

小児科診療 UP-to-DATE

2021年5月11日放送

小児のC型肝炎

大阪大学大学院 小児科
准教授 別所 一彦

HCVの特徴

C型肝炎ウイルスはヒトを固有宿主とする一本鎖RNAウイルスで、現在、キャリアは全世界で7,100万人から1億5,000万人、わが国で110万~150万人存在すると推定されています。皆さんよくご存じの通り、C型肝炎ウイルスは主に血液を介して感染し、成人では、未消毒の針を使った入れ墨や静脈薬物使用、針刺し医療事故、またかつては輸血等が主な感染経路となっていました。一般的な異性間性交渉では感染率は低いと考えられていますが、コンドームを使用しない男性間の性交渉では感染することが知られています。

C型肝炎ウイルスがなぜ問題となるかと言いますと、特に成人では感染者の約70%が慢性肝炎へと移行し、慢性肝炎からは年に2~3%で肝硬変へ進行、さらにそのうち年6~8%に肝細胞癌が出現するからです。

実際、かつては、本邦における原発性肝細胞癌の約8割が、C型肝炎を伴っていると言われてきました。

C型肝炎ウイルス

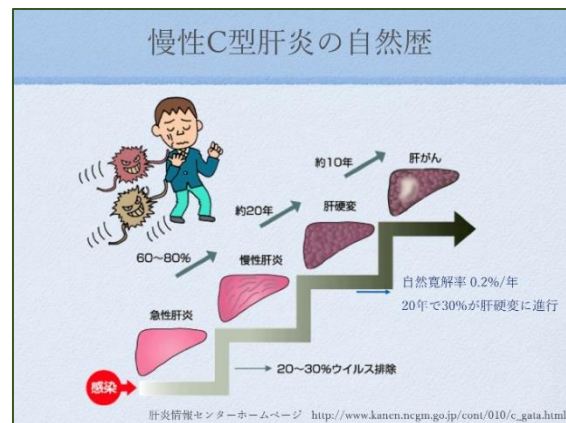
感染者：7100万~1.5億人（世界）
110~150万人（日本）

日本の原発性肝がんの約80%は
C型肝炎を伴っている！

感染経路

- 水平感染：刺青・針刺し事故・静脈薬物使用
性行為・輸血等
- 垂直感染：母子感染

国立感染症研究所 感染症情報センター
<http://idsc.nih.gov/jp/disease/hepatitisC/2011weei21.html>



成人での HCV 肝炎の現状

これに対し、C 型肝炎ウイルスの治療法の進歩がめざましいことはご存じの方もおられると思います。特に、かつてのインターフェロンをベースとした治療法から、DAA、すなわち直接作用型抗ウイルス薬の導入により、成人領域の C 型肝炎の治療が一変し、最近の DAA の進歩により、成人領域では C 型肝炎はすでに解決済みの疾患とすら言われるようになりました。

小児の HCV 肝炎

・小児の HCV 肝炎の特徴

一方でもちろん、小児にも C 型肝炎ウイルス感染者はおりまして、成人の感染に対して、感染経路、自然排除率、肝臓の線維化の程度の点で異なる特徴を持つ事が知られています。

・感染経路

例えば、我が国における C 型肝炎ウイルスの小児感染経路に関しては 2014～2016 年に行われた全国アンケートの結果があります。そのアンケートでは 1986 年～2015 年の 30 年間に生まれ、16 歳未満で C 型肝炎ウイルスの RNA 陽性が判明した 348 人のデータを解析していますが、感染経路は 90%以上が母子感染でした。とくに 1989 年に献血の際に C 型肝炎ウイルスのスクリーニング検査が導入されて以降は、輸血由来の感染は激減し、母子感染が 99%を占める様になりました。また肝生検を行っていた 147 人では C 型肝炎ウイルスによる肝細胞癌やその発生母地となる肝硬変であった小児はおらず、成人の慢性 C 型肝炎の経過から推定されていた様に、小児の慢性 C 型肝炎でも肝病変の進行は緩徐であることが示されました。

・小児 HCV ガイドライン

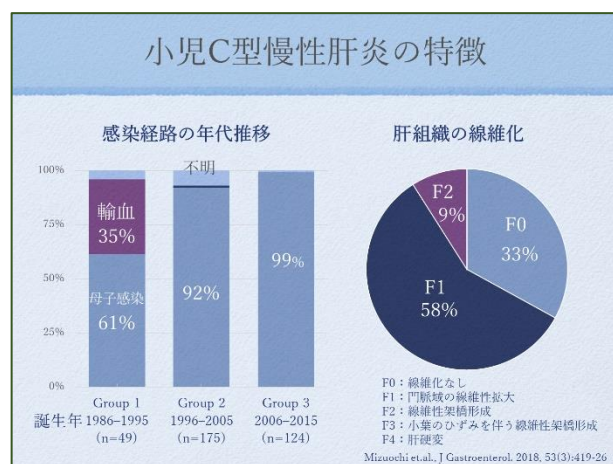
この報告に加え、昨年、日本小児栄養消化器肝臓学会が中心となって「C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」が作成されました。このガイドラインでは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、システムティックレビューを行い、エビデンスベースで以下の

