

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究 (22HA2004)

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 須磨崎 亮

令和5(2023)年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究	-----	1
須磨崎亮		
II. 分担研究報告		
1. 原因不明の小児急性肝炎に関する実態調査（一時調査）	-----	5
多屋馨子、虫明聡太郎		
（資料）一次調査報告書		
2. 原因不明小児急性肝炎の病原体検索	-----	13
鈴木忠樹		
（資料）図表		
3. ウイルス解析	-----	18
川田潤一		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
総括研究報告書

原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究

研究代表者 須磨崎亮

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫センター 客員研究員

研究要旨:

新型コロナパンデミックと原因不明小児急性肝炎の発生の関係を明らかにするために、日本小児科学会に委託して、全国の病院小児科を対象にするアンケート調査を行った。2017年1月1日～2022年6月30日の期間に世界保健機構(WHO)や厚生労働省の暫定症例定義を満たす症例の全数調査である。病院小児科の責任者2,510名に郵送で調査を依頼し、一次調査では葉書の返信により調査結果を得た。一次調査の回答率は37.7%で、期間中の症例数は総計1,229名であった。年間症例数は、パンデミック前の2017～2019年は243～260名に対して、パンデミック中の2020年、2021年は各々164名、192名で少ない傾向がみられた。とくに0-4歳の低年齢層で減少が顕著であった。

日本で2022年秋以降に発症した原因不明の小児急性肝炎症例について、特定のウイルス感染と関連が見られるか否かを検討するために、患者検体を用いて網羅的に病原体のメタゲノム解析を行った。また最近、英国と米国から腸管アデノウイルス(AdV)と共に流行したと想定されるアデノ随伴ウイルス2型(AAV2)の病因としての役割が報告されたので、定量的PCR法によるAAV2検出系を確立した。研究班発足後に発症した12例の検体では、2例からAAV2が検出された。

日本で2022年4月27日から開始されたサーベイランスにより2023年3月16日までに162例の届出があった。この症例数は上記の疫学調査の数字と比較して増加しておらず、AAV2の検出状況も英米で80%以上の症例から検出された状況とは明らかに異なる。以上から日本における本症の発生状況は欧米とは異なることが判明した。欧米ではパンデミック中の行動制限が解除されてAdVなどの流行が発生したことが本症の急増につながったと考えられている。日本でも今後、行動制限解除によって小児の急性肝炎が増加するか、またAdVやAAV2の流行が起こるかなどに注意する必要がある。

<研究分担者>

多屋 馨子	神奈川県衛生研究所 所長	鈴木 光幸	順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児科・思春期科 准教授
鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部 部長	田中 孝明	川崎医科大学病院小児科 講師
川田 潤一	名古屋大学小児科 准教授	津川 毅	札幌医科大学小児科 教授
虫明 聡太郎	近畿大学奈良病院小児科 教授	別所 一彦	滋慶医療科学大学 教授

<研究協力者>

杉山 真也	国立国際医療研究センター 感染病態研究部 部長	保科 隆之	産業医科大学小児科 准教授
酒井 愛子	国立国際医療研究センター 感染病態研究部 上級研究員	宮入 烈	浜松医科大学小児科 教授
溝上 雅史	国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト プロジェクト長	吉川 哲史	藤田医科大学小児科 教授
考藤 達哉	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫センター センター長	齋藤 昭彦	新潟大学小児科 教授
近藤 宏樹	近畿大学奈良病院小児科 准教授	塚原 宏一	岡山大学小児科 教授
天羽 清子	大阪市立総合医療センター 小児救急科 科長	森岡 一朗	日本大学小児科 教授
乾 あやの	済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 専門部長	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科 主任教授
笠原 群生	国立成育医療研究センター 病院長	片野 晴隆	国立感染症研究所
		黒田 誠	国立感染症研究所
		齋藤 智也	国立感染症研究所
		花岡 希	国立感染症研究所
		高橋 健一郎	国立感染症研究所

A. 研究目的

英国では原因不明の小児急性肝炎は年間約 20 例程度であるが、2022 年には 6 月 23 日の時点で 258 例が報告され、うち 12 例で肝移植が行われている。一方、日本では従来から、原因不明の小児急性肝不全によって年間 10 例前後の肝移植が行われてきた。したがって、厚生労働省のサーベイランス事業による届出例の漸増のみでは、日本でも英国と同じような現象が起きているか否かを明らかにできない。ベースラインの本症発症数を調査する必要がある。そこで、我が国の「原因不明の小児急性肝炎」について、WHO 暫定症例定義に基づく症例の経時的推移を、新型コロナウイルス流行前後で調査することを目的に研究する。

また、英米の研究結果からはアデノウイルス随伴ウイルス(adeno-associated virus 2, AAV2)感染との関連が示唆されている。本研究では、日本で発症している原因不明の小児急性肝炎症例について、特定のウイルス感染と関連が見られるか否か、とくに AAV2 との関連を明らかにするため、患者検体について検索する。また、収集する検体は今後研究を行う時に貴重なので、患者または保護者の同意を得たうえで、残余検体を新興・再興感染症データベースナショナル・リポジトリ(REBIND)に提供する。

B. 研究方法

1) 疫学調査

日本小児科学会員が所属する全国の病院小児科責任者 2,510 名を対象に調査依頼を郵送し、葉書で返信する形で実施した。担当医(小児科医師)より、2017 年 1 月 1 日から 2022 年 6 月 30 日までの期間、WHO 暫定症例定義に基づき、該当する症例の数を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、日本小児科学会の倫理委員会の承認を得て行った。

2) 病原体検索と REBIND への提供

日本国内で 2022 年 10 月以降に発生した原因不明の小児急性肝炎患者の 12 名の検査に用いた検体(全血、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿、肝組織など)を国立国際医療研究センターに集約し、そこからウイルスゲノムを検索する名古屋大学小児科や国立感染症研究所に分与し、残余検体を REBIND に提供する体制とした。

名古屋大学小児科では、全血から AAV2 を含む 7 種類のウイルスについて、定量的 PCR を検索する迅速検査を行った。

国立感染症研究所では、ヒト疾患と関連する AAV2 を含む約 170 種類のウイルス核酸の増幅可

能なマルチプレックス定量的 PCR と次世代シーケンサーを用いた網羅的なメタゲノム解析により病原体探索を実施した。

残った臨床検体は、研究終了後に新興・再興感染症データベース事業(REBIND)に移譲できるよう、REBIND 事務局との連携した CRF 作成、同意取得段階での同意書への組み込みが行われている。

(倫理面への配慮)

全ての研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、日本小児科学会、国立国際医療研究センター、国立感染症研究所および名古屋大学医学研究科の各倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 疫学調査

一次調査の回答率は 37.7%で、2017 年 1 月 1 日～2022 年 6 月 30 日の期間に暫定症例定義を満たす症例数は総計 1,229 名であった。年間症例数は、パンデミック前の 2017～2019 年は各々 260 名、257 名、243 名に対して、パンデミック中の 2020 年、2021 年は各々 164 名、192 名で、パンデミック中は少ない傾向がみられた。とくに 0 歳、1-4 歳の低年齢層で減少が顕著であった。地域別、時間的にクラスターはみられなかった。肝移植の明らかな増加傾向も認められなかった。

