

本文書では、国内外の保健機関や研究機関が発表した公式文書に基づいた情報が記載されています。そのため、報道機関向け会見等での発表情報は含まれていません。

国内外の保健機関や研究者が調査中のため、本文書の公開日から情報が大きく更新されている可能性があります。最新の情報をご確認ください。

複数国で報告されている小児の急性肝炎について

(第5報)

2023年4月20日

国立感染症研究所

状況の評価

- 報告のあった各国で、症例が著しく増加している兆候はないため、患者の周囲に容易に感染し急速に感染者が増加するような状況ではないと考えられる。
- 引き続き、国内で小児の急性肝炎、アデノウイルス感染症が増加している兆候はない。
- 英国では、小児の急性肝炎の増加、アデノウイルス 40/41 型、アデノウイルス随伴ウイルス 2 の検出が一部で指摘された一方、米国では小児の急性肝炎、便検体からのアデノウイルス 40/41 型の検出が増加している徴候はない。
- 欧州疾病予防管理センター(ECDC)は 2022 年 12 月に月次報告を終了した。
- 原因としてアデノウイルスやアデノウイルス随伴ウイルスの関与が示唆される所見はあるものの、複合的な要因、感染症以外の原因も含めて引き続き調査が進められている。諸外国で症例の把握や原因探索が行われてきたが、症例の増加や顕著な要因が把握されるに至っていない。今後は、これらの進捗から知見を踏まえつつ、調査・分析を進めていく必要がある。

国内症例の概要

厚生労働省(及び国立感染症研究所)の調査における暫定症例定義は以下の通りである。(令和 4 年 4 月 27 日付厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡「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)」、5 月 13 日一部改訂)

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。

上記の暫定症例定義②を満たす「可能性例」が、国内で 162 例報告されている(表)。

表. 暫定症例定義に該当する国内の入院症例の発生状況(2023 年 3 月 16 日 10 時時点)

可能性例	うち SARS-CoV-2 PCR 検査陽性数	うちアデノウイルス PCR 検査陽性数
162	12	17

国内症例の詳細な疫学情報については[「国内における小児の原因不明の急性肝炎について\(第 3 報\)」](#)を参照。

国内の状況

- ・ 感染症発生動向調査(NESID)において「ウイルス性肝炎(E 型肝炎・A 型肝炎を除く)」の小児の症例数の報告が増えている兆候は見られていない。
- ・ アデノウイルスに起因する症候群が流行している兆候は見られない。
- ・ 病原体検出情報システム(病原体サーベイランス)における報告状況から、アデノウイルスが大きく流行している兆候は見られていない。

国内の状況の詳細については[「国内における小児の原因不明の急性肝炎について\(第 3 報\)」](#)を参照。

なお、学会等の医師ネットワークや、小児肝移植を行う医療機関においても、小児の重症肝炎や移植例が増えているという報告は現在のところ確認されていない。

国外の状況(2023 年 4 月 20 日時点)

- ・ 現時点までに公開された報告等によると、英国からは 2022 年 7 月 19 日時点で 270 例の報告があったほか、全世界で少なくとも 1,010 例の症例が報告された。
2022 年 4 月 15 日に世界保健機関(WHO)より小児の急性重症肝炎患者の増加が報

告されたのち、英国から 2022 年 7 月 19 日時点で 270 例(UKHSA, 2022a)、英国のほか欧州連合/欧州経済領域(EU/EEA)の計 22 カ国(オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、デンマーク、フィンランド、フランス、ギリシャ、アイルランド、イスラエル、イタリア、ラトビア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、モルドバ、セルビア、スペイン、スウェーデン)から 2022 年 11 月 24 日時点で 572 例の可能性例(ECDC, 2022)、米国から 2023 年 4 月 12 日時点で 10 歳未満の症例 391 例の報告があった(CDC, 2023)。また、そのほかの地域では 2022 年 7 月 8 日時点でアルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、コスタリカ、メキシコ、パナマ、日本、シンガポール、インドネシア、モルディブ、パレスチナ、カタールから報告があり、全世界で少なくとも 1,010 例の報告があった(WHO, 2022)。なお、いずれの報告も上記以降、2023 年 4 月 20 日時点で更新されていない。