成因に関するクエスチョンとして

- CQ1 母体のウイルス量が高いと母子感染率が高くなるか？
- CQ2 母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？
- CQ3 母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？

次に、診断に関するクエスチョンとして

- CQ4 C 型肝炎母子感染の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？



CQ5 C型肝炎母子感染の小児に自然治癒（HCV 消失）する例はあるか？

CQ6 C型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か？

そして、治療に関するクエスチョンとして

CQ7 どのような症例に対して治療が必要か？

CQ8 どのような症例に対して治療が必要か？（肝発癌の抑制）

が論じられています。

それぞれ、

A1 母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる、

A2 C型肝炎キャリア妊婦に対して、母子感染予防目的として選択的帝王切開を行わない、

A3 母子感染予防の目的で人工栄養を行わない。

A5 C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後 20-30%の割合でウイルスが自然消失する。

A6 C型肝炎母子感染の小児に年 1 回以上の肝機能検査（AST/ALT）を行うことを推奨する、

と記載されています。

さらにこの「C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」の内容も反映し、昨年本邦でも初めて、日本肝臓学会による「C型肝炎治療ガイドライン」第8版に、小児のC型肝炎について1章が割かれて記述されました。詳細は各ガイドラインをご覧ください。

C型肝炎母児感染小児の診療ガイドライン	
成因	CQ1 母体のウイルス量が高いと母子感染率が高くなるか？ CQ2 母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？ CQ3 母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？
診断	CQ4 C型肝炎母子肝炎の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？ CQ5 C型肝炎母子肝炎の小児に自然治癒（HCV消失）する例はあるか？ CQ6 C型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か？
治療	CQ7 どのような症例に対して治療が必要か？ CQ8 どのような症例に対して治療が必要か？（肝発癌の抑制）

日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌2020.34:95-121

C型肝炎慢性肝疾患に対する治療方針 C型肝炎治療ガイドライン(第8版)2020年7月	
7-6-5.小児C型肝炎の診療適応	https://www.jsh.or.jp/medical/ 【Recommendation】 ・12歳以上の小児C型肝炎では、直接作用型抗ウイルス剤による治療の適応がある(レベル2a, グレードA)。 ・12歳未満の小児では、慢性肝炎(ALT値の持続高値)、または線維化が強い(≥F2以上)で、は、適宜治療を考慮してもよい(レベル6, グレードC1)。
7-6-6.小児C型肝炎の治療選択	7-6-6-1.インターフェロン治療 【Recommendation】 ・小児C型肝炎に対するペグインターフェロン単独療法あるいはリビリン併用療法は、これまで比較的安全で効果的とされ、IL28BSNPが治療結果に関連した(レベル2a)。 ・現在では、直接作用型抗ウイルス剤の登場により海外ではペグインターフェロン単独療法あるいはリビリン併用療法は治療選択として挙げられていない(レベル2a)。
7-6-6-2.直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)治療	【Recommendation】 ・欧米では、ソホスビルならびにレジバスビル/ソホスビルの12歳以上の使用が承認されているが、わが国では未承認である(レベル6)。 ・わが国では、12歳以上のC型肝炎慢性肝疾患に対してグレカプレビル/ピブレンタスビルが承認されている(レベル2a)。 ・12歳以上の小児C型肝炎慢性肝疾患では、グレカプレビル/ピブレンタスビルによる治療を考慮する(グレカプレビル/ピブレンタスビル2a, グレードA)。 ・12歳未満の小児では、ALT値の持続高値、または線維化が強い症例では、抗ウイルス治療を考慮してもよい(レベル6, グレードC1)。

・治療

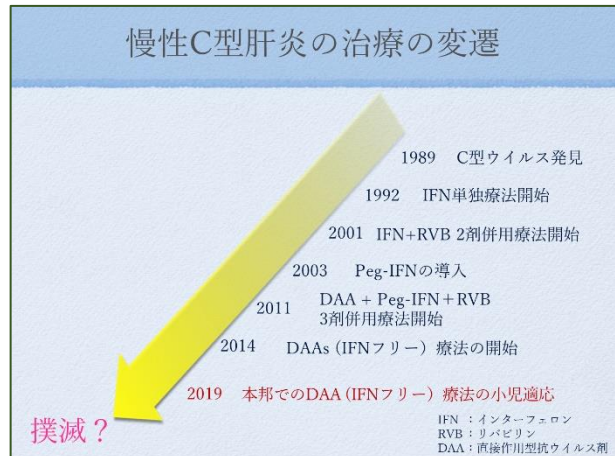
それでは、小児におけるC型肝炎の治療の現状はどうなっているのでしょうか？

そもそも、以前よりC型肝炎ウイルスによる肝細胞癌発症のリスクは、高齢であること、男性であること、血中ALT値が高値であること、であると知られていますが、では小児のC型肝炎ウイルス患者を治療すべきなのでしょうか？

