大阪府総医医誌37（1）：1～8，2014.

総　説

小児ウイルス性肝炎の現状と課題

小児科
田尻　仁

Current opinions and future issues on viral hepatitis in children and adolescences

Hitoshi Tajiri

Key words：ウイルス肝炎、潜伏感染、インターフェロン、リバビリン、核酸アナログ
Viral hepatitis, occult infection, interferon, ribavirin, nucleotide analogues

はじめに

小児期に肝炎を起こすウイルスとしては，まず肝炎ウイルスがあげられる．肝炎ウイルスとは，肝細胞で増殖し，主に肝細胞障害をおこすものであり，A型からE型までの５種類が知られている．日本の小児ではD型肝炎とE型肝炎の報告は非常に稀である．A型は急性肝炎のみを起こし，しかも大人と比べて小児では症状が軽く，短期間で治癒するので，問題の少ない肝炎と言える．B型肝炎，C型肝炎は主に血液を介して感染するもので，小児でも劇症肝炎，慢性肝炎，肝硬変，肝細胞癌を起こす．肝炎ウイルス以外に肝炎を起こすウイルスとしては，様々なヘルペスウイルスが知られている[1]．サイトメガロウイルス[2]，EBウイルス，HHV－6[3,4]などが知られている．本稿ではB型肝炎，C型肝炎について述べる．

小児B型肝炎

1．臨床症状

1）急性肝炎・劇症肝炎

B型急性肝炎はA型急性肝炎と症状に本質的な差はないが，一般にA型より軽く，また成人に比べて軽症である．新生児･乳児では無症状のことが多い．劇症肝炎はまれであるが，いったん発症すると死亡率が高く約2/3が死亡する．母子感染防止対策導入後に乳児期の劇症肝炎は激減した．Gianotti病は，水平感染による乳幼児のB型急性肝炎の一病型であり，顔面，体幹，四肢の伸側に特徴的な発疹が出現する．

2）慢性肝炎

小児では非特異的症状（食思不振，顔色不良，右季肋部痛，鼻出血）を示すこともあるが，多くは無症状である．セロコンバージョン（SC；HBe抗原陽性からHBe抗原陰性/HBe抗体陽性への転換）を起こすと肝炎が鎮静化することが多い．小児期ではまれではあるが，慢性肝炎から肝硬変・肝癌に進行する例もある．成人では長期間炎症が持続したB型慢性肝炎では肝線維化が進行し，年率２％で肝硬変に進展し，肝細胞癌の発生率は無症候性キャリアで年率0.1－0.4％，慢性肝炎で0.5－0.8％，肝硬変では1.2－8.1％と報告されている[5]．

2．病因

成人でのB型肝炎ウイスル（HBV）初感染は急性肝炎がほとんどであり感染が持続することは少ないが，周産期，乳幼児期に感染すると90％以上が持続感染となる．HBVそのものに細胞障害性はなく，HBV持続感染はウイルスと宿主免疫機構とのバランスの中で成立している．HBV持続感染の自然経過は，①免疫寛容期，②ウイルス排除期，③無症候性キャリア期，④再燃期，⑤回復期に分けられる．母子感染の小児では，成人になるまでに上記の①→②→③の経過を経て15歳までに約45％，20歳までに約55％がSCを起こす[6]．

再燃期はSC後20－30％の症例で，自然経過もしくは免疫抑制剤使用などが誘因となって，HBVが再増殖し肝炎が再燃した状態で，HBe抗原産生に関する領域のHBV遺伝子変異を伴っているためHBe抗原は陽転化せずに，HBV増殖が起こる．再燃期の肝炎は，肝硬変，肝細胞癌進展のハイリスクであると考えられている．最終ステージの回復期に進みHBs抗原が陰性化してHBs抗体陽性になるのは全症例の１％前後とされている．

かつてはHBs抗原陰性でHBs抗体陽性の場合はHBV既感染者とされ，臨床的には治癒の状態と考えられてきた．しかし，このよう既感染者でも肝臓や末梢単核球中にはHBVが潜伏感染し，強力な免疫抑制剤使用や化学療法によりHBV再活性化が起こり重症肝炎を起こすことが分かっている（de novo B型急性肝炎）．それゆえ，HBV感染症は治癒の判断が困難で，HBs抗原陰性となった場合でも肝細胞癌発生の危険性があり，一生経過観察が必要な病態と考えられる．