- ・ **世界で 46 例の肝移植症例の報告があった。米国では 13 例の死亡例が報告された。**
2022 年 7 月 8 日時点で世界で 46 例の肝移植例の報告があり(WHO, 2022)、このうち英国で 15 例の肝移植症例が報告されたが、2022 年 7 月 19 日時点で英国内で死亡例は報告されていない(UKHSA, 2022a)。また、米国からは 2022 年 8 月 17 日時点で 22 例の肝移植症例と 13 例の死亡例の報告があり、死因については調査中であった(CDC, 2022)。しかしながら、その後の知見やまとめなどは公開されておらず、特段の懸念となる知見等は現時点では報告されていない。
- ・ **英国、米国でアデノウイルスが多くの症例から検出されているが、原因については各国で引き続き幅広く調査中である。**
英国で最も多く検出された病原体はアデノウイルス、次いで SARS-CoV-2 であった。英国では 251 例に対してアデノウイルスの検査が実施され、170 例(67.7%)が陽性であった。アデノウイルスがこれらの症例で最も検出頻度の高いウイルスであることから、肝炎との関連が疑われている(UKHSA, 2022b)。また、SARS-CoV-2 の検査は 196 例で実施され、34 例(17.3%)から検出されているが(UKHSA, 2022c)、イングランドの症例ではデータの得られた 162 例中 16 例(9.7%)と英国全体と比較して低い割合となっている(UKHSA, 2022b,c)。米国では 224 例でアデノウイルスの検査が実施され、100 例(45%)でアデノウイルスが陽性であり、うちアデノウイルスの型の判定が実施された 13 例からは、41 型が 6 例、C1 型が 1 例から検出された。また、36 例の肝臓組織の病理学的検査では 25 例で急性肝炎の所見が見られたが、ウイルス封入体やウイルス粒子は確認されなかった(Cates J. et al., 2022)。アデノウイルスに関連して、異常な免疫反応が起きた、通常より大きな流行が起きたことにより稀な合併症が多く見られるようになった、他の感染症の既感染もしくは重複感染による異常な免疫反応が起きた、など複数の可能性が指摘された(UKHSA, 2022d)。

英国での分析では、限られた検体ではあるものの、メタゲノム解析によりアデノウイルス 随伴ウイルス 2 (AAV2) との関連が示唆されており (UKHSA, 2022b,c,d)、その後、2022 年に把握された事例の中から、3 報の症例対照研究が報告され、いずれも症例群において、アデノウイルスなど他のウイルスの共感染のもとでの AAV2 の存在との関連が示唆された (Ho et al., 2023, Morfopoulou et al., 2023, Servellita et al., 2023)。ただし、AAV2 はこれまで疾患との関連に直接結びつくとは考えられておらず、これら 3 報の中でも、免疫反応の影響の可能性が示唆されている。具体的には、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行に伴う学校等の閉鎖などにより、小児がさまざまな環境に曝露する機会が減少したことに伴い、本来であれば影響のない感染でも大きな反応を惹起してしまう可能性がある。これらの報告で AAV2 の存在は指摘されたものの、その AAV2 が肝炎を引き起こす原因、と結論が示されたわけではないことに留意すべきである。引き続き、各国でウイルス以外にも含めた複数の可能性について、調べられていくものと考えられる。なお、英国においては 2022 年 7 月以降、新規症例数の減少も受けて、研究の枠組みにより探索を続けることが示されている (UKHSA, 2022b)。

- **英国では、小児の肝炎やアデノウイルス 40/41 型感染症が多く、また AAV2 の検出が一部で指摘された一方、米国ではいずれの増加等も見られていない。**

英国では 2021 年と比較して、2022 年は 1-4 歳で小児の肝炎の増加が報告されており、また COVID-19 流行以前と比較して、1-4 歳の小児の糞便からのアデノウイルスの検出が増えていたとの報告がある (UKHSA, 2022b,c,d)。一方、米国内の救急外来の受診データ、臓器移植ネットワークなどから、小児の肝炎の発生状況及びアデノウイルス 40/41 型の糞便からの検出割合を、①2021 年 10 月から 2022 年 3 月までと②COVID-19 流行以前とで比較した報告では、原因不明の肝炎または肝移植に関連する小児の救急外来受診に変化は見られず、また 0-4 歳、5-9 歳のいずれの年齢群でも、アデノウイルス 40/41 型の検出増加は見られなかった (Kambhampati Et al., 2022)。ただし、いずれの報告も COVID-19 流行による受診行動への影響を考慮していないこと、使用されている受診や検査のデータが各国の全ての地域を網羅していないことなどから、小児の肝炎やアデノウイルス感染症の流行を同じ条件で比較することはできない。

現時点までのところ、特段の確定的な知見に至っていないが、英・米での事例の分析から、アデノウイルス、ヘルペスウイルスなどの他のウイルスの共感染のもとでの AAV2 の関与の可能性を示唆する報告がある (Ho et al., 2023, Morfopoulou et al., 2023, Servellita et al., 2023)。これらの報告では症例群での AAV2 の存在のほか、HHV6B や EBV などの存在も症例群で有意に高いことを確認している。しかしながら、組織検体等の分析からは、これらの共感染のウイルスが疾患を引き起こしたのではなく、AAV2 を増殖させた可能性が示唆された。さらに現時点においても、比較的高率に検出

されていたアデノウイルスや他のウイルス同様、AAV2 が今回の原因不明の肝炎の原因との結論に至っているわけではない。

英国は研究の枠組みにより探索を続けることとしているが(UKHSA,2022b)、AAV2 の寄与の検証については適切に計画された調査が必要とも指摘されている(Tacke,2023)。我が国においても AAV2 と原因不明の肝炎の原因の関係性は研究の枠組みにより探索をする必要がある。

