

2022年9月19日

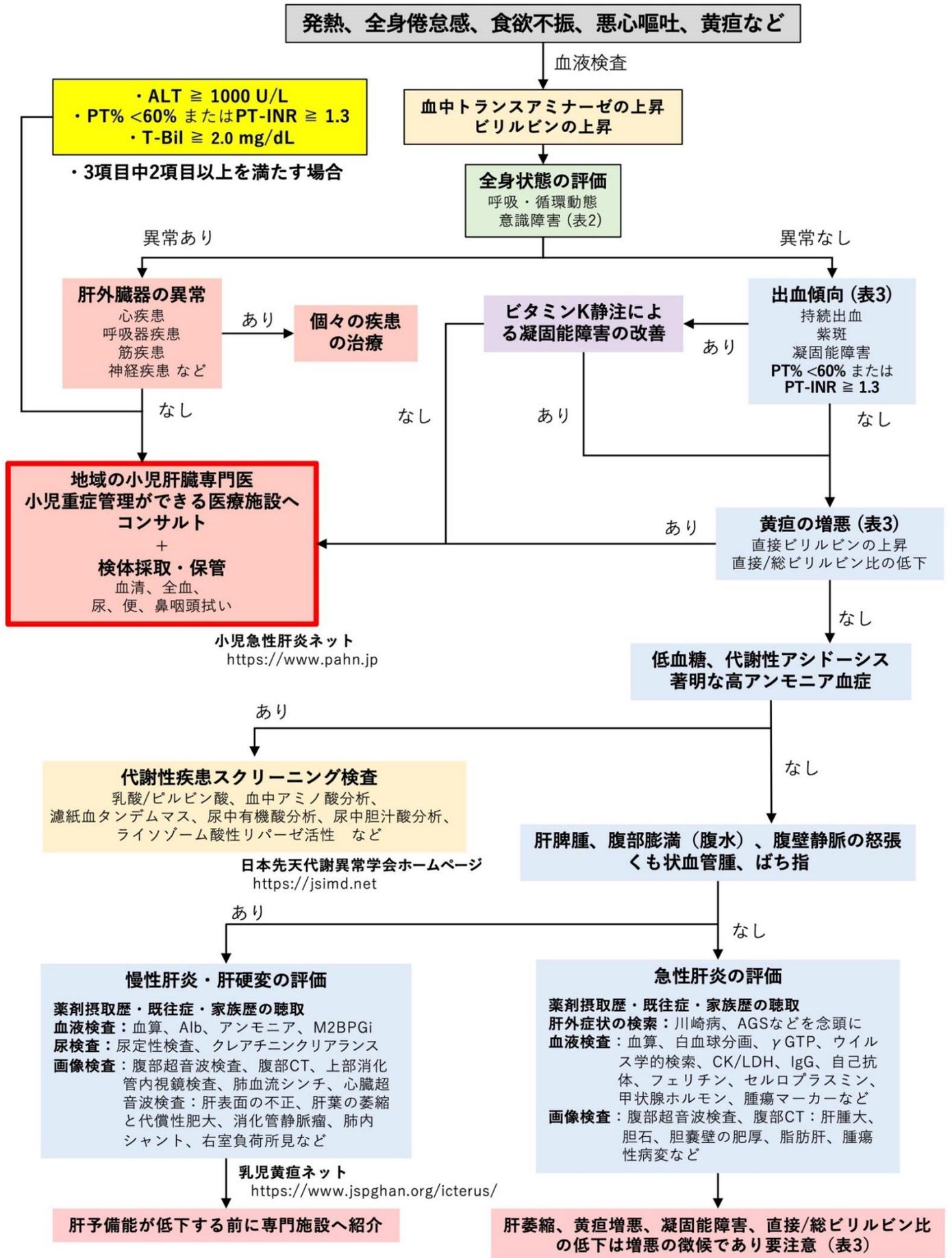
## 原因不明の小児急性肝障害を診療する際の対応指針

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策ワーキンググループ

### ポイント

- I. 肝機能異常には、血液検査で偶然見つかるトランスアミナーゼの上昇から、急性肝不全まで様々な病態がある。急性肝障害には、「1. 急性肝障害への対応指針」を参考に対応する。
- II. 原因不明の小児急性肝障害で、以下の①～⑤を満たす症例は、診断後7日以内に保健所への届出が必要である（2. 診療・届出・検体保存方法参照）。
  - ① 2021年10月1日以降に診断
  - ② 16歳以下
  - ③ 入院例
  - ④ AST又はALTが500 U/Lを超える
  - ⑤ A～E型肝炎の関与が否定
- III. 上記の症例定義を満たす場合、今後の原因検索のために、以下の①～⑥の検体を採取・保管しておく（2. 診療・届出・検体保存方法参照）。
  - ① 急性期（発症1週間以内）と回復期（発症後2週間以降）のペア血清 各0.5～1 mL程度
  - ② 便 0.5 g程度、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液 1mL程度
  - ③ 呼吸器由来検体（後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体、人工呼吸管理中の気管内吸引液等） 0.5～1mL程度
  - ④ 尿 5mL程度
  - ⑤ 急性期の全血（EDTA加血）1mL程度
  - ⑥ 肝生検組織 ホルマリン固定前の生の肝組織 2～3mm 長程度（滅菌スクリーキャップチューブに入れて凍結保管）
- IV. 意識障害、凝固能障害、黄疸の増悪は肝不全の徴候であることがあり、迅速な評価・対応が必要である。診療の過程で不明な点があれば、地域の小児肝臓専門医もしくは小児重症管理ができる医療施設へ速やかに連絡し、診断・治療についての助言を受ける（1. 急性肝障害への対応指針参照）。

