



2022年12月26日放送

「小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の最近の話題」

獨協医科大学埼玉医療センター 小児科教授 松原 知代

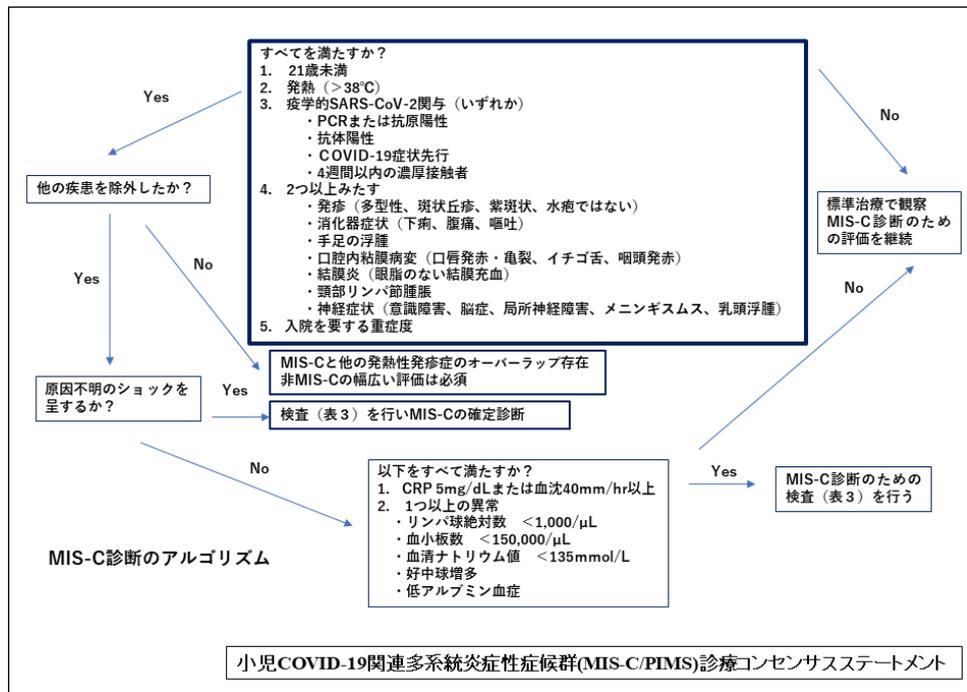
はじめに

小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children; 以下、MIS-C と略します) の最近の話題についてお話しします。MIS-C は小児の新型コロナウイルス感染後に発症し、川崎病様症状呈する重症な新しい疾患として注目されました。発見から約2年たち、様々なことがわかってきました。

疫学

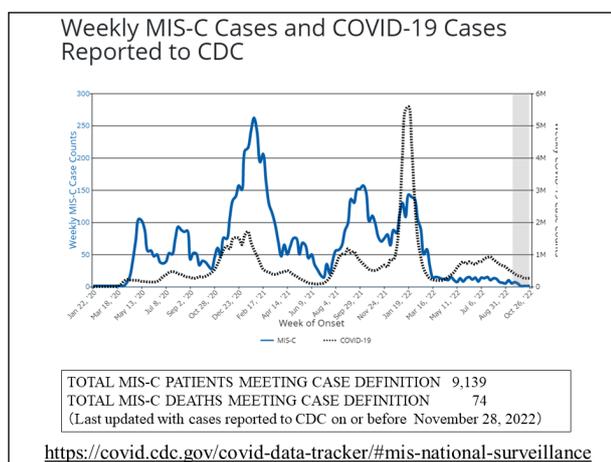
新型コロナウイルス感染症の疫学についてまずお話しします。

2019年12月に発生した新型コロナウイルス感染症は世界的な流行となり、3年間たちましたが、いまだ収束しておらず、12月現在、日本では第8波が始まったところです。流行初期には、小児はかかりにくく重症化しないといわれていましたが、変異株出現



