

話題の感染症

原因不明の小児急性肝炎—2022年の欧米における流行と日本の現状について

Acute hepatitis of unknown origin in children: the outbreak in Europe and the USA in 2022 and the Japanese Situation

す ま ざ き りょう さか い あい こ
 須 磨 崎 亮¹⁾ : 酒 井 愛 子²⁾
 Ryo SUMAZAKI Aiko SAKAI

はじめに

2022年に、欧米を中心に原因不明で重症な小児急性肝炎が急増した。この肝炎の流行については、時期的に新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のパンデミックとの関連が考えられている。一方、日本では2022年4月27日から厚生労働省による本症の感染症サーベイランスが開始され¹⁾、保健所に届け出されるようになった。また、2022年秋から厚生労働省の研究班(「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)が組織され、サーベイランスを補完する疫学調査と病原体検査、病態解明と治療法の開発を目指した研究が開始されている。その結果、日本ではパンデミック中には、原因不明の小児急性肝炎が減少傾向にあったことが判明した。

本症の病因としては、当初、SARS-CoV-2やアデノウイルス (AdV) などが検討された。その後、次世代シーケンサーを用いた網羅的な病原体解析により^{2,3)}、欧米の流行についてはアデノ随伴ウイルス2型 (AAV2) との関連が明らかになってきた⁴⁻⁷⁾。他方、日本ではパンデミック以前から AAV2 が検出される小児急性肝炎が散発していることが見出されている。本稿では、本症に関する海外における研究の概要を紹介するとともに、研究班の成果に基づいて、日本での発生状況や病因が欧米とどのように異なるのかについても概説する⁸⁾。

I. 2022年に欧米で流行した原因不明の小児急性肝炎

2022年1~3月に、スコットランドで原因不明で重症な小児急性肝炎が10例発生したとの報告を受けて、同年4月15日にWHOはアウトブレイクの警報を発した⁹⁾。スコットランドでは通常、小児肝炎の発生は年間7,8例であり、異常な集積(クラスター)が想定されたためである。さらに、4月23日にWHOの情報が増新され、米国と欧州の11か国から169例の報告が追加された¹⁰⁾。これには17例の肝移植例と1例の死亡例が含まれていた。病因としてA-E型肝炎ウイルスの関与は否定され、AdV特にF群41型(AdV41)やSARS-CoV-2が多く検出された。しかし、これらのウイルスはコミュニティで流行中であり、急性肝炎との関連は精査中とされた。これらの事態を受けて、日本も含めて¹⁾世界中で疫学調査が開始された。

この時に、WHOや厚生労働省が疫学調査のために使用した「原因不明の小児急性肝炎」の暫定症例定義を表に示した(表1)^{1,10)}。本症について特異的な診断マーカーはなく、定義するのは難しい。確定診断の基準はない。WHOは可能性例(Probable)として、比較的単純な診断基準(暫定症例定義)を定めた¹⁰⁾。厚生労働省の感染症サーベイランスの対象症例もWHOの暫定症例定義を用いて選択されるが、日本の実情に合わせて、入院例のみを保健所に届け出ることとした¹⁾。

急性肝炎は重症化すると血液凝固障害を生じ、プロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5

1)茨城県立こども病院
 ☎311-4145 茨城県水戸市双葉台3丁目3番地の1
 2)国立国際医療研究センター研究所 感染病態研究部
 ☎272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1

1)Ibaraki Children's Hospital
 (3-3-1 Futabadaï, Mito-city, Ibaraki, 311-4145, Japan)
 2)Department of Viral Pathogenesis and Controls,
 Research Institute, National Center for Global Health and Medicine
 (1-7-1, Kohnodai, Ichikawa city, Chiba, 272-8516, Japan)

以上を示す急性肝不全に進行する。従来から、日本を含めて先進国では小児急性肝不全の約40%は原因不明である^{11,12)}。したがって、「原因不明の小児急性肝炎」の流行状況を知る疫学調査では、クラスターの記載と共に、以前の発生数との比較が重要である。英国では原因不明の小児急性肝炎は2022年前半で260例に達し、通常の年間約20例と比較して明らかに急増していた¹³⁾。アメリカでは2021年11月から始まった、AdV41の検出を伴う9例の重症急性肝炎のクラスターが、アラバマ州から報告された¹⁴⁾。しかし全米を対象にした調査では、肝炎に関連した受診者数、入院者数、肝移植症例数につい

て、2021年10月から2022年3月までとパンデミック前とで変化はみられなかった¹⁵⁾。米国では局地的な流行があった可能性がある。ヨーロッパでもほぼ同時期に、オランダなどからも重症例のクラスターが報告された¹⁶⁾。また、欧州の病院ネットワークを対象にした2022年4月のオンライン調査では、イタリア、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国の5病院から「小児急性肝不全症例数が過去5年間と比較して増加した」との回答があった¹⁷⁾。

2022年7月8日までに35か国から1,010例の小児急性肝炎がWHOに報告された(図1)¹⁸⁾。肝移植が46例5%、死亡は22例2%が含まれていた。

表1 原因不明の小児急性肝炎の暫定症例定義

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、③のいずれかを満たすもの:
① 確定例 現時点ではなし。
② 可能性例 アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) 又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。
③ 疫学的関連例 ②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。

出典：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)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000934970.pdf>)

Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children-Multi-country

2022.07.12

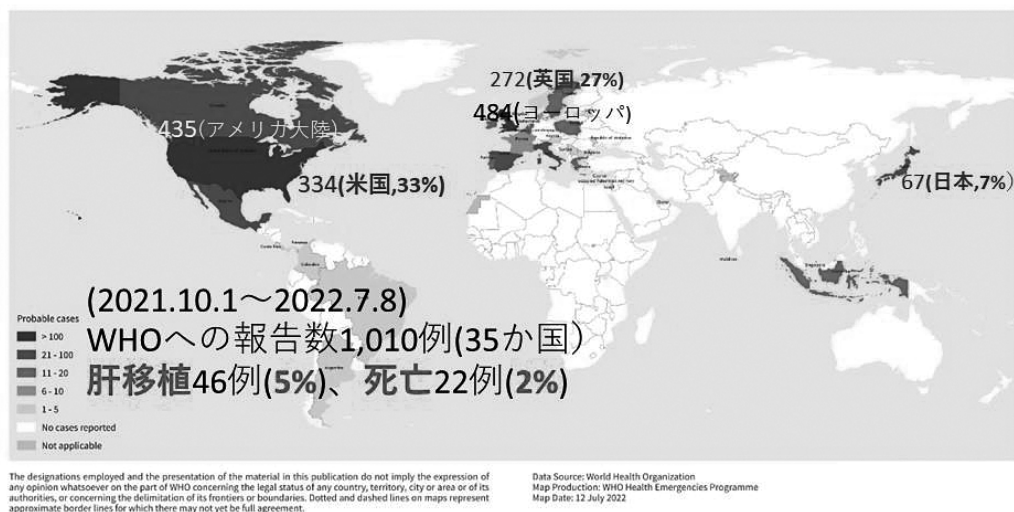


図1 世界35か国から2022年7月8日までにWHOに登録された原因不明の小児急性肝炎の症例数

登録症例数には偏りがあり、北米、ヨーロッパ、東南アジアと日本のみから報告されている。特に英国と米国が多い。(文献18)より転載、一部改変)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

90%以上がヨーロッパとアメリカ大陸からの報告で、国別・人口あたりでは英国が最も多く、次いで米国が多かった。英国では2022年前半にクラスターが発生し、肝移植症例が急増した。発症者は6歳未満が76%を占め、男女差はなかった。

2022年末には、ヨーロッパ諸国からの原因不明の小児急性肝炎の報告が減少したのを受けて、欧州疾病予防管理センターへの発症登録は終了した¹⁹⁾。2022年のヨーロッパ全体における流行では、22か国から572例が報告され、英国が約半数を占めた。2022年3月末から急増し、5月上旬までがピークとなって、週当たり29～39名の患者が報告された。その後は漸減し、9月以降は3例以下が続いた。全体としては、5歳以下が76%を占め、ICU入室は27%、肝移植は7.5%で行われた。AdVが52%で陽性、SARS-CoV-2はPCR陽性が10.2%、抗体陽性が64%であった。

II. 日本の発生状況

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会の全国調査によれば、2016年と17年の2年間で急性肝不全とさらにゆっくり進行する遅発性肝不全を合わせた登録数は小児64例²⁰⁾で、成人症例数^{21,22)}の10～15%程度にすぎない希少疾患である。また、小児急性肝不全による肝移植症例数は年

間10～15例程度であった²³⁾。これが新型コロナウイルスパンデミック前の小児急性肝不全の発生状況であった。一方、上記の暫定症例にあるAST/ALTが500 IU/Lを超える急性肝炎は従来、調査されたことがなかった。

一方、2022年4月27日から始まった「原因不明の小児急性肝炎」のサーベイランスの集計結果が厚労省や国立感染症研究所から定期的に発表されている。2023年6月15日までの集計²⁴⁾では、暫定症例定義を満たす累積入院数186例中に肝移植が3例、死亡例が2例含まれているが、欧米と比較すると重症例は少ない。発症年齢の中央値は4歳6か月と海外と大きな差はないが、日本では地理的にも時間的にも偏りはなく(図2)、一定のスピードで累積入院数は増加している(図3)。

日本におけるこの届け出数の漸増が多いか否かを正確に評価するためには、パンデミック前のベースライン発生数と比較する必要がある。日本小児科学会から2017～2022年6月末日までの暫定症例定義を満たす症例の調査結果が報告されている²⁵⁾。これによれば、パンデミック前の2017～2019年には年間243～260人であったが、パンデミック発生中の2020年は162人、2021年は192人と明らかに少ない傾向であり、英米のような流行はないことが明らかになった。特に、もともと症例数の多い0歳、1～4歳群の減少が顕著であった(図4)。COVID-19流行

