

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

作成：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作成のためのワーキンググループ

日本小児科学会 和田 泰三、宮入 烈

日本小児感染症学会 松原 知代、勝田 友博

日本小児リウマチ学会 森 雅亮、佐藤 智

日本小児循環器学会 濱田 洋通、三谷 義英

日本集中治療医学会 黒澤 寛史、川崎 達也

監修

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 主担当理事 森内 浩幸

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 副担当理事 尾内 一信、齋藤 昭彦

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 委員長 多屋 馨子

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 副委員長 神谷 元

協力者

国立感染症研究所 鈴木 忠樹

日本小児リウマチ学会感染対策委員会 梅林 宏明、檜崎 秀彦、野村 滋、宮前 多佳子、八代 将登、山崎 雄一

日本小児循環器学会 鮎沢 衛、山岸 敬幸

国立成育医療研究センター 庄司 健介、船木 孝則

本コンセンサステートメント作成の経緯と目的

国内における小児新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 症例は多くの場合、無症状か軽症であるが、一部小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)/pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS)) を続発する症例が散見されている。同症は新しい疾患概念であり、診断が難しく治療法は定まっていない。その一方で、病態は多系統にわたり集学的な医療が必要であることが明らかになりつつある。そのため、国内の実情に合わせたガイドラインを作成する目的で各専門領域のメンバーから構成される Working group (WG) を設立した。本コンセンサステートメントの目的は、MIS-C/PIMS を早期に疑い、診断し、適切な検査や早期治療と全身管理につなげることである。現時点では十分なエビデンスがあるとは言えず、初版は文献のナラティブレビューとエキスパートオピニオンを軸に作成した。なお、今後のエビデンス創出には症例の集積が重要であり、情報の収集を目的とした調査項目やレジストリにも言及した。今後新しい知見をもとに、本コンセンサステートメントを更新する予定である。

目次

1. EXECUTIVE SUMMARY	4
2. 総論 小児の COVID-19 と MIS-C/PIMS について.....	5
3. 診断.....	8
3.1 臨床的に疑う状況.....	8
3.2 診断基準・確定診断の為にを行う検査.....	11
3.3 MIS-C/PIMS の鑑別疾患と合併症	15
4. 治療.....	18
4.1 薬物療法	18
4.2 支持療法	21
5. レジストリと検体保存について	23

用語集

	略語(正式名)	日本語名
1	COVID-19 (coronavirus disease 2019)	新型コロナウイルス感染症
	SARS-CoV-2 によって引き起こされる疾患名として、世界保健機関(WHO)が国際獣疫事務局(OIE)と国連食糧農業期間(FAO)との共同で策定したガイドラインに基づき、国際疾病分類(ICD)において2020年2月11日に正式に命名した。	
2	SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2)	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(新型コロナウイルス)
	国際ウイルス分類委員会(ICTV)によって2020年2月11日に命名された新型コロナウイルスの名称であり、2003年のSARS(重症急性呼吸器症候群)アウトブレイクの原因となったコロナウイルスに遺伝学的に関連していたことから命名された。	
3	MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children)/ PIMS (pediatric inflammatory multisystem syndrome)	小児多系統炎症性症候群
	<p>COVID-19 に罹患した小児に合併する炎症性の病態を示唆する用語は複数存在するが、以下はすべて同じ病態を指している。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (小児多系統炎症性症候群) 2. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 (COVID-19 関連小児多系統炎症性症候群) 3. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (小児炎症性多系統症候群) 4. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome associated with SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 関連小児炎症性多系統症候群) 	

1. Executive summary

総論

- COVID-19 は小児で重症化することは極めてまれであるが、2-6 週後に COVID-19 に続いて毒素性ショック症候群または川崎病を疑わせるような多臓器系にわたる強い炎症を起こす病態 (MIS-C/PIMS) が海外では多数報告されている。
- 一部に、発疹や眼球結膜充血など部分的に川崎病様の症状を認め、川崎病の診断基準を満たす例が存在する。しかし、MIS-C/PIMS と川崎病には症状や検査所見に相違点も多く、同一のスペクトラムに属する疾患なのか、結論は得られていない。

診断, 鑑別診断

- COVID-19 流行下、発熱以外に腹部症状 (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 を疑う。
- 川崎病様症状を呈し、その診断基準を満たす例は 22~64%とされており、川崎病様症状を呈していなくても MIS-C/PIMS は否定できない。
- イギリスの PIMS 診断基準、アメリカの MIS-C 診断基準、WHO の MIS-C 診断基準が存在する。症状から MIS-C/PIMS を疑った場合は本コンセンサスステートメントの [図 1](#) (診断アルゴリズム)、[表 3](#) (確定診断の為にを行う検査) を参考に診断をすすめる。
- MIS-C/PIMS 患者の 60%は PCR 陰性/抗体陽性であったと報告されており、PCR 陰性でも否定できないことには注意が必要である。その場合は抗体検査の実施を考慮する。
- 抗体検査は 2 種類の方法 (CMIA と ECLIA) で確認することが望ましい。
- 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る。
- 川崎病との鑑別のポイントは、MIS-C/PIMS では年齢が高く、循環不全が目立つこと、強い腹痛を伴うことがあること、川崎病診断基準の 4 項目以下であることが多いことである。