これに関してはこれまでのインターフェロンの注射が治療法の主流だった時代には、様々な賛否の意見がありました。

否定的なものの中には、「子どもが毎週注射を受ける負担」に加え、「慢性C型肝炎による肝癌

の発生リスクである『高齢・高AST』には、小児患者は当てはまらないため急いで治療する必要が無い」といったものが挙げられます。一方で肯定的な意見には「ウイルス感染していることによる患者・保護者の心理的ストレス」「小児では治療遂行率が高く、ウイルス排除率も高い」「小児ではインターフェロンに対する副作用が少ない」と言ったものがありました。



このような議論の中で、2010年代に米国と欧州で12～17歳の小児C型肝炎ウイルス感染者に対するインターフェロンを用いないDAAの経口投与のみによる治療が次々と行われ、いずれも非常に高率なウイルス排除率を示す一方で、副作用もごく軽微であることが報告されました。そしてこれらの治療の結果を基に、2017年にアメリカ食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）から小児慢性C型肝炎に対するDAAによる治療が承認されました。ただし欧米で行われた治療には我が国は参加しておらず、これらの薬剤は本邦では小児に保険適応が取れていないことが問題でした。

一方で、本邦では2017年から、12歳～17歳の青年期の男女を対象とする、プロテアーゼ阻害薬であるグレカプレビル水和物と、ウイルスの複製阻害薬であるピブレンタスビルの合剤に対する国際共同治療に4人が参加しました。その結果、1日1回、8～16週間内服により、日本からの4人を含む参加47名全てで持続的なウイルスの排除が得られた一方で、有害事象は軽微な物にとどまり、その結果を元に、本邦でも昨年8月にグレカプレビル水和物・ピブレンタスビル合剤、マヴィレット配合錠[®]がDAAとして初めて、12～17歳の小児HCV患者に対して保険収載されました。現在、同薬の顆粒製剤による、より低年齢、3～12歳の小児HCV患者を対象とした治療が進行中で、良好な途中経過が発表されています。今後の最終結果の報告が待たれるところです。

・疫学

それでは、そもそも我が国における小児のC型肝炎ウイルス感染者はどれ位いるのでしょうか？

2019年の海外からの報告では、全世界で約350万人の小児C型肝炎ウイルスの罹患者がいると推定されています。

それに対し、我が国からは2005年に岩手県で行われた学校検診で得られた残存血清中の抗体陽性率より罹患率を推定した報告があり、これによると19歳未満の小児期の抗体陽性率は0.01～0.02%、すなわち感染者は1万人に1～2人と推定されています。これに対し、2021年の時点で我が国の小児人口は約2,000万人ですから、計算すると、2,000～4,000人の小児HCV感染者が存在する可能性があります。

また 2007 年の全国調査では妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.5% でした。そこから強い感染力を持つ HCV-RNA 陽性の感染妊婦数、出生児への感染率、その後のウイルスの自然排除率、および最近の年間出生数 100 万人から計算すると、15 歳までの小児で約 4,500 人の小児 HCV 患者が存在する計算結果となります。

いずれも、我々が把握しているよりかなり多い数字となっています。C 型肝炎の多くは無症状ですから、HCV 感染者もしくは DAA 等の治療により治癒した親御さんの下に、これらのお子さんが気づかれずに生活している可能性もあるわけです。

・今後の展望

以上お話した様に、我々は慢性 C 型肝炎に罹患する 12 歳以上の小児患者に対し、経口のみで非常に成功率の高い治療の選択肢を得ました。現在 12 歳未満の小児患者に対する治療法の開発も進んでいます。

成人では、治療後の再燃、再感染なども問題になっていますが、WHO が 2030 年までに C 型肝炎患者の 80% 減少を目指している先には、将来 C 型肝炎ウイルスを地球上から撲滅できる日が来るかも知れません。

これまで、小児 C 型肝炎患者に関しては、進行が遅い、治療には注射が必要などと、治療に積極的でない医療関係者やご家族も多かったと思いますが、C 型肝炎は小児でも飲み薬で治療できる疾患になりました。これらの患者さんを小児期に早期発見・治療することにより、次世代に感染を伝えないことが重要だと思います。

小児C型肝炎は治療できる疾患です。

講師

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学教室
別所一彦
bessho@ped.med.osaka-u.ac.jp

参考リンク

日本小児栄養消化器肝臓学会
<http://www.jspghan.org/index.html>

日本小児肝臓研究会
<http://square.umin.ac.jp/j-sph/link.html>

日本肝臓学会
<https://www.jsh.or.jp/medical/>

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ped/www/>

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>