

小児科診療 UP-to-DATE

2022年1月18日放送

小児多系統炎症性症候群(MIS-C)

獨協医科大学越谷病院 小児科
教授 松原 知代

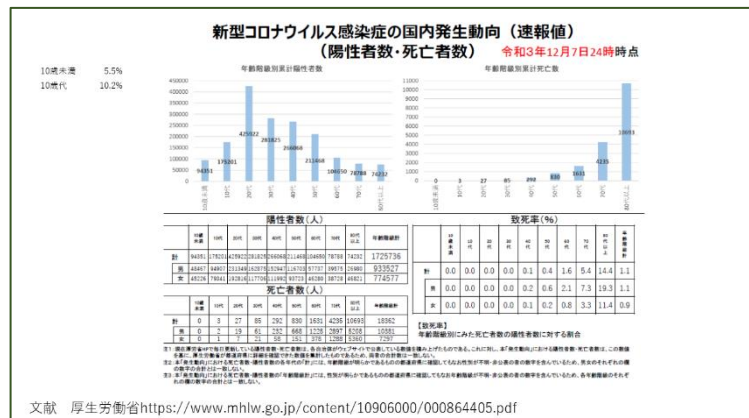
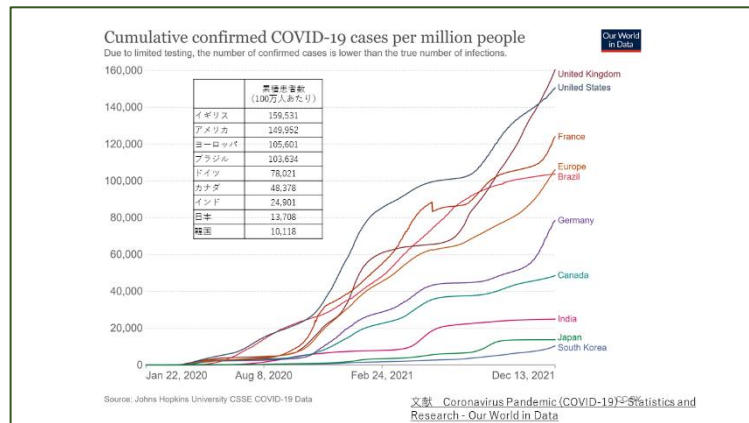
小児多系統炎症性症候群、MIS-C/PIMS についてお話しします。

COVID-19 患者数

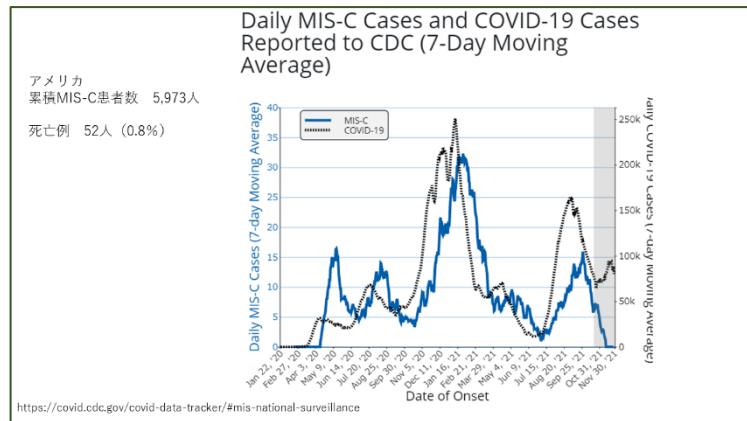
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、日本では第5波がおさまって患者数が減少していますが、変異株であるオミクロン株の発生で、ヨーロッパを中心に患者が再増加しています。

日本での累積患者は約170万人、死者は約1万8千人で致死率1.1%です。年代別では10歳未満が約9万人、10歳代が17万人と、未成年者は全体の15%です。

世界的にみても、小児の急性新型コロナウイルス感染症例は多くの場合、無症状か軽症ですが、一部、新型コロナウイルス感染症に続発して起こる重症例が存在することが、昨年5月に欧米で報告されました。CDCやWHOによって、小児多系統炎症性症候群（multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)と命名されました。当初、川崎病に似た症状を呈す