2) 病原体検索

名古屋大学では 2022 年 9 月以降に発症した暫定症例定義を満たす 12 例(アデノウイルス陽性例、肝移植症例を含む)の血液を用いて、定量的 PCR を検査した。CMV, HHV-6, HHV-7, アデノウイルスが各 1 例と共に、アデノ随伴ウイルス 2 型が 2 例で検出された。

国立感染症研究所では、原因不明の小児急性肝炎 3 例について検討された。multivirus real-time PCR 法によるアデノウイルス、AAV-2 を含むウイルスゲノムの検索を行ったところ、すべてのウイルスが陰性であった。次世代シーケンサーによるメタゲノム解析では、1 例の咽頭ぬぐい液から D 型肝炎ウイルスが検出されたが、B 型肝炎ウイルスは検出されず、臨床的な意義は不明である。

D. 考察

日本で 2022 年 4 月 27 日から開始されたサーベイランスにより 2023 年 3 月 16 日までに 162 例の届出があった。この症例数は今回の疫学調査の数字と比較して増加しておらず、肝移植例も増加がみられなかった。また現時点における国内症例の AAV2 検出状況は、英米で 80%以上の症例から検出される状況とは明らかに異なっていた。英米では日本では背景となる AdV の流行も未だみられていないことから、英米の重症急性肝炎の「流行」とい

う状況とは全く違うことが判明した。ただし日本では、新型コロナウイルスが2類から5類に移行して、行動制限が本格的に解除されるのはこれからである。日本でも今後、行動制限解除によってAdVやAAV2の流行が起こるか否か、またそれに伴って小児急性肝炎が増加するか注視する必要がある。

また、AAVは血清疫学検査で中和抗体が幼少児期から普通に検出されることから、比較的普遍的に存在するウイルスと思われる。流行という状況でない時にも、散発的な原因になって原因不明の小児急性肝炎を起こす可能性がある。実際、AAVベクターを静注する遺伝子治療では、高率に肝障害が起こることも明らかになりつつある。今後、AAVの病因的役割として、散発例としての検討が必要である。

本研究班の疫学調査では、世界共通の暫定症例定義を用いて、新型コロナウイルス流行前の3年間を含む5年半にわたる原因不明の小児急性肝炎の全数調査を行うことができた。世界的にも例がなく、小児急性肝炎の発生とパンデミックの関係を明確に示す貴重な知見が得られると期待される。とくに今回の研究班で調査できた2022年6月までの成績では、パンデミック後の行動制限解除の影響が不十分にしか反映されていない。今後の疫学調査の継続が求められる。

E. 結論

原因不明の小児急性肝炎について、現時点ではベースラインの発生数より増加していないことが確認された。また本症患者12例中2例からAAV2が検出された。以上から、日本の本症の発生状況は、英米の「流行」とは異なる状況であると判断された。

F. 健康危険情報

感染症サーベイランス事業で本症の保健所届出症例数が漸増し、肝移植例や死亡例など重症例が出現していることが繰り返し報道された。

本研究の過程で、欧米とは異なる状況であることを把握したので、厚労省に連絡すると共に、一般に広報することに務めた。

ラジオNIKKEI:2022年11月14日

(感染症TODAY,小児の原因不明の急性肝障害)

日経メディカル:2022年06月15日

(小児の急性肝炎、欧米は異常事態、日本も同様か見極めが必要)

日経メディカル:2023年1月11日

(小児急性肝炎に関する主治医からの症例相談に対応するサイトが開設)

朝日新聞:2022年12月7日朝刊

(原因不明の小児肝炎、国内では122人、学会が調査を進める)

G. 研究発表

1. 論文発表

須磨崎亮、酒井愛子、虫明聡太郎 2022年に欧米で流行した小児の原因不明の急性肝炎 小児内科 2023; 55(4): 700-701

須磨崎亮、酒井愛子、虫明聡太郎、近藤宏樹、乾あやの、川田潤一 原因不明の小児急性肝炎：欧米と日本の比較並びに診療支援システムの整備、肝臓（印刷中）

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

5. 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業） 「原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究」

分担研究報告書

原因不明肝炎の疫学調査

＜研究分担者＞	多屋 馨子	神奈川県衛生研究所 所長
	虫明 聡太郎	近畿大学奈良病院小児科 教授
＜研究協力者＞	近藤 宏樹	近畿大学奈良病院小児科 准教授
	天羽 清子	大阪市立総合医療センター小児救急科 科長
	乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 専門部長
	笠原 群生	国立成育医療研究センター 病院長
	鈴木 光幸	順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科・思春期科 准教授
	田中 孝明	川崎医科大学小児科 講師
	津川 毅	札幌医科大学小児科 教授
	別所 一彦	滋慶医療科学大学 教授
	保科 隆之	産業医科大学小児科 准教授
	宮入 烈	浜松医科大学小児科 教授
	吉川 哲史	藤田医科大学小児科 教授
	齋藤 昭彦	新潟大学小児科 教授
	塚原 宏一	岡山大学小児科 教授
	森岡 一朗	日本大学小児科 教授
	須磨崎 亮	国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター 客員研究員
	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科 主任教授

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会原因不明の小児急性肝炎対策ワーキンググループ

研究要旨 日本小児科学会会員が所属する病院の小児科責任者2,510人を対象として、原因不明の小児急性肝炎について全国実態調査（一次調査）を実施した。947人から回答があり回答率は37.7%であった。原因不明の小児急性肝炎の症例数の合計は、5年6か月間で1,229人であった。COVID-19流行前の報告数は2017年260人、2018年257人、2019年243人、COVID-19流行中の報告数は2020年164人、2021年192人、2022年1月～6月113人で、流行中は少ない傾向が認められた。COVID-19流行前は0歳および1-4歳群の症例数が他の年齢群と比較して多く、流行中はこれらの年齢群で減少が顕著であった。各年とも男女に明らかな偏りはみられなかった。地域別では、COVID-19流行前、流行中ともに、京都府・愛知県・福島県から多く報告された。重症化の指標として、黄疸の有無と肝移植の有無について検討した。黄疸出現例は流行前の3年間で77人、流行中の2年半で68人、肝移植症例は流行前の3年間で23人、流行中の2年半で18人であり、当初危惧されたような肝移植に至る症例数のあきらかな増加は認められなかった。一方、COVID-19流行中の症例の黄疸出現割合は14.5%、肝移植に至った症例の割合は3.8%であり、COVID-19流行前のそれぞれ10.1%、3.0%と比較して高い傾向が認められた。今後、二次調査を含めた詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

2022年に入り、欧米から「原因不明の小児急性肝炎」について報告があり、症例数が多いこと、肝移植例など重症例が多いことが問題となっている。この小児急性肝炎は、アデノウイルスや新型コロナウイルス感染症流行との関連が疑われており、新たなタイプの急性肝炎の発生・増加が示唆されている。1)また、WHO暫定症例定義に基づいて保健所へ届出された症例数は日々増加しており、厚生労働省の発

表によると、2021年10月～2023年4月20日10時まで

に170人が報告された。2)しかし、これまで小児の急性肝炎のサーベイランスは実施されていなかったため、平常時の発生数が不明であった。そこで、新型コロナウイルス感染症の流行期以前と流行期を比較して、小児急性肝炎の国内における発生動向に変化があるかどうかを明らかにすることを本研究の目的とした。本調査は二段階調査とし、一次調