治療

- 初期治療は、免疫グロブリンを中心に選択する。重症度・全身状態に応じてプレドニゾロン (またはメチルプレドニゾロン) の併用治療を考慮する。低用量アスピリンも開始する。
- 追加治療は、免疫グロブリン再投与、プレドニゾロン (またはメチルプレドニゾロン) 追加、またはメチルプレドニゾロンパルス療法を考慮する。
- 生物学的製剤に関しては、追加治療不応例や重症例に対して、充分使用経験例のある施設と連携を図り使用を検討する。
- MIS-C/PIMS は急激な症状悪化を来す場合もあり、小児の厳密なモニタリング・集中治療ができる施設と速やかに連携し、状態が不安定になる前の転院・転棟を検討する。
- MIS-C/PIMS では厳密なモニタリング下に血管内容量、ひいては臓器灌流を適切に保つような輸液管理が肝要である。
- 小児の集中治療に長けた施設との連携が難しい場合には、日本 COVID-19 対策 ECMOnet の小児窓口へ連絡し、小児集中治療のエキスパートへの相談を考慮する。

2. 総論 小児の COVID-19 と MIS-C/PIMS について

1) COVID-19

2019年12月に中国湖北省武漢市で最初に報告された COVID-19 は、2020年に入り急速に拡がり世界的大流行を引き起こした。2021年3月の時点で世界の1.1億人以上に新型コロナウイルス(severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, SARS-CoV-2)は感染し、すでに250万人以上が死亡している。日本においても依然として流行は継続し、終息には至っていない。頻度の高い症状は、発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難および胃腸症状である¹⁾。感染者の多くは軽症にとどまるものの、一部の例で重症化することが知られている。2021年2月時点での厚生労働省のデータによると、国内で2020年6月以降に診断された人の中で重症化する割合は全体で約1.6%であった²⁾。高齢者ほど重症化しやすく、重症例の割合は50歳代以下で0.3%、60歳代以上で8.5%であった。また、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、心血管疾患、肥満といった基礎疾患のある場合も COVID-19 は重症化しやすいとされている。重症患者において、急性呼吸窮迫症候群は主要な合併症であり、呼吸不全や死亡に至るリスクとなる。さらに重症患者ではサイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインの過剰産生により多臓器障害が惹起される可能性が指摘されている。

2) 小児の COVID-19

COVID-19 の国内発生動向によると、2021年3月3日時点での10歳未満と10～19歳の患者割合は、それぞれ全体の2.8%、6.6%と報告されている³⁾。COVID-19 患者の中で小児が占める割合は少ないが、2020年に比べ増加傾向にある。感染経路に関しては、家族内感染が小児 COVID-19 患者の大部分を占める⁴⁾。小児では SARS-CoV-2 感染者の多くが無症状から軽症で、症状に特徴的なものがないため、その他多くの呼吸器感染症と区別しにくい。また、小児では COVID-19 とその他の呼吸器感染症との合併がしばしば認められる。このように、臨床症状から COVID-19 を疑うことは困難であるため、診断には疫学情報を手がかりにするといとされる。地域における COVID-19 流行状況を把握し、家庭内、保育所・幼稚園・学校内、近所等の周囲に感染者または感染が疑われる人がいたかどうかを把握することが大切である⁵⁾。

3) MIS-C/PIMS

小児の COVID-19 は重症化することは極めてまれと考えられているが、海外では重症例が報告されている。成人と同様に肺炎の重症化による呼吸不全のため、小児集中治療室での加療を要する重症例のほかに、最近 MIS-C/PIMS が注目されている。MIS-C/PIMS は、COVID-19 に続発して毒素性ショック症候群または川崎病を疑わせるような多臓器系にわたる強い炎症を起こす病態で、2020年4月から報告が相次いでいる。サイトカインストームと血管内皮障害が病態に深く関わっていると考えられている。SARS-CoV-2 感染の2～6週後に発症し、発症時にはすでに PCR 陰性であることが多い。MIS-

C/PIMS 患者 953 例の系統的レビューによると、発症年齢の中央値は 8.4 歳と年長児に多く、人種はアフリカ系が 37.0%と最も多かった⁶⁾。肥満を除き、基礎疾患をもつ者はまれであった。発熱はほぼ必発で、胃腸症状(85.6%)や心血管系症状(79.3%)が多く認められた。過半数(56.3%)でショックを伴っていた。一部に、発疹や眼球結膜充血など部分的に川崎病様の症状が認められ、川崎病の診断基準を満たす例が存在した。しかし、MIS-C/PIMS と川崎病には症状や検査所見に相違点も多く、両者が異なる疾患単位なのか、同一のスペクトラムに属する疾患なのか、現時点では結論は得られていない⁷⁾。

これまでに国内の川崎病と SARS-CoV-2 との関連についてのアンケート調査が、日本川崎病学会により 2 回行われている⁸⁾。1 回目は、COVID-19 流行第 1 波を含む 2020 年 2～4 月の状況が調査され、川崎病患者数および重症患者数が平年並みか減少傾向であったこと、COVID-19 に川崎病が合併した例は確認されなかったことが報告された。2 回目は、COVID-19 流行第 2 波を含む 2020 年 5～10 月の状況が調査され、川崎病の入院患者数が前年に比べ半減したこと、検査で SARS-CoV-2 陽性と判断された川崎病患者は全 99 名中 2 名であり、川崎病以外で入院した小児と比較した場合に大差ないことが報告された。しかし、COVID-19 流行第 3 波のピーク後の 2 月末に行われた日本川崎病学会の症例検討会で、日本でも数例の MIS-C/PIMS の報告があり、今後の流行状況により MIS-C/PIMS に対する注意が必要と思われた。

