別添

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

1. 各国の事例について

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[1]。

欧州疾病予防管理センター（ECDC）によると、27カ国で約 450 例の報告があった（令和4年5月 11 日時点）[2]。また、英国からの小児急性肝炎の報告では、年齢の中央値は3歳、性別は 50%が女性で、検査が行われた 126 例中 91 例（72%）でアデノウイルスが検出された（令和4年5月3日時点）[2]。[3]アデノウイルスが今回の急性肝炎事例に関連している可能性も疑われているが、現在さらなる調査が実施中である[3]。

2. 我が国における対応について

「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く。）」は、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）において、5類感染症に定められており、当該感染症を診断した医師は 7 日以内に保健所に届出をすることとされているところである。今般、欧州及び米国において確認されている小児の原因不明の急性肝炎については、その原因となる病原体が特定されておらず、ウイルス性肝炎としての診断を行うことが困難であることが想定される。このため、当分の間、本疾患を疑う症例の把握については、疑似症定点医療機関※においては、感染症法第 14 条に規定する厚生労働省令で定める疑似症（以下「疑似症」という。）の定点サーベイランスの一環として行うこととする。また、疑似症定点ではない医療機関において本疾患を疑う患者を診察したことについて保健所に相談があった場合においては、感染症法第 15 条の積極的疫学調査にて、情報を把握していただきたい（本調査の全体の流れを参考に示すので参照されたい。）。

このため、原因不明の肝炎を呈する入院例のうち、暫定症例定義を満たす事例については、貴管下保健所、地方衛生研究所、医療機関において、以下のとおり取り扱うこと。

また、疑似症サーベイランスの運用にあたっては、別添2　国立感染症研究所「疑似症サーベイランスの運用ガイダンス（第三版）」を参照すること。これまでの国内症例の分析結果については国立感染症研究所の報告を参照すること[3]。

なお、以下の内容については、5月 12 日 10 時現在における情報を基に作成しており、今後、最新の情報を基に更新されることがある。

※疑似症定点医療機関とは、感染症法第 14 条第1項に規定する厚生労働省令で定める疑似症の発生の届出を担当させる医療機関

---

[1] 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

[3] 欧州疾病予防管理センター（ECDC）Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children. （2022/05/11）https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children

[3] 国立感染症研究所「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）」令和4年5月 10 日

（1）　暫定症例定義について

暫定症例定義は以下のとおりとする。

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。

なお、急性肝炎の原因となりうる病原体が検出され、医師により当該病原体を原因とするウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く。）と診断された場合

- 感染症法上、ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く。）は5類感染症に定められており、本感染症を診断した医師は7日以内に保健所に届け出ること。
- 届出においては、原因となる病原体名及びその検査方法を届出票に記載すること。
- アデノウイルスが原因と考えられる場合には、7日を待たず、最寄りの保健所に相談すること。

（2）　医療機関における対応について

1）原因不明の肝炎を呈する入院例で上記暫定症例定義に該当する症例を認めた場合

① 疑似症の届出対象の定点医療機関における対応

- A 型・B 型・C 型・E 型肝炎ウイルスの検索と非感染性疾患の検索（D 型肝炎は、B 型肝炎が陽性の時のみに検索）。
- 感染症法 14 条における疑似症として、直ちに最寄りの保健所に届け出ること
- 別紙1を参考に患者検体を保存するとともに、保健所の求めに応じて、検体※を提出すること。

  ※血液（全血と血清）、便、呼吸器由来検体
- 暫定症例定義を満たしている症例が退院した場合や肝移植を実施した場合は、保健所に連絡すること。

② 疑似症の届出対象の定点医療機関以外の医療機関における対応

- A 型・B 型・C 型・E 型肝炎ウイルスの検索と非感染性疾患の検索（D 型肝炎は、B 型肝炎が陽性の時のみに検索）。
- 直ちに最寄りの保健所に相談すること。
- 感染症法 15 条の積極的疫学調査における保健所の調査に協力すること。
- 別紙1を参考に患者検体を保存するとともに、保健所の求めに応じて、検体※を提出