3. 疫学

１）発生状況

HBVは世界総人口の約５％に相当する３億５万人もの人々に持続感染している．一部の感染者は長期間の感染後に慢性肝炎から肝硬変を経て肝細胞癌を発症し，そのために年間60万人以上が死亡していると推定される．感染者の70％以上がアジアに集中しているが，日本の感染率は低く0.63％で，約110～140万人がHBVに持続感染している．小児B型肝炎はかっては比較的頻度の高い疾患であった．しかし1970年以降は，献血および血液製剤のHBV関連マーカー検査，医療器材のディスポ化などによりHBVの水平感染は減少した．さらに1985年からB型肝炎母子感染防止事業が始まり，HBVキャリア率は開始前の0.26％から，9年後には0.024％と1/10に低下している．これらの結果，近年小児科領域で経験するB型肝炎は次第に減少している．しかしながら依然として一定数の小児のHBVキャリアは発生しており，B型急性肝炎，劇症肝炎，B型慢性肝炎も散発している[7]．

２）Genotype

HBVはAからHまでの８種類のgenotypeに分類されている[8]．Genotypeはさらにsubgenotypeに分類され，地域により分布に違いがある．genotype Aaはアジアやアフリカ，Aeはヨーロッパ，Baは中国南部，台湾，インドシナ半島，Bjは日本，Ceは日本，中国南部，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，Hは中南米でみられる．Genotypeによって臨床経過や治療反応性に差があるとの知見が集積しつつある．日本で最も多いのはgenotype Ceである．Genoype CはBに比べてHBe抗原からHBe抗体へのSCが遅く，そのため肝硬変・肝細胞癌の頻度が高い．

３）感染経路

（１）母子感染

HBs抗原陽性の妊婦全体では母子感染率は20～30％であるが，妊婦がHBe抗原陽性の場合は80～90％がHBVキャリアになる[9]．一方，HBe抗体陽性の場合のHBVキャリア化は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．

（２）家族内・集団内感染

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．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．HBVキャリア父親からの父子感染も多い[10]．その他の家族がHBVキャリアの場合も含めて，歯ブラシの共有などで少量の血液を介して家族内感染する可能性がある．2005年の全国調査の報告でも，1998～2003年の95例のHBV感染経路として父子感染10.5％，その他の家族内感染4.2％と報告されている[11]．家族内水平感染によって重症肝炎や劇症肝不全を発症する例もある．

（３）輸血による感染

1970年に献血者に対するHBs抗原によるスクリーニング検査が始まり，1989年にHBc抗体検査が導入され，さらに近年核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA検査が導入された結果，輸血によるHBV感染はきわめてまれになった．最近の日本赤十字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　（STD）

近年，STDによるHBV感染が増加している．大部分は不顕性感染であるが，急性肝炎や劇症肝炎を発症する例もある．とくにHBV genotype A感染の一部はキャリア化するため問題となっている．

（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ないと考えられるが，HBV感染者の血液に汚染された針などによる感染リスクがあり，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．

4. 新しい検査方法

１）HBV DNA定量

最近は測定範囲が広いTaqMan PCR法が使用されている．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抗原陽性から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．無症候性キャリアやB型慢性肝炎では，HBV DNA量はしばしば10^{7-9} copies/ml以上と多い．

2）HBe抗原および関連する遺伝子変異

HBe抗原はHBV DNA量や肝炎の活動性に関連するマーカーである．HBe抗原が陽性であるとHBV DNA量は高値であるが，SCを起こすとしばしばHBV DNA量は著明に減少する[12]．しかし，HBe抗原が陰性化してもHBV DNA高値のことや慢性肝炎が持続することがある．その理由としてHBe抗原非産生変異株の持続感染があり，precore領域の変異（28番目のアミノ酸に停止コドン）やcore promoter領域の変異（nt1762およびnt1764の二重変異）が知られている．

