

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¹⁾、近畿大学奈良病院小児科²⁾、神奈川県衛生研究所³⁾、大阪市立総合医療センター小児救急・感染症内科⁴⁾、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科⁵⁾、国立成育医療研究センター⁶⁾、順天堂大学小児科⁷⁾、川崎医科大学小児科⁸⁾、札幌医科大学小児科⁹⁾、滋慶医療科学大学¹⁰⁾、産業医科大学小児科¹¹⁾、浜松医科大学小児科¹²⁾、藤田医科大学小児科¹³⁾、新潟大学小児科¹⁴⁾、岡山大学小児科¹⁵⁾、日本大学小児科¹⁶⁾、国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター¹⁷⁾、福島県立医科大学小児科¹⁸⁾

近藤 宏樹¹⁾²⁾ 多屋 馨子¹⁾³⁾ 天羽 清子¹⁾⁴⁾ 乾 あやの¹⁾⁵⁾ 笠原 群生¹⁾⁶⁾
鈴木 光幸¹⁾⁷⁾ 田中 孝明¹⁾⁸⁾ 津川 毅¹⁾⁹⁾ 別所 一彦¹⁾¹⁰⁾ 保科 隆之¹⁾¹¹⁾
宮入 烈¹⁾¹²⁾ 虫明聡太郎¹⁾¹²⁾ 吉川 哲史¹⁾¹³⁾ 齋藤 昭彦¹⁾¹⁴⁾ 塚原 宏一¹⁾¹⁵⁾
森岡 一郎¹⁾¹⁶⁾ 須磨崎 亮¹⁾¹⁷⁾ 細矢 光亮¹⁾¹⁸⁾

要 旨

日本小児科学会員が所属する病院の小児科責任者 2,510 人を対象として、原因不明の小児急性肝炎について全国実態調査（一次調査）を実施した。947 人から回答があり回答率は 37.7% であった。原因不明の小児急性肝炎の症例数の合計は、5 年 6 か月間で 1,229 人であった。新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）流行前の報告数は 2017 年 260 人、2018 年 257 人、2019 年 243 人、COVID-19 流行中の報告数は 2020 年 164 人、2021 年 192 人、2022 年 1~6 月 113 人で、流行中は少ない傾向が認められた。COVID-19 流行前は 0 歳および 1~4 歳群の症例数が他の年齢群と比較して多く、流行中はこれらの年齢群で減少が顕著であった。各年とも男女に明らかな偏りはみられなかった。地域別では、COVID-19 流行前、流行中ともに、京都府・愛知県・福島県から多く報告された。重症化の指標として、黄疸の有無と肝移植の有無について検討した。黄疸出現例は流行前の 3 年間で 77 人、流行中の 2 年半で 68 人、肝移植症例は流行前の 3 年間で 23 人、流行中の 2 年半で 18 人であり、当初危惧されたような肝移植に至る症例数のあきらかな増加は認められなかった。一方、COVID-19 流行中の症例の黄疸出現割合は 14.5%、肝移植に至った症例の割合は 3.8% であり、COVID-19 流行前のそれぞれ 10.1%、3.0% と比較して高い傾向が認められた。今後、二次調査を含めた詳細な検討が必要である。

背 景

2022 年に入り、欧米から「原因不明の小児急性肝炎」について報告があり、症例数が多いこと、肝移植例など重症例が多いことが問題となっている。この小児急性肝炎は、アデノウイルスや新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）流行との関連が疑われており、新たなタイプの急性肝炎の発生・増加が示唆されている¹⁾。また、WHO 暫定症例定義に基づいて保健所へ届出された症例数は日々増加しており、厚生労働省の発表によると、2021 年 10 月~2023 年 4 月 20 日 10 時までに 170 人が報告された²⁾。しかし、これまで小児の急性肝炎のサーベイランスは実施されていなかったため、平常時の発生数が不明であった。そこで、COVID-19 の流行期以前と流行期を比較して、小児急性肝炎の国内における発生動向に変化があるかどうかを明らかにすることを本研究の目的とした。本調査は二段階調査とし、一次調査では急性肝炎の患者数等の把握を行

