https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/

2022 年 11 月 14 日放送

「小児の原因不明の急性肝障害について-ウイルスの関与の可能性-」

茨城県立こども病院　名誉院長　須磨崎　亮

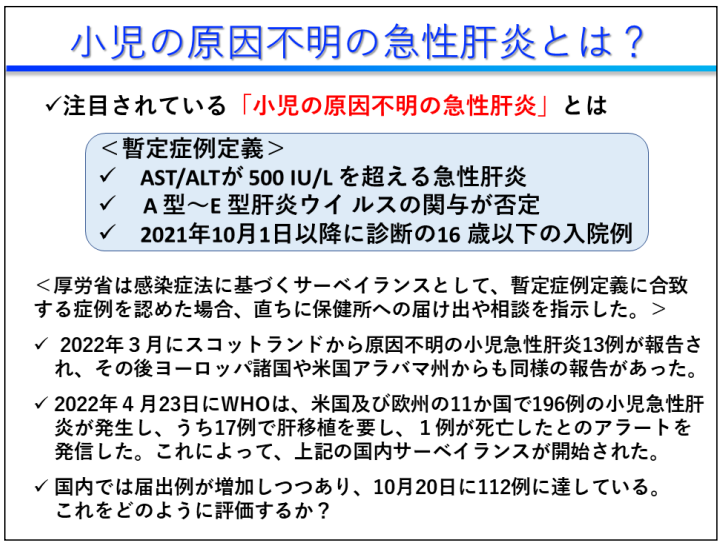
はじめに

「小児の原因不明の急性肝炎」は欧米からの急増が伝えられ、日本でも本年 4 月から保健所への届け出制度が始められたことから、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ついてお話し致します。

「小児の原因不明の急性肝炎」の定義

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。

肝臓病理検査は行われないことも多く、正確には「急性肝炎」というより、「急性肝障害」が正しい表現です。日本では本年 4 月 27 日から感染症法に基づくサーベイランスが開始され、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。



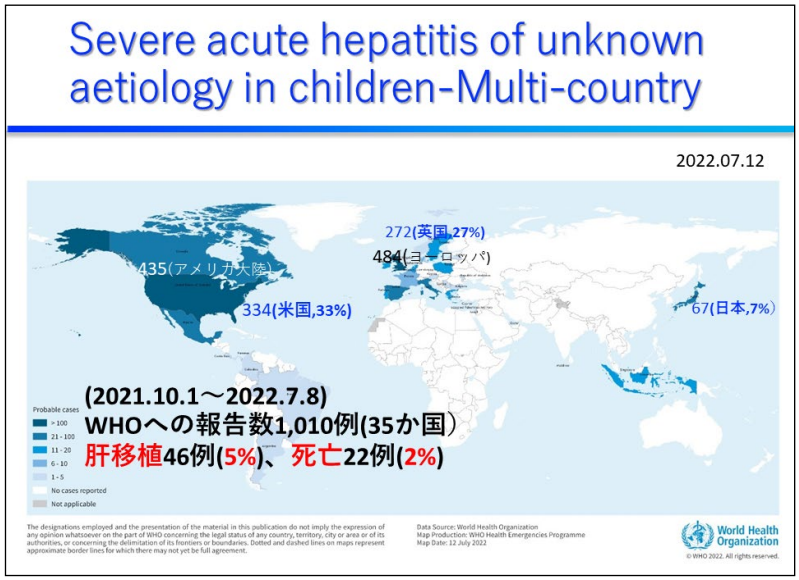
WHO による疫学的調査

WHO もこの症例定義を用いて各国に報告を求めており、本年 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。接触者どうしの発症が疑われる例はわずかでした。

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 272 例、次いでアメリカ合衆国が 334 例で、この 2 か国が突出して多く、全体の 60%を占めています。その次に、メキシコ、日本からの報告数が多いようです。

発症日の調査では、ヨーロッパ、特に英国では 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。WHO の評価としては、人から人への感染を完全には否定できず、接触感染や飛沫感染の対策を推奨しています。小児の急性肝炎は多様な原因によってひき起こされるので、病因検索の継続が重要としています。