# 1. 急性肝障害への対応指針



## 2. 診療・届出・検体保存方法

### 【診断後 7 日以内に保健所への届出が必要な症例】

次の①～⑤を満たす症例

- ① 2021年10月1日以降に診断
- ② 16歳以下
- ③ 入院例
- ④ AST又はALTが 500 U/L を超える
- ⑤ A～E型肝炎の関与が否定

- A～E型肝炎の検査結果を待つことなく、病原体検査のための検体を採取し、保管しておく
- A～E型肝炎の関与が否定されたら、速やかに管轄の保健所への届出を行う。報告された症例は、厚生労働省のウェブサイトで（その他の感染症：13 欧州及び米国における小児の原因不明の重篤な急性肝炎について [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou19/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou19/index.html)）に毎週掲載される
- 悪性腫瘍、代謝性疾患の鑑別は必要である。

### 【検体の採取・保管】

- ① 急性期（発症 1 週間以内）と回復期（発症後 2 週間以降）のペア血清 各0.5～1mL程度
- ② 便 0.5g程度、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液 1mL程度
- ③ 呼吸器由来検体（後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体、人工呼吸管理中の気管内吸引液等） 0.5～1mL程度
- ④ 尿 5mL程度
- ⑤ 急性期の全血（EDTA 加血） 1mL程度
- ⑥ 肝生検組織 ホルマリン固定前の生の肝組織 2～3mm 長程度（滅菌スクリーキャップチューブに入れて凍結保管）

急性期（発症 1 週間以内、肝機能異常発症後できるだけ早期、入院当日等）の上記の①～④の臨床検体を採取し、小分け（それぞれ 3 個以上）にして-70℃以下に凍結保管する。

血清学的診断のため回復期（発症後 2 週間以降）の血清も採取・保管する。ヒト免疫グロブリン製剤を投与する場合は、投与前、投与後 1, 3, 6 か月にも採取・保管する。