査では急性肝炎の患者数等の把握を行い、二次調査では該当患者の詳細データの把握を行う。

B. 研究方法

日本小児科学会が所属する全国の病院小児科責任者を対象に調査依頼を郵送し、葉書で返信する形で実施した。担当医（小児科医師）より、2017年1月1日から2022年6月30日までの期間、症例定義（図1A）に基づき、該当する症例の数につき、調査票（図1B）の調査項目の該当する欄に記入し返信してもらった。症例定義は、海外データと比較できる様、WHOの定義を採用した。

都道府県別症例数の比較では、総務省統計局で公表されているデータ³⁾を基に各年別・各都道府県別に小児人口10万人あたりの症例数を算出し、都道府県毎に、症例数の多いところから少ないところまでを日本地図にグラデーションで表した。

本調査は、日本小児科学会が、日本小児感染症学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の協力を得て、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会（委員長：多屋馨子、副委員長：宮入烈）のもとに、原因不明の小児急性肝炎対策ワーキンググループ（ワーキンググループ長：細矢光亮）を発足して実施した。

【症例定義：次の4項目をすべて満たす原因不明の急性肝炎*】

1. 16歳以下
2. 2017年1月1日～2022年6月30日に入院
3. ASTあるいはALTが500 U/Lを超える
4. 3. の原因がA～E型肝炎によるものを除く。なお、A型肝炎、E型肝炎については、鑑別を必須としない（検査されていない場合も調査対象に含める）*明らかに薬剤性肝炎、血液腫瘍性疾患、代謝性疾患、循環器疾患によるもので、「原因不明の急性肝炎」から除外できるものは調査対象に含めない。アデノウイルス、SARS-CoV-2が検出されている急性肝炎は含む。

（倫理面への配慮）

日本小児科学会倫理委員会の承認を取得して行った（受付番号54）。

C. 研究結果

1) 発生数の推移（時間的検討）

2022年9月29日に日本小児科学会倫理委員会の承認を得て、小児科を標榜する全国2,510病院を対象に、病院小児科責任者宛に一次調査依頼を発送した。回収は、2023年3月15日到着分をもって終了した。947病院から回答あり（回答率：37.7%）、内訳は症例ありが159病院、症例なしが788病院であった。調査対象群の年別・性別症例数を表に示した（表1）。症例数の合計は、5年6か月間で1,229人、そのうちCOVID-19流行前760人（2017年260人、2018年257人、2019年243人）、COVID-19流行中469人（2020年164人、2021年192人、2022年1月～6月113人）であった。COVID-19流行前（年平均253.3人）に比べて流行中（年平均187.6人）は少ない傾向が認められた。各年とも男女に明らかな偏りはみられなかった（図2）。

次に各年における年齢群別症例数の推移を検討した（表1、図3）。COVID-19流行前の2017年から2019年は、0歳は単年齢にも関わらず多く、1-4歳群も5-9歳群、10-16歳群と比較して多い傾向を示した。

COVID-19流行中の2020年、2021年は、0歳と1-4歳群が減少傾向を示した。2022年1-6月はCOVID-19は流行していたが、2022年3月21日をもって全ての都道府県のまん延防止等重点措置が終了するなど、学校生活や人の往来が日常に戻りつつある時期であった。7-12月が調査期間に含まれていないため他の年と単純な比較は出来ないが、2022年1-6月の全体および各年齢別症例数はCOVID-19流行中よりも流行前と近いパターンであった。

2) 地域差（空間的検討）

次に報告地域に集積がみられないかについてCOVID-19流行前後の2年間の合計で比較した（図4）。小児人口10万人あたりで補正した症例数では、京都府、福島県、愛知県が上位3県を占め、流行前後で順位は変わらなかった。その他、大都市圏に多い傾向がみられた。

COVID-19流行前から流行中に大きく減少した地域を1位から5位まで挙げると、京都府（19.27から14.79）、大分県（4.98から1.49）、石川県（4.93から1.46）、山形県（5.61から2.54）、和歌山県（3.72から0.97）であった。一方、増加した地域を同様に1位から5位まで挙げると、山口県（1.25から3.28）、青森県（1.50から3.14）、岩手県（0.00から0.78）、宮崎県（0.70から1.43）、長崎県（0.00から0.63）であった。図4に示したように、ほとんどの地域では横ばいもしくは減少していた。

3) 黄疸の出現数および肝移植について（重症度の検討）

急性肝炎では、重症度が高くなれば黄疸が出現し、内科的治療での救命が困難と判断されれば肝移植が行われる。そこで、各年における黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合を算出した（表2、図5）。黄疸の出現は、COVID-19流行前77人（2017年29人、2018年21人、2019年27人）、COVID-19流行中68人（2020年26人、2021年23人、2022年1月～6月19人）であり、COVID-19流行前後で変化はみられなかった。全期間5年6か月間における黄疸あり症例数は145人（男性77人、女性68人）であり、男女差はわずかで、黄疸出現率は、全体の11.8%（男性12.6%、女性11.0%）であった（表2、図5）。

肝移植数については、COVID-19流行前23人（2017年7人、2018年6人、2019年10人）、COVID-19流行中18人（2020年11人、2021年5人、2022年1月～6月2人）であり、黄疸と同様にCOVID-19流行との関連性がみられる変化はなかった。全期間5年6か月間における肝移植症例数は41人（男性22人、女性19人）であり、男女差はわずかで、肝移植に至った割合は全体の3.3%（男性3.6%、女性3.1%）であった（表2、図5）。当初危惧されたような肝移植に至る症例数のあきらかな増加は認められなかったが、COVID-19流行中の黄疸出現症例は68人で対象症例469人の14.5%、肝移植症例は18人で対象症例の3.8%であり、COVID-19流行前の黄疸出現割合10.1%（77人/760人）、肝移植割合3.0%（23人/760人）より高い傾向が認められた。今後詳細な検討が必要である。

D. 考察

WHOの症例定義に基づいた小児急性肝炎の症例

数は、COVID-19流行前(年平均253.3人)に対して、COVID-19流行中(年平均187.6人)は、減少傾向が認められた。特に、0歳、1～4歳群で顕著であった。地域別には報告数が多い自治体と少ない自治体があったが、地域流行を推察することは困難であった。報告数が多かった自治体は、本WGあるいは本委員会関係者が存在している自治体が多く、また、小児肝移植施設のある自治体からの報告数が多いことから、紹介医療機関の存在地が影響した可能性が示唆された。COVID-19流行後に、原因不明の小児急性肝炎の報告数は減少していたが、黄疸出現症例、肝移植症例の割合がCOVID-19流行前より高い傾向が認められ、今後二次調査を含めた詳細な検討が必要である。COVID-19に対する徹底した感染対策により、多くの感染症が激減したが、特に5歳未満の小児の感染症が減少したことが、急性肝炎の減少にもつながったことが示唆された。