3）Genotypeおよびsubgenotype

Genotypeの判定法にはgenotype特異的モノクロナール抗体を用いたEIA法，ダイレクトシークエンス法などがある．

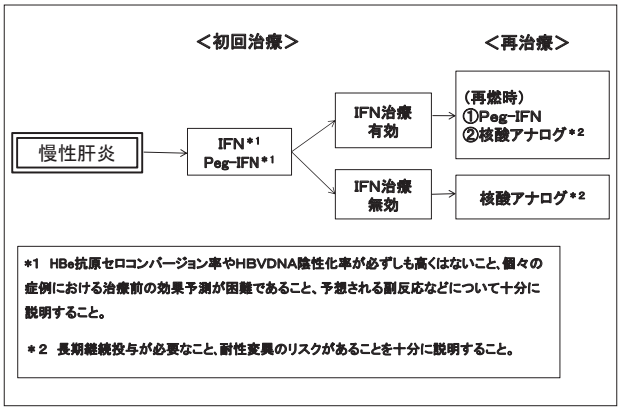

図　小児B型慢性肝炎の治療ガイドライン

5. 治療

1）急性肝炎

急性肝炎はほとんどが自然治癒するので特殊治療の必要はなく，劇症化の徴候に注意しながら，対症療法を行う．重症化した場合は経口抗ウイルス剤を投与する．プロトロンビン時間（PT）の急激な低下やビリルビンやアンモニアの上昇，肝障害に伴う意識レベルの低下などの劇症化の兆候を見逃さないようにし，劇症化した場合は肝移植の可能性も考え，専門医に相談する．PTが40％未満あるいはヘパプラスチンテストが30％未満になれば，抗ウイルス療法と血漿交換などの人工肝補助療法を行う．

2）慢性肝炎

（1）治療開始の目的と適応

治療目的は，肝炎を抑え，肝硬変，肝細胞癌を防ぐことにある．抗ウイルス薬はHBVの増殖を抑制するが，完全に排除することはできない．したがって，現実的な初期の目標は，セロコンバージョン，ALTの正常化，ウイルス量の低下である．

HBVキャリアが肝炎を発症した場合，小児では2年以内に高率にSCを起こすことから，基本的に2年間は経過観察する．2年以上肝炎が持続する例では肝生検を行い，治療適応を検討する．新犬山分類でA 2以上の活動性やF 2以上の線維化は治療適応となる[13]．肝炎発症2年以内であっても，強い肝炎が持続する例（ALT 300～500IU/l以上），線維化の進行が疑われる例（血小板の減少など）では肝生検を行い，治療適応を判定する．また肝炎の活動性や線維化が軽度の場合も，長期間肝炎が持続することは肝硬変への進展や発癌リスクが高くなるため，罹患年数を考慮して治療を試みる場合もある．現在，有効な治療法としてはインターフェロン（IFN），経口抗ウイルス薬（核酸アナログ製剤）がある．詳しくは，2014年に作成された小児B型慢性肝炎に対する初回治療ガイドラインを参照されたい（図）[13]．同様に成人でも「B型慢性肝炎の治療ガイドライン」が出されており，HBe抗原陽性の35歳未満の成人にはIFN療法がfirst choiceになっている[5]．

（2）インターフェロン療法

保険適応が認められているのは天然型IFN－α製剤のみである．小児における用法・用量はIFN－α製剤10万単位/kg/回×週3回，6ヵ月投与である．副作用としては投与中の発熱，倦怠感，投与開始2週間後くらいからの骨髄抑制（白血球減少や血小板減少）がある．その他，胃腸障害，脱毛，甲状腺機能低下，抑うつなどを認める．小柴胡湯との併用は間質性肺炎を起こすため禁忌である．3歳以下の小児でけいれん誘発の報告がある．IFNの効果を高める因子としては，肝炎の活動性が高いこと（肝生検における肝炎の活動性A 2以上やALT高値），HBV DNA量が少ないこと（10^{4-5}copies/ml以下）がある．小児でのIFN治療の有効率は成人より高く，40－50％と報告されている[14,15]．欧米の報告では小児でのIFN投与量は300－1000万単位/m^2を週3回皮下注するというものが多く，SCは26－60％と報告により様々である[16]．海外の治療成績は我が国とgenotypeが異なるため単純には比較できない．

現在では成人のB型に対しては，主にペグインターフェロンが使用されている．小児でもこれからは通院の負担の少ない，週1回投与のペグインターフェロンが使用されるものと考える．