- ・ 欧州疾病予防管理センター(ECDC)では 2022 年 12 月に小児肝炎の月次報告を終了した。

欧州疾病予防管理センター(ECDC)では原因不明の小児肝炎の報告数が少ないことを踏まえて月次報告を終了した。(ECDC Weekly Communicable Disease Threats Report)

用語解説

アデノウイルス:

アデノウイルス科マストアデノウイルス属に属するヒトアデノウイルス(Human mastadenovirus)は、エンベロープを持たない 2 本鎖 DNA ウイルスであり、物理化学的に比較的安定している。現在 A-G の 7 種に分類され、100 を超える型が存在している。アデノウイルスは、急性上気道炎などの呼吸器疾患や、流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis, EKC)などの眼疾患、咽頭炎や結膜炎を併発する咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever, PCF)、感染性胃腸炎などの消化器疾患を起こす。また、出血性膀胱炎、尿道炎などの泌尿器疾患、さらに肝炎なども起こす。アデノウイルスの種によって流行状況や炎症反応が異なる(Nakamura et.al, 2018)。

詳細は特集記事([IASR 42\(4\), 2021【特集】アデノウイルス感染症 2008～2020年](#))を参照。

アデノウイルス随伴ウイルス:

パルボウイルス科ディペンドウイルス属に属するアデノウイルス随伴ウイルス(adenovirus associated virus: AAV)は、エンベロープを持たない 1 本鎖 DNA ウイルスであり、物理化学的に比較的安定している。これまでに 13 の血清型が知られている。アデノウイルス随伴ウイルスは、アデノウイルスの精製において混在していたことで発見され、アデノウイルスなど他のウイルスの共感染により再生産されると考えられてきたが、持続感染をして一定のストレス下において再生産能があることが判明している。ヒトにおいて AAV の抗体保有率は高いものの、ヒトの疾患とは結び付いていない。(Berns & Giraud, 1996)

参考文献

- Berns KI, Giraud C. (1996). Biology of Adeno-associated Virus. In: Berns, K.I., Giraud, C. (eds) Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors in Gene Therapy. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 218. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80207-2_1
- Cates J. et al. Interim Analysis of Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children Aged <10 Years - United States, October 2021-June 2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2022. 71. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7126e1.htm>.
- CDC. Technical Report: Acute Hepatitis of Unknown Cause. Last Reviewed: August 17, 2022. <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html>.
- CDC. Patients Under Investigation, Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology. Last Reviewed: April 12 2023. <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/updates.html>.
- ECDC. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. Produced on 25 November 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin>
- Ho A. et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>
- Kambhampati AK. et al. Trends in Acute Hepatitis of Unspecified Etiology and Adenovirus Stool Testing Results in Children – United states, 2017-2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report.2022. 71 (24) : 797-802. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7124e1>
- Morfopoulou S. et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
- Nakamura H. et al. Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. *Journal of medical virology*, 2018, 90.5: 873-880. <https://doi.org/10.1002/jmv.25032>
- Servellita V. et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>.
- Tacke F. Childhood hepatitis outbreak under scrutiny. *Nature*, 2023. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00570-8>.
- UKHSA. Hepatitis (liver inflammation) cases in children – latest updates. Last updated 28 July 2022. <https://www.gov.uk/government/news/hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-latest-updates>. 2022a.
- UKHSA. Technical briefing 4: investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. 26 July 2022. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf. 2022b.

- UKHSA. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: case update.
<https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing/investigation-into-acute-hepatitis-of-unknown-aetiology-in-children-in-england-case-update>. 2022c.
- UKHSA. Technical briefing 3: investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. 19 May 2022.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf. 2022d.
- UKHSA. Technical briefing 2: investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. 6 May 2022.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073704/acute-hepatitis-technical-briefing-2.pdf. 2022e.
- WHO. Acute hepatitis of unknown aetiology in children – Multi -country.
<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389>.
- 国立感染症研究所. 日本の感染症サーベイランス(2018年2月現在).
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/nesid-program-summary.html>.
- 国立感染症研究所. IDWR <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>.
- 国立感染症研究所. IASR <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>.

謝辞

当該事例の調査報告、及び日頃より感染症発生動向調査にご参加、ご協力をいただいている全国の医療機関、保健所、自治体本庁、そして地方衛生研究所の関係各位に心より感謝申し上げます。

添付資料

- [複数国で報告されている小児の急性肝炎 Q&A\(2022年5月10日付\)](#)

関連項目

- [複数国で報告されている小児の急性肝炎について](#)
- [国内における小児の原因不明の急性肝炎について\(第3報\) 2月16日時点](#)

更新履歴

第5報 2023/4/20 時点

第4報 2022/7/4 時点

第3報 2022/5/27 時点

第2報 2022/5/10 時点 注)第1報からタイトル変更

「複数国で報告されている小児の急性肝炎について」

第1報 2022/4/25 時点

「欧米での小児重症急性肝炎の発生について」