本調査の制約としては、以下のような点が挙げられる。診断歴に関しては、明らかに薬剤性肝炎、血液腫瘍性疾患、代謝性疾患、循環器疾患によるもので、「原因不明の急性肝炎」から除外できるものは調査対象に含めないとしたが、これらの疾患は、その後に診断される場合もあり、最近の症例にはこれらの疾患が紛れ込んでいた可能性は否定できない。地域別の検討については、居住地と異なる自治体に存在する医療機関に転院あるいは入院した可能性もあり、地域別の調査は流行状況を反映していない可能性がある。回答率が37.7%であったことから、小児の急性肝炎に対する意識がより高い医療機関から多く回答された可能性があること、より重症な症例が報告されやすい可能性があることは結果の解釈において考慮を要する。今後は二次調査で詳細について検討し、リマインド調査ならびに2022年7月以降の調査が必要と考えられた。

E. 結論

原因不明の小児急性肝炎の症例数は、COVID-19流行中は、流行前と比較してむしろ減少していた。年齢別には、COVID-19流行前において0歳、1-4歳の症例数が他の年齢と比較して多く、流行中は特にこれらの年齢群で減少が顕著であった。地域別では、COVID-19流行前、流行中ともに、京都府・愛知県・福島県から多く報告された。流行中に症例数が減少したにも関わらず、黄疸出現症例数や肝移植に至った症例数は、COVID-19流行前と流行中で増減を認めなかったことから、COVID-19流行中の症例は流行前の症例と比較して、より重症であったことが推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1. 細矢光亮：原因不明の小児急性肝炎に関する最近の知見. 第126回日本小児科学会学術集会. 2023年4月14-16日. 東京都品川区

2. 天羽清子：感染症関連小児急性肝炎. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会、第71回日本化学療法学会学術集会合同学会, 2023年4月28-30日. 神奈川県横浜市

G. 知的財産権の出願・登録状況（あれば記載） （予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 調査対象群の年別・性別症例数

年齢群	0歳 (%)	1～4歳 (%)	5～9歳 (%)	10～16歳 (%)	合計 (%)
2017年					
症例数	61	95	49	55	260
男性	31 (50.8)	48 (50.5)	29 (59.2)	21 (38.2)	129 (49.6)
女性	30 (49.2)	47 (49.5)	20 (40.8)	34 (61.8)	131 (50.4)
2018年					
症例数	65	94	50	48	257
男性	32 (49.2)	59 (62.8)	24 (48.0)	27 (56.3)	142 (55.3)
女性	33 (50.8)	35 (37.2)	26 (52.0)	21 (43.8)	115 (44.7)
2019年					
症例数	71	87	44	41	243
男性	39 (54.9)	36 (41.4)	20 (45.5)	16 (39.0)	111 (45.7)
女性	32 (45.1)	51 (58.6)	24 (54.5)	25 (61.0)	132 (54.3)
2020年					
症例数	53	35	42	34	164
男性	23 (43.4)	19 (54.3)	25 (59.5)	22 (64.7)	89 (54.3)
女性	30 (56.6)	16 (45.7)	17 (40.5)	12 (35.3)	75 (45.7)
2021年					
症例数	48	59	38	47	193
男性	22 (45.8)	36 (61.0)	18 (47.4)	22 (46.8)	98 (50.8)
女性	26 (54.2)	23 (39.0)	20 (52.6)	25 (53.2)	94 (48.7)
2022年 1月～6月					
症例数	31	39	16	27	113
男性	10 (32.3)	13 (33.3)	7 (43.8)	12 (44.4)	42 (37.2)
女性	21 (67.7)	26 (66.7)	9 (56.3)	15 (55.6)	71 (62.8)
全期間					
症例数	328	409	239	252	1229
男性	157 (47.9)	211 (51.6)	123 (51.5)	120 (47.6)	611 (49.8)
女性	171 (52.1)	198 (48.4)	116 (48.5)	132 (52.4)	617 (50.2)

表2 黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合

	黄疸あり (%)	黄疸出現率 (%)	肝移植 (%)	肝移植率 (%)	各年の症例数
2017年					
症例数	29	11.2	7	2.7	260
男性	20 (69.0)	15.5	5 (71.4)	3.9	129
女性	9 (31.0)	6.9	2 (28.6)	1.5	131
2018年					
症例数	21	8.2	6	2.3	257
男性	14 (66.7)	9.9	6 (100.0)	4.2	142
女性	7 (33.3)	6.1	0 (0.0)	0.0	115
2019年					
症例数	27	11.1	10	4.1	243
男性	14 (51.9)	12.6	5 (50.0)	4.5	111
女性	13 (48.1)	9.8	5 (50.0)	3.8	132
2020年					
症例数	26	15.9	11	6.7	164
男性	12 (46.2)	13.5	4 (36.4)	4.5	89
女性	14 (53.8)	18.7	7 (63.6)	9.3	75
2021年					
症例数	24	12.5	5	2.6	192
男性	11 (45.8)	11.2	2 (40.0)	2.0	98
女性	13 (54.2)	14.0	3 (60.0)	3.2	93
2022年1月～6月					
症例数	19	16.8	2	1.8	113
男性	6 (31.6)	14.3	0 (0.0)	0.0	42
女性	13 (68.4)	18.3	2 (100.0)	2.8	71
全期間					
症例数	145	11.8	41	3.3	1229
男性	77 (53.1)	12.6	22 (53.7)	3.6	611
女性	68 (46.9)	11.0	19 (46.3)	3.1	617

