各地方自治体〔１県を除く〕より報告された数値に基づく）

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

要約:1)小児慢性肝疾患の実態調査を研究協力施設で行なった。この結果を基に全国調査の準備をした。また主な疾患について管理の基礎となる研究を行なった。2)「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の進捗状態を全国的、およびいくつかの地方において調査した。平成元年度には全国の妊婦の 96.8%が検査を受け、この年度の新たな乳児の HBV キャリア発生は 0.04%程度に減少したと推計された。3)小児期における C 型肝炎の疫学調査、特に母子感染に関して調査を行なった。