（3）核酸アナログ製剤

現在保険適応なっているものはラミブジン，アデフォビル，エンテカビル，テノフォビルである．小児ではIFN療法が効果的なことが多いので，IFN療法が無効の症例やIFN投与により肝不全になる危険性がある症例に限定して，核酸アナログ製剤を使用する．当初はラミブジンが主に使用されてきたが，2006年にエンテカビルが保険適応となり，ラミブジンに比べ薬剤耐性変異株の発生頻度が少なく，第1選択薬として推奨されている．2014年にテノフォビルが保険適応となりエンテカビルと同様に第1選択薬となっている．当科ではラミブジン3－5mg/kg/日またはエンテカビル0.01mg/kg/日を1日1回内服で投与している．投与期間については一定の見解はないが，核酸アナログ投与終了の目安はHBe抗原消失

が6ヵ月以上持続した時点とされている[17]．投与中止後4ヵ月間は肝炎の再燃に注意し厳重に経過をみる．小児でのラミブジンによる治療成績は，3－4mg/kgを52週投与した海外の報告では，HBV DNA陰性化率61%，HBe抗原陰性化率26%であった[18]．我が国の小児に対するエンテカビル，テノフォビルの治療効果，安全性については報告が少ない．

6. 予防対策

1）一般的な感染予防

HBVは血液を介して感染する．感染者の血液や体液に触れないことが感染予防上重要である．HBV感染に対してはHBIG（高力価HBs抗体免疫グロブリン），およびHBワクチンによる予防が有効である．針刺し事故に対してはまずHBIGを筋注し，同時にHBワクチンを始める．医療関係者などハイリスク群には積極的にHBワクチンの予防接種をすすめる．

2）母子感染の予防

1985年6月よりHBe抗原陽性妊婦からの出生児に対して母子感染予防事業が始まり，1995年からは予防対象がHBs抗原陽性妊婦からの出生児に拡大されるとともに，健康保険適応に移管された．HBs抗原陽性妊婦からの出生児に対して，出生12時間以内にHBIG（200単位：1 ml）筋注および1回目のHBワクチン接種を行う．生後1, 6ヵ月に2回目と3回目のHBワクチン接種を行う．出生後のHBIGはできるかぎり出生後早期に投与するのがよい．生後9～12ヵ月時にHBs抗体検査を行い，十分なHBs抗体産生を認めなければ，HBワクチンの追加接種を行う．当科では3歳までは十分な抗体価（HBs抗体価100m IU/ml以上）を保つように追加接種を勧めている．従来のB型肝炎母子感染防止対策の手引きでは生後1ヵ月に抗原検査を行い，HBs抗原陽性の場合にはその後の措置は断念せざるをえないとなっている．しかし1ヵ月時のHBs抗原が陽性であっても，ワクチンは予定通り続行するのがよい．B型肝炎の母子感染予防に関しては，胎内感染の存在（約1%），HBワクチン反応不良例への対策，HBV変異株の出現などの問題点が残っている．

3）universal vaccination

1992年にWHOからHBVに対するuniversal vaccinationを小児期に行うように勧告があり，2008年までに世界177カ国（91.7%）で全新生児に対するuniversal vaccinationが実施されている[19]．日本では1985年からHBVキャリア妊婦からの出生児に対するB型肝炎母子感染予防事業が行われ，大きな成果を上げてきた．母子感染は減少したが，父子感染を含めた水平感染や，STDによる感染，免疫抑制・化学療法における潜伏感染が問題となっており，全出生児に対するuniversal vaccinationの導入が望まれる[20]．

小 児 C 型 肝 炎

1. 臨床症状

小児のC型肝炎はB型肝炎と同様，無症候性キャリア，急性肝炎，慢性肝炎など様々な病型がある．しかしB型肝炎と異なり，HCVに対する免疫応答が弱いことから小児期には肝病変が肝硬変，肝癌に進行することはまれである．また通常小児例のほとんどは無症候性であり，C型肝炎ウイルス（HCV）感染後もトランスアミナーゼが正常のことが多い．頻度は低いものの一過性の肝障害，無症候性からの急性増悪などが認められる[21]．

小児C型慢性肝炎の自然経過については報告が少なく不明な点が多い．垂直・水平感染とも頻度は低いものの自然治癒が報告されている．血液，悪性疾患などの基礎疾患をもつ例は自然治癒はまれである．