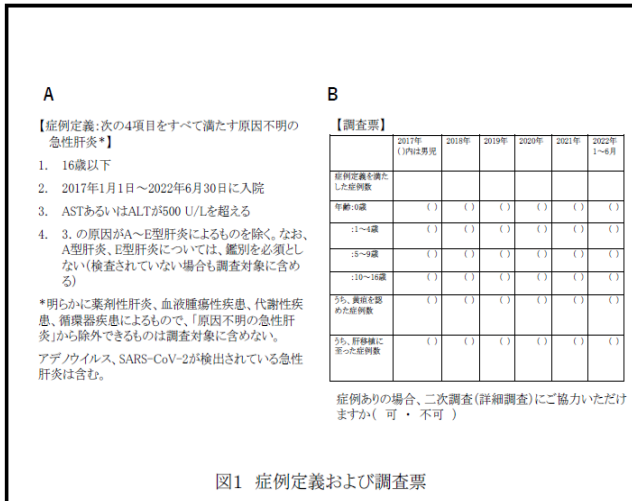


図1 症例定義および調査票

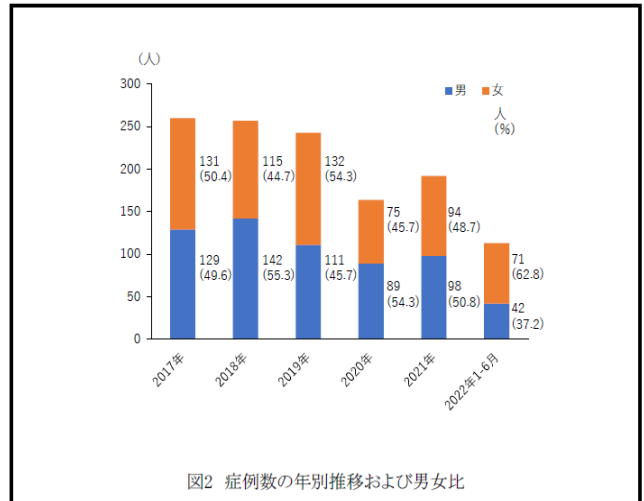


図2 症例数の年別推移および男女比

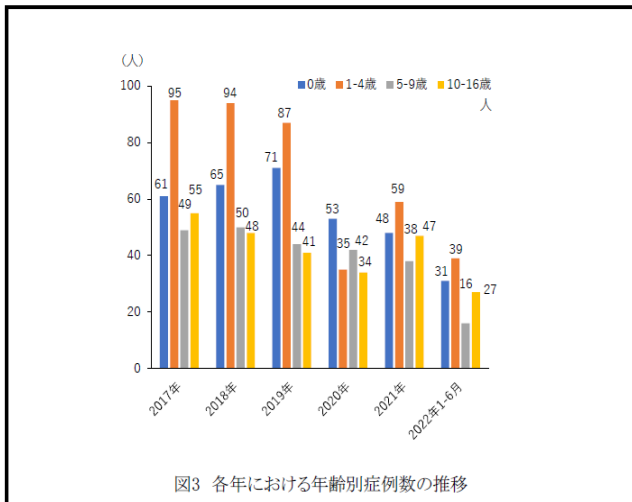


図3 各年における年齢別症例数の推移

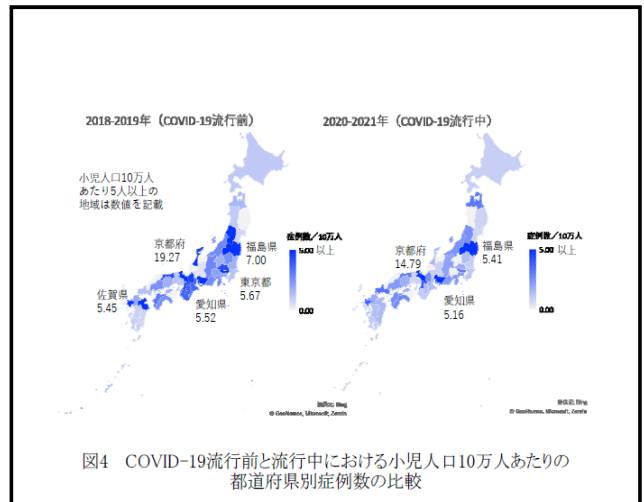


図4 COVID-19流行前と流行中における小児人口10万人あたりの都道府県別症例数の比較

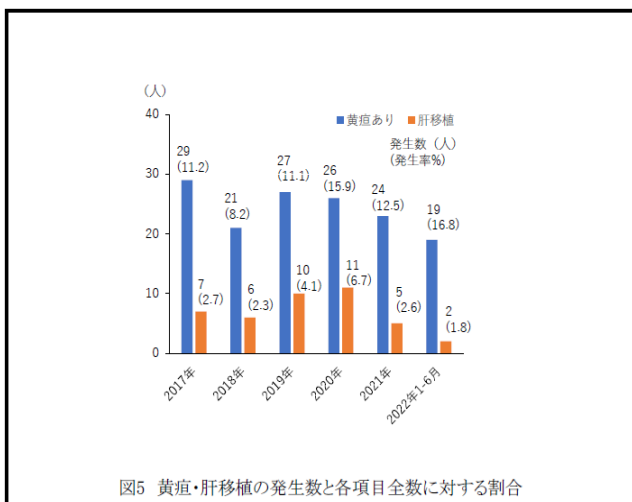


図5 黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究
分担研究課題名 原因不明小児急性肝炎の病原体検索

所属 国立感染症研究所
感染病理部
研究分担者 鈴木 忠樹

研究要旨: 日本で発症している原因不明の小児急性肝炎症例について、特定のウイルス感染と関連が見られるか否かを明らかにするため、患者検体について、多くの病原体遺伝子を網羅的に検索した。研究期間内に原因不明の小児急性肝炎3例患者の全血、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿、肝組織について検索を行った。核酸抽出後、まず、マルチプレックス定量的 PCR 法を応用したウイルスの網羅的検索 (multivirus real-time PCR 法) により、約 170 種類のウイルスの検索を試みたが、3例ともすべてのウイルスが陰性であった。次に、抽出核酸を用い、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析 (DNA, RNA) を行った。Torque teno virus が検出された例もあったが、もともと健康人に内在するウイルスであり、結果、有意なウイルス遺伝子の検出には至らなかった。欧米の小児急性肝炎例から高頻度に検出されているアデノウイルス随伴ウイルス 2 (adeno-associated virus 2, AAV-2) についても定量的 PCR 法を用い、検出を試みたが、全検体が陰性であった。わずか3例の検索ではあるが、欧米で急激な増加が見られる原因不明小児急性肝炎とは異なる病態である可能性も示唆される。今年度は、上記検索法に加え、アデノウイルスや肝指向性のある他の AAV に対する高感度検出法の開発とともに、ウイルス分離用細胞として、複数種の培養細胞の準備を行った。日本の小児急性肝炎例について、欧米でみられる症例と異なる病態によるものかを明らかにするためには、今後、さらに多くの症例を収集し、解析する必要がある。

研究協力者

片野 晴隆 国立感染症研究所
黒田 誠 国立感染症研究所
齋藤 智也 国立感染症研究所
花岡 希 国立感染症研究所
高橋健一郎 国立感染症研究所

A. 研究目的

2022年に英国、および、米国で急激な増加がみられた原因不明の小児急性肝炎について、欧米の研究結果からはアデノウイルス随伴ウイルス (adeno-associated virus 2, AAV-2) 感染との関連が示唆されている。欧米でみられたような小児急性肝炎の急激な増加は日本においては明らかでないが、原因不明の小児急性肝炎は一定数存在している。本研究では、日本で発症している原因不明の小児急性肝炎症例について、特定のウイルス感染と関連が見られるか否かを明らかにするため、患者検体について、多くの病原体を網羅的に検索し、その病理、病態を解明することを目的とする。

B. 研究方法

日本国内で発生した原因不明の小児急性肝炎患者の3名の検査に用いた検体 (全血、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿、肝組織など) を使用した。提供された臨床検体から DNA/RNA を精製し、原因病原

体 (ウイルス) の探索にはマルチプレックス定量的 PCR 法を応用したウイルスの網羅的検索 (multivirus real-time PCR 法) を用いた。本法ではヒト疾患と関連する約 170 種類のウイルス核酸の増幅可能であり、2010年に公表されてから当部で様々な原因不明疾患においてウイルスを検出した実績がある。

メタゲノム解析は、検体の DNA, RNA から metagenome DNA-Seq (mDNA-Seq, QIAseq FX DNA Library Kit) および metagenome RNA-Seq (mRNA-Seq, Zymo-Seq Ribofree Total RNA Library Kit) にて次世代シーケンサー用のライブラリーを作成し、Illumina 社 NextSeq 1000 の P1 reagent (1.3 億クラスター、150-mer paired-end) で解読リードを得た。解読リードからヒト配列を削除の後、NCBI nt データベースに対して megablast 法による配列相同性検索を実施し、病態に関連する病原体の存在を検討した (MePIC 2 によるパイプライン解析)。3名の臨床検体から、病原体探索を実施した。

原因不明小児急性肝炎との関連が想定されるアデノウイルス種の検出方法に関して、文献的検討を実施した。同様にウイルス分離に適した細胞も検討した。さらに欧米で不明肝炎症例に検出されている AAV-2 についても検出系の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、国立国際医療研究センター、国立感染症研究所および日本小児科学会の各倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