すること。

※血液（全血と血清）、便、呼吸器由来検体

- 暫定症例定義を満たしている症例が退院した場合や肝移植を実施した場合は、保健所に連絡すること

なお、医療機関における感染症の病原体検索の一例を別紙2に示す。また、非感染性疾患についても適切に検索されたい。

2） その他、上記暫定症例定義に該当する症例を認めた場合の留意事項

① 外来例・入院例ともに標準予防策、接触感染予防策を励行し、他の患者に伝播しないよう感染予防対策を実施すること。

② 診療の一環として肝生検等により肝組織の病理組織学的検査を実施する場合は、肝組織検体を用いた病原体検査の実施も考慮すること。その場合は可能な限りホルマリン固定しない生組織検体を凍結保存しておくこと（別紙1、3を参照のこと）。

（3） 保健所・都道府県等における対応について

1） 報告

疑似症の届出対象の定点医療機関から疑似症の届出があった場合または疑似症の届出対象の定点医療機関以外の医療機関から相談があった場合

- 保健所から都道府県等（保健所設置市及び特別区を含む。）に、本件の発生につき報告すること。
- 都道府県等は、厚生労働省及び国立感染症研究所には、第一報として、以下の要領で報告すること。
  - 送付先メールアドレス：variants@mhlw.go.jp; eoc@nih.go.jp （2つのアドレスに同時送信し、件名の文頭に【肝炎】と記載）
  - 記載事項：
    - ① 症例番号（保健所番号4桁＋01 から始まる各保健所における通し番号 2 桁または保健所名＋01 から始まる各保健所における通し番号 2 桁）
    - ② 年齢
    - ③ 性別
    - ④ 発症日
    - ⑤ 転帰（第一報時）
    - ⑥ コロナワクチン接種歴
    - ⑦ 肝移植の有無
    - ⑧ アデノウイルス検査結果（検体種別・検査方法）
    - ⑨ 新型コロナウイルス検査結果（検体種別・検査方法）
    - ⑩ 地方衛生研究所への検体の搬入状況及び結果判明日

      ※結果が未着の場合はその旨記載し、報告されたい。

※土日に届出があった場合、平日の報告でも可とする。

（⑪　疑似症として届出をした場合には NESID 上の ID）

・　**症例が退院した場合も、上記メールアドレスに報告されたい**

2）調査

・ 感染症法第 15 条に基づく積極的疫学調査を実施すること。なお、調査結果については、別紙4を用いること。

・ また、積極的疫学調査の結果については、感染症法 15 条第 2 項に基づき、国立感染症研究所により調査票の分析を行うので、調査票を記入し**第一報をした時点（記載可能な範囲）で、可能な限り Excel ファイルで、**上記メールアドレスに報告されたい（件名の文頭に【肝炎】と記載）。また、症例退院時に追加の情報を得た場合には、調査票を更新の上、該当事項を色・マーカーなどで明示のうえ上記メールアドレスに再送されたい。

・ なお、症例が他の自治体管轄の医療機関へ転院した場合などは、転院先の自治体に情報や検体確保状況を共有するなど、自治体間の情報共有や検体確保のための協力を円滑に実施すること。

3）検体

疑似症の届出があった場合

・ 感染症法第 14 条の2に基づき、別紙1を参考に検体を収集し、地方衛生研究所に送付すること。

・ 検体の輸送にあたっては、「感染性物質の輸送規制に関するガイダンス　2013-2014 版（国立感染症研究所）」[6] に基づき、適切に梱包・輸送を行うこと。

・ 本依頼により報告された症例については、後日、厚生労働省又は国立感染症研究所から都道府県及び医療機関等に対し、検体の送付を依頼し、原因究明のための追加調査等を行う場合があるので、可能な限り、別紙1の方法による検体の保存を6ヶ月間にご協力いただきたい。

なお、退院等で、医療機関に検体がない場合は、検体採取は不要である。

疑似症の届出対象の定点医療機関以外の医療機関から相談があった場合

・ 感染症法第 15 条に基づき、別紙1を参考に検体を収集し、地方衛生研究所に送付すること。

・ 検体の輸送にあたっては、「感染性物質の輸送規制に関するガイダンス　2013-2014 版（国立感染症研究所）」[4]に基づき、適切に梱包・輸送を行うこと。

・ 本依頼により報告された症例については、後日、厚生労働省又は感染研から都道府県及び医療機関等に対し、検体の送付を依頼し、原因究明のための追加調査等を行う場

---

[4] 感染性物質の輸送規制に関するガイダンス　2013-2014 版　国立感染症研究所
https://www.niid.go.jp/niid/images/biosafe/who/WHOguidance_transport13-14.pdf