採取後速やかに（検体採取後 2～3 日以内に）保健所（地方衛生研究所）に送付することができる場合は、凍結することなく冷蔵で送付する。

全血（⑤）は凍結検体とは別に送付当日再度採取する。診療の一環で肝生検を実施する場合は、ホルマリン固定前の生の肝生検組織（⑥）の凍結保管が極めて重要である。

- 呼吸器由来検体・便・尿は、採取後できる限りベッドサイドで氷上に置いて保冷する。EDTA加血は、採取後固まらないように室温で混和する。
- 検体採取容器については、各医療機関が使用している採取容器（滅菌）が良い。
- 呼吸器由来検体は、滅菌綿棒<sup>\*1</sup>で咽頭あるいは後鼻腔<sup>\*2</sup>を十分にぬぐい、1mL未満の生理食塩水（あるいはPBS: Phosphate Buffered Saline、VTM/UTM: Virus Transport Mediumウイルス搬送用培地）<sup>\*3</sup>を滅菌スピッツに入れておき、その中でよく攪拌する。スワブの綿球部分が乾燥しない様に棒部分を折って短くし、入れたままにする。スピッツ管を立てて凍結する。鼻腔吸引液、人工呼吸管理中は気管支吸引液を滅菌容器に吸引し、そのまま凍結する。複数検体の採取が望ましい。
- 直腸ぬぐい液<sup>\*4</sup>は、滅菌綿棒で直腸を十分にぬぐい、1mL 程度の生理食塩水（あるいは PBS、VTMウイルス搬送用培地）を滅菌スピッツに入れておき、その中でよく攪拌した液とする。
- 肝生検を実施した場合は、組織診断用生検体の残余2～3mm 長を、各医療機関の採取容器に入れて凍結保存する。ホルマリン固定組織しかない場合は要相談。
- 保管容器には血清保管チューブ（スクリーキャップチューブ）等を用い、検体採取日、検体の種類（検体採取部位）、各医療機関で照合可能な識別番号を記載する。
- 検体保管に-70℃以下の冷凍庫がない場合は、-20℃以下に保管する。家庭用冷蔵庫の冷凍室は霜取り装置がついており保管には不適。
- 病原体検索のための検体必要量は、全血は各0.2mL以上、便は各0.5 g 程度（乳剤にしても可）、尿は各0.2mL 以上。検体相互のクロスコンタミネーションに注意する。
- 凍結融解が繰り返された検体、長期間冷蔵保管あるいは室温保管された検体は、ウイルス分離や遺伝子検出が困難となる。

\*1滅菌綿棒は、もしあればフロックドスワブを用いる。

\*2後鼻腔後鼻腔/咽頭をぬぐった綿棒は、細菌培養用の寒天培地には入れない。

\*3生理食塩水（あるいは PBS、VTM/UTM）は乾燥防止目的のためであり、希釈されすぎないよう必要最小限（1mL 未満）とする。VTM/UTM（ウイルス搬送用培地）は抗菌薬や、BSA（ウシ血清）等のキャリア蛋白を含むため、ウイルス分離やPCR には適しているが、次世代シーケンサー（NGS）による解析は困難となる。このため、NGS 検査を前提として検体採取する場合は注意が必要である。

\*4便の採取に細菌培養用の採取器材は使わないこと。便検体等の扱いにおいては、他検体へのクロスコンタミネーションに十分注意する。

## 肝臓の機能と肝機能障害（肝炎、肝不全）

### 肝臓の生理機能

肝臓の生理的機能は多岐にわたる。主な働きは、「蛋白質・脂質合成」「グリコーゲンの合成と貯蔵」「代謝」「解毒」「胆汁の生成」および「免疫」である。これらの機能が著しく障害されると、血液凝固障害、黄疸、腹水、倦怠感・意識障害などの症状が出現する。

### 肝障害とは

一方で肝臓は沈黙の臓器とも呼ばれ、肝臓が傷害を受けても必ずしも症状が現れるわけではない。「肝機能異常」には前述の様な肝臓の生理的機能（肝予備能と呼ばれる）が障害され症状が出る場合と、顕性症状がなく血液検査にて数値の異常、特に傷害を受けた肝細胞から血中に逸脱する AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）・ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）の上昇（高トランスアミナーゼ血症）を認める 2 つの場合があるが、本項では血液検査異常を含めた広義の状態を肝機能異常として定義する。

### トランスアミナーゼとは

アミノ基転移酵素（EC 2.6.1）とは、生化学においてアミノ酸と  $\alpha$ -ケト酸の間の反応を触媒する酵素の総称である。中でもアスパラギン酸トランスアミナーゼ（aspartate aminotransferase: AST）およびアラニントランスアミナーゼ（alanine aminotransferase: ALT）は肝細胞内に多く含まれており、肝細胞の破壊／細胞膜透過性亢進時に肝細胞外に放出され血中濃度が上昇するため、肝細胞傷害のマーカーとして用いられる。

またここでトランスアミナーゼの”上昇“とは、各施設のトランスアミナーゼの基準値上限の 1.5～2 倍以上とすることが多いが、乳幼児期では成人に比べ生理的に血清トランスアミナーゼ値がやや高いことが知られる<sup>(1)</sup>。

