

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年6月3日

サイエンス記事：

小児の肝炎の原因は、コロナウイルス？ アデノウイルス？ それとも両方？

【松崎雑感】

日本ではゼロに近い小児の「原因不明肝炎」ですが、世界中では数百例が報告されています。複数国で報告されている小児の急性肝炎について (第2報) (niid.go.jp)

本日のサイエンスのレポートでは、新型コロナ感染→アデノウイルス感染→過剰な免疫反応発生→肝細胞攻撃→重症肝炎、というメカニズムが可能性のある説明として提示されています。家族が新型コロナに感染した→数週間後に幼い家族が黄疸を発症→専門機関に受診必要、ということになります。

小児の肝炎の原因は、コロナウイルス？ アデノウイルス？ それとも両方？

Wadman M. [Coronavirus, adenovirus, or both? Hepatitis poses mystery.](#) *Science*. 2022;376(6596):906-907. doi:10.1126/science.add1586

イギリスで176名、世界全体で500名以上発生している原因不明の小児肝炎について、イギリスの専門家たちは研究を続けている。

さまざまな見解がある。

ハッティンガム大学のウイルス学者ウイル・アービング氏は「これらの患者をどう治療するか一致した見解を得ることは極めて難しい」と語る。

健康だった子供が急に横断を発症して重い肝炎になるのはなぜか、一致した見解がない。

子どもの風邪の原因であることの多いアデノウイルスによるものなら、抗ウイルス薬が有効だろうという考えがある。あるいは、以前新型コロナウイルスに感染した後、異常な免疫反応が起きて、肝臓が傷害された可能性があり、それならステロイドホルモンなどの免疫調節薬が有効かもしれないという意見もある。さらに、アデノウイルスと新型コロナウイルスの相互作用により、肝臓に対する免疫保護作用が低下したのではないかという見解も発表されている。

アービング氏は「小児科医は苦しむ子供を前にして、ステロイドを投与すべきか、抗ウイルス薬を投与すべきか、両方投与すべきかととても悩んでいる」と語った。

患者数は少ないが、極めて重症となる子供もいる。CDCによれば、本日までに、米国の180名の患児のうち9%が肝臓移植を受けたという。さらに5名の死亡例について精査中である。イギリスでは11名が肝臓移植を受けた。5月3日現在、死亡児はいない。

臨床医は、多くの場合支持療法によって軽快するが、もし黄疸が発生した場合は速やかに受診するよう呼び掛けている。

CDCと英国保健安全保障庁は、アデノウイルス説を支持している。免疫低下疾患を持つ小児では、アデノウイルスにより肝炎が発生することがあるが、健常児でそのような例はないとされる。

しかしCDCは、5月18日現在、アメリカの症例のおよそ半数からアデノウイルスが検出されたと発表している。CDCは臨床医向けに、肝炎児ではアデノウイルスの検査を行うべきであると情報を発信している。

イギリスでも5月3日現在、患児の72%にアデノウイルスが検出されている。保健安全保障庁は「アデノウイルスが肝炎と関連があることを示す知見が増えている」と述べている。

「患児の7割以上にアデノウイルスが検出されるという事は、肝炎発症にアデノウイルスがある役割を果たしていると考えるべきだろう」と保健安全保障庁のアドバイザー、バーミンガム小児病院の肝臓病専門家ディアドレ・ケリー氏は述べた。

しかし、アデノウイルスが検出されたとしてもそれが肝炎を起こしているのではないと考える専門家も多い。

ジュネーブ大学のウイルス学者イザベラ・エッカーレ氏は「アデノウイルスの量は少ない。健常児からもそれくらいの量のアデノウイルスは検出される。これでどうして肝炎が起きるのか？」

保健安全保障庁も同じ疑問への回答を探している。肝炎で入院している小児と他疾患で入院している小児のアデノウイルス保有率を比較する調査である。

ただし、肝炎児の肝生検検体では、肝細胞中にアデノウイルスは検出されておらず、クラシカルなアデノウイルス肝炎の像は見られなかった。

専門家たちは、保健安全保障庁は新型コロナウイルスが肝炎の病因に絡んでいる可能性を見落としていると批判している。

肝臓専門家フアリード・ジャラリ氏は「米英の2大科学組織が、このような根拠の薄い主張を行って、小児肝炎と最近の新型コロナ感染の関係を人々の眼から覆い隠そうとする試みは極めて遺憾だ」と述べている。