い、二次調査では該当患者の詳細データの把握を行う。

方 法

日本小児科学会員が所属する全国の病院小児科責任者を対象に調査依頼を郵送し、葉書で返信する形で実施した。担当医（小児科医師）より、2017 年 1 月 1 日から 2022 年 6 月 30 日までの期間、症例定義（図 1A）に基づき、該当する症例の数につき、調査票（図 1B）の調査項目の該当する欄に記入し返信してもらった。症例定義は、海外データと比較できる様、WHO の定義を採用した。

都道府県別症例数の比較では、総務省統計局で公表されているデータ³⁾を基に各年別・各都道府県別に小児人口 10 万人あたりの症例数を算出し、都道府県毎に、症例数の多いところから少ないところまでを日本地図にグラデーションで表した。

本調査は、日本小児科学会が、日本小児感染症学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の協力を得て、日本小児

図 1A 【症例定義：次の 4 項目をすべて満たす原因不明の急性肝炎*】

1. 16 歳以下
2. 2017 年 1 月 1 日～2022 年 6 月 30 日に入院
3. AST あるいは ALT が 500 U/L を超える
4. 3. の原因が A～E 型肝炎によるものを除く。なお、A 型肝炎、E 型肝炎については、鑑別を必須としない（検査されていない場合も調査対象に含める）

*明らかに薬剤性肝炎、血液腫瘍性疾患、代謝性疾患、循環器疾患によるもので、「原因不明の急性肝炎」から除外できるものは調査対象に含めない。アデノウイルス、SARS-CoV-2 が検出されている急性肝炎は含む。

図 1B 【調査票】

	2017 年 ()内は男児	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年 1～6 月
症例定義を 満たした症例数						
年齢：0 歳	()	()	()	()	()	()
：1～4 歳	()	()	()	()	()	()
：5～9 歳	()	()	()	()	()	()
：10～16 歳	()	()	()	()	()	()
うち、黄疸を 認めた症例数	()	()	()	()	()	()
うち、肝移植に 至った症例数	()	()	()	()	()	()

症例ありの場合、二次調査（詳細調査）にご協力いただけますか（ 可 ・ 不可 ）

図 1 症例定義および調査票

科学会予防接種・感染症対策委員会（委員長：多屋馨子，副委員長：宮入烈 以下，本委員会）のもとに，原因不明の小児の急性肝炎対策ワーキンググループ（ワーキンググループ長：細矢光亮 以下，本 WG）を発足して実施した。また，本調査にかかる研究費は，厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業『原因不明の小児急性肝炎の実態把握の研究（研究代表者：須磨崎亮）』（Grant No：22HA2004）を用いて，日本小児科学会倫理委員会の承認（受付番号 54）を取得し，その後，理事会の承認を得て行った。

結 果

1) 発生数の推移（時間的検討）

2022 年 9 月 13 日に日本小児科学会倫理委員会の承認を取得し，その後，理事会の承認を得て，小児科を標榜する全国 2,510 病院を対象に，病院小児科責任者宛に一次調査依頼を発送した。回収は，2023 年 3 月 15 日到着分をもって終了した。947 病院から回答あり（回答率：37.7%），内訳は症例ありが 159 病院，症例なし

が 788 病院であった。調査対象群の年別・性別症例数を表に示した（表 1）。症例数の合計は，5 年 6 か月間で 1,229 人，そのうち COVID-19 流行前 760 人（2017 年 260 人，2018 年 257 人，2019 年 243 人），COVID-19 流行中 469 人（2020 年 164 人，2021 年 192 人，2022 年 1～6 月 113 人）であった。COVID-19 流行前（年平均 253.3 人）に比べて流行中（年平均 187.6 人）は少ない傾向が認められた。各年とも男女に明らかな偏りはみられなかった（図 2）。

