

小児期ウイルス性肝炎の自然経過とインターフェロン等による治療後経過に関する疫学研究

1. 研究目的

B型肝炎およびC型肝炎の小児に対する標準的な治療方法を作成するために、罹患者数の実数を把握し、小児期ウイルス性肝炎の自然経過およびインターフェロン等による治療後の経過に関するデータを集積して解析することによって疫学的エビデンスを構築すること。

1. 背景・本研究の意義

B型慢性肝炎およびC型慢性肝炎の治療は、成人では確立している（厚生労働省研究班による治療ガイドライン、両者とも2011年3月改訂）。一方、小児については、公表された治療ガイドラインはなく、治療を検討する際に参考となる指針が全くないのが現状である。しかしながら小児のB型肝炎は母子感染および生後の水平感染による感染者がなお発生している。小児のC型肝炎もHCVキャリア妊婦から約10%の確率でHCVキャリア小児が発生している。最近、インターフェロン（IFN）製剤と経口抗ウイルス薬の開発が飛躍的に進んでおり、B型肝炎およびC型肝炎の小児に対する標準的な治療方法を立案する必要性は極めて大きい。

本研究により小児B型およびC型肝炎の感染状況および特殊治療の長期成績が全国レベルで初めて明らかとなることが期待される。特に小児B型肝炎に対するIFN治療は早くから行われており、蓄積されたIFN治療症例の長期経過の疫学研究から、発がん予防を始めとする長期効果を解明できる可能性がある。本疫学研究によって得られたデータに基づいて、小児B型肝炎に対してはIFN治療による長期成績と自然経過との比較による有効性の高い治療方法、また小児C型肝炎に対しては母子感染例の自然治癒と治療による治癒を包括的に考えた長期的な治療戦略を立案することが期待できる。

また、これらの調査研究と並行して、全国の小児のB型およびC型慢性肝炎罹患者数を可及的に把握し、小児のB型およびC型慢性肝炎受療数の推計に資するデータを整備する。

2. 対象

以下の基準をすべて満たす者を選択する。

- (a) 1989年以降に診断されたB型肝炎ウイルス感染症およびC型肝炎ウイルス感染症患者
- (b) 小児期（15歳以下）に感染し慢性化した患者

4. 調査方法

(1) 各研究分担者および研究協力者が担当地区における小児B型肝炎および小児C型肝炎の実数調査を行う。

(2) 各研究分担者および研究協力者が担当地区における小児B型肝炎および小児C型肝炎患者の初診時および初回治療の情報を把握する。

(3) 各研究分担者および研究協力者が上記(2)で把握された患者の長期予後調査を行う。

(4) (1)～(2)のデータを基に、小児B型肝炎の長期予後の予測およびIFNの長期効果について検討する。症例登録は1989年以降の診断患者を対象とする。ただしペグインターフェロンの治療効果の解析は、2001年以降の診断患者を対象とする。

(5) (1)～(2)のデータを基に、小児C型肝炎の長期予後の予測およびIFNの長期効果について検討する。HCVについてはこれまでの報告症例数そのものが少ないのでまずは全国的な実態把握(全例登録)を行う。症例登録は1989年以降の診断患者を対象とする。ただしペグインターフェロンの治療効果の解析は、2001年以降の診断患者を対象とする。

(6) 研究期間は承認が得られた後より開始し、2018年3月31日まで続行する。

(7) 目標症例数は、実数把握を目的の一つにしているため、上記「3. 対象」の条件を満たす全例を収集する。なお、治療の標準化解析に必要な症例数は以下の「6. 統計解析」の項で述べる。

5. 調査項目

(1) 個人同定項目(生年月日、性別、患者番号など)

(2) 初診時診断情報(家族歴、肝機能、HBe抗原/抗体、ウイルス量、肝組織所見など)

(3) 治療情報(インターフェロン、核酸アナログ薬など)

(4) 継時的臨床情報(肝機能、HBe抗原/抗体、ウイルス量など)

6. 統計解析

B型肝炎の短期的なアウトカムはHBe抗原の陰性化率(SNR)およびセロコンバージョン率(SCR)とする。解析に必要な症例数は、非治療群のSNR 20%、IFN治療群のSNR 50%と仮定し、 α エラー0.05、 β エラー0.1として、治療群は63例、非治療群は126例が必要である(実際には全例登録を行い必要な症例数が集まれば解析を行う)。C型肝炎は症例数が少ないため、まずは実数把握を行う。評価の指標は、相対危険比と95%信頼区間とする。