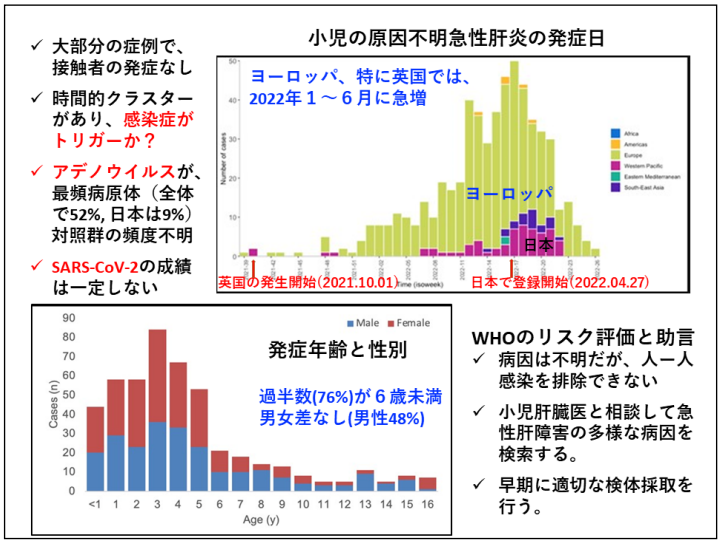


病因・病原体検索の結果とその評価

本症の病因や病原体検索の現状をまとめて説明します。

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。また肝臓病理所見からは免疫介在性の肝障害が想定され、特定の HLA 型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要因も考えられています。

特殊なウイルスやウイルスゲノム変異などによって、1 種類の強毒ウイルスによって肝炎が起こるというより、複合的な病因が重なって発症すると考えられています。このため、症例群と対象群とで想定され



る要因の頻度を比べる症例対照研究が重要視されています。

アデノウイルスでは、感染性胃腸炎の原因となる腸管アデノウイルスＦ種 41 型 が欧米の症例群で有意に多く検出されています。便だけでなく全血からも検出され、移植例でウイルス量が多いなど肝炎病態との関連が推測されています。免疫不全者ではまれにアデノウイルスによる重症肝炎が起こりますが、原因不明の急性肝炎例ではこれと異なり、肝臓組織のアデノウイルス抗原や電子顕微鏡所見などで陽性所見は得られません。

アデノ随伴ウイルス２型は英国で行われた二つの症例対照研究で症例群の血液や肝臓から高率に大量のウイルスゲノムが検出され、注目されています。このウイルスはヘルパー依存性ウイルスで、単独では増殖できません。アデノウイルスやヒトヘルペスウイルス６が一緒に検出されることが多く、これらと共に増殖していると考えられます。アデノ随伴ウイルスの病原性は一般的には低く、病因ではなく単に存在しているだけの可能性もあります。最近、遺伝子治療でアデノ随伴ウイルスベクターが免疫介在性の肝障害を起こすことが明らかとなり、同様のメカニズムが本症でも起こる可能性が指摘されています。

アデノウイルスやアデノ随伴ウイルスは新型コロナ流行中には感染が抑えられていましたが、行動制限の解除に伴って急激に流行し、年少児の初感染が多くなったとも考えられます。最近注目されているのは、同じ二つの症例対照研究で、重症肝炎群では HLA DRB1＊0401 の保有率が 80%以上、対象群では 15%と大きな差が見られたことです。この HLA 型が特定の感染に対して免疫の過剰反応を起こしやすいといった、免疫の個体差を生じる可能性が想定されます。

欧米では小児にも新型コロナウイルスの感染拡大は激しく、急性肝炎群と対照群とであまり感染率に差がなく、急性肝炎の病因としての役割は判定できないとの意見もあります。一方、小児では新型コロナウイルスの

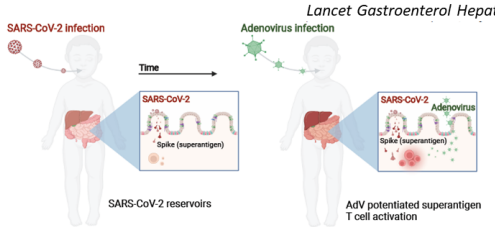
病因/病原体の検索とその評価

- **アデノウイルス(AdV)、アデノ随伴ウイルス２(AAV2)、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型などの遺伝要因が主たる因子となって、病態仮説が考えられている。**
- **各因子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つつある。**
- **AdV：胃腸炎の原因となる腸管AdV41Fが症例群で有意に多く検出される。全血からの検出、移植例で高ウイルス量など病態との関連も推測されるが、肝組織で確認されず。**
- **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。Bystanderか? 遺伝子治療のAAVベクターは免疫介在性の肝障害を起こす。**
- **AdVやAAVは新型コロナ流行下では抑制され、行動制限が外れると急激な流行により年少児で初感染が相次ぐ？**
- **HLA-DRB1*04:01が症例群で多く、免疫の個体差生じる？**

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による肝炎の病態仮説

Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens.

Lancet Gastroenterol Hepatol., July 2022



Hypothesis of AdV potentiated SARS-CoV-2 superantigen-mediated pathology in severe, acute hepatitis.

