

新型コロナウイルス感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査

研究分担者 佐久間 啓

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

2022年1月に出現したオミクロン株の蔓延により小児のCOVID-19患者数は急増し。これに伴い急性脳症の合併が報告されるようになったことから、我々はCOVID-19に伴う小児急性脳症について全国疫学調査を実施し、その臨床的特徴を明らかにすることを試みた。日本小児神経学会会員を対象に、2022年5月31日までにSARS-CoV-2感染症に伴い急性脳症を発症した18歳未満の小児患者について調査した。患者は既知の臨床・放射線学的急性脳症症候群と、原因不明または分類不能の急性脳症群に分類した。その結果31名の急性脳症（発症年齢28日～14歳、男女比13：18）が報告された。31名中29名はオミクロン株が流行の主体となった2022年1月以降に発症していた。発症時の呼吸障害は全例なしまたは軽症で、ワクチン接種済みは1例のみだった。5例はMIS-C/PIMSに伴い脳症を発症した。31名中14名が臨床・放射線学的に既知の急性脳症症候群と診断され、けいれん重積型（二相性）急性脳症（5名）が最も多かった。4例が死亡し、5例が重篤な後遺症（PCPC \geq 4）を残した。PCPCスコアは、臨床・放射線学的急性脳症症候群では原因不明または分類不能の急性脳症群より高かった（ $P < 0.01$ ）。COVID-19関連急性脳症は、他のウイルス関連脳症と比較して重症型の割合が高い傾向があり、臨床・放射線学的所見に特徴づけられる急性脳症症候群は臨床的予後不良と関連することが示された。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 の主要な感染部位は呼吸器であり、脳に関しては脳血管障害などの神経系合併症が報告されているものの主要な罹患臓器ではないと考えられてきた。また小児では高齢者と比べると重症化するリスクが低く、このためワクチン接種の対象が5歳以上に限定されるなど感染対策面でもあまり重視されてこなかった。

しかし2022年1月に出現したオミクロン株の蔓延により小児のCOVID-19患者数は急増し、2021年末時点で約9万人だった10歳未満の累計患者数は、2022年5月末までのわずか5ヶ月間で約120万人と10倍以上に増加した。小児感染者数の増加に伴い、重症例や合併症例の報告も増えている可能性があるが、その実態は不明である。

このような状況の中、2022年4月にCOVID-19に伴う急性脳症による死亡例が報道され社会的関心が高まった。しかし全国における急性脳症の症例数とその臨床像・予後については、対応するデータベースがないことから全く不明である。

我々は感染者数の爆発的増加が見られる以前の2020年5月より「新型コロナウイルス感染症

の神経合併症に即応する臨床研究」を開始し、将来予測される神経合併症の発生に対して速やかに対応できるような研究体制を準備してきた。そこで本研究はこの研究体制を活用してCOVID-19に伴う小児急性脳症について早急に全国調査を実施し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本小児神経学会会員を対象に、2020年1月1日から2022年5月31日までに、PCRまたは抗原検査で確認されたSARS-CoV-2感染症に伴い、国内で急性脳症を発症した18歳未満の小児患者を抽出するため、Webアンケートによる全国調査を実施した。急性脳症は、1) 急性発症し24時間以上続く意識障害または精神状態の変化、2) COVID-19 または小児多系統炎症症候群（MIS-C/PIMS）の発症後2週間以内に生じた神経症状、3) SARS-CoV-2感染の証明、4) 他の疾患の妥当な除外、と定義された。患者は、既知の臨床・放射線学的急性脳症症候群と、原因不明または分類不能の急性脳症群に分けられた。転帰は退院時のPCPCスコアで評価した。

本研究は「新型コロナウイルス感染症の神経合併症に即応する臨床研究」として東京都医学研人対象研究倫理審査を受け承認された (#20-28(2))。二次調査に際しては研究対象者あるいは代諾者より同意を得て実施した。また本研究は日本小児神経学会共同研究支援委員会の支援を受けた。

