

小児科診療 UP-to-DATE

2023年2月7日放送

原因不明の小児急性肝炎

茨城県立こども病院
名誉院長 須磨崎 亮

小児の急性肝炎は、健康な子どもが突然、灰白色便、黄疸、褐色尿をきたすことや、肝機能検査の異常高値によって気づかれる疾患です。対症療法で自然に回復することも多いのですが、急激に悪化して急性肝不全に進行すると、「救命のためには肝移植が必要か？」と判断を迫られます。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特殊な事情があります。このため患児、保護者、医療者の各々が、時間との闘いの中で厳しい決断を迫られる難しい状態になりがちです。

「原因不明の小児急性肝炎」は当初、欧米からの急増が伝えられ、日本でも保健所への届け出制度が始まったことから、関心を集めています。感染症、特に新型コロナウイルスの流行と何らかの関連が想定されています。本日は、本症の国内外の状況と小児診療での対処法についてお話しします。

「原因不明の小児急性肝炎」の定義と登録制度

WHO や厚労省の使用している暫定症例定義は、AST または ALT が 500 IU/L を超える急性肝炎で、A 型～E 型肝炎ウイルスの関与が否定され、2021 年 10 月 1 日以降に診断された 16 歳以下の入院例です。

日本では昨年 4 月 27 日から感染症法に基づくサーベイランス事業が開始され、この症例定義に合う患者さんを診療した場合は、直ちに保健所に届け出または相談することが求められています。また日本小児科学会ではこのような患者さんを診療した主治医のために、担

原因不明の小児急性肝炎とは？

✓注目されている「原因不明の小児急性肝炎」とは

<暫定症例定義>

- ✓ AST/ALTが500 IU/Lを超える急性肝炎
- ✓ A型～E型肝炎ウイルスの関与が否定
- ✓ 2021年10月1日以降に診断の16歳以下の入院例

<厚労省は感染症法に基づくサーベイランスとして、暫定症例定義に合致する症例を認めた場合、直ちに保健所への届け出や相談を指示した。>

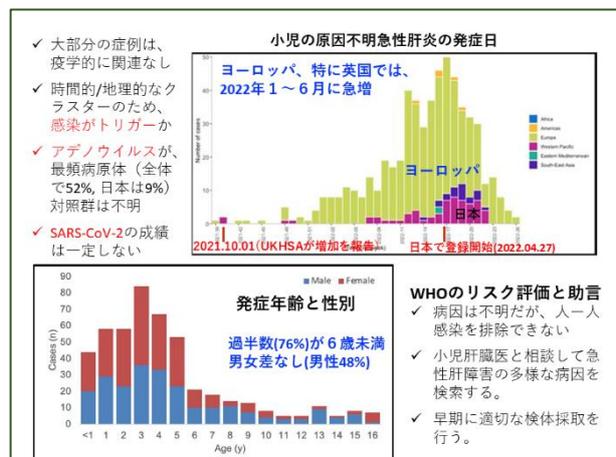
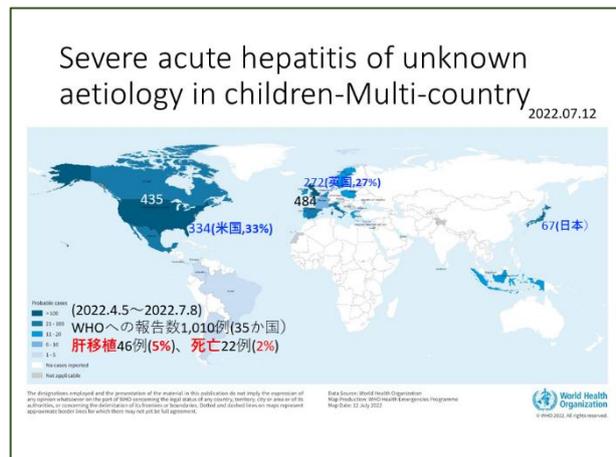
- ✓ 2022年3月にスコットランドから原因不明の小児急性肝炎13例が報告され、その後ヨーロッパ諸国や米国アラバマ州からも同様の報告があった。
- ✓ 2022年4月23日にWHOは、米国及び欧州の11か国で196例の小児急性肝炎が発生し、うち17例で肝移植を要し、1例が死亡したとのアラートを発信した。これによって、上記の国内サーベイランスが開始された。
- ✓ 国内では届出例が増加しつつあり、本年1月19日に143例に達している。これをどのように評価するか、日本小児科学会の調査が進行中である。