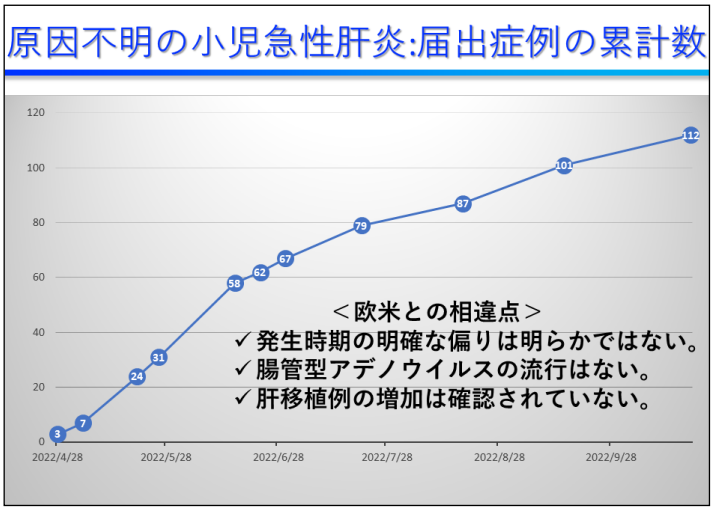
SARS-CoV-2感染後、ウイルスが腸管の上皮に持続的に感染し、MIS-Cで見られるような「スーパー抗原として免疫細胞を活性化する病態」が引き起こされる。
このようなSARS-CoV-2ウイルスの持続感染状態で、アデノウイルス(AdV)に感染すると、このスーパー抗原により引き起こされている免疫活性化状態がより顕著になり、急性・重症の小児肝炎という免疫病態が起こると推測される。

病原体検索とともにT細胞活性化など免疫学的検索が必要である。

便中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う病態が想定されています。新型コロナウイルス感染後１，２か月で川崎病様症状を生じる小児COVID-19関連多系統炎症性症候群（MIS-C）でも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では、このような状況下で、腸管アデノウイルスの感染が重なり重症急性肝炎が起こるという病態仮説が提唱されています。また、新型コロナウイルス感染症では、急性期、亜急性期、MIS-Cの合併症としてと、様々な病態に伴って肝障害が起こることが報告されています。

「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ないようです。発生の地理的な偏りもありません。10 月 20 日のまとめでは、累計発生数は 112 例、うち新型コロナウイルス PCR 陽性例が８％、アデノウイルス陽性は 13 例、12%で、うち腸管アデノウイルス 41 型が確認できたのは１例のみでした。今回初めて肝移植が１例報告されました。



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、日本小児科学会を中心に過去５年間の全国調査が行われています。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 例が登録されていました。一方、国内症例の調査では、62 例の届け出数の時点で PT-INR の情報が 32 例で得られ、1.5 以上は４例(12.5%)

でした。症例数が一定に増加し、肝不全例進行例が 12.5%で起こると仮定すると、原因不明の小児急性肝炎の本年の届け出数は 130 例、小児急性肝不全は 16 例と計算されます。これは 2016、17 年頃とほぼ同数です。また小児肝移植の統計では、急性肝不全による肝移植数は年間平均 10 例前後、原因不明例は 85%以上を占めています。これと比較すると、本年はむしろ少ないようです。したがって原因不明の小児急性肝炎のうち、重症例の増加はみられないようです。

新型コロナウイルス流行前の小児急性肝不全

急性肝炎の重症型は急性肝不全となり、
内科治療に反応しない一部の症例は肝移植を要する

	全国調査	学会登録	成育医療研究C（肝移植施設）	
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%	急性肝炎		
自己免疫性	2%	急性肝炎		
原因不明	43%	44%	43%	75%
肝移植率	74%			68%
死亡率	31%			移植不能死亡 11%

厚労省の届け出症例の中には、このような従来型の小児急性肝炎と新型コロナウイルス関連肝炎の両方が混在していると想定される。

過去 20 年以上にわたり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。日本では原因不明の小児急性肝炎はサーベイランス開始前から一定数存在していたのは間違いありません。本年の届け出数は次第に増加していますが、英国などの現象と異なり、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と思われます。一方、最近、日本から新型コロナウイルスに感染してから 5 週後に突然発症した重症急性肝炎が報告されました。欧米からの報告と同じように CD8 陽性 T 細胞の著しい活性化が認められ、T 細胞受容体のレパートリーに強い偏りがあることから、新型コロナウイルスのスパイク蛋白質などのスーパー抗原活性が示唆されます。以上から、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可能性があります。

今後の対策と展望

日本では現時点では、欧米でみられるような重症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や必要な場合は速やかに肝移植に繋げるために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）が設置されました。また原因不明の急性肝炎は「特定の遺伝的素因を有する小児に起こり、感染症によって引き起こされる免疫介在性肝障害である」との仮説が確立しつつあります。今後は全国から症例を集積して、このような仮説に立脚して、病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が期待されます。

番組ホームページは　https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。