### 急性肝炎とは

何らかの原因により肝臓に炎症が生じる疾患で、病理学的には肝組織へのリンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤が特徴とされる。特に成人領域では、病理所見に依らず血中トランスアミナーゼの上昇により気づかれる肝障害、中でも A 型、B 型、C 型、E 型肝炎ウイルスによる肝障害と同義に扱われることがあるが、他に薬剤性のものや自己免疫性、代謝性の慢性肝炎からの急性増悪によるものもある（表 1）。

### 急性肝不全とは

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 10 日以内の「急性型」と、11 日以降 56 日以内の「亜急性型」に分類する<sup>(2)</sup>。

小児急性肝障害の原因は、大きくウイルス性、薬剤性、代謝性に分類されるが、2005～2006 年に日本小児肝臓研究会によって行われた研究の報告では、本邦で発生する毎年 10～20 例前後の小児の重症急性肝炎症例の原因として代謝性 25%、ウイルス性 22%、薬剤性 8%、自己免疫性 2%のほか、成因不明が 43%と約半数を占めていた<sup>(3)</sup>。

表 1 小児肝障害の原因疾患

年齢	疾患（病態）	特徴
新生児・乳児期	胆道閉鎖症	高直接ビリルビン血症、淡黄色便、可及的早期に診断し、肝門部空腸吻合術を行う。
	薬剤性肝障害	あらゆる薬剤が原因となり得る。原因薬剤の摂取中止
	ウイルス性肝炎（B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルスなど）	各種抗体検査、PCR 検査
	先天性代謝異常（尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸合成異常症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症など）	肝腫大、高アンモニア血症、低血糖、代謝性アシドーシス
	肝内胆汁うっ滞症	高直接ビリルビン血症、胆道閉鎖症の除外
	先天性心疾患	うっ血肝、心エコー、心雑音、肝腫大を伴うことがある。
	全身性疾患	甲状腺機能低下症、低栄養、川崎病
	新生児肝炎	上記の除外
幼児期	ウイルス性肝炎（A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルスなど）	各種抗体検査、PCR 検査 陽性結果が得られた際に該当ウイルスが肝障害の原因となっているかは検討を要する。
	薬剤性肝障害	あらゆる薬剤が原因となり得る。原因薬剤の摂取中止
	先天性代謝異常（糖原病、リソソーム病、コレステロールエステル蓄積症など）	肝腫大、高アンモニア血症、低血糖、代謝性アシドーシス
	Wilson 病	セルロプラスミン低値、24 時間尿中銅排泄量
小児期	ウイルス性肝炎（A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルスなど）	各種抗体検査、PCR 検査 陽性結果が得られた際に該当ウイルスが肝障害の原因となっているかは検討を要する。
	薬剤性肝障害	あらゆる薬剤が原因となり得る。原因薬剤の摂取中止
	Wilson 病	セルロプラスミン低値、24 時間尿中銅排泄量
	非アルコール性脂肪肝疾患	身体計測、肥満、他の脂肪肝合併疾患の除外。メタボリックシンドロームの評価
	自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、オーバーラップ症候群	IgG、自己抗体の測定、肝生検、MRCP

## 肝障害（肝炎）の診療

発熱、全身倦怠感、食欲不振、悪心嘔吐、黄疸などで受診した際に施行した血液検査で、トランスアミナーゼが上昇していた際の診療手順を、緊急度に焦点を置いて記す（1. 急性肝障害への対応指針）。

### 全身状態の把握

まずはバイタルサイン、意識状態を評価する。肝機能障害に伴う意識障害は肝性脳症と呼ばれるが、とくに乳幼児では軽度の肝性脳症は気づくことが困難な場合があるので注意深く観察する（表 2）。次に、血圧、脈拍数、呼吸様式、呼吸数などを測定・観察し、循環呼吸動態が安定しているか確認する。

意識障害、循環動態が不安定な場合は、地域の小児肝臓専門医もしくは人工肝補助療法（血液浄化療法）を含めた小児の重症管理に対応可能な医療機関へ速やかに連絡し、診断・治療についての助言を受ける（小児急性肝炎ネット <https://www.pahn.jp> を活用）。またその際に、心音の異常（奔馬調律）、胸部レントゲンの心拡大、心電図や心臓超音波検査を行い、心不全によるうっ血肝の可能性を除外し、呼吸器疾患、筋疾患、神経疾患なども否定する。