彼のチームは小児で新型コロナ感染から数週間後に多くの臓器の炎症が発生するmultisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C : 小児多臓器炎症症候群)が起きる事を指摘し、新型コロナ感染の数週間後に肝臓に免疫異常をもたらし、肝炎を発生させる可能性がある」と述べている。

イギリスでは、肝炎を発症した小児の先行新型コロナ感染率は18%に過ぎなかったが、アメリカでは12才以下の症例の75%に新型コロナウイルス感染が先行していたとCDCは発表した。

これらの31%は昨年12月から今年2月の間に発生しているという。先週欧州CDCが発表した論文によれば、肝炎児19名中14名に新型コロナ感染の先行があったという。しかもほとんどは今年に入ってからが発症である。

つまり、オミクロン株流行期に起きていることである。肝炎はワクチンを受けられない5才以下児に最も多く発症していた。

この論争は学問的にどうかという以前に、子どもたちの命にかかわる。ジャラリ氏は「病気の原因を明らかにしなければ、患児の命を救えない」と語った。アデノウイルス感染が原因なら、強力な抗ウイルス薬シドフォビルで命が救えるだろう。異常な免疫反応が原因なら、ステロイドホルモンで命が救えるだろう。選択を間違えると命にかかわる。

インペリアルカレッジ・ロンドンの小児免疫学者ペッター・ブロディン氏らは、先週この2種類のウイルスの両方が病気の原因であることを示唆する仮説を発表した。

彼らは、現在までにイギリスの18症例の腸管にアデノウイルス-41が感染していること、新型コロナウイルスもまた急性感染がしずまった後も長期間腸管にとどまっていることを指摘した。

アデノウイルスが腸管に感染したあとに、新型コロナウイルスが肝炎発症の共謀者としての役割を果たすようになる。

新型コロナウイルスのスパイク蛋白の一部には、T細胞を非特異的に活性化する機能があり、アデノウイルスに対する免疫反応を強力に高める。

この暴走免疫反応により肝臓が攻撃されるという仮説である。コロナウイルスのスパイク蛋白の一部が免疫反応の激発をもたらすというメカニズムは、MIS-Cに見られる重症の炎症反応でも観察されている。

ブロディン氏は、臨床医に対して、原因不明の肝炎児の便を採取して新型コロナウイルスが腸管に存在するかどうかそして、免疫システムの過剰な活性化がないかどうかを検索すべきだと主張する。

以前、この仮説を強く否定していたブロディン氏だが、現在彼は、もしこれが正しいと証明されたなら、免疫抑制療法を行うことが適切だろうと言明する。「免疫システムの暴走が原因なら、これを押さえるための治療を行う必要があるだろう」と述べている。

ジャラリ氏は、5月14日にケースウエスタン・リザーブ大学のチームが発表したピアレビュー前のプレプリント論文の内容を知り、問題の大きさを痛感している。

その論文では、肝炎は新型コロナウイルス感染併発症の氷山の一部分に過ぎないと述べている。

研究者達は、2020年3月から2022年3月までに新型コロナに感染した1~10才の小児24万6千人と同期間に他の呼吸器感染症に罹患した55万1千人の医療記録を調査し比較した。

その結果、新型コロナ感染児は、それ以外の病原体感染児よりも、1か月後の肝機能障害率が2.5倍、ビリルビン異常率が3.3倍となっていた。

ロンドンスクールオブエコノミクスのグローバルポリシー専門家クレア・ウェンハム氏は、今月初めに4歳の息子が肝炎を発症し、入院し、支持的治療を受けていた。

彼女は肝炎の原因についての論争を詳しくフォローした。

「まだ断定的な結論の出せる段階ではない。病状がどうなるか誰もわからない。親としてはそれがとても心配だ」と彼女は語った。

ウェンハム氏の息子は、彼女と妹が新型コロナに感染してから数週間後に肝炎を発症した。

肝炎発症時の新型コロナ検査は陰性だったが、アデノウイルスは陽性だった。

5月15日に息子は退院したが、肝機能障害は続いている。

ウェンハム氏は「息子は、まだ森から抜け出せないでいる」と語った。