合があるので、可能な限り、別紙1の方法による検体の保存を6ヶ月間ご協力いただきたい。
なお、退院等で、医療機関に検体がない場合は、検体採取は不要である。

4） 公表

- 当面の間、厚生労働省が暫定症例定義を満たしていることを確認し、定期的に公表する。公表内容は、累積症例数、うち肝移植例数、うちアデノウイルス陽性例数（陽性の場合はアデノウイルス型の有無）、うち新型コロナウイルス陽性例数を予定している。
- なお、感染症法上、本件の公表にあたり、患者や家族の同意は必要とはしないが、患者や家族に各自治体から上記公表内容についても説明していただくことが望ましい。
- 公表内容については、今後、最新の情報を基に、適宜見直す可能性がある。
- 感染症法 15 条第 2 項に基づき、収集した調査内容については、感染症法第 56 条の 39 に基づき、国立感染症研究所において分析し、匿名化されたのち、集計情報を国民に情報提供する予定である。

（4） 地方衛生研究所における対応について

- 当該疑似症に関する検体については、別紙3に基づき検査を実施されたい。なお、地方衛生研究所における当該検査費用については、感染症発生動向調査事業負担金の対象となることを申し添える。
- 病原体が確認された場合には、その検査結果等について、保健所及び別紙3に記載の国立感染症研究所 EOC 連絡先に報告されたい。
- 病原体が確認されない場合又は地方衛生研究所等での検査が困難と判断された場合等については、国立感染症研究所において詳細な解析を行うことができるので、まず状況含め別紙3に記載の連絡先に連絡されたい。
- 検体の輸送にあたっては、「感染性物質の輸送規制に関するガイダンス 2013-2014 版（国立感染症研究所）」[3] に基づき、適切に梱包・輸送を行うこと。

別紙１　病原体検査のために必要な検体採取、保存方法について
注：検体の扱いにあたっては、検体相互のクロスコンタミネーションに注意する。

検査のために必要な検体（発症初期が望ましい）

1）急性期の血液（EDTA 加血と血清）※*ペア血清を想定する場合は回復期血清も採取しておく*
（γグロブリン製剤を投与する場合の回復期血清は、投与前、投与後　1,3,6か月）
2）便
3）可能であれば呼吸器由来検体（後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体など）＊人工呼吸管理中の場合は、気管内吸引液等
4）可能であれば尿

他の検査のために検体が採取された場合に病原体検査への使用を考慮すべき検体*

1．肝組織検体

*病原体検査を主たる目的とした肝生検等を推奨するものではなく、診療の過程で病理組織検査が必要と考えられる際に、残余の組織検体を用いた病原体検査を考慮する。

検体採取時の留意点

1．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すぐに氷上に置いて保冷し、EDTA 加血は、採取後固まらないように室温で混和する。
2．検体採取容器については、各医療機関の採取容器（滅菌）を使用。
1）血液（EDTA 加血）・・・各医療機関の採取容器を使用。1mL 程度採取する。
2）呼吸器由来検体・・・滅菌綿棒で咽頭あるいは後鼻腔を十分にぬぐい、1mL 未満の生理食塩水（あるいは PBS、VTM/UTM：ウイルス搬送用培地）を滅菌スピッツに入れて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する。採取後可能な限り速やかに氷上に置く。
(ア)複数検体の採取が望ましい。
(イ)滅菌綿棒は、もしあればフロックドスワブが望ましい。
(ウ)生理食塩水（もしあれば　PBS　）追加は乾燥防止目的。希釈されるため必要最小限（　1　mL　未満）が望ましい。
(エ)抗菌薬や、BSA（ウシ血清）等のキャリア蛋白が入った VTM/UTM（ウイルス搬送用培地）はウイルス分離、PCR には適しているが、次世代シークエンサー（NGS）による解析は困難となるため、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。
(オ)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）便・・・各医療機関の採取容器（採便用容器）を使用。十分量採取する。ただし細菌培養用の採取器材は使わないこと。
なお、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液　1mL 程度とする：直腸ぬぐい液は、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: Phosphate Buffered