当医師登録窓口と診療相談窓口を開設しています。「日本小児科学会」と「原因不明肝炎」という言葉で検索すると直ぐにページ http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=438 が分かります。ぜひこれらの窓口をご活用下さい。

海外の発症状況と病原体検索の現状

WHO もこの症例定義を用いて各国に報告を求めており、昨年 7 月 8 日までに 35 か国から 1,010 例が報告されました。肝移植例が 46 例 5%、死亡例は 22 例 2%含まれています。90%以上がヨーロッパとアメリカ大陸からの報告で、国別・人口あたりの症例数では英国が最も多く 272 例、次いでアメリカ合衆国が 334 例で、この 2 か国で報告数全体の 60%を占めています。英国では 2022 年 1 月から 6 月にかけてクラスターがみられ、肝移植例が急増しました。発症年齢では、6 歳未満の症例が 76%を占め、男女差はありません。

本症の病因や病原体検索について、海外の現状を説明します。病原ウイルスとしては、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス 2 型、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) などが検索されています。欧米の小児急性肝炎の急増については、主に 2 つのメカニズムを介して、新型コロナウイルスのパンデミックとの関連が考えられています。1 つは感染防御策の徹底により小児期に罹患するウイルスに未感染な小児が増え、行動制限が解除されると、これらのウイルスについて初感染年齢の高くなった子どもが急増したことがトリガーになっているという考え方です。下痢や嘔吐を伴いやすい腸管アデノウイルスやアデノ随伴ウイルス 2 型がこの例です。アデノ随伴ウイルスはヘルパー依存性ウイルスで、アデノウイルス感染が随伴ウイルスの増殖を助けます。最近、小児肝炎の患者さんからだけからこのウイルスが大量に検出されることが判明したので、病因としての役割を明らかにする研究が WHO 主導で進められています。また、特定の HLA 型の人

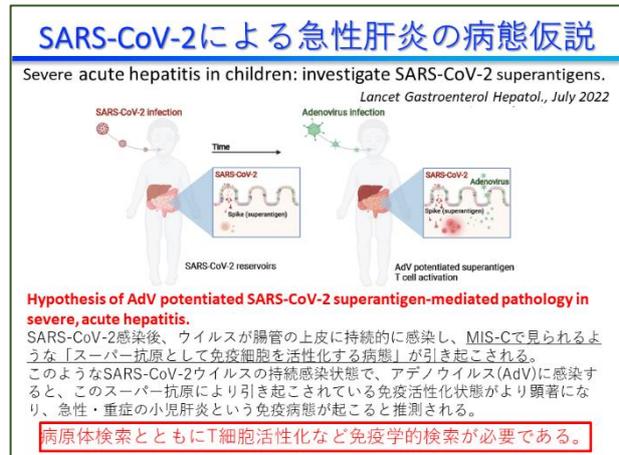


- ### 病因の検索結果とその評価
- アデノウイルス(AdV)、アデノ随伴ウイルス 2 型(AAV2)、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) などの感染因子の関与、免疫介在性肝障害、特定のHLA型などの遺伝的要因が主たる病因・病態となる仮説が考えられている。
 - 各要因の頻度を症例群と対照群で比較する症例対照研究が重要視されている。
 - AdV：胃腸炎の原因となる腸管AdV41Fが流行中で、小児急性肝炎症例群でも多数例で検出されている。しかし、多くの健康児に重症肝炎をきたすことや、肝組織でウイルス増殖が確認されないことは、従来の知見と合致しない。
 - AAV2: 2つの症例対照研究で共に症例群の血液や肝臓から高率に多量のAAV2が検出された。WHO主導で、病因としての意義を明らかにする研究が進められている。
 - AdVやAAVは新型コロナ流行下で抑制され、感染防御が外れると年少児で急激な流行により初感染が重複しやすいことが小児急性肝炎増加と関連している可能性がある。