によって、小児患者が増加し重症例も報告されるようになってきました。特に、MIS-Cは新型コロナウイルス感染後に、ウイルス感染が契機となって発症する重症例です。この新しい疾患はアメリカでは MIS-C、イギリスでは pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS)、と名付けられ、小児多系統炎症性症候群と訳されました。新型コロナウイルス感染の2~6週間後に、結膜充血や皮疹などの川崎病様症状、強い腹痛などの消化器症状およびショック状態を呈することが特徴です。日本では、日本小児科学会を中心に作成した「小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群診療コンセンサスステートメント」が2021年5月に作成され9月に改訂されたものがホームページに掲載されて参考にされています。

世界の新型コロナウイルス感染者数は、「Our World in Data」というウェブサイトで日々更新されています。日本を含む世界の国別の直近7日間の新規発症数と累積患者数がグラフになっています。実際の総数と人口100万にあたりのデータが毎日更新されており、世界の流行状況がわかり大変興味深いです。MIS-Cについては世界的レベルの症例数の報告はなく、アメリカの患者数がアメリカの感染症センターであるCDCのウェブサイトで随時報告されており、2022年12月の時点でアメリカでは約1億人が新型コロナウイルスに罹患していますが、MIS-Cの発症者数は9,139例で死亡は74例と報告されています。新型コロナウイルス感染者の増加に数週間遅れてMIS-C患者数が増加していましたが、2022年になってのオミクロン変異株の流行では従来株に比べてMIS-Cの発症者数が激減し死亡者もほとんどいません。アメリカだけでなく、オーストラリアとイギリスから、従来のアルファ株やデルタ株に比し、オミクロン変異株になってからMIS-C発症率は低下したと報告されています。臨床的特徴は流行時期に関係なく一定で、年齢は5歳~11歳がもっとも多く、人種は、白人、黒人、ヒスパニック人に多く、川崎病に罹患しやすいアジア人は少ないです。アメリカでは生活環境の違いなどからアジア人の新型コロナ感染者が少ない影響なのか、MIS-C発症率が少ないのかは明らかになっていません。



新型コロナウイルス感染者の増加に数週間遅れてMIS-C患者数が増加していましたが、2022年になってのオミクロン変異株の流行では従来株に比べてMIS-Cの発症者数が激減し死亡者もほとんどいません。アメリカだけでなく、オーストラリアとイギリスから、従来のアルファ株やデルタ株に比し、オミクロン変異株になってからMIS-C発症率は低下したと報告されています。臨床的特徴は流行時期に関係なく一定で、年齢は5歳~11歳がもっとも多く、人種は、白人、黒人、ヒスパニック人に多く、川崎病に罹患しやすいアジア人は少ないです。アメリカでは生活環境の違いなどからアジア人の新型コロナ感染者が少ない影響なのか、MIS-C発症率が少ないのかは明らかになっていません。

日本では、日本集中治療医学会の小児集中治療委員会で、2021年7月から中等症以上の小児入院例のデータを解析しています。随時、学会のウェブサイトに掲載されています。2021年7月からの第5波では、3か月間で45例の小児入院例でしたが、2022年1月からの第6波と第7波では、小児の新型コロナウイルス感染者が増加し、それに伴い入院する重症例が増加しました。死亡例もあり、基礎疾患のある児での入院が増えたのも特徴です。2022年12月の報告では、今年1月からの第6波と第7波の小児入院

例は 577 例で、入院理由としては、呼吸器症状とけいれんが多くを占めますが、急性脳症や心筋炎も報告されており、MIS-C は 20 例程度が報告されています。このレジストリでは症例の詳細は不明ですので、長年の川崎病全国調査を行っている自治医科大学公衆衛生学教室を中心に MIS-C だけの全国調査が今年 8 月に開始されました。その全国調査では現在約 40 例の報告があり近日中に詳細が報告される予定だそうです。現在のところ、論文や学会で発表されている日本人の MIS-C 症例は、人種以外は、欧米の症例と違いはないように思います。強い腹痛などの消化器症状や不全型川崎病様症状を呈し、突然の左室駆出率の低下による心不全を併発しています。血中炎症性サイトカインの上昇を証明している症例報告もみられています。