。

C. 研究結果

217 の医療機関より回答があり、39 名の報告があった。このうち 5 名は対象基準を満たしていなかったことから除外され、34 名が COVID-19 に伴い急性脳症を発症したことがわかった。このうち 3 名は急性脳症の原因となる基礎疾患を持っていたため除外し、最終的に 31 名を検討の対象とした。発症年齢の中央値は 5 歳 (28 日~14 歳) で男女比は 13 : 18 だった。31 名中 29 名はオミクロン株が流行の主体となった 2022 年 1 月以降に急性脳症を発症していた。神経症状は COVID-19 罹患後 0-8 日で出現し、発症時の呼吸障害は全例なまたは軽症で、ワクチン接種済みは 1 例のみだった。5 例は MIS-C/PIMS に伴い脳症を発症した。31 名中 14 名が臨床・放射線学的に既知の急性脳症症候群と診断され、痙攣重積型急性脳症 (5 名) が最も多かった。4 例が死亡し、5 例が重篤な後遺症 (PCPC \geq 4 を残した)。急性劇症型脳浮腫を伴う脳症の 3 例中 2 例、出血性ショック脳症症候群の 2 例中 2 例が死亡した。PCPC スコアは、臨床・放射線学的急性脳症症候群群では原因不明または分類不能の急性脳症群より高かった ($P < 0.01$)。

D. 考察

発症年齢は従来のウイルス関連急性脳症と比べてやや高く、学童例もしばしば見られた。小児の COVID-19 患者の中から急性脳症を発症した割合を調べてみると、2021 年以前と 2022 年以降でほぼ同等であり、オミクロン株が急性脳症を引き起こしやすいわけではないと考えられた。過去の調査では極めて稀とされていた、劇症脳浮腫を伴う脳症や出血性ショック脳症症候群というタイプが比較的多く (それぞれ 3 名、2 名)、この二つのタイプではいずれも脳浮腫が急速に進行し致死率が高いことから、本調査で予後不良例が多かったことに関連すると考えられた。臨床・放射線医学的急性脳症症候群群は予後不良であることから、急性脳症の予後を改善するためにはこれらの症候群の病態解明に注力することが重要と考えられた。

E. 結論

SARS-CoV-2 感染による急性脳症は、本邦では他のウイルスによるものと比較して重症である可

能性が示された。神経放射線学的所見に特徴づけられる急性脳症症候群は臨床的予後不良と関連する (資料 1、論文発表 #1)。さらなる研究が望まれる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuma H* & Takanashi JI, Muramatsu K, Kasai M, Tada H, Mizuguchi M, et al. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci*. 2023, 17: 1085082.
- 2) Kohyama K, Nishida H, Kaneko K, Misu T, Nakashima I, Sakuma H*. Complement-dependent cytotoxicity of human autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Front Neurosci*. 2023. 17:1014071.
- 3) Hatano K, Fujimoto A*, Sato K, Yamamoto T, Sakuma H, Enoki H. Unexplained Progressive Neurological Deficits after Corpus Callosotomy May Be Caused by Autoimmune Encephalitis: A Case of Suspected Postoperative Anti-NMDAR Encephalitis. *Brain Sci*. 2023;13:135.
- 4) Tomioka K, Nishiyama M, Tokumoto S, Yamaguchi H, Sakuma H, Nagase H*, et al. Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures. *BMC Neurol*. 2023;23:7.
- 5) Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI*. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey. *Brain Dev*. 2023;45:153-160.
- 6) Katoh Y, Iriyama T, Kotajima-Murakami H, Sakuma H, Ikeda K, Osuga Y, et al. Increased production of inflammatory cytokines and activation of microglia in the fetal brain of preeclamptic mice induced by angiotensin II. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103752.
- 7) Yamamoto N, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Sakuma H, Kawawaki H, et al. A pediatric case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with unique brain imaging patterns and increased cytokines/chemokines. *Brain Dev*. 2022;44:753-758.

