

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

* * *