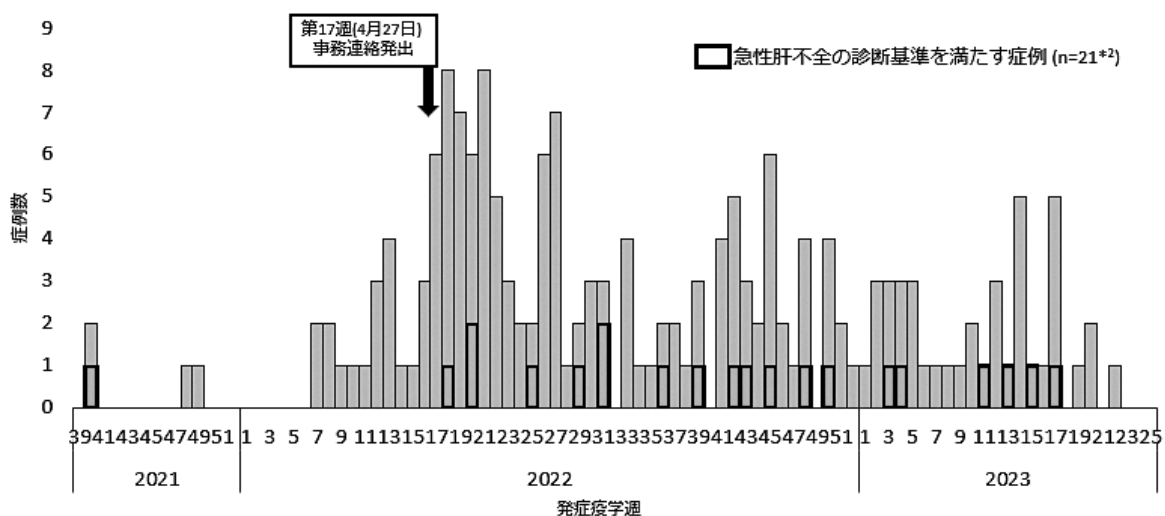


図2 日本における原因不明の小児急性肝炎の集計と流行曲線

2023年6月15日までに暫定症例定義を満たす小児の原因不明の急性肝炎の可能性例186例の発症日の集計。ICU/HCU入室例17%。急性肝不全17%、このうち肝移植を要した症例3例(18%)。死亡例は2例。発症から入院までの期間の中央値は4日、入院期間は中央値10日。

(文献24)より転載)

原因不明の小児急性肝炎 症例数の推移

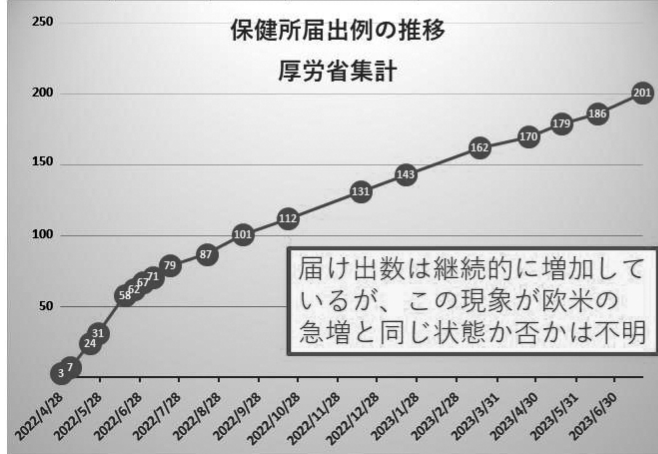
【小児の原因不明の急性肝炎の入院症例の報告数】

2021年10月以降、2023年7月20日10時までの報告状況

可能性例 (※2)	累積件数	肝移植	SARS-CoV-2 検査陽性	アデノウイルス 検査陽性
	201	3	11	22 (※3、4)

<報告基準: 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
- ✓ 16歳以下の入院例



- ✓ 肝移植: 3例、死亡: 2例
- ✓ 感染症については不明な点が多いが、SARS-CoV-2やアデノウイルス陽性例も報告されている
- ✓ 未知の病原体が関与している可能性もある。
- ✓ アデノ随伴ウイルスについての検索結果は、記載されていない

図3 保健所届出による原因不明の小児急性肝炎の累積入院数

2022年4月27日のサーベイランス開始から、ほぼ一定の速度で入院数が増加中である。本稿に記したように、この増加と英国・米国などにおける小児急性肝炎の流行が、異なる現象に基づくものであることが判明した。

(厚労省発表資料より作成)

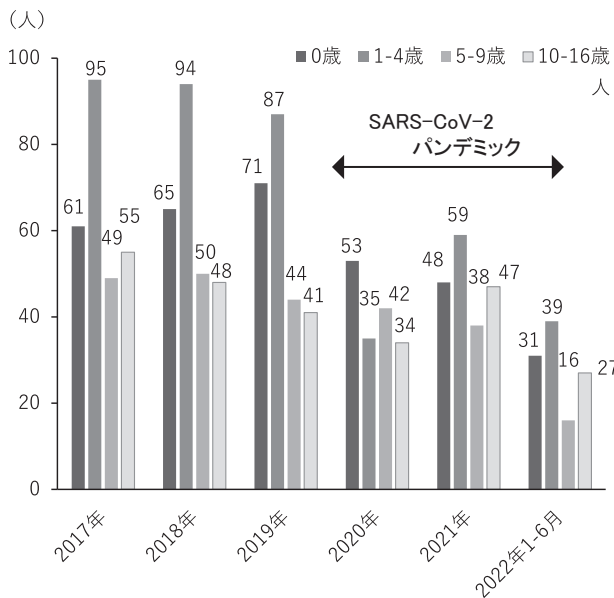


図4 新型コロナウイルス流行前と流行中の原因不明小児急性肝炎入院数の比較

2017～2019年はパンデミック前、2020～2021年がパンデミック中である。2022年は1～6月までの半年間であることに注意。パンデミック中には特に0歳、1歳で減少の程度が著しい。行動制限の徹底により、この年齢層で接触・飛沫感染症の初感染が抑制されていたことが関連している可能性がある。

(文献25)より転載)

中は飛沫・接触感染による小児感染症は軒並み抑制されていたので、それらと何らかの関連がある可能性がある。原因不明の小児急性肝炎について全数調査を行い、パンデミック前後で比較した研究は世界的にも例がない。今後の詳細調査の結果も含めて、小児急性肝炎の発生とパンデミックの関係を示す実証的な知見が得られると期待している。

Ⅲ. 原因不明の小児急性肝炎の病因

急性肝不全の成因は、ウイルス性、自己免疫性、薬物摂取による肝障害(薬剤性)、他に肝炎を伴わない循環障害や代謝性など、さらに検査を行っても何れにも分類できない成因不明に分類される²⁶⁾。この比率は年齢によっても、地域・時代によっても大きく異なる。日本の成人ではB型・A型肝炎など、肝炎ウイルスによるものが約3割を占めて多いが、成因不明例も2割程度は存在する。一方、先進国の小児では、肝炎ウイルスによる急性肝不全はあまりみられず、相対的に先天代謝異常による代謝性肝不全が多い。特筆すべきは、成因不明例が最も多いこ