なおインターフェロンの治療効果の解析は、1989年以降の診断患者を対象とする。

将来的には、がん化などの長期予後に関する解析や副作用の発生などについても解析を行う予定である。

7. 倫理的事項

(1) 本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。

(2) インフォームド・コンセント：

本研究デザインは診療録の既存データのみを用いる観察研究であるため、上記(1)の指針「既存資料等のみを用いる観察研究の場合、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない」にのっとり、インフォームド・コンセントを実施しない。ただし本研究開始後に、症例によっては、診療のための血液検査によって得られた新規の検査結果を本研究のデータとして用いる場合がありえるが、その場合も上記(1)の指針にのっとり研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。

ただし、いずれの場合においても、本研究の実施についての情報を公開する。なお、今後の診療で得られる新規データを本研究に用いられる研究対象者は、本研究への参加・不参加の判断ができ、研究対象者となることを拒否できるように配慮する。

研究の実施に際しては以下の事項を情報公開する。すなわち研究の意義、目的、方法、研究機関名、保有する個人情報に関する問い合わせおよび苦情等の窓口の連絡先などの情報である。

(3) 倫理委員会での審査：

本研究計画は、研究代表者の所属機関の施設内倫理審査委員会の承認を受けるものとし、本研究計画書を審査に提出する。本研究計画書の変更にも、研究代表者所属機関の施設内倫理審査委員会の承認を受けるものとする。

8. 個人情報の取り扱いについて

個人に関する情報は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にしたがって厳重に保護・管理する。

各研究分担者および研究協力者は、本研究用のID（地区を表す2桁の数字+通し番号3桁）を用いて個人に関する情報の匿名化を行う。同IDと個人識別情報（患者番号などの症例認識番号、生年月日など）との対応表は、各研究実施施設における本研究の個人情報管理者の管理下に置く。研究代表者はデータのチェックを行い、エラーの可能性のあるデータについては提出元の研究分担者および研究協力者に問い合わせる必要があることから、研究分

担者・研究協力者から研究代表者へは、同 ID で連結可能匿名化された調査資料、データを提出する。データ確定後には対応表を廃棄し、連結不可能匿名化を行う。

9. 研究終了後の調査資料・データの扱い

研究分担者・研究協力者および研究代表者が保管する本研究の調査資料、データは、本研究の追跡終了後 10 年以内に復元不可能な方法で廃棄する。

10. 他研究への調査資料の提供

本研究の目的に合致した他研究へ、本研究で得た資料を提供することができる。この場合、個人識別情報は削除する。

11. 予期される利益・不利益

研究対象者に直接利益はない。本研究のデータ収集は診療録情報を利用する。研究用に改めて採血等の侵襲性を有する検査は行わない。したがって侵襲的な検査はなく、個人情報が適切に管理されている限り、予想される不利益はない。

12. 研究組織

(1) 研究代表者 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科 部長 田尻仁

(2) 研究分担者

岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授 森島恒雄

名古屋大学大学院医学系研究科 准教授 伊藤嘉規

愛知県がんセンター研究所疫学予防部 主任研究員 細野覚代

公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 教授 田中靖人

国立国際医療研究センター 主任研究員 杉山 真也

済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児科 部長 乾あやの

久留米大学医療センター 小児科 准教授 牛島高介

鳥取大学医学部 周産期・小児医学 准教授 長田郁夫

筑波大学臨床医学系 臨床ウイルス学 講師 工藤豊一郎

札幌医科大学 臨床ウイルス学 講師 要藤裕孝

順天堂大学医学部 小児科・思春期科 助教 鈴木 光幸

宮城県立こども病院総合診療科 小児科 部長 虻川大樹

埼玉県立こども医療センター総合診療科 部長 鍵本聖一

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 副部長 恵谷ゆり

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 助教 三善陽子

1 3. 研究成果の発表方法

本研究の結果は被験者の個人情報保護のための措置を十分に講じた上で、学術誌または学会等に発表する。研究結果の刊行に際しては結果の正確さを保ち、否定的な結果も含めて公表されるものとする。なお、発表の際には、本研究代表者および研究分担者の合意を得るものとする。

1 4. 研究費

以下の研究費を使用する：平成26年度厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服実用化研究事業）：研究課題名「小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究」（課題番号）H26-肝実-肝炎-一般-014。

---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---

<連絡先>

伊藤 嘉規 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

〒466-8550

名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-744-2294

FAX: 052-744-2974

E-mail: yoshi-i@med.nagoya-u.ac.jp

---*---*---*---*---*---*---*---*---*---*---