海外の報告では、73.3%の MIS-C/PIMS 患者が小児集中治療室での治療を要し、3.8%の患者に体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)が使用された。重症度は高いものの、MIS-C/PIMS の死亡率は 1.9%と低値であった⁹⁾。今後、川崎病との異同を含め詳細な病態が解明され、適切な治療がなされることが期待される。

文献

- 1) 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 4.2 版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf>(参照 2021-3-26)
- 2) 新型コロナウイルス感染症の”いま”に関する 11 の知識(2021 年 2 月時点). 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/content/000749530.pdf>(参照 2021-3-26)
- 3) 国内の発生状況など. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>(参照 2021-3-26)
- 4) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 小児のコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19)に関する医学的知見の現状. 公益社団法人日本小児科学会. http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=342(参照 2021-3-26)
- 5) 小児 COVID-19 合同学会ワーキンググループ(日本小児科学会・日本小児感染症学会・日本外来小児科学会). 小児の外来診療におけるコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) 診療指針 第 1 版. 公益社団法人日本小児科学会. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/COVID-19_sisin20201130.pdf(参照 2021-3-26)
- 6) Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related

to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;1–16. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Online ahead of print. PMID: 33599835, PMCID: PMC7890544.

- 7) Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:75-76. doi: 10.1038/s41584-020-00566-y. PMID: 33349661, PMCID: PMC7750910.
- 8) 川崎病学会運営委員を対象とした川崎病と SARS-CoV-2 との関連についてのアンケート調査の結果について. 日本川崎病学会. <http://www.jskd.jp/pdf/KD-COVID-Questionnaire0108.pdf>(参照 2021-3-26)

3. 診断

3.1 臨床的に疑う状況

MIS-C/PIMS を疑う症状・所見の出現頻度を表1に示す¹⁾。COVID-19 流行下、発熱以外に腹部症状(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 を疑う。皮疹、眼球結膜充血、口腔粘膜所見、手足の浮腫などの川崎病様症状を呈し、その診断基準を満たす例が 22~64%にみられる。呼吸器症状の頻度(21~65%)は、消化器症状(60~100%)と比較してやや低く、必須ではない。MIS-C/PIMS と似た病態を示す疾患の鑑別診断を常に念頭において診療する必要がある。逆に、初診時に診断基準を満たさなくても、急激に病態が進行し治療が必要となる場合が報告されており、COVID-19 流行下では慎重に経過をみる必要がある。

表1 各症状・所見の出現頻度 (文献¹⁾より引用)

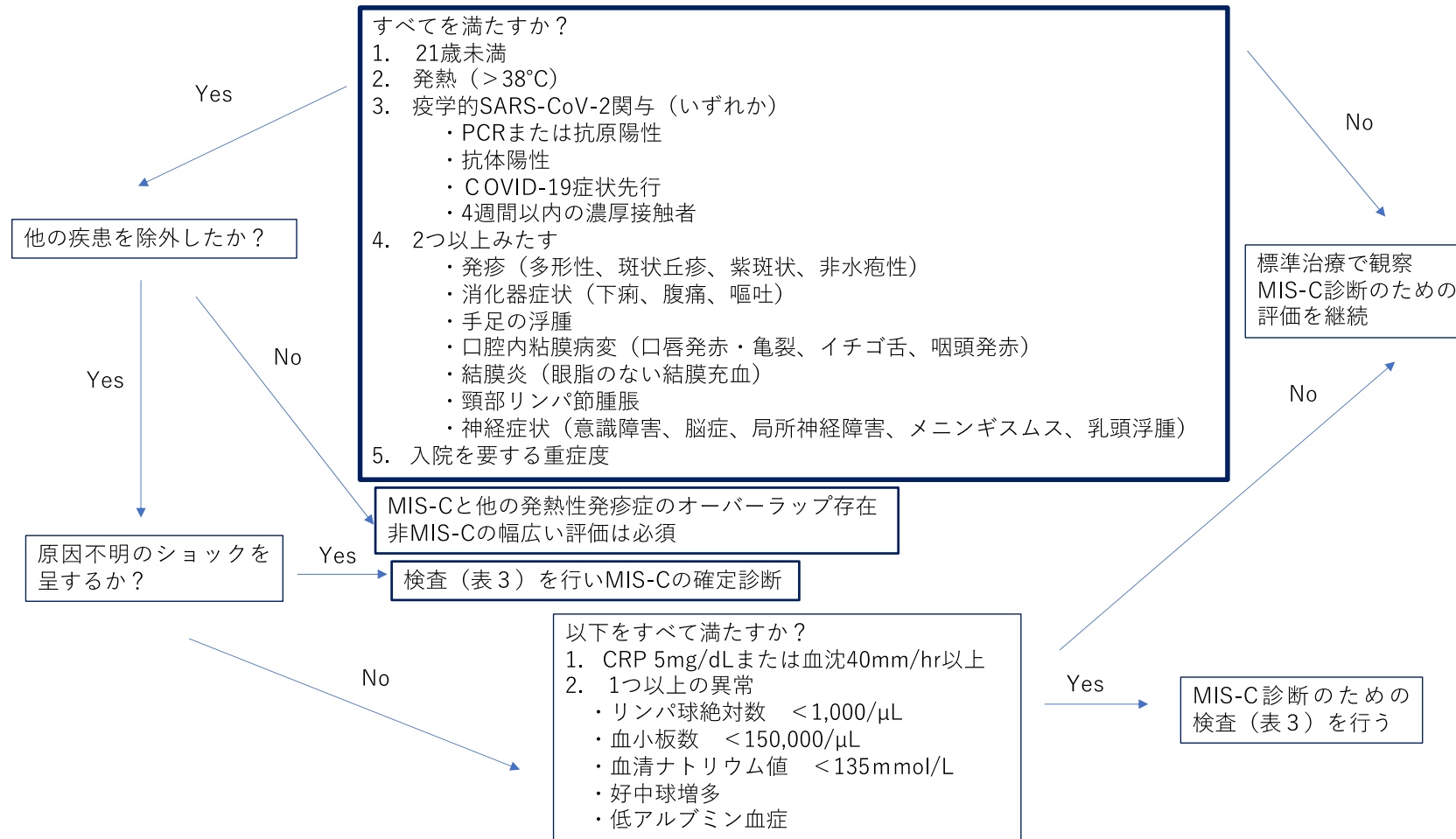
臨床症状	頻度 (%)
持続発熱	100
消化器症状(腹痛:70.1%、嘔吐:60.0%、下痢:57.0) ²⁾	60-100
発疹	45-76
結膜炎	30-81
粘膜病変	27-76
神経認知症状(頭痛、嗜眠、錯乱)	29-58
呼吸症状(多呼吸、呼吸困難)	21-65
咽頭痛	10-16
筋肉痛	8-17
手足の浮腫	9-16
リンパ節腫脹	6-16
臨床所見	頻度 (%)
ショック	32-76
川崎病の診断基準を満たす	22-64
心筋機能障害(超音波所見またはトロポニン/BNPの上昇)	51-90
不整脈	12
非侵襲的または侵襲的換気を要する急性呼吸不全	28-52
急性腎障害	8-52
漿膜炎(胸水、心嚢水、腹水)	24-57
肝炎または肝腫大	5-21
脳症、痙攣発作、昏睡、髄膜炎	6-7