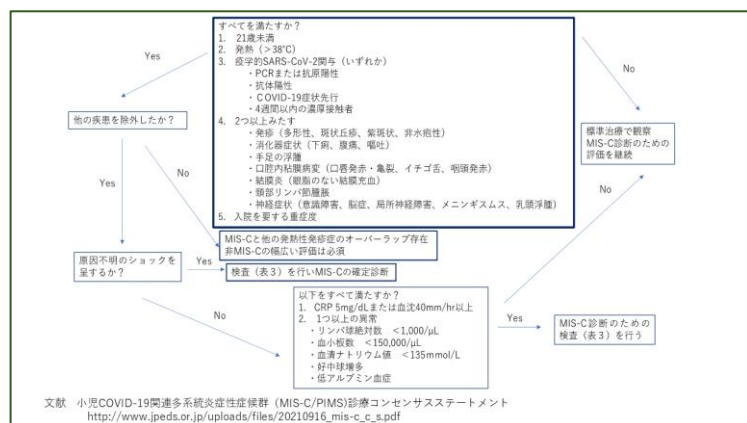
ることで、メディアに注目されました。疾患の認識から1年以上が経過し、様々なことがわかってきました。日本でも、新型コロナウイルス感染症の増加に伴い、日本人の MIS-C 症例が 2021 年春に報告されています。現在、英文になっている症例報告は、検索した限りは4例で、9歳の男児と女児、10歳女児、16歳男子が報告されています。心筋炎があり循環不全を呈した症例と、川崎病様症状を示した症例で、欧米の報告と同様な経過です。



MIS-C 診断基準

MIS-C の診断基準は、CDC と WHO で若干異なります。また、イギリスの RCPCH が定義して PIMS も MIS-C と同じ病態を示しています。日本では、先行する欧米の論文から、日本小児科学会を中心に「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」を製作し、日本小児科学会のウェブサイトアップして、随時更新しています。

アメリカ CDC では、新型コロナウイルス感染症患者の増加に遅れて MIS-C の患者が増加しており、新型コロナウイルス感染の 2~6 週後に発症し、多数の臓器に炎症をおこして種々の症状がでる疾患です。特徴は、心筋炎による急激な心機能低下の結果、循環不全となりショック症状を呈する例と、イチゴ舌や眼球結膜充血、皮疹などの川崎病様の症状を呈する症例の 2 つ



のパターンが存在することがわかってきました。

新型コロナウイルス感染症の流行下で、発熱がみられ、腹部症状（腹痛、嘔吐、下痢など）や循環器症状などの複数の臓器に異常がみられる小児を診療した場合に MIS-C/PIMS を疑います。疫学的新型コロナウイルス感染症の関与の証明は、PCR または抗原陽性、抗体陽性、先行した新型コロナウイルス感染症の症状および、4 週間以内の新型コロナウイルス感染症の濃厚接触者のいずれかをみたと定義されています。発熱以外の症状は、発疹、消化器症状、手足の浮腫、口腔内粘膜病変、結膜炎、頸部リンパ節腫脹、神経症状のうち、2 つをみとす場合、さらに、入院を要する重症例で、ほかの疾患を除外する必要があります。確定的な検査はないので、新型コロナウ

ウイルス感染症の流行下で、発熱小児の重症例を見た際には、常に念頭において診断と治療にあたる必要があります。

川崎病様症状を呈し、その診断基準を満たす例は 22~64%と報告されています。MIS-C/PIMS 患者の 60%は PCR 陰性で抗体陽性です。抗体検査が必要ですが、いまだ、保険適応にはなっていません。疑い例は、検体を採取し凍結保存し、日本小児科学会が実施しているレジストリ「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」に登録することで相談が可能です。

検査データの特徴は、CRP と血沈の高値で、特に CRP 上昇の程度より、血沈亢進が著名であることが特徴と報告されています。好中球が増加し、リンパ球が著名に減少すること、低ナトリウム血症、低アルブミン血症が特徴です。心エコーでは、EF が低下すること、腹部症状が強い症例では、造影 CT で腸間膜リンパ節腫脹や腸管壁肥厚、腹水などがみられます。

鑑別診断は、川崎病、川崎病ショック症候群（ショックを伴う川崎病）、心筋炎、敗血症をはじめ多岐にわたります。

MIS-C の治療

治療で、もっとも大事なのは、循環不全のサポートです。急激に出現するショック状態に対して、は、すみやかに厳密なモニタリング下に血管内容量と臓器灌流を適切に保つような輸液管理が大切で、小児の集中治療に長けた施設との連携が必要です。それが難しい場合には、日本 COVID-19 対策 ECMO net の小児窓口へ連絡すれば、小児集中治療のエキスパートへの相談ができます。国外では、MIS-C の死亡例が報告されていますが、病院へのアクセスが悪くて急激な循環不全を治療できなかったことが原因の可能性が高いようです。