一方で、意識障害を認めず、循環動態が安定している場合でも、血清ALT $\geq$ 1000 U/L、PT% $<$ 60%またはPT-INR $\geq$ 1.3、総ビリルビン(T-Bil) $\geq$ 2.0 mg/dL の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす際には、肝機能障害の重症化のリスクがあるため<sup>(4)</sup>、地域の小児肝臓専門医もしくは小児重症管理ができる医療施設へ速やかに連絡し、診断・治療についての助言を受ける。

上記の評価と同時に、血液凝固能障害の有無を検索する。持続出血や紫斑を認める場合、また PT% $<$ 60% または PT-INR  $\geq$  1.3 の際には、新鮮凍結血漿を投与する前に、ビタミン K 製剤を静脈内投与する。数時間後に PT を再検し、十分な改善を認めれば引き続き厳重なモニタリングを行うとともに、肝障害の原因検索を行う。ビタミン K 製剤を静注しても出血傾向・凝固能障害が改善しない場合、あるいは若干の改善があっても十分でない場合は、地域の小児肝臓専門医もしくは小児重症管理ができる医療施設へ速やかに連絡し、診断・治療についての助言を受ける。

ビタミン K 静注により凝固能障害の改善を認めた場合でも、血中ビリルビン値の経時の上昇、直接ビリルビン／総ビリルビン比（D/T 比）の低下が認められる場合は肝機能障害の重症化が強く示唆される（表 3）<sup>(5)</sup>。その場合も、地域の小児肝臓専門医もしくは小児重症管理ができる医療施設に情報を提供し転院・搬送について相談を行う。

表 2 小児肝性昏睡の分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ: 1988 年）

意識障害（昏睡度）	年長児	乳児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない (生後 3 か月以降)
III	大きな声で呼ぶところうじて開眼する	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、 払いのけようとしたりする	
V	痛み刺激に全く反応しない	

## 病因検索

上記が否定され、全身状態が安定している状況下で肝障害の原因検索を開始する。低血糖、代謝性アシドーシス、著明な高アンモニア血症を認めた場合は、特に新生児～乳児期では先天性代謝性疾患の可能性があるため、各補正を行うとともに原因検索のための検査を行う（乳酸/ピルビン酸、血中アミノ酸分析、濾紙血タンデムマス、尿中有機酸分析、尿中胆汁酸分析、ライソゾーム酸性リパーゼ活性など：日本先天代謝異常学会ホームページ <https://jsimd.net>）

次いで、既往症、家族歴に加え薬剤摂取歴を丁寧に聴取する。川崎病、Alagille 症候群、伝染性単核球症などを念頭に肝外症状の有無を確認する。血液検査で、白血球分画、炎症反応、 $\gamma$ GTP を評価する。A 型、B 型、C 型、E 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルスをはじめとしたヘルペス属ウイルス、アデノウイルスなどの検索を行うが、陽性が判明したときにそれらのウイルスが肝障害の原因になっているかについては慎重な解釈が必要である。また CK, LDH の著明高値を示す場合は筋疾患、間接ビリルビン高値を示す場合は溶血性疾患も鑑別する。超音波検査を始めとする画像検査を行い、脂肪肝、胆石、肝腫瘍の有無などを検索する。

一方で診察上、肝脾腫、腹部膨満、腹壁静脈の怒張、くも状血管腫、ばち指などを認めれば、気づかれずに進行した肝硬変からの acute on chronic 肝障害の可能性があるため、既往症・家族歴を含めた詳細な問診を行う。また門脈圧亢進症の合併症（汎血球減少（特に血小板）、上部消化管静脈瘤、肝肺症候群、肺高血圧症）、肝腎症候群などにつき評価を行う。小児期の慢性肝疾患の特徴、検査は「乳児黄疸ネット <https://www.jspghan.org/icterus/>」も参考にされたい。

## 保健所への届出

2022 年 4 月 15 日、世界保健機関(WHO)は、2022 年 1 月以降、英国において 10 歳未満の小児の原因不明の急性肝炎事例の発生を報告した<sup>(6)</sup>。それに引き続き、厚生労働省により我が国での発生の実態を適切に把握するため、感染症サーベイランス及び積極的疫学調査が行われており<sup>(7)</sup>、以下の条件を満たす小児の急性肝炎事例に関しては、診断後 7 日以内に保健所への届出が必要である(2. 診療・届出・検体保存方法)。

次の①～⑤を満たす症例

- ① 2021年10月1日以降に診断
- ② 16歳以下
- ③ 入院例
- ④ AST又はALTが 500 U/L を超える
- ⑤ A～E型肝炎の関与が否定