検査所見	頻度 (%)
血球数の異常 リンパ球減少 好中球増加 軽度の貧血 血小板減少	80-95 68-90 70 31-80
炎症マーカーの上昇 CRP 血沈 D-dimer フィブリノーゲン フェリチン procalcitonin IL-6	90-100 75-80 67-100 80-100 55-76 80-95 80-100
心臓マーカーの上昇 troponin BNP or NT-pro-BNP	50-90 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

画像所見	頻度 (%)
心エコー 左心機能低下 冠動脈拡張/動脈瘤 その他(僧帽弁逆流、心嚢液貯留など)	31-58 8-38 -
胸部 X 線(多くの場合は正常) 胸水 斑状・巣状の浸潤影 無気肺	- - -
胸部 CT(胸部 X 線に準じる) 結節性すりガラス陰影	-
腹部画像(非特異的) 腹腔内液体貯留 腹水 腸間膜の炎症 (終末回腸炎、腸間膜リンパ節腫脹/リンパ節炎) 胆嚢周囲浮腫	- - - -

アメリカリウマチ学会が提示した MIS-C の診断アルゴリズムを、本邦の一般診療事情にあわせて改変したアルゴリズムを提示する(図1)³⁾。

図1 MIS-C/PIMS 診断のアルゴリズム(文献³⁾を一部改変)



3.2 診断基準・確定診断の為に検査

1) 診断基準

現在、イギリスの PIMS 診断基準⁴⁾、アメリカの MIS-C 診断基準⁵⁾、WHO の MIS-C 診断基準⁶⁾が存在し、それぞれ少しずつ異なるが、発熱と何らかの臓器障害を示す症状があり、炎症を示す検査データをみた場合にこの疾患を疑う(表2)⁶⁾。検査データは、CRP 高値と血沈亢進、好中球増多およびリンパ球減少が特徴的である。心エコーで EF (ejection fraction) の低下やショック症状がみられた場合は可能性が高いが、循環不全がみられない場合もある。

表2 診断基準の比較(文献⁴⁾)

基準	PIMS	MIS-C	MIS-C
	RCPCH ⁴⁾ :以下の全てを満たす必要がある	CDC ⁵⁾ :以下の全てを満たす必要がある	WHO ⁶⁾ :以下の全てを満たす必要がある
年齢	小児	21歳未満	0~19歳
発熱	持続熱(38.5℃以上)	発熱(38℃以上)または主観的な熱が24時間以上	3日以上発熱
症状	1. 多臓器不全(1つ以上)かつ 2. 他の症状(腹痛、意識障害、結膜炎、咳、下痢、頭痛、リンパ節腫脹、粘膜病変、頸部腫脹、発疹、呼吸器症状、咽頭痛、手足の浮腫、失神、嘔吐)	1. 入院を要する重症例かつ 2. 2つ以上の臓器障害(循環器、腎臓、呼吸器、造血器、消化管、皮膚、神経系)	以下の2つ以上を満たす 1. 発疹、結膜炎、粘膜皮膚の炎症 2. 低血圧 または ショック 3. 心筋障害、心膜炎、弁膜炎、冠動脈異常(心エコー所見または troponin/NT-proBNP 高値) 4. 凝固障害(PT, APTT, D-dimer の異常) 5. 急性消化管症状
炎症の検査データ	全て満たす 1. 好中球増多 2. CRP 高値 3. リンパ球減少	1つ以上満たす 1. CRP 高値 2. 血沈亢進 3. フィブリノーゲン高値 4. procalcitonin 高値 5. D-dimer 高値	いずれか満たす 1. 血沈亢進 2. CRP 高値 3. procalcitonin 高値