研究期間内に原因不明の小児急性肝炎 3 例(Case 1-3)、7 検体の検索を行った。患者の発症年齢は 6 か月から 3 歳まで、すべて男児で、検体は全血、血清、咽頭ぬぐい液、便、尿、肝組織であった。

核酸抽出後、症例ごとに **multivirus real-time PCR** 法によるウイルスの網羅的検索を行ったところ、アデノウイルス、AAV-2 を含む検索したすべてのウイルスが陰性であり、有意なウイルス遺伝子の検出には至らなかった(表 1)。一方で、内因性コントロールとして検出したヒト **beta-actin** や **GAPDH-mRNA** は陽性であり、検体中の核酸、核酸抽出法に問題はないことが示された。

次に抽出核酸を用い、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析を行ない、次のような結果であった。

● Case 1

血清の mRNA-Seq により **Human bocavirus** を数本検出したが、**Viremia** ウイルス血症を呈する病原体である可能性が低く、本症状の病因に直接起因するものではないと判断された。肝臓 FFPE 検体からは特筆すべき病原体を検出できなかった。

● Case 2

血清の mDNA-Seq/mRNA-Seq とともに特筆すべき病原体を検出できなかった。

● Case 3

咽頭スワブ検体から **Hepatitis delta virus** が 4 本検出された。極少量の検出であり、本症例との関連性を肯定できるものではなかった。全血検体から **Torque teno virus** が数本検出され、急性症状による内因性の **circo DNA virus** の活性化と判断された。血清および尿検体の mDNA-Seq/mRNA-Seq とともに特筆すべき病原体を検出できなかった。

アデノウイルス型別に関して、原因不明小児急性肝炎に欧米ではアデノウイルス F 種の関与が指摘されたことから、アデノウイルス F 種の検出感度が最も高い「病原体検出・検査マニュアル 腸管アデノウイルス(感染性胃腸炎)」。 <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AdenoVirusDiarrhea20220518.pdf> および、アデノウイルス種を広汎に型別可能な「咽頭結膜熱・流行性角結膜炎 検査・診断マニュアル(第 4 版)」。 https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AdenoVirus_PCF_EKC20230106.pdf 記載の方法を実施可能にした。複数のウイルスの存在も考慮し、ウイルス分離用細胞として、複数種の培養細胞(A549、293、Vero、Hela、RD-A、RD-18S、GL37LL、

LLC-MK2、WI-38、HEL 299、Molt-3、COS-7) を用意した。

欧米の小児急性肝炎例で検出されている AAV-2 について、定量的 PCR の検出系を立ち上げるとともに、肝臓に指向性のある AAV について、同時に定量的 PCR を確立した。提供された 3 例につき、すべての検体で AAV を検索したが、陽性検体はなかった。

D. 考察

今年度は研究期間が短く、3 例の検索に留まった。欧米の症例で 8 割以上の検出率である AAV-2 は今回検索した 3 例からは検出されなかった。メタゲノム解析で検出されたいくつかのウイルスはコピー数が低いことと、**Torque teno virus** は病原性のない内因性のウイルスを検出しているのみであることが推察され、結局、有意なウイルスは検出されなかった。わずかに 3 例の検索であり、結論は出せないが、欧米で急激な増加が見られる原因不明小児急性肝炎とは異なる病態である可能性も示唆される。日本の小児急性肝炎の原因を明らかにするには、さらに多くの症例を、さまざまな検体で検索することが必要である。

また、本研究では、いくつかの報告で、ヘルペスウイルス等の DNA ウイルスと小児急性肝炎との関連が示唆されたことから、アデノウイルス以外の DNA ウイルスも分離が可能なように、複数の培養細胞を用意し、非固定・非不活化臨床検体が利用可能な場合は常時ウイルス分離が可能な状態を維持した。

E. 結論

3 例の小児急性肝炎の解析を行い、病原体遺伝子の網羅的検索を行ったが、有意な病原体遺伝子の検出には至らなかった。欧米でみられる小児急性肝炎に高頻度に検出される AAV-2 についても検索したが 3 例とも陰性であった。3 例中、1 例しか肝臓検体の提供がなく、主に血清による病原体検査であったため、総合的な網羅的病原体検査の遂行が困難であった。今後、当該病態の究明にあたっては、一定の検査材料の種類・量の確保とともに、包括的な病原体検査をもとにした調査研究が望ましいと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図表

表 1 multivirus real-time PCR 検索病原体一覧

DNA viruses
Polyomavirus: JC virus, BK virus, KI virus, WU virus, Merkel cell polyomavirus, Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus, Human polyomavirus6, 7, 9, 10, 11, 12, New Jersey polyomavirus
Papillomaviruses: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,56,58,59, 66, 68, 73
Parvoviruses: parvovirus B19; human bocavirus; adenovirus A–F
Herpes viruses: HHV 1–5, 6A, 6B, 7 and 8; B virus
Poxviruses: variola virus, monkey pox virus, molluscum contagiosum virus
Hepadnavirus: Hepatitis B virus
Other: Adeno-associated virus 2
RNA viruses
Filoviruses: Sudan Ebola virus, Zaire Ebola virus, Marburg virus
Bunyaviruses: Crimean–Congo hemorrhagic fever virus, hemorrhagic fever with renal syndrome virus (Hantaan, Dobra, Puumala, and Seoul), Rift valley fever virus, sin nombre virus, Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus
Arenaviruses: Lassa virus, Junin, Guanarito, Machupo and Sabia viruses
Togaviruses: equine encephalitis virus (Venezuelan, Eastern, and Western), Sindbis virus, Mayaro virus, Getah virus, Chikungunya virus, rubella virus
Enteroviruses: pan-enterovirus, enterovirus 68 and 71; poliovirus 1–3; coxsackievirus A2–A6, A8–A10, A16, A21, A24, B1–B6; echovirus 5, 6, 7, 9, 11, 13–16, 18, 25, 30; parechovirus 1 and 3; rhinovirus A and B; rotavirus; reovirus 1–4; Melaka virus; Colorado tick borne fever virus
Flaviviruses: dengue virus 1-4; Japanese encephalitis virus; Murray Valley encephalitis virus; St. Louis encephalitis virus; West Nile virus; Tick-borne encephalitis virus; yellow fever virus, Zika virus, Alongshan virus
Orthomyxoviruses: influenza virus A–C, H3, H5N1, H7N9 and H1N1pdm
Paramyxoviruses: parainfluenza virus 1–3; Hendra virus; mumps virus; measles virus; RS virus A and B; metapneumovirus; Nipah virus
Rabdoiruses: rabies virus, lyssavirus 5 and 6, Chandipura virus, Duvenhage virus
Coronaviruses: coronavirus OC43, 229E and NL63; SARS-coronavirus, SARS-CoV-2, MERS coronavirus
Caliciviruses: astrovirus, sapovirus, Norwalk-like virus 1 and 2
Hepatitis viruses: hepatitis A virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus, GB virus
Lentivirus: HIV-1, HTLV-1 and 2
Others: squirrel Bornavirus, Simian endogenous retrovirus