とである。小児急性肝不全の病因について日本のデータを示す(表2)。症例数の多い国立成育医療研究センターの成績では、小児急性肝不全のうち成因不明例の割合は、内科的治療で改善した症例で43%、移植または死亡例で75%であり、明らかに重症例で成因不明例が多い²⁷⁾。成因不明例の割合は、日本の1995～2005年の全国調査135例でも43%¹¹⁾、米国の調査でも43%であり、しかも低年齢層ほど、また重症例ほど成因不明例が多い¹²⁾。発症年齢では乳幼児に多いことも全ての調査で共通しており、先進国の小児急性肝不全は年代、地域にかかわらず類似の病因・病態によって起こっていると想像される。以上が新型コロナウイルスパンデミック前における小児急性肝不全の実態であった。

パンデミックの時期に、原因不明の小児急性肝炎が急増した原因としてAdV、AAV2、SARS-CoV-2などが検索されている。日本の届け出例のまとめでは、SARS-CoV-2 PCR陽性率は6%、AdV PCR陽性率は11%、欧米で流行していたAdV41は1.6%とされる²⁴⁾。前述の欧州疾病予防管理センターのまとめと比較すると、日本ではこれらのウイルスの陽性率は明らかに低い。原因不明の小児急性肝炎の病態仮説として、主として以下の2つが提唱されている。

1つ目は、SARS-CoV-2感染に関連して肝障害が起こることが肝炎急増の一因になったとの考え方である。特にSARS-CoV-2感染後の亜急性期に腸管AdVなどの感染が重なって、肝炎を起こすとの説が発表された²⁸⁾。SARS-CoV-2が腸管上皮に持続的に感染して、「スーパー抗原として免疫細胞を活性化させる病態」が引き起こされる。SARS-CoV-2のス

パイク蛋白には多数のT細胞を非特異的に活性化させるスーパー抗原活性があり、同じ時期に川崎病様症状を起こす小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C)の病因としても想定されている。急性肝炎の場合も、このようなSARS-CoV-2ウイルスの感染状態に、さらに腸管ウイルスの感染が重なり、スーパー抗原によって惹起された免疫活性化状態がより顕著になって、免疫介在性の肝障害を起こすとの説である。実際に日本でもMoritaらによってこのような症例が最近報告された²⁹⁾。SARS-CoV-2の感染の亜急性期に、CD8陽性T細胞の著しい活性化とT細胞受容体のレパトアの偏りが確認され(図5)、スーパー抗原活性または特定の抗原による免疫応答が推測される。その他にも、SARS-CoV-2感染急性期の肝障害、MIS-Cに合併する肝障害など、いろいろなタイプのSARS-CoV-2関連肝炎が報告されている。しかし、日本では上記のようにSARS-CoV-2の感染率が低いので、このような例は多くないと思われる。

2つ目は、パンデミック中には流行が抑えられていたAdVやAAV2が行動制限の解除に伴って流行し、特定の遺伝要因を有する小児に重症急性肝炎が起こるとの説である⁷⁾。実際、英米で小児急性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^{30,31)}。しかし、免疫能低下のない人がAdVによって重症肝炎を起こすことや、肝組織内でAdV抗原やウイルス増殖の証拠がみられないことは従来の見解と合わない。また、肝障害を伴わない小児からも、急性肝炎発症児と同じようにAdVが検出される点からも、AdV

表2 日本における小児急性肝不全の疫学調査

調査方法	全国調査	日本肝臓学会登録	国立成育医療研究センター(肝移植施設)の成績	
調査年度	1995-2005	2016-2017	2005-2021	
調査対象	小児入院施設	消化器系学会員	内科治療改善例	移植/死亡例
症例数	135例	64例	28例(21%)	104例(79%)
年齢	平均5歳			
<1歳%	35%			
成因(%)				
代謝性	25%			
ウイルス性	22%	急性肝炎		
薬剤性	8%			
自己免疫性	2%			
原因不明	43%		44%	43%
肝移植率	74%			68%
死亡率	31%			移植不能死亡 11%