		6. フェリチン高値 7. LDH 高値 8. IL-6 高値 9. 好中球増多 10. リンパ球減少 11. 低アルブミン	
SARS-CoV-2 関与	PCR 陽性/陰性を問わない	いずれか陽性(最近または現在) 1. PCR 2. 抗体 3. 抗原 4. 4週間以内のCOVID-19 接触歴	いずれか陽性 1. PCR 2. 抗原 3. 抗体 4. COVID-19 接触歴
除外診断	他の感染症	他疾患	他の微生物による感染症

RCPCH: Royal College of Paediatrics and Child Health

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

WHO: World Health Organization

2) 確定診断の為にを行う検査

確定診断のために行う検査を表3に示す。

表3 確定診断の為にを行う検査

血液検査項目	血算(分画) CRP procalcitonin 血沈 フィブリノーゲン 凝固機能(PT、APTT、D-dimer) フェリチン LDH アルブミン troponin/NT-proBNP IL-6 (保険適応外)*
画像評価	心エコー(z スコアを含む) 心電図 胸部 X 線 胸部 CT(必要時) 腹部エコー 腹部 CT(必要時)
COVID-19 の検査室診断	RT-PCR 血清学的検査(抗体) 抗原検査

*委託検査機関や研究室で測定可能

3) 抗体検査について

過去の報告では、MIS-C/PIMS 患者の 34%は PCR 陽性/抗体陽性、60%は PCR 陰性/抗体陽性、5%は PCR 陰性/抗体陰性であった¹⁾。

MIS-C/PIMS は COVID-19 発症から約 1 か月程度遅れて発症することが知られており、診断に際しては抗体による評価が必要となることが多い。一方で、抗体検査は、測定方法・項目が統一されておらず、同じ検体を使用しても検査試薬により得られる結果が異なる場合があるなど、臨床的位置づけが未だに確立されておらず、本邦において体外診断薬として承認された抗体検査はない。

一般的にイムノクロマト法: immunochromatography (IC)は簡便に行うことができるが、感度・特異度の点では、化学発光微粒子免疫測定法: chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)や電気化学発光免疫測定法: electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)のように大型測定装置を用いた検査試薬の方が優れている。特に、血清有病率が 1%に満たないよ

うな日本の状況(2020年12月現在)においては、極めて特異度の高い検査試薬を用いないと、陽性的中率が低くなり正確な診断が困難となる。実際、国内における人口ベースの血清疫学調査は、まず CMIA 法と ECLIA 法の両方を組み合わせることにより、特異度を上げる工夫がされていた。

今後の流行状況次第では、血清有病率が上昇し、1種類の抗体検査試薬でも十分に精度の高い結果を得ることが可能になってくると考えられるが、明らかな疫学リンクのない小児の集団においては、しばらくの間、血清有病率が低いことが予想されることから、MIS-C/PIMS を疑う場合は同様に複数の抗体検査試薬を組み合わせた評価を検討するべきである。

以上より、本疾患の急性期に ECLIA 法で抗体陽性であった場合は、臨床症状、検査結果、疫学情報などから感染の可能性を考える。必要に応じて別の方法で確認検査を実施するが、確認検査には、CMIA 法、中和法を用いる。後日検査を追加することを想定した検体保存法について後述する(5. レジストリ・検体保存)。

文献

- 1) Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Up To Date. (参照 2021-3-29)
- 2) Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021. doi: 10.1002/ppul.25245. Online ahead of print. PMID: 33428826
- 3) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020. doi: 10.1002/art.41616. Online ahead of print. PMID: 33277976.
- 4) Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> (参照 2021-3-29)
- 5) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Health Alert Network (HAN). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (参照 2021-3-29)
- 6) Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific Brief. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (参照 2021-3-29)
- 7) Schwartz A, Belot A, Kone-Paut. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr.* 2020;8:605807. doi: 10.3389/fped.2020.605807. eCollection 2020. PMID: 33344389. PMCID: PMC7746854.

3.3 MIS-C/PIMS の鑑別疾患と合併症

1) 鑑別診断

炎症のフォーカスが不明な発熱疾患との鑑別が必要となる(表 4)。本邦で鑑別の頻度が多い疾患は川崎病、消化管感染症である。また、急速に循環不全、ショックを呈し、集中治療室等での管理を必要とする患者が認められ、敗血症や心筋炎等との鑑別が必要である¹⁾。

いずれも、2～6 週前に COVID-19 の罹患あるいは接触があったかどうかの問診が最も重要であり、SARS-CoV-2 PCR、血清診断を行う。

本邦で頻度の多い川崎病との鑑別のポイントは、MIS-C/PIMS では年齢が高く、症状は、循環不全が目立つこと、強い腹痛を伴うことがあること、川崎病診断基準の 4 項目以下であることが多いことである。検査値では、MIS-C/PIMS はリンパ球減少および血小板数減少の症例が多い。また、赤血球沈降速度の亢進を認めるものの川崎病ほど著しくないことが多く、NT-Pro-BNP 値、フェリチン値が著明に上昇している症例が存在する^{2,3)}。本邦では報告が少ないが、川崎病に低血圧、ショックを伴う所謂「川崎病ショック症候群」との鑑別は難しいが、上記のポイントを念頭に置く⁴⁾(表 5)。

他に呼吸器症状が目立ち、皮膚症状、循環不全が少ない小児では稀な急性重症 COVID-19 も鑑別にあがる^{5,6)}。

全身状態不良の患者では、胸部 X 線、心電図、心エコー、トロポニン、BNP/NT-pro BNP、D-dimer、fibrinogen、PT/APTT 検査等を行う。心エコー図では冠動脈異常の報告もあるが、むしろ心筋炎のような心機能異常を認めることが多い。また、凝固線溶系の異常を認めることが多いのも特徴的である^{1,2,7)}。