- 8) Fujita Y, Imataka G, Sakuma H, Takanashi JJ, Yoshihara S. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:5729-5735.
- 9) Ochiai S, Hayakawa I, Ohashi E, Miyata Y, Sakuma H, Abe Y, et al. Fatal X-linked lymphoproliferative disease type 1-associated limbic encephalitis with positive anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antibody. *Brain Dev.* 2022 ;44:630-634.
- 10) Yamada N, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Horino A, Sakuma H, et al. Late relapse of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in 123I-iomazenil single-photon emission computed tomography. *Brain Dev.* 2022 ;44:558-561.

2. 学会発表

- 1) Sakuma H. COVID-19-associated acute encephalopathy. 17th Asian Society for Pediatric Research Congress. 2022. 9. 16-18 (9/17), Virtual.
- 2) 佐久間啓. 「てんかんと炎症・免疫」2023. 2. 22. 山梨小児 Epilepsy Education Seminar (Web 講演)
- 3) 佐久間啓. 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2 ~4 (6. 2). 高崎
- 4) 佐久間啓. 脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング. 委員会セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング: 現状と課題」. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2 ~4 (6. 2). 高崎
- 5) 佐久間啓. Overview: Immune therapy for autoimmune encephalitis. International Session: Cutting Edge: Treatment of Autoimmune Encephalitis. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2~4 (6. 2). 高崎
- 6) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の最新情報. シンポジウム「小児急性脳症 up-to-date」. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2~4 (6. 4). 高崎
- 7) 佐久間啓, 阿部裕一, 山形崇倫, 小牧 宏文. 脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング. シンポジウム「拡大新生児マスキリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 第 125 日本小児科学会学術集会. 2022. 4. 15~

17 (4. 17) .Hybrid (福島)

- 8) 佐久間啓, Margherita Nosadini, Terrence Thomas, Russell C. Dale. 「小児の抗 NMDA 受容体脳炎に対する国際的コンセンサス勧告の策定」第 34 日本神経免疫学会学術集会 (学会賞受賞候補セッション) 2022. 10. 19-20 (10. 20), 長崎

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし



OPEN ACCESS

EDITED BY
Francesco Di Lorenzo,
Santa Lucia Foundation (IRCCS), Italy

REVIEWED BY
Gautier Breville,
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG),
Switzerland
Ceren Günbey,
Hacettepe University Hospital, Türkiye

*CORRESPONDENCE
Hiroshi Sakuma
✉ sakuma-hs@igakuken.or.jp

†These authors have contributed equally
to this work and share first authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Translational Neuroscience,
a section of the journal
Frontiers in Neuroscience

RECEIVED 31 October 2022
ACCEPTED 07 February 2023
PUBLISHED 27 February 2023

CITATION
Sakuma H, Takanashi J-i, Muramatsu K,
Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K,
Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T,
Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K,
Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y,
Tada H and Mizuguchi M (2023) Severe
pediatric acute encephalopathy syndromes
related to SARS-CoV-2.
Front. Neurosci. 17:1085082.
doi: 10.3389/fnins.2023.1085082

COPYRIGHT
© 2023 Sakuma, Takanashi, Muramatsu, Kondo,
Shiihara, Suzuki, Okanari, Kasai, Mitani,
Nakazawa, Omata, Shimoda, Abe, Maegaki,
Murayama, Murofushi, Nagase, Okumura, Sakai,
Tada and Mizuguchi. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2

Hiroshi Sakuma^{1*†}, Jun-ichi Takanashi^{2†}, Kazuhiro Muramatsu³, Hidehito Kondo⁴, Takashi Shiihara⁵, Motomasa Suzuki⁶, Kazuo Okanari⁷, Mariko Kasai⁸, Osamu Mitani⁹, Tomoyuki Nakazawa¹⁰, Taku Omata¹¹, Konomi Shimoda¹², Yuichi Abe¹³, Yoshihiro Maegaki¹⁴, Kei Murayama¹⁵, Yuka Murofushi², Hiroaki Nagase¹⁶, Akihisa Okumura¹⁷, Yasunari Sakai¹⁸, