分担研究：小児の肝疾患に関する研究
平成３年度総括研究報告

白木和夫

要約：１）わが国の小児における慢性肝疾患に関する全国調査を行ないその実態を明らかにした。この結果を基に「小児の慢性Ｂ型肝炎の特殊療法のてびき」、および「小児慢性肝炎の日常生活管理の指針」を設定した。２）厚生省「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」の進捗状況を調査し、その効果を推定した。３）小児期におけるＣ型肝炎ウイルス感染の疫学を調査し、特にこのウイルスの母子感染について前方視的研究を開始し、その存在を確認した。

見出し語：小児、慢性肝炎、慢性肝障害、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、母子感染

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）
能登裕志（浜松医科大学産婦人科）
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）
木村昭彦（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（東京大学医学部第一内科）

研究目標・方法

わが国において、慢性肝障害（慢性肝炎、肝硬変、肝癌）は成人病の一つとして重視されているが、これまでの研究の結果、小児期の肝炎ウイルスの感染が、成人のこれら慢性肝障害の原因とし

鳥取大学医学部小児科
(Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University)

て重要であることが明らかとなっている。しかしながら、小児の肝疾患の実態に関して、わが国ではこれまでまとまった研究がなされていなかった。本研究においては、次の３つを中心に調査・研究を行った。

１）わが国の小児における慢性肝疾患の実態を明らかにするため全国調査を実施し、その結果を踏まえて、主要な小児慢性肝疾患のトータルケアについて、その方針を検討した。

２）Ｂ型肝炎ウイルスによる慢性肝障害の根絶を目標として、1985年６月から開始された厚生省「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」の進行状況ならびにその効果を調査した。

３）これまでほとんど不明であったＣ型肝炎ウイルスの小児期における感染の実態および疫学を調査すると共に、prospective study により母子感染の有無を検討した。

研究成果の概要

１）小児慢性肝疾患の全国調査、ならびに治療の方針・生活指導の手引きの作成

①全国のすべての小児医療機関のうち、地域、施設規模に偏りのないようにして10% を無作為に抽出し、小児慢性肝疾患に関する調査票を送付、アンケート調査を行なった。詳細は別に示すごとくであるが、有効回収率は25.4%（133施設）であった。慢性肝疾患は合計 798例で、１施設あたり年間６例であった。疾患としては多い順にＢ型慢性肝炎、原因不明の肝障害、脂肪肝、Ｃ型慢性肝炎、先天性胆道閉鎖症、その他であった。全体として、わが国においては小児でも慢性肝炎、脂肪肝が多いこと、および診断が確定されていない肝障害が少なくない点が明らかとなり、今後何らかの対策が必要と考えられた。またこの調査の結果、平成２年の１年間にわが国で診療を受けた小児慢性肝疾患患者の数は15,000名と推定された。

②小児慢性肝疾患の治療のてびき、および日常生活管理方針の作成

前年度までに各研究班員により個別に検討された結果をもとに、２回にわたる全体討議、および中間的な「たたき台」を送付しての紙上討議の結果、わが国の現状からみてその必要性が最も高いと考えられる「小児Ｂ型慢性肝炎の特殊療法のてびき」、および「小児慢性肝炎患者に対する日常生活管理について」の指針を作成した。

当初、小児慢性肝炎の全般的治療指針の作成を試みたが、各種治療法で小児におけるその有効性と安全性とが確立されていないものも多く、画一的な治療指針の設定は不可能であるとの結論に達した。しかしながら自然治癒傾向の強い小児Ｂ型慢性肝炎に対し、近年、無差別に強力な治療を加える傾向が見られることから、これに歯止めをかける必要があることも明らかとなり、その意味で下記に示すごとく「小児Ｂ型慢性肝炎の特殊療法のてびき」を設定した（表１）。

表１　小児Ｂ型慢性肝炎の特殊療法のてびき

小児Ｂ型慢性肝炎は自然治癒率が高く、自然経過でのＨＢｅ抗原からＨＢｅ抗体への転換が成人より高率にみられる。従ってインターフェロン療法、ステロイド離脱療法等の特殊療法の適応は、自然経過を観察した上で、肝組織の活動性が高く、自然経過で治癒しにくい例に限定すべきである。

治療の対象：ＨＢｅ抗原持続陽性で６カ月以上にわたりトランスアミナーゼ値高値が持続し、肝生検で piecemeal necrosis, bridging necrosis あるいは小葉内の炎症が強く、肝硬変へと進展する可能性が予測されるもの。