次に各年における年齢群別症例数の推移を検討した（表 1，図 3）。COVID-19 流行前の 2017 年から 2019 年は，0 歳は単年齢にも関わらず多く，1～4 歳群も 5～9 歳群，10～16 歳群と比較して多い傾向を示した。COVID-19 流行中の 2020 年，2021 年は，0 歳と 1～4 歳群が減少傾向を示した。2022 年 1～6 月は COVID-19 は流行していたが，2022 年 3 月 21 日をもって全ての都道府県のまん延防止等重点措置が終了するなど，学校生活や人の往来が日常に戻りつつある時期であった。7～12 月が調査期間に含まれていないため他の年と単純な比較は出来ないが，2022 年 1～6 月の全体お

表1 調査対象群の年別・性別症例数

年齢群	0歳 (%)	1～4歳 (%)	5～9歳 (%)	10～16歳 (%)	合計 (%)
2017年					
症例数	61	95	49	55	260
男性	31 (50.8)	48 (50.5)	29 (59.2)	21 (38.2)	129 (49.6)
女性	30 (49.2)	47 (49.5)	20 (40.8)	34 (61.8)	131 (50.4)
2018年					
症例数	65	94	50	48	257
男性	32 (49.2)	59 (62.8)	24 (48.0)	27 (56.3)	142 (55.3)
女性	33 (50.8)	35 (37.2)	26 (52.0)	21 (43.8)	115 (44.7)
2019年					
症例数	71	87	44	41	243
男性	39 (54.9)	36 (41.4)	20 (45.5)	16 (39.0)	111 (45.7)
女性	32 (45.1)	51 (58.6)	24 (54.5)	25 (61.0)	132 (54.3)
2020年					
症例数	53	35	42	34	164
男性	23 (43.4)	19 (54.3)	25 (59.5)	22 (64.7)	89 (54.3)
女性	30 (56.6)	16 (45.7)	17 (40.5)	12 (35.3)	75 (45.7)
2021年					
症例数	48	59	38	47	193
男性	22 (45.8)	36 (61.0)	18 (47.4)	22 (46.8)	98 (50.8)
女性	26 (54.2)	23 (39.0)	20 (52.6)	25 (53.2)	94 (48.7)
2022年1～6月					
症例数	31	39	16	27	113
男性	10 (32.3)	13 (33.3)	7 (43.8)	12 (44.4)	42 (37.2)
女性	21 (67.7)	26 (66.7)	9 (56.3)	15 (55.6)	71 (62.8)
全期間					
症例数	328	409	239	252	1,229
男性	157 (47.9)	211 (51.6)	123 (51.5)	120 (47.6)	611 (49.8)
女性	171 (52.1)	198 (48.4)	116 (48.5)	132 (52.4)	617 (50.2)

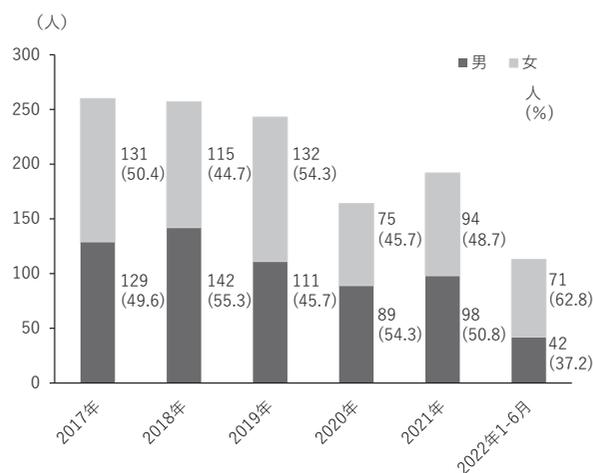


図2 症例数の年別推移および男女比

および各年齢別症例数は COVID-19 流行中よりも流行前と近いパターンであった。

2) 地域差 (空間的検討)

次に報告地域に集積がみられないかについて COVID-19 流行前後の2年間の合計で比較した (図

4). 小児人口10万人あたりで補正した症例数では、京都府・福島県・愛知県が上位3県を占め、流行前後で順位は変わらなかった。その他、大都市圏に多い傾向がみられた。