図 1 : 次世代シーケンサーで病原体検索を検討した臨床検体一覧



メタゲノム解析用ツール MePIC2 による

- NGSリードのクオリティトリミング
- ヒトゲノム配列の削除
- Megablast - nt (NCBIの統合塩基配列データベース) による配列検索

mDNA-Seq / mRNA-Seq	Case #	Specimens	MePIC/nuc Quality Trimming (品質の高いNGSリード数)	MePIC/nuc After Genome Subtract (ヒトゲノム配列削除後の残りNGSリード数)	ヒトゲノム配列 %	MePIC/nuc Blast Hits (既知データベースにヒットしたNGSリード数)	Bacteria reads	Bacteria %
mDNA-Seq	Case 1	Liver-FFPE	3,015,277	15,121	99.5%	6,194	2365	0.0784%
mDNA-Seq	Case 1	Serum	20,442,463	66,803	99.7%	17,644	1706	0.0083%
mDNA-Seq	Case 2	Serum	15,259,260	63,223	99.6%	26,502	1823	0.0119%
mDNA-Seq	Case 3	Blood	24,244,393	89,833	99.6%	35,389	881	0.0036%
mDNA-Seq	Case 3	Serum	7,671,597	27,043	99.6%	9,838	1240	0.0162%
mDNA-Seq	Case 3	Swab	31,011,289	3,598,860	88.4%	2,311,734	2117160	6.8271%
mDNA-Seq	Case 3	Urine	804,869	6,108	99.2%	2,700	2120	0.2634%
mRNA-Seq	Case 1	Liver-FFPE	14,525,628	77,565	99.5%	24,704	3881	0.0267%
mRNA-Seq	Case 1	Serum	5,567,165	39,570	99.3%	13,509	2740	0.0492%
mRNA-Seq	Case 2	Serum	7,195,169	49,299	99.3%	16,468	3738	0.0520%
mRNA-Seq	Case 3	Blood	32,687,460	133,478	99.6%	15,934	1253	0.0038%
mRNA-Seq	Case 3	Serum	718,104	7,352	99.0%	2,802	1325	0.1845%
mRNA-Seq	Case 3	Swab	9,401,083	2,903,883	69.1%	2,569,390	2424888	25.7937%
mRNA-Seq	Case 3	Urine	91,396	5,392	94.1%	3,439	3022	3.3065%

ヒト試料のまるごとNGS解析（メタゲノム解析）であるため、基本、99%近くはヒトゲノム配列に該当する。ヒトゲノム削除後に残った少数リードから、病原体候補を探索した。

原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究

研究分担者 川田 潤一 名古屋大学小児科准教授

研究要旨：原因不明の小児急性肝炎の血液検体を用いて、各種のヘルペスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス2型の検出をリアルタイムPCR法で行った。現在までに7症例を解析し、4例からウイルスが検出された。

A. 研究目的

小児の急性肝炎は、その臨床経過からウイルス感染症が原因と推測されるものの、原因が特定できず、治療に難渋する例も多い。2022年に欧米からアデノウイルスや、アデノ随伴ウイルスと小児急性肝炎との関連が報告された。本研究では原因不明の小児肝炎患者で、ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどの関連を検討した。

B. 研究方法

原因不明肝炎の小児から採取された血液検体から、EBV、CMV、HHV-6、HHV-7、HSV、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス2型（AAV2）の検出をリアルタイムPCR法で行った。

（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部の倫理委員会の承認を得て行った。また、本研究について対象患者から書面にて同意を得た。

C. 研究結果

期間内に7例の血液を解析した。CMV、HHV-6、HHV-7、アデノウイルスが各1例から検出された。一方で、EBV、HSV、AAV2は検出されなかった。

D. 考察

原因不明の小児急性肝炎患者の血液から、CMVなどのウイルスが検出され、肝炎との関連が示唆された。一方で、ヘルペスウイルスは生体内で潜伏感染することを特徴としており、特にHHV-6などは健常児から検出されることがある。そのため、検出されたウイルスと肝炎の因果関係については、慎重に判断する必要がある。一方で、欧米から報告のあったAAV2に関しては、期間内で検出された症例はなかった。

E. 結論

小児急性肝炎の原因ウイルスの同定にリアルタイムPCRは有用な手法である。今後も症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Haruta et al. Droplet digital PCR development for adenovirus load monitoring in children after hematopoietic stem cell transplantation. J Mol Diagn. 2023, in press

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

6. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
須磨崎亮 酒井愛子 虫明聡太郎	2022年に欧米で流行した小児の原因不明の急性肝炎		小児内科2023 55(4)	東京医学社		2023	700-701

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haruta, Kawada, et al.	Droplet digital PCR development for adenovirus load monitoring in children after hematopoietic stem cell transplantation.	J Mol Diagn.	in press		2023
須磨崎亮 酒井愛子 虫明聡太郎 近藤宏樹 乾あやの	原因不明の小児急性肝炎：流行状況、病因、診療上の工夫	肝臓2023	—	—	2023

7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入すること。)

該当なし

8. 健康危険情報

- ・研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報（国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源（研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細）について記述すること。
- ・既に厚生労働省に通報した健康危険情報であっても、本研究報告書の提出の時点において健康危険情報に該当すると判断されるものについては記述すること。
- ・研究分担者、研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめ、一括して総括研究報告書に記入すること。
- ・なお、交付基準額等決定通知の添付文書において、健康危険情報を把握した際には、一定の書式で速やかに厚生労働省健康危機管理・災害対策室長まで通報していただくよう協力をお願いしているため、本件とともに留意すること。

感染症サーベイランス事業で本症の保健所届出症例数が漸増し、肝移植例や死亡例など重症例が出現していることが繰り返し報道された。

本研究の過程で、欧米とは異なる状況であることを把握したので、厚労省に連絡すると共に、一般に広報することに務めた。

ラジオ NIKKEI : 2022 年 11 月 14 日

(感染症 TODAY,小児の原因不明の急性肝障害)

日経メディカル:2022 年 06 月 15 日

(小児の急性肝炎、欧米は異常事態、日本も同様か見極めが必要)

日経メディカル:2023年1月11日

(小児急性肝炎に関する主治医からの症例相談に対応するサイトが開設)

朝日新聞:2022年12月7日朝刊

(原因不明の小児肝炎、国内では122人、学会が調査進める)

9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考:別添6)
- ・「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定めるの様式の写しを、研究代表者分については総括研究報告書の後に、研究分担者分については分担研究報告書の後に、それぞれ添付すること。

2022年に欧米で流行した小児の原因不明の急性肝炎

はじめに

小児の「原因不明の急性肝炎」は欧米で急増し、日本でも保健所届け出が始まったことから、関心を集めている。感染症、とくに新型コロナウイルスの流行となんらかの関連が想定されている。

本稿では、疾患概要、流行状況、病態仮説について概説する。

疾患概要と登録制度

世界保健機構（WHO）や厚生労働省の使用している暫定症例定義を表に示した。日本では2022年4月27日からサーベイランスが開始され、この定義に該当する患者を診療したときはただちに最寄りの保健所に届け出るか、または相談することになった。

日本小児科学会では研究や主治医を支援するために、ホームページ上に「担当医師登録窓口」と「診療相談窓口」を開設している。「日本小児科学会」と「原因不明肝炎」という2語で検索できる (http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=438)。定義に合致する症例を診療された先生方には、保健所と日本小児科学会に登録をぜひお願いしたい。