表 4 MIS-C/PIMS と鑑別が必要な疾患

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
細菌感染症、敗血症
ウイルス感染症(急性重症 COVID-19 を含む)
リケッチア感染症
消化管感染症(エルシニア感染症を含む)
虫垂炎、腸間膜リンパ節炎
腎盂腎炎/急性巣状細菌性腎炎
毒素性ショック症候群(黄色ブドウ球菌、レンサ球菌)
マクロファージ活性化症候群(炎症マーカー高値で腹部症状が目立つ例)
自己免疫疾患(SLE, JDM, 全身型 JIA)の初発、急性増悪

2) 合併症

MIS-C/PIMS は 2 系統以上の臓器システムにわたる炎症であり、循環器、消化器、神経、腎臓、呼吸器、皮膚に複数の障害を呈する。障害に応じて各専門分野の医師へのコンサルテーションが必要である。

特に、全身状態不良、循環が安定しない患者は集中治療室およびそれに準じた環境での管理が必要である。人工呼吸管理や ECMO を必要とした症例も報告されているが、多くは治療への反応は良好である。冠動脈拡張は、小動脈瘤(Z スコア 2.5-5)が大部分であるが、稀に冠動脈 Z スコア 10 以上の巨大瘤症例も報告されている。川崎病に比して頻度は低く、また冠動脈の拡張は改善することが多い⁶⁾。

消化器症状、頭痛、意識障害といった神経症状、腎障害、皮膚症状は全身状態の改善とともに回復することが多い。呼吸器症状は軽症のことが多い。

表 5. MIS-C/PIMS と川崎病の比較

	MIS-C/PIMS ^{2,6)}	川崎病
SARS-CoV-2 感染との関連	PCR 陽性 20-47%, 抗体陽性 75-90%	明らかな関連のエビデンスなし。 MIS-C/PIMS で川崎病の診断基準を満たす症例は 10-20%
発症年齢	中央値 8-9 歳	中央値 2 歳
性差	男 1.2:女 1	男 1.1:女 1
人種	アフリカ系、カリブ系、ヒスパニック系	東アジア系
臨床症状	川崎病様症状(36%:不全型 30%) 消化器症状がより多い(70%) ショック症状(50-80%)	皮膚粘膜症状がより多い ショック症状(1-5%)
検査値*	(川崎病に比して)血小板数の低値 (中央値 13-15 万/ μ l、リンパ球数の 低値($0.5-1.5 \times 10^3/\mu$ l)、トロポニン 値上昇(68-95%)、左心機能低下 (31-58%)	(MIS-C/PIMS に比して)赤血球 沈降速度の上昇(MIS-C の中央 値 60-75 に比して KD は 80 以上 のことが多い)
重症度	ICU 管理 68%、人工呼吸 15%、 ECMO 2.7%	ICU 管理 1-2%、人工呼吸や ECMO 症例はまれ
予後	致命率 1.7%、冠動脈後遺症例の頻 度は不明(多くの症例で一過性拡 大にとどまる)	致命率<0.05%、冠動脈後遺症 2-3%

*白血球数上昇、炎症値(CRP, フェリチン)の上昇、BNP/NT-pro-BNP の上昇、血清ナトリウムの低下、血清アルブミンの低下、D-dimer の上昇は、炎症の強い川崎病と MIS-C で同様であることが多い。

文献

- 1) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. American academy of Pediatrics. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> (参照 2021-3-26)
- 2) Kaushik A, Gupta S, Sood M, et al. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547
- 3) Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2018; 60: 781–790. doi: 10.1111/ped.13614. PMID: 29888440
- 4) Suzuki J, Abe K, Matsui T, et al. Kawasaki disease shock syndrome in Japan and comparison with multisystem inflammatory syndrome in children in European countries. *Fornt Pediatr* 2021. doi:10.3389/fped.2021.625456
- 5) Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123:e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871. PMID: 19403470 PMCID: PMC2848476
- 6) Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, For Overcoming COVID-19 Investigators et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091. PMID: 33625505 PMCID: PMC7905703
- 7) Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation* 2021; 143: 21-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065. PMID: 33166189

4. 治療

4.1 薬物療法

MIS-C/PIMS は川崎病と類似点が海外より報告されている。そのため、治療に関しては重症 COVID-19、川崎病や全身性炎症性疾患(ショック、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)、マクロファージ活性化症候群)を参考としている。医学的に充分検討された治療法や治療アルゴリズムは確立していない。本項目は海外における COVID-19 や MIS-C/PIMS に対する治療ガイドランスを参考に本邦の診療事情にあわせ作成した¹⁻⁷⁾。MIS-C/PIMS の臨床形態は、各臓器障害の程度や複数臓器障害など幅広いことを十分に考慮する。MIS-C/PIMS と診断・疑われる症例に対しては、迅速に鑑別診断を進めると同時に、急激な症状悪化に備えた診療が必要である。臨床症状、臓器障害、血液検査、基礎疾患等を十分に考慮したうえで治療計画を遂行する必要がある。また、PICU 等の集学的治療が可能な施設との緊密な連携を図る。生物学的製剤使用にあたっては、充分使用経験のある施設と連携を図り使用する。