2. 病因・疫学

血液によって感染し，一過性感染あるいは持続感染をおこす．小児HCV感染者の多くは，かつては輸血などの医療行為によるものであり，血液疾患，悪性腫瘍，先天性心疾患などの治療のため輸血を受けた患者であった．しかし1989年から献血者に対する第1世代HCV抗体による血液のスクリーニングが開始されたことによって輸血関連感染は激減しており[22]，現在では新たな感染は母子感染にほぼ限定される．その頻度はHCV RNA陽性妊婦から出生した児では約10%である[23]．母子感染成立のリスクファクターは，HIVの重複感染と血中HCV RNA量の高値（10^6copies/ml以上）が挙げられている．なお母乳を与えても感染率は上昇しない．分娩形式に関して血中HCV RNA高値のハイリスク群であっても予定帝王切開例では感染率が低いとの報告がある．最近のわが国の疫学的調査から，HCV母子感染例は年間約273～341例発生すると推計されている[24]．感染した児は生後1～3カ月頃までにHCV RNA陽性となる．母子感染でHCV RNA陽性となった乳幼児では，しばしば軽度の肝機能の上昇が認められる．母子感染では3歳までに約30%の症例でウイルスが自然排除されるため[25]，治療開始の時期は早くても3歳以降とする．

3. 新しい検査方法

1）HCV RNA定量

現在保険適応があるHCV RNAのPCR法はreal time PCR法（TaqMan法）のみであり，1.2 log IU/mLから検出可能な高感度定量法である．

2）HCVのgenotype

現在までに10種類以上発見されているが，わが国ではgenotype 1b型が最も多く（約70%），2a型が約20%，2b型が約10%を占める．まれな1a型は輸入血液製剤の投与を受けた血友病患者に限られる．それ以外の遺伝子型は我が国ではきわめてまれである．

4. 治療

1）治療開始のタイミングと適応

C型肝炎はトランスアミナーゼ値が正常でも肝組織には炎症や線維化がみられることが多いので，トランスアミナーゼ上昇が持続する症例のみならず，病理診断で慢性肝炎と診断された症例も治療対象とする[26,27]．わが国における小児のC型慢性肝炎の肝線維化は新犬山分類F０～Ｆ２が大部分であり，免疫機能に異常がなければ肝細胞癌の小児期発症の報告はない．Kageらによると我が国のHCV感染小児のほとんどは軽度の線維化までに留まり，一部中等度の線維化が認められるが肝硬変症例はみられなかったと報告されている[28]．

2）ペグインターフェロン/リバビリン（Peg-IFN/RVB）併用療法

現在，成人ではシメプレビル/Peg-IFN/RVB併用療法が標準的な治療となっているが，欧米では，小児に対してはPeg-IFN/RVB併用療法が標準的な治療となっている．Genotype１群の中でも，*IL28B* 遺伝子がTG，GGの症例はTTに比べて治療効果が低い[30]．小児では，PEG-IFN α-2b（1.5μg/kg/回週１回）とリバビリンの併用（15mg/kg/日分２），PEG-IFN α-2a単独投与（３μg/kg/回週１回）などが推奨されている（**表１**）．2014年版小児C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドラインを参照されたい[13]．一般に小児では成人より副作用が軽く，治療に対するアドヒアランスが良好であり，成人以上の治療効果が期待できる．小児期に治療することは将来の母子感染や水平感染を未然に防げること，将来の肝移植や慢性肝炎患者に要する医療費を減少させることが証明されている．

Peg-IFNは，IFNαにポリエチレングルを結合させたもので，血中半減期が長く，週１回投与で効果が期待できる．市販されているPeg-IFNには，α-2a，α-2bの二種類があるが，治療効果に差は認められていない．リバビリンは，1972年に開発されたプリン骨格を有する合成核酸アナログで，in vitroでは広範囲のRNAおよびDNAウイルスに対して抗ウイルス活性を示す経口核酸アナログである．C型慢性肝炎に対しては，単独投与では無効であるがPeg-IFNとの併用により抗ウイルス効果を現す．Genotypeにより治療効果に違いがあるが，小児のC型慢性肝炎ではgenotype １で46～57%（**表２**），genotype ２で80～93%（**表３**）のウイルスの完全排除が報告されている[29~36]．