小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) と COVID-19関連肝炎の免疫病態の類似点

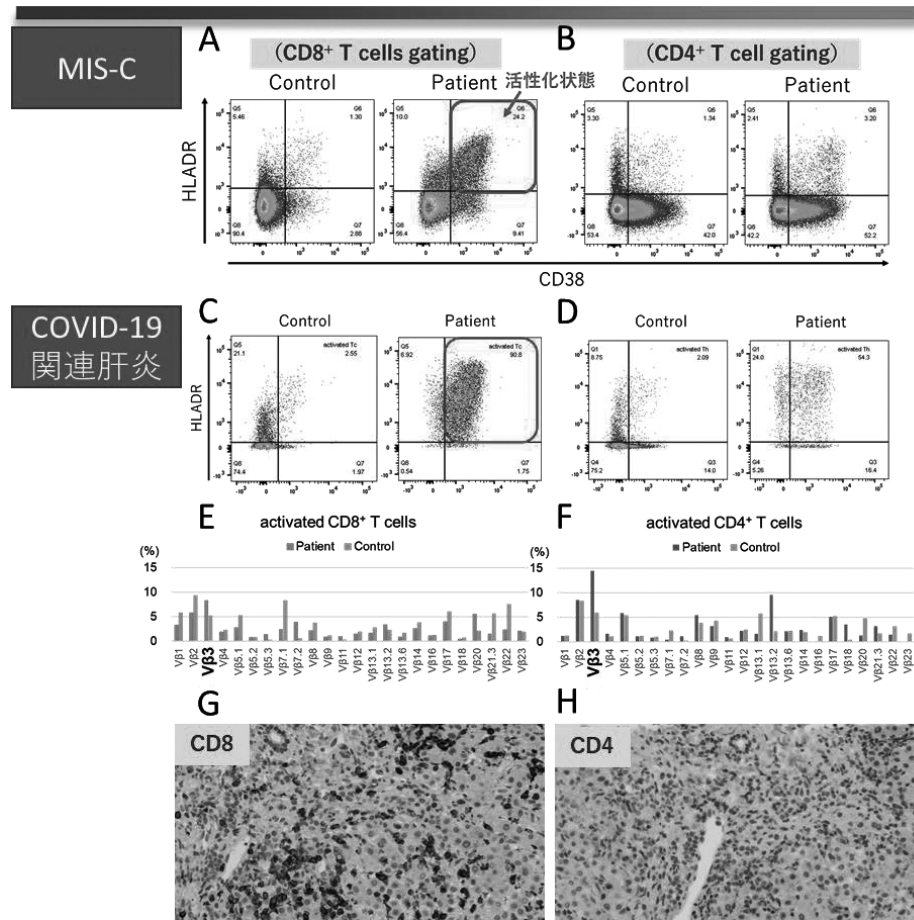


図5 新型コロナウイルス感染の亜急性期に発症した小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と小児急性肝炎で認められる CD8 陽性 T 細胞の活性化と T 細胞レセプターレパトアの偏り

A～Bは COVID-19 罹患4週後に MIS-Cを発症した14歳の男児。

C～Hは COVID-19 罹患5週後に急性肝炎を発症した10歳の男児。

A: MIS-C 症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD8 gating)

B: MIS-C 症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD4 gating)

C: 小児急性肝炎症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD8 gating)

D: 小児急性肝炎症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD4 gating)

AおよびCで HLA-DR 陽性かつ CD38 陽性の活性化した CD8 陽性 T 細胞の増加がみられる。

E: 小児急性肝炎症例の初診時、活性化 CD8 陽性 T 細胞における T 細胞受容体レパトア解析

F: 小児急性肝炎症例の初診時、活性化 CD4 陽性 T 細胞における T 細胞受容体レパトア解析

G: 小児急性肝炎症例の肝病理所見 (CD8 陽性 T 細胞) X200

H: 小児急性肝炎症例の肝病理所見 (CD4 陽性 T 細胞) X200

CD8 陽性 T 細胞の高度な浸潤が認められ、原因不明の小児急性肝炎の病理像の特徴とされる

Activated CD8 T cell hepatitis の所見が認められた。

(文献29)より転載、改変)

(図5は巻末にカラーで掲載しています)

のみによる肝炎発症は考え難い。

最近、重症な小児肝炎患者の 81～96%で、血液や肝組織中から大量の AAV2 ゲノムが検出されたことが、英国のスコットランドとロンドン、アメリカの3グループから発表された⁴⁻⁶⁾。これらのデータをまとめて表3に示す。AdVの場合とは異なり、

対照患者ではごく少数の者から少量の AAV2 が検出されただけであった。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 感染の機会を増やした可能性がある。実際、アイルランドでは小児急性肝炎が著増していた時期に一致して、下水中で AdV41

表3 2022年に英国、米国で流行した原因不明の小児急性肝炎症例におけるアデノ
随伴ウイルス2型(AAV2)とヘルパーウイルス、*HLA-DRB1*04:01*の検出率

		Scotland	London	米国
原因不明の小児急性肝炎症例の血液・肝臓からのAAV2検出率(多くが高ウイルス量)		26/32 81%	27/28 96%	13/14 93%
Control症例の血液からのAAV2検出率(全例低ウイルス量)		5/74 6.8%	6/65 9.2%	4/113 3.5%
他のウイルスの検出率(ヘルパーウイルス)	アデノウイルス	6/9	23/31	13/14
	HHV6	3/4	16/23	12/14 (EBV, HHV6, EV A71)
<i>HLA-DRB1*04:01</i> の検出率		25/27 93%	12/13 92%	

(文献4~6)を参考に作成)

と AAV2 のウイルス DNA が著増していた³²⁾。流行中の腸管 AdV がヘルパーウイルスとなって、AAV2 が増殖、流行していたのであろう。背景にはパンデミックによって手洗いや行動制限が励行され、小児が感染しやすいウイルスの飛沫・接触感染が長い間抑制されていたことが関係していると考えられる⁷⁾。これにより、未感染の小児がコミュニティに蓄積していて、行動制限の解除によって、AdV と AAV の大流行が起こったと想像される。また、上記の英国の2グループからは、特定のヒト白血球抗原 (HLA) 型 (*HLA-DRB1*04:01*) を有する患者が多いことが報告された^{2,3)}。「HLA を介する免疫応答の個人差によって急性肝炎を発症しやすくなる」という病態が想定される。

日本では、川田らがパンデミック前の症例も含めて、小児急性肝炎症例(肝炎群)49例と対照群100例で、血液中の AAV2 ゲノムなどを検索したところ、肝炎群6例から大量の AAV2 ゲノムが検出された³³⁾。このうち、5例がヘルパーウイルスゲノムも陽性の同時感染例であった。対照群では1例のみで少量の AAV2 ゲノムが検出された。したがって、日本では以前から AAV2 に関連する小児急性肝炎が散発的に発生していた可能性がある。しかし、英米のような80%以上の検出率とは大きく異なり、逆に今回の英米の肝炎流行は、腸管 AdV や AAV2 の大流行に伴って起こった特殊な現象と考えられる。感染防御のための行動制限の解除が緩徐な日本では、今後、AdV の流行状況と共に小児急性肝炎が増加しないかについて注視する必要がある。また、AAV2 陽性例の病因的な意義を明らかにするために、詳細な解析が待たれる。