MIS-C/PIMS に関するガイドランスやシステマティックレビューでは、初期薬物治療は主に免疫グロブリン製剤(IVIG)(54~100%)とグルココルチコイド(20~100%)であり、この2剤が単独もしくは併用で使用されている⁶⁾。海外の後ろ向きコホート研究では、IVIG とグルココルチコイド併用による初期治療により、IVIG 単独と比較して発熱が早期に改善したとの報告がある⁵⁾。COVID-19 の重症例に対してはデキサメタゾンが使用され、MIS-C/PIMS では HLH を併発した場合に使用が考慮される³⁾。IVIG とグルココルチコイドによる治療によって MIS-C/PIMS の約 80%は改善を認める⁶⁾。そのため、現在のところ生物学的製剤の適応は MIS-C/PIMS の中でも特に難治例に限られる。インターロイキン-1(IL-1)受容体拮抗薬であるアナキンラ、抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブ、抗 TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブがそれぞれ使用されている¹⁻⁶⁾。各薬剤の有効性の比較は困難なのが現状であり、その選択に関しては各施設の経験に基づいている。トシリズマブは、川崎病症例において冠動脈病変増悪の報告があり⁹⁾、MIS-C/PIMS の冠動脈病変合併例においてはその使用に注意を要する。MIS-C/PIMS 診断時に SARS-CoV-2 遺伝子検査が陽性的場合、抗ウイルス薬としてレムデシビル^{3,6)}の適応を考慮する。レムデシビルの小児使用経験はきわめて限られており、その使用にあたっては小児感染症専門医も含めた適応判断をする。細菌感染症を診断・除外できるまで、抗菌薬による経験的治療を行う。また、低用量アスピリンを投与する。

薬物療法¹⁻⁷⁾

1) 免疫グロブリン(完全分子型)

- ・ 初期治療薬として考慮する。MIS-C/PIMS においては循環動態が不安定な場合があり、心機能や水分管理に注意し投与時間を決定する。
- ・ 追加治療として再度 IVIG を考慮する。

投与例

IVIG 2g/kg/日、点滴静注

2) グルココルチコイド

- ・ IVIG の効果不十分例に対して追加治療として考慮する。
- ・ MIS-C/PIMS 診断時にショックもしくは心機能低下など重篤な臓器障害を伴っている場合は、初期治療より IVIG との併用を考慮する。
- ・ 心機能低下が著しい場合や、水分管理に難渋する例ではプレドニゾロン(またはメチルプレドニゾロン)を初期治療薬として考慮する。
- ・ 追加治療は、免疫グロブリン再投与、グルココルチコイド未投与例ではプレドニゾロン(またはメチルプレドニゾロン)の追加、またはメチルプレドニゾロンパルス療法を考慮する。
- ・ 治療効果を認めた場合、症状再燃・血液検査を確認しながら2~3週間かけて漸減する。
- ・ メチルプレドニゾロンパルス療法はショックなどの重症例で検討されるが、血圧や凝固系の変動も予想されるため、十分な全身管理の下に行う。また、血栓に起因する合併症もあり、凝固線溶系の状況に応じてヘパリン化(100~150 単位/kg/日 持続点滴)もしくはそれに代わる抗血栓療法を検討する。

投与例

- ・プレドニゾロン(またはメチルプレドニゾロン) 1~2mg/kg/日(最大 60mg/日) 静注
 - ・メチルプレドニゾロンパルス療法 20~30mg/kg/日(最大 1g/日、1~3 日間)
-

3) 生物学的製剤

- ・ IVIG 及びグルココルチコイド治療が効果不応であり、病勢が進行する重症例にその適応を考慮する。
- ・ 各生物学的製剤の有効率は不明であり、その適用や使用方法については、MIS-C/PIMS での使用経験のある施設や小児リウマチを専門とする施設と検討する必要がある。
- ・ 川崎病の診断を満たす場合はインフリキシマブを考慮する。

投与例

- ・ インフリキシマブ; 5mg/kg/日(単回投与) 点滴静注
 - ・ トシリズマブ; 体重 30kg 以上は 8mg/kg/日、体重 30kg 未満は 12mg/kg/日(単回投与) 点滴静注
 - ・ アナキンラ(本邦では未承認薬); 4~6mg/kg 1 日 1 回皮下注、2mg/kg/回(1 日 4 回) 静注
-

4) 補助治療

- ・ 細菌感染症を診断・除外できるまで、抗菌薬による経験的治療を行う。
 - ・ 低用量アスピリンを投与する。
 - ・ 川崎病の診断を満たす場合は有熱時にはアスピリン投与量を 30~50mg/kg/日とする。
-

投与例

- ・ 抗菌薬
 - ・ 抗血小板薬:アスピリン 3~5mg/kg/日
-

文献

- 1) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. . *Arthritis Rheumatol* 2021;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616. PMID: 33277976.
- 2) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. American academy of Pediatrics. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> (参照 2021-3-29)
- 3) Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021;47:24. doi: 10.1186/s13052-021-00980-2. PMID: 33557873 PMCID: PMC7868856
- 4) Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7. PMID: 32956615 PMCID: PMC7500943
- 5) Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* 2021;22: e178-e191. doi: 10.1097/PCC.0000000000002598. PMID: 33003176 PMCID: PMC7924927
- 6) Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021; 325: 855-864. doi: 10.1001/jama.2021.0694. PMID: 33523115 PMCID: PMC7851757
- 7) Kaushik A, Gupta S, Sood M, et al. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. PMID: 32925547
- 8) 三浦 大, 鮎澤 衛, 伊藤 秀一ら. 日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン(2020年改訂版) *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2020; 36(S1): S1.1-S1.29. doi:10.9794/jspccs.36.S1.1
- 9) Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *N Engl J M*. 2017;377:1894-1896. doi: 10.1056/NEJMc1709609. PMID: 29117496