Peg-IFNの副作用として，とくにPeg-IFN α-2aは白血球減少，貧血，血小板減少を高率に生じるため，Peg-IFN投与前に毎回血液検査を行い，投与量を調整する必要がある．Peg-IFN α-2b使用時にも投与開始後８週間は毎週，その後は４週間に１度，血液検査をする必要がある．リバビリンは開発段階の動物実験で催奇形性がみられたため，妊孕性のある女性患者および成人男性患者は，投与中および投与終了後６ヶ月間は避妊がすすめられる．

副作用に関しては成人と基本的には変わらない出現頻度であるが，成人に比べて治療を中止せざるを得ないような副作用は少なく，治療完遂率が高いのが特徴である[29,32]．その他の副作用として，小児ではインフルエンザ様症状（発熱，悪寒，全身倦怠感，頭痛，関節痛など），熱性けいれん，食欲不振，消化器症状（腹痛，吐き気，下痢，口内炎など）などが多い．肝機能障害（AST，ALTの上昇），皮膚（発疹，かゆみなど），脱毛なども経験するがほとんどが軽症である．さらには成長障害，甲状腺機能異常に注意する．成人で問題となる精神神経症状（不眠，不安，躁うつ病），間質性肺炎，網膜症，循環器症状（不整脈，心不全など），糖尿病悪化などは小児ではまれである．

表１　小児C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL　以上 300 fmol/L　　以上	Peg-IFNα2a（48週間） ＋Ribavirin（48週間） Peg-IFNα2b（48週間） ＋Ribavirin（48週間）	Peg-IFNα2b（24週間） ＋Ribavirin（24週間）
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL　未満 300 fmol/L　　未満	Peg-IFNα2a（24週間）	Peg-IFNα2a（24週間）

表２　小児での治療成績：genotype １（GT-1）
（患者数が10人以上の報告に限る）

報告年	著者	患者数	年齢	Peg IFN	投与期間	SVR	備考
2005	Wirth et al.	46	10(2-17)	α-2b	48W	48%	
2006	Shawarz et al.	13	4.4(2-8)	α-2a	48W	46%	
2008	Jara et al.	26	10(3-16)	α-2b	48W	46%	
2009	Tajiri et al.	20	17(7-30)	α-2b	48W～72w	80%	4人が72w投与
2010	Schwarz et al.	45	10.7±3.3	α-2a	48W	47%	
2010	Sokal et al.	47	12.6±3.6	α-2a	48W	57%	GT-1が45人、GT-4,5も含む
2010	Wirth et al.	72	10(3-17)	α-2b	48W	53%	

表３　小児での治療成績：genotype ２（GT-2）
（患者数が10人以上の報告に限った）

報告年	著者	患者数	年齢	Peg IFN	投与期間	SVR	備考
2005	Wirth et al.	13	10(2-17)	α-2b	48W	100%	GT-3も含む
2009	Tajiri et al.	13	17(7-30)	α-2b	24W	84%	
2010	Schwarz et al.	10	10.7±3.3	α-2a	24W	80%	GT-3も含む
2010	Sokal et al.	18	11.3±3.6	α-2a	24W	89%	GT-3も含む
2010	Wirth et al.	30	10(3-17)	α-2b	24W	93%	

5. 予防対策

現時点では出生児のHCV母子感染を確実に予防する方法はない．選択的帝王切開では，経膣分娩・緊急帝王切開に比してHCV母子感染率が低くなると報告されているが，母体と新生児に対する帝王切開の合併症を考慮すると，妊婦がHCVキャリアという理由で帝王切開の適応とすることは推奨できない[37]．なお母乳にはHCV RNAが検出されないという報告が多いこと，および母乳哺育児と人工哺育児との間でHCV感染率に差がないことから母乳を禁ずる必要はない．

文　　献

1）田尻　仁，恵谷　ゆり：非肝炎ウイルス感染による慢性肝炎．小児科診療，70：908－911，2007

2）Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S : Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. Scand J Infect Dis, 33 : 790-3, 2001

3）Tajiri H, Nose O, Baba K, Okada S: Human herpesvirus-6 infection with liver injury in neonatal hepatitis. Lancet, 7 : 335 : 863, 1990

4）Tajiri H, Tanaka-Taya K, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K : Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. J Pediatr. 131 : 473-5, 1997

