

## ■ 提 言 ■

## 複数国で報告されている原因不明の小児急性肝炎

乾 あやの

済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

2022年4月、世界保健機関（WHO）に、英国からスコットランドで1月から原因不明の急性肝炎小児例（9か月～5歳）が10例診断されたとの報告があった。そして、4月末の時点で英国国内での小児急性肝炎の入院患者数が、例年の1年間の症例数を超え、さらに約70%の症例でアデノウイルスが陽性であることが判明し、新たなウイルスのパンデミックではないかと注目された。英国の病原体サーベイランスでは2017～2022年の調査期間中で2022年に入ってから1～4歳の小児におけるアデノウイルスのアウトブレイクが確認された。そこで、WHOは2021年10月1日以降に診断された16歳以下の急性肝炎例でA～E型肝炎が否定され、ASTあるいはALT>500U/Lを疑診例と定義して5つのWHO地域からのデータを定期的に報告している。確診例の定義は呈示されていない。2022年7月8日の時点で推定症例数は1,010例で米州が435例（43%）、欧州484例（48%）で90%以上がこの2つの地域からの報告である。46例（5%）が肝移植で救命され、22例（2%）が死亡している。

一方、WHOは急性肝不全を伴う、あるいは伴わない重症急性肝炎の発生率が最近増加しているかどうかを評価するため、グローバルなオンライン調査を開始し、わが国も主に小児肝臓内科医/小児消化器内科医、小児移植外科医を対象に調査に協力している。

臨床症状は、英国からの報告では、70%以上で黄疸が認められているが、わが国では6月23日の時点で黄疸症例は約20%であり、移植例ならびに

死亡例はない。アデノウイルスの検出は5例でアウトブレイクの兆候もみられていない。

欧米での肝組織の検討ではさまざまな程度の肝炎像を呈しており、アデノウイルスのウイルス粒子は肝細胞内に検出されず、免疫染色でもアデノウイルスの存在は確認できなかった。電子顕微鏡所見からその他のウイルス粒子は確認できなかったと報告している。確かに公開された肝組織を見る限り特異的な所見はないが、肝細胞の脱落・壊死に加えて一部の肝細胞は膨化し、融合して巨細胞性変化を疑わせる所見がある。このような所見は、われわれの経験では何らかの誘因を契機に免疫学的機序により肝細胞障害に至る病態を想起させる。

肝炎ウイルスは、肝細胞表面のウイルスに特異的なレセプターを介して肝細胞内に侵入して肝細胞内で増殖し、ウイルス由来の蛋白が肝細胞内表面にHLAとともに表出し、これを免疫担当細胞が攻撃することにより炎症が起こる。現時点では、SARS-CoV-2やアデノウイルスとの関連が議論されているが、いずれのウイルスも肝細胞に特異的なレセプターは存在しない。多くのアデノウイルス肝炎は免疫抑制状態と関連している。一方、SARS-CoV-2はその感染により、SARS-CoV-2のスパイク蛋白がスーパー抗原として働き、直接的あるいは何らかの誘因が加わりT細胞の過剰な活性化をもたらしている可能性がある。小児の急性肝不全では、活性化したCD8陽性細胞T細胞による肝障害や肝組織にCD3陽性T細胞の浸潤を認める論文が最近掲載されている。

病態を把握するためには、早期発見が重要である。臨床的に凝固障害や肝性脳症がみられてからの介入では内科的治療で救命できないことも多い。今回の WHO の survey では PT-INR $>2.0$  を肝不全として登録しているが、わが国の成人における急性肝不全の診療では PT-INR $>1.3$ からの治療介入が議論されている。われわれも、①AST and/or ALT $\geq 1,000$  U/L, ②PT $<60\%$ あるいは

PT-INR $>1.3$ , ③T.B $\geq 2.0$ mg/dLのうち、2項目以上を満たす場合には急性肝不全診療に精通した小児肝臓専門医に速やかに連絡し、診断・治療についての助言を受けるよう推奨している。わが国における小児の原因不明の急性肝炎の病態解明ならびに治療法の確立がこの機会に前進することを期待する。

\* \* \*