国立感染症研究所などで、網羅的な病原体検索を

行ったその他の多くの症例では、肝炎の病因につながる可能性のある病原体は検出されていない。現行の届け出例の一部には、上記に記した AAV2 陽性例や SARS-CoV-2 関連肝炎が混在しているが、多くは従来から存在していた原因不明の小児急性肝不全と同じタイプの疾患が、保健所に届け出されていると推測される。

IV. 小児急性肝炎、肝不全の診断と治療

日本では脳死肝移植が困難であり、また小児肝臓専門医も少なく、小児急性肝不全の診療リソースは乏しい。一般の医療機関に希少疾患である小児急性肝障害の患者が入院すると、まずウイルス肝炎の他に、代謝性、薬剤性、自己免疫性など色々な病因を短時間で鑑別しなければならない。病因に応じて治療を急ぐ場合があるからである。さらに、数日単位で悪化して急性肝不全に進行してくれば内科的集中治療、予後不良の兆候があれば肝移植施設に転送する必要がある。すなわち初診を担う小児科医と人工肝補助療法を含む集中治療を行う小児肝臓専門医や小児救急・集中治療医、さらに移植医の連携による迅速な対応が求められる。一方、患者さん側にたてば、今まで健康であった患児の救命のために、保護者が肝移植ドナーになる決断を短時間で迫られる場合の負担はとても大きい。このように、医療者にとっても、患者とその家族にとっても難しい課題が多いのが小児急性肝不全の診療の特色である。まず優先されるべきは、第一線で診療にあたる小児科医への支援であろう。

欧米で原因不明の小児急性肝炎による肝移植例が急増したことを受けて、日本小児科学会はいち早く



図6 小児急性肝不全の診療相談窓口
(小児急性肝炎ネット <http://pahn.jp>)

小児急性肝不全を診療中の主治医がメールや電話により鑑別診断、治療方針、専門施設や移植施設への転院、臨床研究のための検体採取などを相談できる診療相談支援サイト。小児肝臓専門医がリアルタイムで対応しており、日本小児科学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の支援を得て、日本小児肝臓研究会が設立・運営している。

「原因不明の小児急性肝炎を診療する際の対応指針」を公表した³⁴⁾。その中で特に注意していただきたい点は、1) ALT>1,000U/L, 2) PT%<60%またはPT-INR>1.3, 3) 総ビリルビン>2mg/dLの3項目中2項目以上を満たす場合である。直ちに地域の肝臓医または、学会と小児肝臓専門医が連携して、主治医を支援するために設けられた診療相談窓口(小児急性肝炎ネット、<http://pahn.jp>) (図6)と相談して頂きたい。対応指針や小児肝臓専門医のアドバイスによって、正確な鑑別診断や転院必要例への迅速な対応が可能になり、医療資源の少ない地域も含めて全国的に、小児急性肝不全患者の予後が改善されることが期待される。

おわりに

原因不明の小児急性肝炎の典型的な病理像は

CD103陽性CD8陽性のresident memory T細胞の肝組織への浸潤によって特徴づけられ¹²⁾、末梢血液中でも活性化されたCD8陽性エフェクターT細胞が増加している。したがって、何らかの病因ウイルス感染の直接的な肝細胞傷害によるというより、その病原体によって誘導される免疫活性化が、広範肝壊死の根底に存在すると想定される。

上記のAAV2が検出される小児急性肝炎のモデルと考えられるAAV遺伝子治療について紹介する。近年、小児ではAAVベクターを用いた遺伝子治療が頻用されるようになった。特に大量のAAVベクターを静脈内に投与するタイプの遺伝子治療が実用化されてから、副反応として肝障害に注目が集まるようになってきた。例えば、脊髄性筋萎縮症に対するAAV遺伝子治療薬として市販され、すでに多くの使用経験があるOnasemnogene abeparvovec (ゾルゲンスマ[®])では、本剤投与後に90%の症例でトランスアミナーゼが上昇する³⁵⁾。また、投与後1か月以降に活性化CD8陽性T細胞の広範な浸潤を伴った急性肝不全を呈することも報告³⁶⁾されている。これらの肝障害を予防するために、ウイルスベクター投与前からプレドニンが投与される。原因不明の小児急性肝炎でも免疫活性化が見出される場合は、これを抑えるために、早期からのプレドニバルス療法などの免疫抑制療法が、選択肢の一つとなる可能性がある。

研究班ではこのような立場から、免疫学的解析や免疫抑制剤治療の開発を行うことを目指している。具体的には、これらの内科治療が有効な症例を見出すためのバイオマーカーの発見や、これにより実際に肝移植に至らず済む症例がどの程度あるのか、もし無効な場合に実施される肝移植手術に、これらの薬物治療が悪い影響を及ぼさないかなどを検討中である。上記の小児急性肝炎ネットや各学会と連携して、診療相談と経時的な患者検体の収集を平行して行うシステムが構築されている。このようにして、希少疾患である本症の多施設共同研究を推進し、網羅的な病原体検索や免疫学的解析を行うことで、少しでも肝移植を減らせる内科的治療法の開発につなげたい。

謝 辞

本研究は、厚生労働行政推進調査事業費 22HA2004 と AMED の課題番号 JP21fk0108437h001, JP22fk0108541h0001 の支援を受けた。

