

小児 B 型慢性肝炎の治療指針（平成 29 年度版）

小児 B 型慢性肝炎治療の基本指針（フローチャートも参照）

1. 治療の適応

1. 自然経過と治療の適応

小児 B 型慢性肝炎の治療の対象は、HBe 抗原陽性例では、肝炎が長期間（目安は 2 年以上）持続し、肝病理所見が新犬山分類で A2 あるいは F2 以上の例である。一方、HBe 抗原陰性例でも肝炎が 1 年以上持続する場合には、肝生検を行って HBe 抗原陽性例と同様に治療の適応を評価する。

・小児期の B 型肝炎感染者は、15 歳までに約 40% が HBe 抗原・抗体セロコンバージョンを起こす。肝炎の発症やセロコンバージョンを起こす時期には好発年齢はなく、どの年齢でも肝炎やセロコンバージョンを起こす。ALT 上昇が持続する症例の約 30% は 3 年以内にセロコンバージョンを経て ALT 正常の非活動性キャリアとなり、約 50% は HBe 抗原陽性の ALT 正常の無症候性キャリアの状態にもどる。残り 20% が肝炎発症から 3 年後も肝炎が持続し、これらの症例の中に治療の適応となる症例があると考えられる。

・小児 B 型慢性肝炎の定義は、ALT 60 U/l 以上が 6 ヶ月以上持続することとする。

・B 型慢性肝炎の治療方針を検討するために、原則として肝生検を行って肝病理を評価することが望ましい。最近では成人では肝線維化の評価にファイブロスキャン検査や血清線維化マーカー（M2BPGi など）が用いられているが、肝生検の結果と異なる場合もあり、現時点では小児では参考所見として扱う。

・治療適応に関しては、予め治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2. インターフェロン療法

2-1. 治療の原則

小児 B 型慢性肝炎の治療は、インターフェロンあるいはペグインターフェロン単独治療を基本とする。

- ・ インターフェロン療法の適応年齢は、3 歳以上とする。
- ・ 最近は週 1 回投与で通院の負担の少ないペグインターフェロン（Peg-IFN- α -2a）が専ら使用されている。
- ・ ペグインターフェロン治療は、成人では 48 週投与が標準であり、投与量は 90 μ g/回で開始し、経過を見ながら 180 μ g/回まで増量できる。小児でも 48 週投与が標準であるが、投与量は、3 μ g/kg/回もしくは 180 μ g/1.73m²/回で開始し、経過を見ながら適宜増量する（最大 180 μ g/回）。
- ・ インターフェロンあるいはペグインターフェロンの使用に際しては治療経験がある施設や医師にコンサルトする。

2－2．治療の効果判定と目標

初期の効果判定の基準には、HBe 抗原陽性例では、HBe 抗原陰性化、ALT 正常化、HBV DNA 量低下（20,000 IU/ml 未満）を用いる。HBe 抗原陰性例では ALT 正常化、HBVDNA 量低下（2,000 IU/ml 未満）を用いる。長期的には HBs 抗原陰性化を治療目標とする。

- ・ インターフェロン療法の効果を評価するには一定期間の観察が望ましい。実際には、効果判定は、治療終了 6 ヶ月後、1 年後、2 年後に行う。
- ・ HBe 抗原セロコンバージョン率は成人と比べると高いとする報告が多いが、個々の症例における治療前の効果予測は困難である。
- ・ インターフェロン終了後も肝炎が持続する例（インターフェロン無効例）、進展した線維化を疑う例、肝予備能の低下例などでは、核酸アナログによる治療を検討する。

2－3．インターフェロン治療の副作用と対策

重篤な副作用が出現した例では、原則としてインターフェロン治療を中断する。重篤な副作用とは、熱性けいれん、精神神経症状、著明な脱毛、高度の白血球減少（好中球減少）・血小板減少などである。

- ・ 高度の好中球減少は 500/ μ l 未満、高度の血小板減少は 5 万/ μ l 未満とする。

- ・副作用の一つに甲状腺機能異常がある。ほとんどは甲状腺機能低下であり、低下症の症状を認める場合は甲状腺ホルモンを補充しながら治療を続行する。稀に甲状腺ホルモンの上昇を認めるが、機能亢進症を発症して治療を必要とすることは非常に稀である。
- ・小児ではペグインターフェロンによって成長障害が生じる可能性があり、治療開始前に十分な説明を行う。

3. 核酸アナログによる治療

小児 B 型慢性肝炎では、核酸アナログは原則使用しない。ただしインターフェロン無効例で肝炎が 1 年以上持続する例、肝硬変症例などでは核酸アナログによる治療を検討する。

- ・小児の肝硬変 (F4) の診断には、現時点では肝生検が最も信頼性が高い。ファイブロスキャン検査や血清線維化マーカーの結果は参考所見として扱う。実際には、F2 以上の線維化を認めた場合は、治療を含めた総合的な診療方針について小児の治療経験がある施設や医師にコンサルトすることが望ましい。核酸アナログの使用についても同様にコンサルトが勧められる。
- ・成人では、血小板 $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下は進展した線維化の存在を疑う指標として活用されている。小児でも成人と同様に肝線維化を反映するとの報告があり、血小板数は参考所見の一つとする。
- ・肝硬変は小児でも肝細胞癌の危険因子であり、定期的なモニタリングが必須である。
- ・わが国では、小児における核酸アナログの使用経験が少ない。海外では、年齢によって選択できるアナログが規定されている。
- ・核酸アナログは成人では長期間投与されるが、小児の適正な投与期間は明らかではない。
 - ・核酸アナログは投与中に耐性変異が生じる可能性があり、その頻度はラミブジンで高く、エンテカビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミドフマル酸 (TAF) では極めて低い。成人では、核酸アナログが有効な例に対しては、インターフェロンを併用しながら、核酸アナログを中止する試みが行われている (シークエンシャル治療)。