診断、臨床的特徴

診断や臨床的特徴について述べます。

新型コロナウイルス感染後の 2~6 週間後に発症するので、新型コロナウイルスに感染または濃厚接触者になっているかの既往歴を確認します。ただし、新型コロナ流行時期にははっきりしたエピソードが不明な例もあります。MIS-C 発症時には、ウイルス PCR は陰性で、血液中に新型コロナウイルス抗体が検出されていることが必要です。最近は、保険適用はありませんが、民間の検査会社でもウイルス抗体が測定できるようになっています。症状は急激に発症し、発熱と、皮疹や眼球結膜充血などの川崎病に似た皮膚・粘膜所見を呈し、ショック症状を呈します。強い腹痛などの消化器症状が多いのも特徴です。川崎病様の皮膚・粘膜所見がみられて、川崎病の診断で入院してから、急激にショック症状を呈する例も報告されています。血液検査は白血球増加や CRP 高値などの炎症所見とともに、幼若好中球の増加とリンパ球の減少、血小板の減少が特徴です。CRP が 5mg/dL または血沈が 1 時間値 40mm 以上のどちらか、その上に、リンパ球絶対数 1000 未満、血小板数 15 万未満、血清ナトリウム値 135 未満、好中球増多、低アルブミン血症のうちの 1 つ以上を満たした場合に疑ってさらに検査をすすめていきます。フェリチン上昇や、トロポニン T、BNP の上昇も有意にみられます。心エコーでは、左室駆出率の低下などがみられます。ただし、敗血症や胃腸炎などの細菌感染症やリウマチ疾患などの疾患を否定することが重要で、それらを除外して MIS-C と診断します。

検査所見	頻度 (%)
血球数の異常	
リンパ球減少	80-95
好中球増加	68-90
軽度の貧血	70
血小板減少	31-80
炎症マーカーの上昇	
CRP	90-100
血沈	75-80
D-dimer	67-100
フィブリノーゲン	80-100
フェリチン	55-76
procalcitonin	80-95
IL-6	80-100
心臓マーカーの上昇	
troponin	50-90
BNP or NT-pro-BNP	73-90
低アルブミン血症	48-95
軽度の肝酵素上昇	62-70
LDHの上昇	10-60
高トリグリセリド血症	70

小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C/PIMS)診療コンセンサステートメント

川崎病とは好発年齢、人種、臨床症状、もっともおかされる臓器が異なります。川崎

病の好発年齢は乳幼児ですが、MIS-C は年長児に多く見られます。また、MIS-C は循環不全と消化器症状が多く、特に強い腹痛を呈します。通常の急性新型コロナウイルス感染症は肺、MIS-C は心筋と消化管、川崎病は冠動脈などの中小動脈が病変の部位です。MIS-C でも川崎病と似た冠動脈の一過性拡大や弁膜病変が報告されていますが、後遺症として冠動脈瘤の持続や新鮮血栓で心筋梗塞を発症した例は報告されていません。MIS-C 死亡例の組織では、川崎病と異なり、冠動脈周囲に好中球やリンパ球などの炎症細胞浸潤はみられていない症例報告があります。

小児が多いため、MIS-C と呼称されましたが、同様の症状を示す成人例も報告されており、MIS-A と定義されて、注意喚起されています。CDC の報告でも MIS-A はまれで、症例数や詳細は報告されていません。日本でも、まとまった報告はありません。

病 態

ウイルス感染によって直接的におこるものではなく、体内からのウイルス排除の遅延やインターフェロン応答などにより宿主の過剰な免疫反応がひきおこされて全身の炎症がおこる説が有力です。血液中に多くの炎症性サイトカインの上昇がみられ、IL-1を中心とした自然免疫にかかわるインフラゾームの活性化が好中球で著名にみられることが報告されています。また、ウイルス表面のスパイク蛋白、S蛋白が血中や腸管に遊離して停滞し、それがスーパー抗原として働いて T リンパ球の活性化がみられているなどの報告もあります。AI コンピューターを用いて MIS-C と川崎病のたくさんの血液中の遺伝子発現を調査した論文では、MIS-C では多くの炎症や宿主の免疫反応、重症化