文 献

- 1) 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). <https://www.mhlw.go.jp/content/000934970.pdf> (引用2023年10月30日)
- 2) Ho A, Orton R, Tayler R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *medRxiv* 2022.07.19.22277425; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.19.22277425>
- 3) Morfopoulous S, Buddle S, Montaguth OET, et al. Genomic investigations of acute hepatitis of unknown aetiology in children. *medRxiv* 2022.07.28.22277963; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.28.22277963>
- 4) Ho A, Orton R, Tayler R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature* 2023; **7961**: 555-563.
- 5) Servellita V, Gonzalez AS, Lamson DM, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature* 2023; **7961**: 574-580.
- 6) Morfopoulou S, Buddle S, Montaguth OET, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature* 2023; **7961**: 564-573.
- 7) Tacke F. Childhood hepatitis outbreak under scrutiny. *Nature* 2023; **7961**: 471-472.
- 8) 須磨崎亮, 酒井愛子, 虫明聡太郎, 他. 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. 一般社団法人日本肝臓学会, *肝臓*. **65**(1): 1-11.
- 9) World Health Organization(Disease Outbreak News). 15.April 2022 | Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368> (引用2023年10月30日)
- 10) World Health Organization(Disease Outbreak News). 23 April 2022 | Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> (引用2023年10月30日)
- 11) 日本小児肝臓研究会 小児急性肝不全ワーキンググループ. 小児の急性肝不全. *小児科* 2011; **52**: 43-52.
- 12) Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; **74**: 138-158.
- 13) UK Health Security Agency(UKHSA). Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England : case update, 28 July 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing/investigation-into-acute-hepatitis-of-unknown-aetiology-in-children-in-england-case-update> (引用2023年4月30日)
- 14) Baker JM, Buchfellner M, Britt W, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children - Alabama, October 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; **71**: 638-640.
- 15) Kambhampati AK, Burke RM, Dietz S, et al. Trends in Acute Hepatitis of Unspecified Etiology and Adenovirus Stool Testing Results in Children - United States, 2017-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; **71**: 797-802.
- 16) Lexmond WS, de Meijer VE, Scheenstra R, et al. Indeterminate pediatric acute liver failure: Clinical characteristics of a temporal cluster of five children in the Netherlands in the spring of 2022. *United European Gastroenterol J* 2022; **10**: 795-804.
- 17) van Beek J, Fraaij P, Giaquinto C, Shingadia D, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Euro Surveill* 2022; **27**: 2200370.
- 18) World Health Organization(Disease Outbreak News). 12 July 2022 | Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> (引用2023年4月25日) Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/deed.en>)
- 19) European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization(News). 25 Nov 2022, Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin> (引用2023年4月25日)
- 20) 持田智, 井戸章雄, 大平弘正, 他. 急性肝不全(劇症肝炎)に関する研究. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究報告書2020年度 分科会総括研究報告書.
- 21) 持田智, 井戸章雄, 坂井田功, 他. 急性肝不全(劇症肝炎)に関する研究. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究報告書2017年度 分科会総括研究報告書.
- 22) 持田智, 井戸章雄, 坂井田功, 他. 急性肝不全(劇症肝炎)に関する研究. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究報告書2018年度 分科会総括研究報告書.
- 23) 日本肝移植学会 肝移植症例登録報告. *移植* 2020; **57**(3): 221-237.
- 24) 国立感染症研究所 複数国で報告されている小児の急性肝炎について(第6報)2023年6月15日時点の事例報告集計 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2521-cepr/12165-hepatitis-children-6.html> (引用2023年10月30日)
- 25) 近藤宏樹, 多屋馨子, 天羽清子, 他. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会報告「原因不明の小児急性肝炎に関する実態調査(一次調査)報告書」日本小児科学会

- 雑誌 2023; 127: 1033-1038.
- 26) 持田智、滝川康裕、中山伸朗、他. 急性肝不全の成因分類. 肝臓 2014; 55: 132-135.
- 27) 笠原群生. 小児劇症肝炎に関する研究. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究報告書2020年度【劇症肝炎分科会】
- 28) P Brodin, M Arditì. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 594-595.
- 29) 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* 2022 Dec; 245: 109138. doi: 10.1016/j.clim.2022.109138.
- 30) Karpen SJ. Acute Hepatitis in Children in 2022 - Human Adenovirus 41? *N Engl J Med* 2022; 387: 656-657.
- 31) Cates J, Baker JM, Almendares O, et al. Interim Analysis of Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children Aged <10 Years - United States, October 2021-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 852-858.
- 32) Martin NA, Gonzalez G, Reynolds LJ, et al. Adeno-Associated Virus 2 and Human Adenovirus F41 in Wastewater during Outbreak of Severe Acute Hepatitis in Children, Ireland. *Emerg Infect Dis* 2023; 29: 751-760.
- 33) 岩田健一、鳥居ゆか、福田悠人、他. 原因不明の小児急性肝炎とアデノ随伴ウイルス2(AAV2)の関連についての後方視的検討. 日本小児感染症学会2023抄録.
- 34) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 原因不明の小児の急性肝炎対ワーキンググループ. 原因不明の小児急性肝障害を診療する際の対応指針. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220929_kyuseikanen_shishin.pdf (引用2023年10月30日)
- 35) Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* 2021; 74: 560-566.
- 36) Feldman AG, Parsons JA, Dutmer CM, et al. Subacute Liver Failure Following Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1. *J Pediatr* 2020; 225: 252-258.

Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children-Multi-country

2022.07.12

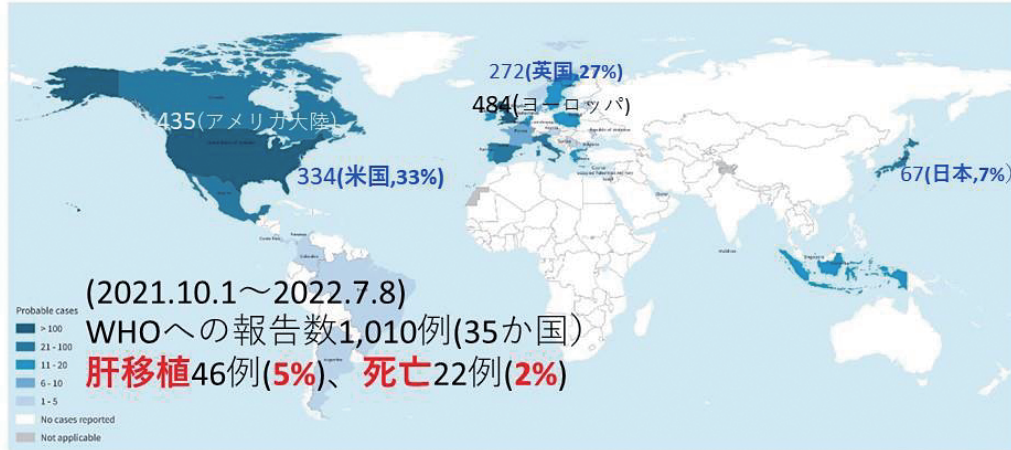


図1 世界35か国から2022年7月8日までにWHOに登録された原因不明の小児急性肝炎の症例数

登録症例数には偏りがあり、北米、ヨーロッパ、東南アジアと日本のみから報告されている。特に英国と米国が多い。(文献18)より転載、一部改変)

小児多系統炎症性症候群（MIS-C）と COVID-19関連肝炎の免疫病態の類似点

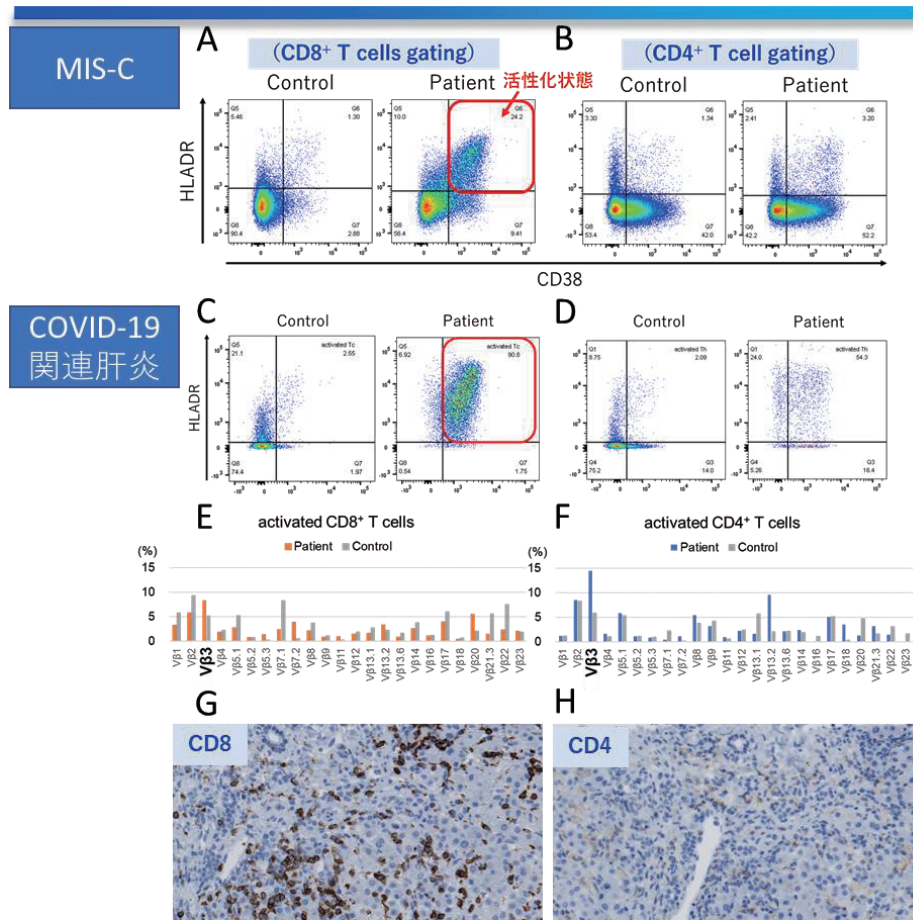


図5 新型コロナウイルス感染の亜急性期に発症した小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と小児急性肝炎で認められる CD8 陽性 T 細胞の活性化と T 細胞レセプターレパトアの偏り

A～BはCOVID-19罹患4週後に MIS-C を発症した 14 歳の男児。
 C～Hは COVID-19 罹患 5 週後に急性肝炎を発症した 10 歳の男児。
 A: MIS-C 症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD8 gating)
 B: MIS-C 症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD4 gating)
 C: 小児急性肝炎症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD8 gating)
 D: 小児急性肝炎症例の初診時末梢血フローサイトメトリ (CD4 gating)
 A および C で HLA-DR 陽性かつ CD38 陽性の活性化した CD8 陽性 T 細胞の増加がみられる。
 E: 小児急性肝炎症例の初診時、活性化 CD8 陽性 T 細胞における T 細胞受容体レパトア解析
 F: 小児急性肝炎症例の初診時、活性化 CD4 陽性 T 細胞における T 細胞受容体レパトア解析
 G: 小児急性肝炎症例の肝病理所見 (CD8 陽性 T 細胞) X200
 H: 小児急性肝炎症例の肝病理所見 (CD4 陽性 T 細胞) X200
 CD8 陽性 T 細胞の高度な浸潤が認められ、原因不明の小児急性肝炎の病理像の特徴とされる Activated CD8 T cell hepatitis の所見が認められた。

(文献 29) より転載、改変)