治療としては、まだ、科学的にエビデンスの高い研究は現在進行中のためなく、経験的に行われています。川崎病に準じて、まず免疫グロブリン点滴静注を、重症度・全身状態に応じてプレドニゾロンの併用治療を行います。低用量アスピリンを投与している症例もありますが、全例ではないようです。治療抵抗例では、免疫グロブリン再投与、プレドニゾロン追加、またはメチルプレドニゾロンパルス療法がなされています。生物学的製剤は、トシリズマブ、アナキンラなどの抗サイトカイン療法が、追加治療不応例や重症例に対しておこなわれていますが、充分使用経験のある施設と連携を図り使用を検討する必要があります。

予後は、急性期に適切な治療をすれば、多くの場合、すみやかに回復すると報告されています。

MIS-C と川崎病の比較

最後に、MIS-C と川崎病の違いについてお話します。日本では、川崎病患者が多いですが、新型コロナウイルス感染症の流行下の 2020 年は、川崎病全国調査で、年間の新しい川崎病患者数

が約 35%減少しました。新型コロナウイルス感染症に対する感染対策によって、一部の川崎病患者の発生が減少しました。川崎病の病因を考える上で大変興味深いです。一方、新型コロナウイルス感染症の2～6週間後に過剰な免疫反応によって起こったと思われる MIS-C が出現しました。両者は、感染が契機

表1 小児急性COVID-19, MIS-C, 川崎病の比較

	小児急性COVID-19	MIS-C	川崎病
疫学			
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、ラテン系が減少	東アジア人が減少
季節性/時期	全年齢	急性COVID-19から中央値4週間後(2～6週)	冬一帯にピーク、免疫が影響
SARS-Cov2との関連	病原体	ウイルス感染後の反応	関連なし
検査データ			
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	多く上昇	著名上昇	著しい
トロポニン	正常	重症心機能低下例で著しい	正常
臨床像			
最も侵される臓器	肺	心臓、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か月または早く改善	発熱期では30%、治療では5% 4週間後にピーク、重症な冠動脈病は持続
心血管系組織像	血管内膜炎、心筋炎、 心臓組織にウイルスRNAはない	心臓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

文献: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524214/pdf/40124_2021_Article_257.pdf

におこった全身の炎症性疾患という点では似ていますが、川崎病は中小動脈の血管炎であるということが、MIS-Cとは大きく異なると考えます。MIS-Cでは、組織で中小動脈の血管炎はみられていないことがわかってきました。

川崎病との臨床診断の鑑別のポイントは、好発年齢、人種、臨床症状、もっともおかされる臓器が異なることです。川崎病の好発年齢の中央値が2歳に比し、MIS-Cの中央値は9歳と高く、日本人など、東アジア人に川崎病は多いですが、MIS-Cは、アジア人にすくなく、黒人、ラテン系アメリカ人に多いと報告されています。MIS-C症状としては、循環不全が目立つこと、さらに消化器症状が多く、特に強い腹痛を呈することが特徴です。また、眼球結膜充血などの、粘膜病変がみられますが、川崎病診断基準の主要項目4項目以下の非典型例であることが多いです。欧米ではBCG接種をしていないので、その変化はわかりませんが、アルゼンチンなどの南米ではBCG接種をしており、川崎病でみられるBCG接種部位の変化は、MIS-Cではみられないと聞いています。川崎病の季節的流行は、冬から春にかけてピークがありますが、MIS-Cは新型コロナウイルス感染症流行の患者数と密接に関連しています。MIS-Cでは、リンパ球は著名に減少し、血小板数も減少します。心筋傷害を反映して、トロポニンTなどが上昇します。通常の急性新型コロナウイルス感染症は、もっとも侵される臓器は肺ですが、MIS-Cは心筋と消化管です。川崎病は冠動脈の中小動脈の血管炎が主要な病態です。MIS-Cでも、冠動脈の一過性拡大がみられることが報告されていますが、川崎病のように後遺症として、冠動脈瘤が持続したり、新鮮血栓で心筋梗塞を発症する例は報告されていません。

現在、日本では新型コロナウイルス感染者は減少していますが、今後、再度、患者数増加により、MIS-C患者も増えてくる可能性があります。地域の流行状況を注視しつつ、発熱とショック状態、強い腹痛などの消化器症状、年齢もふくめた非典型的な川崎病様症状に気を付けて、MIS-Cを常に念頭において速やかに診断と治療をおこなう必要があると考えます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>