## 検体採取・保管

原因不明の肝機能障害の病原体を明らかにしようとした場合、急性期、特に発症 1 週間以内の検体採取とその適切な保管が極めて重要である。そのため、種々の検査結果を待つことなく、以下に従い、病原体検査のための検体を採取し保管しておくことが重要である(2. 診療・届出・検体保存方法)。

- ① 急性期（発症 1 週間以内）と回復期（発症後 2 週間以降）のペア血清 各0.5～1mL程度
- ② 便 0.5g程度、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液 1mL程度
- ③ 呼吸器由来検体（後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体、人工呼吸管理中の気管内吸引液 等） 0.5～1mL程度
- ④ 尿 5mL程度
- ⑤ 急性期の全血（EDTA 加血）1mL程度
- ⑥ 肝生検組織 ホルマリン固定前の生の肝組織 2～3mm 長程度（滅菌スクリーキャップチューブに入れて凍結保管）

## 治療

肝障害の原因が判明すれば、それに対する治療を行う。無症候性凝固能障害に対してはいたずらに新鮮凍結血漿の投与を行うべきではない。血中フェリチンや可溶性 IL-2R の上昇は高サイトカイン血症を示唆する所見であるが、ステロイドパルス治療や血漿交換／血液濾過透析療法の開始に際しては、それらの治療が効果不十分となった場合に備えて、同時に肝移植のワークアップ（ドナーの選定や家族へのインフォームドコンセントなど）を検討しておくことが重要である。

検査の際を含め安易な鎮静はその後の意識レベルの観察を困難にする可能性があるため極力控える。特に鎮静を行う際にはベンゾジアゼピン系薬剤は肝代謝されるため肝不全患者では覚醒が遅れる可能性があり、使用には注意を要する。脳症に対してはマンニトールを使用する。シトリン欠損症を考慮してグリセオールは使用しない。

重症肝障害における脳症の出現はいわゆる劇症化の徴候である。一方、意識レベルや全身状態が落ち着いていても、肝萎縮、血清ビリルビン値の上昇、D/T 比の低下、血液凝固能の持続的低下、アルブミンの減少、腹水の出現などが認められれば、不可逆的肝不全への進行の可能性が強く示唆されるため、人工肝補助療法から肝移植を視野に入れた的確な対応が行わなければならない。この際に、劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドラインの項目（表 3）が参考になり、肝性昏睡 II 度が発症した日で 5 点以上を死亡と予測すると高い正診率を示す<sup>(5)</sup>。

表 3 劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン（文献 5 一部改変）

スコア	0	1	2
発症～昏睡（日）	0～5	6～10	≧11
PT（%）	>20	>5 ≦20	≦5
T.Bil（mg/dL）	<10	≧10 <15	≧15
D.Bil/T.Bil	≧0.7	≧0.5 <0.7	<0.5
血小板（万）	>10	>5 ≦10	≦5
肝萎縮	なし	あり	

## 参考文献

1. 河合忠：トランスアミナーゼ. 河合忠, 屋形稔, 伊藤喜久編：異常値の出るメカニズム 4 版, 医学書院 東京, 2001: 267-70
2. 持田智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立：厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 2011;52(6):393-8.
3. 乾あやの, 位田忍, 須磨崎亮, 長田郁夫, 松井陽, 虫明聡太郎, 藤澤知雄. 本邦における小児期の劇症肝不全, 日本腹部救急医学会雑誌 2009;29(4):583-9
4. 十河剛, 急性肝不全. 藤澤知雄, 乾あやの, 河上牧夫編：小児臨床肝臓学, 東京医学社 東京, 2017:288-301
5. 十河剛, 日衛嶋栄太郎, 菅原秀典, 角田知之, 小松陽樹, 乾あやの, 阿久津麗香, 小原由起子, 宇佐美晶子, 小林光太郎, 高橋宏行, 星野健, 藤澤知雄「劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン」の小児期発症劇症肝不全への適応. 肝臓 2010;51(10):582-5
6. 世界保健機関(WHO). Diseases Outbreak News. Acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 15 April 2022
7. 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.pref.saitama.lg.jp/documents/215556/0427\\_01zimurenraku-kanen.pdf](https://www.pref.saitama.lg.jp/documents/215556/0427_01zimurenraku-kanen.pdf)