5）日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド．2008： 4ページ

6）Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Brooks S : Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. Scand J Gastroenterol 2014（in press）

7）田尻仁，白木和夫，藤澤知雄，他：小児B型肝炎の診療指針，日本小児科学会雑誌111：949－958，2007

8）Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M: Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J Gen Virol, 69 : 2575-2583, 1988

9）白木和夫，谷本要，岡田隆好：HBV母児感染の疫学，肝胆膵，13：493－501，1986

10）Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M: Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. J Med Virol, 79 : 922-926, 2007

11）藤澤　卓爾，牛島　高介，大和　靖彦，中嶋　英輔，前田　公史，熊谷　優美，木村　昭彦：我が国の小児HBウイルス感染症の現状と予防対策の実態調査，日本小児科学会雑誌，109：363－369，2005

12）矢橋　弘，長岡　進矢，裴　成寛，阿比留　正剛：HBV感染症の自然史，臨床消化器内科．24：637－644，2009

13）厚生労働科学研究費補助金「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」平成23－25年度総合研究報告書　1－32ページ　2014年3月

14）沢田　敦，田尻　仁，古座岩　宏輔，他：小児B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の成績，日本小児科学会雑誌，100：1504－1507，1996

15）Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Sogo T, Miyagawa Y, Fujitsuka S, Sekine I, Kosugi T, Inui M : 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

16）Kurbegov AC, Sokol RJ : Hepatitis B therapy in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 3 : 39-49, 2009

17）Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, Doganci T, Kansu A, Tosun S, Arslan N, et al:Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection : a multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 19 : 127-33, 2004

18）Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM et al:Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 346 : 1706-1713, 2002

19）白木和夫：B型肝炎ワクチン，小児科診療，12：2333－2338，2009

20）田尻　仁：わが国におけるB型肝炎の現状とユニバーサルワクチネーション，化学療法の領域　29：259－265，2013

21）Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Hasegawa Y, Ozono K: Acute exacerbation of hepatitis in a boy with chronic HCV genotype-2 infection after a 9-year period of normal transaminases levels. Eur J Pediatr. 166 : 501-2, 2007

22）Tada K, Tajiri H, Kozaiwa K, Sawada A, Guo W, Okada S: Role of screening for hepatitis C virus in children with malignant disease and who undergo bone marrow transplantation. Transfusion. 37 : 641-4, 1997

23）Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Pediatr Infect Dis J. 20 : 10-4, 2001

24）厚生労働科学研究費補助金「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」平成23－25年度総合研究報告書，47－49，2014

25）Sasaki N, Matsui A, Momoi M, Tsuda F, Okamoto H : Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. Pediatr Res. 42 : 263-7, 1997

26）Sawada A, Tajiri H, Kozaiwa K, Guo W, Tada K, Etani Y, Okada S, Sako M. Favorable response to lymphoblastoid interferon-alpha in children with chronic hepatitis C. J Hepatol. 1998 ; 28 : 184-8.

27）十河剛：C型肝炎，小児科診療，73巻増刊：589－592，2010

28）Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, Tanaka T, Fujisawa T,

Kimura A, Shimamatsu K, Nakashima E, Kojiro M, Koike M, et al : Pathology of chronic hepatitis C in children. Hepatology. 26 : 771-5, 1997

29) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology. 41 : 1013-8, 2005

30) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S : Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 44 : E38-E44, 2014

31) Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, Molleston JP, Nash SR, Hu S, Wang K, Gries JM : Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha 2 a（40 kd）in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 43 : 499-505, 2006

32) Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, Miños-Bartolo G, Díez-Dorado R, de Guevara CL, Larrauri J, et al : Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J. 27 : 142-8, 2008

33) Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, Shimizu T, Fujisawa T: Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. Eur J Gastroenterol Hepatol. 21 : 1256-60, 2009

34) Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, Rosenthal P, Mohan P, Balistreri WF, Narkewicz MR, et al: The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. 140 : 450-458, 2011

35) Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, Fischler B, Kelly D : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol. 52 : 827-31, 2010

36) Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, Shelton M, Kerkar N, Galoppo M, Pedreira A, et.al: High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol. 52 : 501-7, 2010

37) 白木和夫：HCV感染妊婦と出生児の管理指導．小児科診療，70：889－893，2007