COVID-19 流行前から流行中に大きく減少した地域

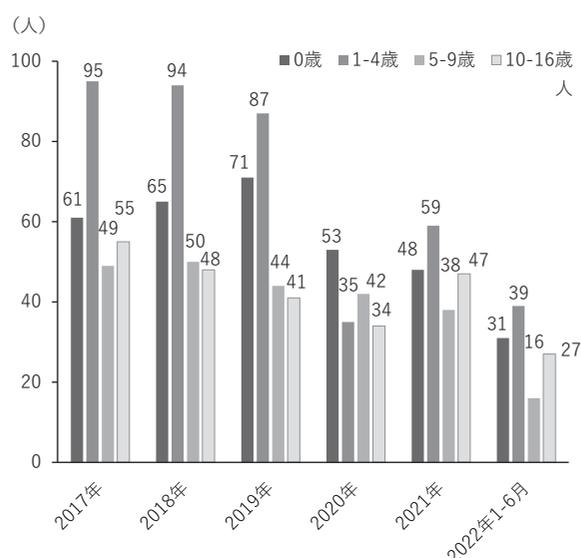


図3 各年における年齢別症例数の推移

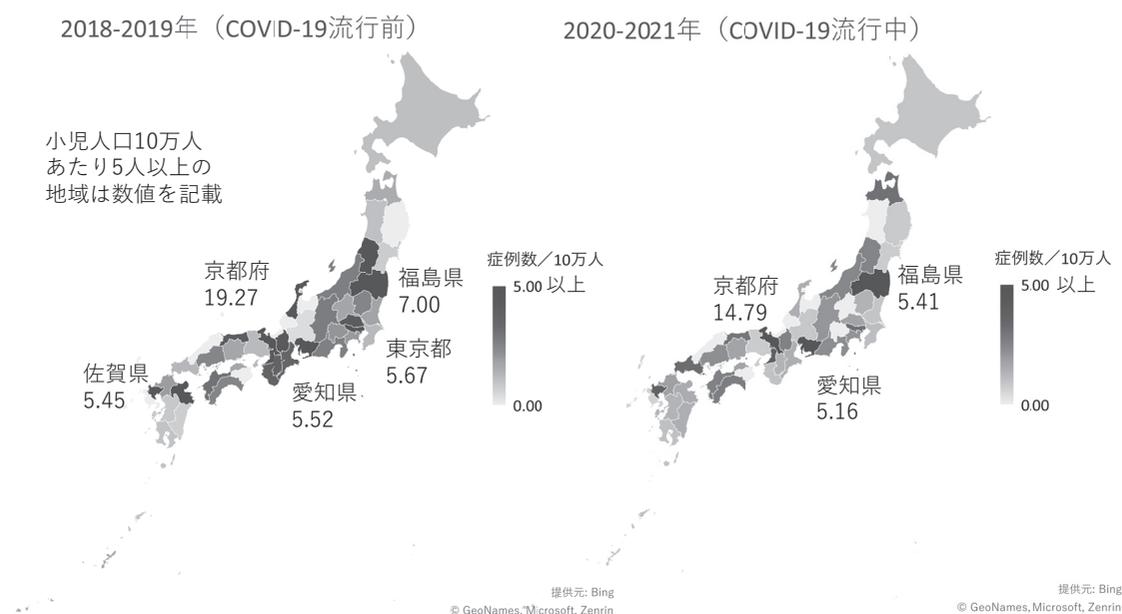


図4 COVID-19 流行前と流行中における小児人口10万人あたりの都道府県別症例数の比較

を1位から5位まで挙げると、京都府(19.27から14.79)、大分県(4.98から1.49)、石川県(4.93から1.46)、山形県(5.61から2.54)、和歌山県(3.72から0.97)であった。一方、増加した地域を同様に1位から5位まで挙げると、山口県(1.25から3.28)、青森県(1.50から3.14)、岩手県(0.00から0.78)、宮崎県(0.70から1.43)、長崎県(0.00から0.63)であった。図4に示したように、ほとんどの地域では横ばいもしくは減少していた。