治療の目標：ＨＢｅ抗原持続陰性かつトランスアミナーゼ値の正常化を目標とする。

註１：特殊療法中ないしその後は副作用の出現に留意し、慎重な経過観察、検査が必要である。
註２：ＨＢｅ抗原陰性化からトランスアミナーゼ値が正常化するまで１～２年要する場合もある。
註３：ＨＢｅ抗体持続陽性のＢ型慢性肝炎に対する確立した治療法は現在ない。

また日常生活管理に関しても、これまでの資料からは通常の学校生活、運動などの慢性肝炎の経過に及ぼす影響が明らかでなく、一般に過度の安静を強いている傾向がみとめられることに鑑み、身体的、精神的に発達途上にある小児においては、つとめて普通に近い生活を送らせるようにすべきであるとの結論し達し、表２に示すような指針を設定した。

表２　小児慢性肝炎患者に対する日常生活管理について

運動が慢性肝炎患者に与える影響についてはまだ明らかではない。しかし小児慢性肝炎患者について著明な肝機能の悪化がみられなければ日常生活は特に制限すべきではない。食事もバランスがとれていれば特に制限する必要はない。

２）「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」の進行状況の調査、およびその効果の検討

全国各自治体から厚生省児童家庭局母子衛生課に報告された症例数について、その妥当性を検討した後に集計し、また各班員の地域における追跡調査と併せ、全国における本事業の実施状況とその効果とを推定した。

「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」が開始されてか

ら、平成３年３月までの間に１県を除く全国各自治体で、この事業によって検査、感染防止処置を受けた妊婦および乳児の件数は、表３、４に示すごとくである。妊婦の HBs抗原検査受検率は平成元年度に96.8% とピークを示したが、平成２年度には94.0% でやや低下傾向が見られる。 HBs抗原陽性率は平成２年度では1.08% であったが、地域による差が著明で西高東低の傾向があり、0.6%から3.0%に及んでいた。 HBs抗原陽性妊婦における HBe抗原陽性率は平均25.7% であった。

HBe抗原陽性 HBVキャリア妊婦から出生した児のうち、「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」により検査と感染防止処置を受けた件数は表４に示すごとくである。同一年度にあっても各検査件数、処置件数が不一致であるが、これは出生から最後のHBワクチン接種までに５か月のずれがあることが主な原因と考えられた。なお第１回目のHBワクチン接種件数に比し、どの年度でも第３回目のHBワクチン接種件数が下回っているが、これは里帰り分娩で現住所に戻ったために自治体が変わり、公費負担が受けられなかったものがかなりあるためと推定された。

なお臍帯血の HBs抗原陽性率が各年度ともおおよそ4%であるが、これはこれまでの研究施設からの報告（おおむね 0.5～1.0%）に比べ著しく高率である。陽性と報告されたものの多くは、胎内感染と考えるよりは、不適切な臍帯血採取により母体血が混入したためである可能性が高いと考えられる。

近年のわが国における母子垂直感染による HBVキャリアの年間発生数は既に報告したごとくで、「Ｂ型肝炎母子感染防止事業」開始直前の年に生まれた全乳児における HBVキャリア率は0.26% と推定されている（表５）。この数字は、後に示す研究協力者による地域疫学調査での小学生の HBVキャリア率にもほぼ一致することから、妥当なものと考えられる。

次に本事業開始後６年目に当たる平成３年に生まれた乳児における HBVキャリア発生状況を、これまでに判明している数字を基に推計すれば表６のごとくで、この年にわが国で生まれた乳児全体での HBVキャリア率は、おおよそ0.03% 程度にまで低下したものと推定される。これは前述の本事業開始前のそれのほぼ10分の１に相当するが、この低下率も、後に示す研究協力者の施設における疫学調査の結果からみて、妥当な率と考えられる。現在わが国においてはＢ型肝炎ウイルスの水平感染の機会は極めて少なくなっているので、今後、小学校に入学してくる学童での HBVキャリア率は上述の率に近くなることが予想され、今後の疫学調査でこれが証明されるものと期待される。

３）小児期におけるＣ型肝炎ウイルス感染の調査

小児でもＣ型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎が少なくないことが明らかとなったが、その原因は輸血によるものが多かった。