の人がウイルス感染に対して過剰な免疫応答をきたしやすいという遺伝的素因の関与も報告され

ています。

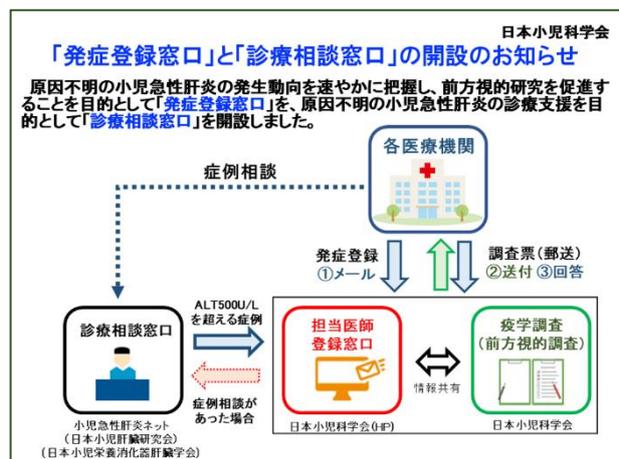
もう一つの仮説は、新型コロナウイルス自身が小児肝炎を起こすというものです。子どもでは、このウイルスの便中への排泄が持続しやすく、腸管で持続感染を起こすとスパイク蛋白のスーパー抗原活性が発揮されて T 細胞活性化が起こるとい病態が想定されています。最近、日本国内からもこの想定を裏付ける症例が報告されました。新型コロナウイルス感染後 1~2 か月で川崎病様症状を呈する小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（通称 MIS-C）でも、このような小児急性肝炎と同様の機序が考えられています。



「原因不明の小児急性肝炎」日本の状況

日本では4月のサーベイランス開始から、届け出症例のまとめが定期的に発表されています。累計症例数は経時的に増加していて、英国のような時間的な集積は明確ではありません。本年1月19日の発表では、累計発生数は143例、うち3例で肝移植が行われています。新型コロナウイルス陽性率が7%、アデノウイルス陽性は10%で、うち腸管アデノウイルス41型が確認できたのは2例です。

この累計症例数が新型コロナウイルス流行前と比較して多いか否かは不明です。これを明らかにするために、日本小児科学会が中心となって、全国の小児科診療施設に呼びかけて、過去5年間の全国調査が行われています。ぜひ、皆さまからもアンケート調査の回答をお願いいたします。急性肝炎が重症化すると、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が1.5以上となる「急性肝不全」に進行します。小児急性肝不全例は2016~2017年の2年間に64例、うち原因不明例は44%で、年平均14例が登録されました。小児急性肝不全の疫学調査をまとめてみると、調査年度や調査対象は色々ですが、成因不明例が40%以上を占めるのは変わりません。特筆すべきは、肝移植が必要な重症例ほど成因不明例の占める割合が多いことです。したがって日本では「原因不明の小児急性肝炎」は新型コロナウイルス流行前から、一定数存在していたのは間違いありません。サーベイランスによる届け出数は次第に増加していますが、英国などとは異なり、多くは従来からある原因不明の小児急性肝炎が登録されているものと思われます。一方、最近、日本からも新型コロナウイルス感染後に重症急性肝炎を発症した例が複数、報告されています。このため、届け出症例の一部には、このような新型コロナウイルス関連肝炎



存在していたのは間違いありません。サーベイランスによる届け出数は次第に増加していますが、英国などとは異なり、多くは従来からある原因不明の小児急性肝炎が登録されているものと思われます。一方、最近、日本からも新型コロナウイルス感染後に重症急性肝炎を発症した例が複数、報告されています。このため、届け出症例の一部には、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ます。

今後の対策と展望

健康な子どもに急性の肝機能異常が生じた時には、ウイルス肝炎の他に、薬剤性肝障害、代謝性肝疾患、自己免疫性肝炎など色々な原因を鑑別する必要があります。また、重症度の判定も重要です。今回の暫定症例定義によって、急性肝炎を判別する一つの目安として血清 ALT が 500 単位以上であることが提案されたこととなります。重症の急性肝炎ではこのほかに、血清ビリルビン値の上昇や血液凝固能の低下、すなわちプロトロビン時間の延長といった検査値の特徴が表れることが一般的です。したがって嘔吐や下痢、発熱といった胃腸炎症状や感染症症状がみられる小児に、黄疸、灰白色便、肝機能異常、血液凝固能異常などが認められる場合は、小児の肝臓疾患診療に詳しい医療機関を早めに受診するよう指導することが大切です。また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>）も設置されています。これを利用すれば、必要な場合は速やかに肝疾患診療に詳しい地域の病院や肝移植施設に繋げることができます。

日本では現時点では、欧米で見られるような重症な小児肝炎の急増は見られていません。しかし準備は必要です。研究班が組織され、小児急性肝不全による移植例をリアルタイムで把握する仕組みも整えられました。今後はこのようなオールジャパン体制を活かして全国から症例を集積して、原因解明や肝移植を回避できる薬物療法の確立に向けた研究を進めなければなりません。ぜひ、小児科医の皆さまのご協力をお願い申し上げます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>