	急性COVID-19	MIS-C	川崎病
年齢	全年齢	中央値 9歳	中央値2歳 (10か月がピーク)
人種	黒人、ラテン系	黒人、ラテン系が最多	東アジア人が最多
季節性/時期	全季節	急性COVID-19から中央値4週間後(2~6週)	冬一春にピーク、気温が影響
SARS-CoV 2	病原体	ウイルス感染後の反応	関連なし
リンパ球減少	軽度	著名	まれ
血小板減少	軽度	あり	まれ
急性相蛋白質	多くは上昇	著名高値	高値
トロポニン	正常	重症心機能低下例で高値	正常
最も侵される臓器	肺	心筋、消化管	冠動脈
冠動脈拡張の時期	冠動脈拡張なし	急性発熱期に20%、2~3か月またはすぐ改善	未治療では30%、治療例では5%
心血管系組織像	血栓内膜炎、心筋炎	心筋に壊死のない炎症細胞浸潤	冠動脈に炎症細胞浸潤、血管内に血栓
	心臓組織にウイルスRNAはない	冠動脈に炎症なし	

文献 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524214/pdf/40124_2021_Article_257.pdf

2021年12月までの日本人のMIS-C英文報告

年齢・性別	9歳・女	9歳・男	16歳・男	10歳・女
先行感染から発症まで	31日	1か月	20日	不明
川崎病主要症状	6/6	5/6	3/6	5/6
消化器症状	腹痛、嘔吐	水様下痢	腹痛、嘔吐	腹痛、嘔吐
好中球数 / μ L	12,380	12,018	8,164	nd
リンパ球数 / μ L	1,410	514	359	nd
血小板数 万/ μ L	15.8	31.5	13	7.4
BNP pg/mL	211	proBNP 7,627	711.3	487
トロポニン ng/mL	10.256	T 0.14	T 0.515	nd
EF %	50.2	72.5	<40	47
心病変	僧帽弁・三尖弁逆流		三尖弁閉鎖不全、心筋炎	冠動脈拡大

にかかわる遺伝子発現の亢進がみられており、川崎病と一部重なるところはありますが、かなり異なる病態を示していることが報告されています。

治療・予後

速やかに診断して集中治療室で治療を行って。循環サポートと炎症をおさえる治療が最も重要です。抗炎症の治療は川崎病に

準じて大量免疫グロブリン点滴静注をまず行って、それで改善しない例では免疫グロブリンの再投与、ステロイドであるプレドニゾロン内服、メチルプレドニゾロンパルス療法などや、抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブ、本邦は未承認の IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラ、抗 IL-1 抗体であるアダリムマブなどの生物学的製剤の注射薬が経験的に使用されています。どの治療がよいかのランダム化試験の論文はでていないので、どの治療が有効かはいまだ確立されていません。

海外の報告では、MIS-C 患者の多くは小児集中治療室で治療し、約 4% で体外式膜型人工肺が使用されたと報告されています。現時点の CDC 報告での MIS-C の死亡率は 0.8% と低くて急性期のショック状態に対して速やかに対応できれば予後は悪くなく後遺症もないようです。

しかし、急速に進行する病態に適切な対応をすみやかにすることが大切です。日本の 6 か月以上の乳幼児にも新型コロナワクチンがやっと開始されました。MIS-C 発症は、ワクチンによって予防できることが海外で報告されています。小児に対するワクチンの必要性を考える上で重要なデータです。

日本では MIS-C 症例数は少ない印象ですが、川崎病患者数の多い日本では、川崎病との鑑別に注意が必要で、今後の動向を注視していく必要があると考えています。