Saline、VTM：Virus Transport Medium ウイルス搬送用培地）を滅菌スピッツに入れてその中でよく攪拌した液とする。

注：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。

4）尿・・・各医療機関の採取容器を使用（滅菌スピッツ）。5mL 程度採取する。

5）血清・・・各医療機関の採取容器（血清分離剤入りの容器）に 1～2mL 程度採血し、遠心分離したのち上清（血清成分）を採取する。

6）肝組織（採取された場合）・・・組織診断用検体の残余、2-3mm 長を各医療機関の採取容器（滅菌スクリューキャップチューブ）に採取。ホルマリン固定組織しかない場合は別紙3の連絡先に相談。

検体保管・送付時の留意点

1. 保管容器：血清保管チューブ（スクリュ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。

2. 各検体ともに小分けで（できれば 3 個以上）-70℃以下に凍結保管する。-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。

・ 必要量（全血：各 0.2mL 以上、便：各 0.5g程度（乳剤にしても可）、尿：各 0.2mL 以上。）注：検体相互のクロスコンタミネーションに注意する。

3. すぐに検査部・検査（研究）機関に搬送可能な場合は、凍結せずに、冷蔵のまま速やかに搬送する場合もあるが、長期間の冷蔵保存、室温保存は不可。

4. 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、ウイルスの分離や遺伝子の検出が困難となる。

※ 可能な限り上記での送付が望ましいが、難しい場合は感染研にお問い合わせ下さい。

別紙 2

医療機関における感染症検査項目例

A 型肝炎ウイルス（HAV）	血液 HAV IgM 抗体
B 型肝炎ウイルス（HBV）	血液 HBs 抗原、HBc抗体
C 型肝炎ウイルス（HCV）	血液 HCV 抗体
E 型肝炎ウイルス（HEV）	血液 HEV IgA または IgM 抗体（保険適応は IgA 抗体）
サイトメガロウイルス（CMV）	血液 CMV IgM 抗体、血液 CMV 抗原、（可能であれば）血液 CMV PCR
Epstein-Barr ウイルス（EBV）	血液 VCA IgM 抗体、VCA IgG 抗体、EBNA
単純ヘルペスウイルス（HSV）	血液 HSV1型/2型 PCR
新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）	呼吸器由来検体 SARS-CoV-2 PCR

※非感染性疾患についても適切に検索すること。

別紙 3

地方衛生研究所での検査について

まずは、アデノウイルスの検査(全血を使用)を行っていただきたい。

以下の場合の連絡先
① 肝組織検体を用いた病原体検査を実施する場合
② 病原体が確認されない場合又は地方衛生研究所等での検査が困難と判断された場合等
● 国立感染症研究所 EOC(電話番号 03-4582-2602) ※平日日中のみ

その他の検査を合わせて実施する場合、海外の事例や国内の検査体制などから以下のような項目が具体例として考えられるが、背景や経過を踏まえ、医療機関及び保健所と検討の上、必要性に応じて実施いただきたい。

検査項目(例) ※下線は比較的優先と考えられる事項

血液	エンテロウイルス(EV)※1 パレコウイルス※1、※2 単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1) 単純ヘルペスウイルス 2 型(HSV-2) サイトメガロウイルス(CMV) 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) Epstein-Barr ウイルス(EBV) ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)【血球成分を含まない血漿からの検出】 ヒトヘルペスウイルス7型(HHV-7)【血球成分を含まない血漿からの検出】
便	エンテロウイルス(EV)※1 サポウイルス ノロウイルス ロタウイルス サルモネラ、 赤痢菌 カンピロバクター 病原性大腸菌
呼吸器由来検体	エンテロウイルス(EV) ※1 インフルエンザウイルス 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)

※1 陽性であれば型の判別を行う
※2 年齢に応じて考慮
上記検査の実施にあたっては、必要に応じて「病原体検出マニュアル」[5]を参照

[5] 国立感染症研究所 病原体検出マニュアル https://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html

別紙 4

積極的疫学調査　調査票

「小児の原因不明の急性肝炎患者の基本情報・臨床情報調査票」を活用いただきたい。

主な改訂内容は以下の通り
〇26　新型コロナウイルスワクチンの接種歴を追加
〇26　ペット飼育歴または動物曝露歴の有無を追加
〇34　血液検査値　アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、総ビリルビン(T-Bil)、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)を追加
〇36　地方衛生研究所での検査(予定)を追加