3) 黄疸の出現数および肝移植について(重症度の検討)

急性肝炎では、重症度が高くなれば黄疸が出現し、内科的治療での救命が困難と判断されれば肝移植が行われる。そこで、各年における黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合を算出した(表2, 図5)。黄疸の出現は、COVID-19流行前77人(2017年29人, 2018年21人, 2019年27人)、COVID-19流行中68人(2020年26人, 2021年24人, 2022年1~6月19人)であり、COVID-19流行前後で変化はみられなかつ

表2 黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合

	黄疸あり (%)	黄疸出現率 (%)	肝移植 (%)	肝移植率 (%)	各年の症例数
2017年					
症例数	29	11.2	7	2.7	260
男性	20 (69.0)	15.5	5 (71.4)	3.9	129
女性	9 (31.0)	6.9	2 (28.6)	1.5	131
2018年					
症例数	21	8.2	6	2.3	257
男性	14 (66.7)	9.9	6 (100.0)	4.2	142
女性	7 (33.3)	6.1	0 (0.0)	0.0	115
2019年					
症例数	27	11.1	10	4.1	243
男性	14 (51.9)	12.6	5 (50.0)	4.5	111
女性	13 (48.1)	9.8	5 (50.0)	3.8	132
2020年					
症例数	26	15.9	11	6.7	164
男性	12 (46.2)	13.5	4 (36.4)	4.5	89
女性	14 (53.8)	18.7	7 (63.6)	9.3	75
2021年					
症例数	24	12.5	5	2.6	192
男性	11 (45.8)	11.2	2 (40.0)	2.0	98
女性	13 (54.2)	14.0	3 (60.0)	3.2	93
2022年1～6月					
症例数	19	16.8	2	1.8	113
男性	6 (31.6)	14.3	0 (0.0)	0.0	42
女性	13 (68.4)	18.3	2 (100.0)	2.8	71
全期間					
症例数	145	11.8	41	3.3	1,229
男性	77 (53.1)	12.6	22 (53.7)	3.6	611
女性	68 (46.9)	11.0	19 (46.3)	3.1	617

た。全期間5年6か月間における黄疸あり症例数は146人(男性77人, 女性69人)であり, 男女差はわずかで, 黄疸出現率は, 全体の11.9%(男性12.6%, 女性11.2%)であった(表2, 図5)。

肝移植数については, COVID-19流行前23人(2017年7人, 2018年6人, 2019年10人), COVID-19流行中18人(2020年11人, 2021年5人, 2022年1～6月2人)であり, 黄疸と同様にCOVID-19流行との関連性がみられる変化はなかった。全期間5年6か月間における肝移植症例数は41人(男性22人, 女性19人)であり, 男女差はわずかで, 肝移植に至った割合は全体の3.3%(男性3.6%, 女性3.1%)であった(表2, 図5)。当初危惧されたような肝移植に至る症例数のあきらかな増加は認められなかったが, COVID-19流行中の黄疸出現症例は68人で対象症例469人の14.5%, 肝移植症例は18人で対象症例の3.8%であり, COVID-19流行前の黄疸出現割合10.1%(77人/760人), 肝移植割合3.0%(23人/760人)より高い傾向が認められた。今後詳細な検討が必要である。

考 察

WHOの症例定義に基づいた小児急性肝炎の症例数は, COVID-19流行前(年平均253.3人)に対して, COVID-19流行中(年平均187.6人)は, 減少傾向が認められた。特に, 0歳, 1～4歳群で顕著であった。地域別には報告数が多い自治体と少ない自治体があったが, 地域流行を推察することは困難であった。報告数が多かった自治体は, 本WGあるいは本委員会関係者が存在している自治体が多く, また, 小児肝移植施設のある自治体からの報告数が多かったことから, 紹介医療機関の存在地が影響した可能性が示唆された。COVID-19流行後に, 原因不明の小児急性肝炎の報告数は減少していたが, 黄疸出現症例, 肝移植症例の割合がCOVID-19流行前より高い傾向が認められ, 今後二次調査を含めた詳細な検討が必要である。COVID-19に対する徹底した感染対策により, 多くの感染症が激減したが, 特に5歳未満の小児の感染症が減少したことが, 急性肝炎の減少にもつながったことが示唆された。