国内外の発症状況

WHOもこの症例定義を用いて各国に報告を求めており、2022年7月8日までに35か国から1010例が報告された¹⁾。肝移植例が46例（5%）、死亡例は22例（2%）含まれている。90%以上がヨーロッパとアメリカ大陸からの報告で、国別・人口あたりでは英国がもっとも多く、ついで米国が多い。英国では2022年前半頃にクラスターがみられ、肝移植例が急増した。発症年齢では、6歳未満の症例が76%を占め、男女差はない。日本の届出数は経時的に増加しているが、英国のような時間的集積は明確でない。2023年1月19日時点で可能性例は累計143例に達し、肝移植が3例で行われている。

須磨崎 亮*¹ 酒井愛子*² 虫明聡太郎*³
SUMAZAKI Ryo SAKAI Aiko MUSHIAKE Sotaro

*¹ 茨城県立こども病院
〔〒305-0042 茨城県水戸市双葉台3-3-1〕

*² 国立国際医療研究センター研究所

*³ 近畿大学奈良病院小児科

表 小児の原因不明の急性肝炎とは？

〈暫定症例定義〉

2021年10月1日以降に診断された原因不明の肝炎を呈する入院例のうち、以下の①、②のいずれかを満たすもの：

- ① 可能性例 アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）またはアラニントランスアミナーゼ（ALT）が500 IU/Lを超える急性肝炎を呈した16歳以下の小児のうちA型～E型肝炎ウイルスの関与が否定されている者。
- ② 疫学的関連例 ①の濃厚接触者である任意の年齢の急性肝炎を呈する者のうち、A型～E型肝炎ウイルスの関与が否定されている者。

- ・2022年4月5日にスコットランドから原因不明の小児急性肝炎10例が報告され、その後ヨーロッパ諸国や米国アラバマ州からも同様の報告があった。
- ・2022年4月23日にWHOは、米国および欧州の11か国で169例の小児急性肝炎が発生し、うち17例で肝移植を要し、1例が死亡したとのアラートを発信した。これによって、日本国内で感染症法に基づくサーベイランスが開始された。
- ・保健所へ連絡するとともに、血液（全血と血清）、便、呼吸器由来検体などの患者検体を保存し、保健所の求めに応じてこれらの検体を提出する。

[厚生労働省健康局結核感染症課：欧州及び米国における小児の原因不明の急性肝炎の発生について（協力依頼）、事務連絡、令和4年4月27日 <https://www.mhlw.go.jp/content/000934970.pdf>（2023年2月10日アクセス）より筆者作成]

病因や病原体検索の現況

病原ウイルスとして、アデノウイルス（AdV）、アデノ随伴ウイルス2型（AAV2）、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）などが検索されている。米英で小児肝炎の増えた時期に腸管AdVが流行し、肝障害の有無にかかわらず感染小児は著増していた。免疫能低下のない人でAdVが重症肝炎を起こすことや肝組織内でAdV増殖の証拠がみられないことは従来の知見と合致しない。日本では、現時点では、行動制限によってAdVの流行は抑えられている。

最近、重症な小児肝炎患者の血液や肝組織中から選択的に、AAV2が大量に検出されること、また特定のヒト白血球抗原（HLA）型を有する患者が多いことが報告された^{2,3)}。AAVは単独では増殖できず、AdVがヘルパーウイルスとなってAAVの増殖を促すので、AdVの流行はAAV感染を増やす可能性がある。HLAを介

して過剰な免疫応答が起こり急性肝炎を発症しやすくなるという機序が想定され、特定の HLA 型が遺伝的素因のマーカーとなる可能性もある。日本でも現在、これらの検索が進められている。

次に、新型コロナウイルスとの関連について記す。小児 SARS-CoV-2 感染者の亜急性期にスパイク蛋白のスーパー抗原活性と腸管 AdV の感染重複により免疫細胞が活性化し、肝炎を起こすことが想定されている⁴⁾。最近、日本国内からもこの想定を裏づける症例が報告された⁵⁾。

急性肝炎は重症化すると、「急性肝不全」に進行する。小児急性肝不全の疫学調査では、新型コロナウイルス流行以前から、成因不明例が約 40% を占めていた。したがって届出例の多くは、この従来と同じタイプの急性肝炎が登録されている可能性がある。一方、日本からも新型コロナウイルス感染に伴った重症急性肝炎が複数例、報告されている。届出症例の一部には、このような新型コロナウイルス関連肝炎も混在していると考えられる。

おわりに

子どもに急性の肝障害が生じたときには、ウイルス肝炎のほかに、薬剤性、代謝性、自己免疫性など色々な原因を鑑別する必要がある。日本小児科学会のホームページに「原因不明の小児急性肝障害を診療する際の対応指針」が公開されている。急性肝炎は対症療法で自然に回復することも多いが、急激に悪化して急性肝不全に進行すると、肝移植の判断が必要になる。と

くに日本では、脳死肝移植が難しく、保護者をドナーとする生体肝移植が多いという事情があり、素早い対応が求められる。診療方針や肝移植適応について主治医がコンサルトできる症例相談窓口「小児急性肝炎ネット」(<https://pahn.jp>) が設置されているので、ぜひ診療に役立てていただきたい。

文 献

- 1) World Health Organization : Disease Outbreak News, Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—Multi-country, 12 July 2022 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> (2023 年 2 月 10 日アクセス)
- 2) Ho A, Orton R, Tayler R, et al : Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. medRxiv : 22277425, July 19, 2022 doi : <https://doi.org/10.1101/2022.07.19.22277425>
- 3) Morfopoulou S, Buddle I S, Montaguth OET, et al : Genomic investigations of acute hepatitis of unknown aetiology in children. medRxiv : 22277963, July 28, 2022 doi : <https://doi.org/10.1101/2022.07.28.22277963>
- 4) Brodin P, Arditi M : Severe acute hepatitis in children : investigate SARS-CoV-2 superantigens. Lancet Gastroenterol Hepatol 7 : 594-595, 2022
- 5) Morita A, Imagawa K, Asayama K, et al : Immunological characteristics of severe acute hepatitis of unknown origin in a child post SARS-CoV-2 infection. Clin Immunol 245 : 109138, 2022

* * *

令和 5 年 4 月 7 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究(22HA2004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 肝炎・免疫研究センター 客員研究員

(氏名・フリガナ) 須磨崎 亮 (スマザキ リョウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター および 日本小児科学会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 5 月 2 日

厚生労働大臣 殿

機関名 神奈川県衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 多屋 馨子

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究(22HA2004)

3. 研究者名 神奈川県衛生研究所・所長

多屋 馨子・タヤ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本小児科学会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 4 月 3 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 感染病理部・部長

(氏名・フリガナ) 鈴木 忠樹・スズキ タダキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 4 月 4 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木村 宏

次の職員の令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究 (22HA2004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・准教授

(氏名・フリガナ) 川田 潤一・カワダ ジュンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学大学院 医学系研究科	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 4 月 11 日

厚生労働大臣 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 細井 美彦

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 原因不明小児急性性肝炎の実態把握の研究(22HA2004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 近畿大学奈良病院 小児科・教授

(氏名・フリガナ) 虫明 聡太郎 (ムシアケ ソウタロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学奈良病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。