4.2 支持療法

1) 全身の系統的評価、支持療法

MIS-C/PIMS 患者はその名の通り多系統にまたがる炎症がその特徴であり、さまざまな症状を呈する。まだ情報が限定的であり、どのような臨床経過を辿るのか予測することが難しい。そのため、全身を系統的に評価して、それぞれの系統(呼吸器系、循環系、神経系、腎、消化器系、凝固系など)を、時宜を逸さず、確実に支持することが肝要である。

これは集中治療そのものであり、MIS-C/PIMS が疑われる場合には、小児の厳密なモニタリング・集中治療ができる施設と速やかに連携し、状態が不安定になる前の転院・転棟を検討する。

MIS-C/PIMS が疑われ、さらに心血管作動薬を要する可能性がある場合には、ただちに支持療法(特に呼吸器系、循環系)と集中治療室での厳密なモニタリングを開始する。

多くの MIS-C/PIMS 症例が発生している米国では、57～72%が小児集中治療室での管理を要している^{1,2)}。

2) 心機能、輸液、水分出納

MIS-C/PIMS の 3 分の 1 の症例で左心機能が低下し^{1,2)}、また循環不全が急速に増悪し³⁾、ECMO が奏功する症例も報告されている⁴⁾。このために水分出納には細心の注意が必要である。MIS-C/PIMS では消化器症状(嘔吐、下痢)が強くなることも多いため、来院時に血管内低容量であったり、低容量が進行したりする可能性がある。そのような時に心機能だけを念頭に輸液制限をすることは多臓器機能障害を助長する。一方で、低容量性ショックの補正に際して、心機能が低下している場合に急速かつ過剰すぎる輸液を行うことで、心不全症状が悪化する場合もある。そのため、厳密なモニタリング下に血管内容量、ひいては臓器灌流を適切に保つような輸液管理が肝要である。

表 6. 入院を要する症例の重症度と収容場所の目安 (文献 1)を参考に改変)

	呼吸	循環	収容場所
軽症	酸素投与不要	初療にて輸液負荷不要、かつ心血管作動薬不要	一般病棟
中等症	酸素投与が必要	初療にて輸液負荷を要する、あるいは心エコーにて軽度心機能低下を認める	集中治療室あるいはそれに準ずるユニット
重症	酸素 5L/min 以上、あるいは HFNC を要する	薬剤によるサポートを要する (VIS* 10 以下)	集中治療室
最重症	NIV、IMV	薬剤によるサポートを要する (VIS 10 を越える)	小児 ECMO が可能な集中治療室

注: 呼吸と循環の重症度が異なる場合には、重症度の高い方を採用して収容場所を検討する

*VIS (Vasoactive-Inotropic Score)=Dopamine(γ)+Dobutamine(γ)+100×Adrenaline(γ) +
100×Noradrenaline(γ)+10×Milrinone(γ)+10000×Vasopressin(U/kg/min) (γ : μ g/kg/min)
HFNC=High Flow Nasal Cannula, NIV=Non-Invasive Ventilation, IMV=Invasive Mechanical
Ventilation, ECMO=Extracorporeal Membrane Oxygenation

3) コンサルテーション

日本 COVID-19 対策 ECMOnet には小児窓口が設けられている。この専用回線に電話することで、いつでも小児集中治療のエキスパートに相談することができる。地理的な問題等により小児の集中治療に長けた施設との連携が難しい場合には、患者の重症度を問わず、ぜひ活用していただきたい。

日本 COVID-19 対策 ECMOnet (24 時間対応)

連絡先については、小児科学会会員専用ページ「COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸と ECMO について」を参照。

http://www.jpeds.or.jp/modules/members/index.php?content_id=115

文献

- 1) Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* 2021;22: e178-e191. doi: 10.1097/PCC.0000000000002598. PMID: 33003176 PMID: PMC7924927
- 2) Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, For Overcoming COVID-19 Investigators et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091. PMID: 33625505 PMID: PMC7905703
- 3) Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020. doi: 10.1002/art.41616. PMID: 33277976
- 4) Schwartz SP, Walker TC, Kihlstrom M, Isani M, Smith MM, Smith RL, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in a 5-year-old. *Am Surg*. 2020;3134820983198. doi: 10.1177/0003134820983198. Online ahead of print. PMID: 33372818 PMID: PMC7780062

5. レジストリと検体保存について

1) 日本小児科学会レジストリ

「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」への参加のお願い

http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=344

2) 検体保存について

疑い例が発生した場合は以下の検体を採取し凍結保存しておくことで、検討が可能となる。

- ① MIS-C の急性期の血球*と血清、各 2-3mL
- ② 発症 1, 3, 6 か月後の血球*と血清、各 2-3mL
- ③ 投与した免疫グロブリン製剤の一部(抗ウイルス抗体検査用:最低 0.5mL)

* 血球用採血管:PAXgene® RNA 採血管

* 血球

RNA 検出用として-20°C以下で凍結保管。-70°C以下であればさらに長期間保存可能。ウイルス遺伝子の検出、病態マーカーの探索を行う。

* 血清

抗ウイルス抗体の測定、バイオマーカーの検索

* 検体を採取し凍結保存した場合は、日本小児科学会が実施している上記レジストリ「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、厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)新型コロナウイルスの小児への影響の解明のための研究)で相談を受けることが可能である。