Ｃ型肝炎ウイルスの母子感染の実態を前方視的に調べたところ、C100-3抗体陽性の妊婦から生まれた児の中で、明らかに感染し慢性肝炎を発症するものがあることが明らかとなった。なお経胎盤性に移行する抗体のため、C100-3抗体陽性の妊婦から生まれた児は、生後１～６か月間は感染の有無にかかわらずC100-3抗体陽性に留まること、感染してもC100-3抗体が陽性にならないことが多い

ので、コア抗体、HCV-RNA などの検査が必要であることなどが明らかとなった。

母子感染の頻度、要因、児の病態、予後、特に成人にまでこの感染が持続するか否かに関しては、今後更に長期間にわたる追跡調査が必要である。

表３．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３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%)
平成２年４月－平成３年３月	1,104,167(94.0%)	11,389(1.08%)	11,587	2,977(25.7%)
合　　計	6,489,005	79,366	79,560	19,247

*：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での集計

（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４．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３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	平成２年度	合　計
HBsAg検査(CB)	606	3,681	3,514	3,289	3,059	2,882	17,031
HBsAg陽性*	-	156(4.2%)	123(3.5%)	183(5.6%)	125(4.2%)	115(4.1%)	702
HBIG(出生時)	574	3,543	3,454	3,200	2,954	2,830	16,555
HBsAg検査(2)	197	3,345	3,334	3,004	2,774	2,625	15,279
HBsAg陽性*	-	104(3.1%)	65(1.9%)	164(5.5%)	61(2.2%)	59(2.3%)	453
HBIG(２回目)	154	3,424	3,501	3,156	2,932	2,829	15,996
HB vac.(1)	154	3,424	3,506	3,167	2,938	2,856	16,039
HB vac.(2)	-	3,197	3,500(99.8%)	3,148(99.4%)	2,960(100.7)	2,847(100.6)	15,652
HB vac.(3)	-	2,576	3,343(95.4%)	2,919(92.2%)	2,773(94.4%)	2,737(96.7%)	14,348

CB：臍帯血、　HBIG：抗ＨＢヒト免疫グロブリン、　HB vac.：Ｂ型肝炎ワクチン

*：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）

表5．「B型肝炎母子感染防止対策事業」開始前（１９８５年）における垂直感染による
ＨＢＶキャリア年間発生数の推定

総出生数	1,431,577
乳児死亡数	7,899
１歳以上まで生存した児（Ａ）	1,423,687
ＨＢｓ抗原陽性妊婦からの出生児数（Ａ×0.0136* ＝Ｂ）	19,362
うちＨＢｅ抗原陽性妊婦からの出生児数（Ｂ×0.225*＝ Ｃ）	4,356
垂直感染によるキャリア発生数（Ｃ×0.85）	3,703
この年に生まれた乳児におけるＨＢＶキャリア率	0.26%

* ：全国妊婦における陽性率

表6．「B型肝炎母子感染防止対策事業」開始後６年目（１９９１年）における垂直感染による
ＨＢＶキャリア年間発生数の推定

総出生数	1,219,000
乳児死亡数（推定）	5,600
１歳以上まで生存した児（Ａ）	1,213,400
ＨＢＶキャリア妊婦からの出生児数（Ａ×0.0108* ＝Ｂ）	13,105
ＨＢｅ抗原陽性キャリア妊婦からの出生児数（Ｂ×0.257*＝Ｃ）	3,368
「B型肝炎母子感染防止事業」による処置を受けた児の数（Ｃ×94%* ＝Ｄ）	3,166
キャリア化を防止された児の数（Ｄ×90%# ＝Ｅ）	2,849
キャリア化した児の数（（Ｃ－Ｄ）×0.85 ＋（Ｄ－Ｅ））	404
この年に生まれた児におけるＨＢＶキャリア率	0.03%

* ：全国妊婦における前年度陽性率
# ：100% －（各施設からの報告による平均キャリア化率の２倍）%

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)わが国の小児における慢性肝疾患に関する全国調査を行ないその実態を明らかにした。この結果を基に「小児の慢性B型肝炎の特殊療法のてびき」、および「小児慢性肝炎の日常生活管理の指針」を設定した。2)厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」の進捗状況を調査し、その効果を推定した。3)小児期におけるC型肝炎ウイルス感染の疫学を調査し、特にこのウイルスの母子感染について前方視的研究を開始し、その存在を確認した。