

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