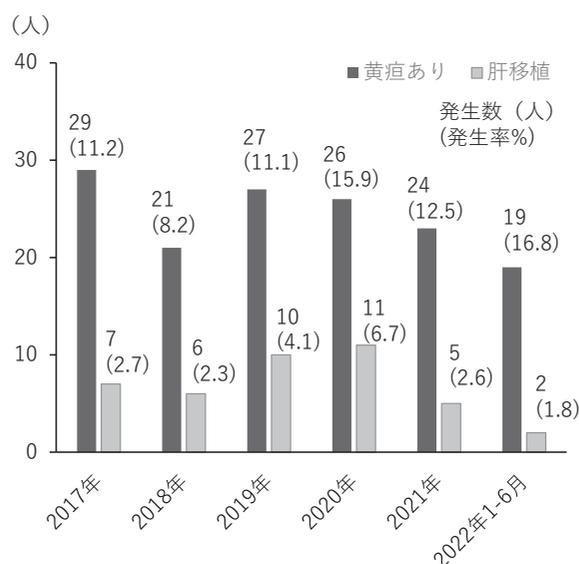


図5 黄疸・肝移植の発生数と各項目全数に対する割合

本調査の制約としては、以下のような点が挙げられる。診断歴に関しては、明らかに薬剤性肝炎、血液腫瘍性疾患、代謝性疾患、循環器疾患によるもので、「原因不明の急性肝炎」から除外できるものは調査対象に含めないとしたが、これらの疾患は、その後に診断される場合もあり、最近の症例にはこれらの疾患が紛れ込んでいた可能性は否定できない。地域別の検討については、居住地と異なる自治体に存在する医療機関に転院あるいは入院した可能性もあり、地域別の調査は流行状況を反映していない可能性がある。回答率が37.7%であったことから、小児の急性肝炎に対する意識がより高い医療機関から多く回答された可能性があること、より重症な症例が報告されやすい可能性があることは結果の解釈において考慮を要する。今後は二次調査で詳細について検討し、リマインド調査ならびに2022年7月以降の調査が必要と考えられた。

結 論

原因不明の小児急性肝炎の症例数は、COVID-19流行中は、流行前と比較してむしろ減少していた。年齢別には、COVID-19流行前において0歳、1～4歳の症例数が他の年齢と比較して多く、流行中は特にこれらの年齢群で減少が顕著であった。地域別では、COVID-19流行前、流行中ともに、京都府・愛知県・福島県から多く報告された。流行中に症例数が減少したにも関

わらず、黄疸出現症例数や肝移植に至った症例数は、COVID-19流行前と流行中で増減を認めなかったことから、COVID-19流行中の症例は流行前の症例と比較して、より重症であったことが推察された。

謝辞 日々の診療で多忙な中、調査に協力していただいた日本小児科学会の会員の先生方に深謝いたします。また、調査の実施に際して、日本小児科学会事務局の富永真紀様、高相百里様、神奈川県衛生研究所の大崎芳彦様、最上恵美子様、関戸晴子様にご多大な協力をいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Romani Vidal A, Vaughan A, Innocenti F, et al. Hepatitis of unknown aetiology in children - epidemiological overview of cases reported in Europe, 1 January to 16 June 2022. Euro Surveill 2022; 27: 2200483.
- 2) 厚生労働省. 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/kekkaku-kansenshou19/index.html, (参照 2023-5-7)
- 3) 総務省統計局. 都道府県・市区町村のすがた (社会・人口統計体系). <https://www.e-stat.go.jp/regional-statistics/ssds/view/prefectures>, (参照 2023-5-7)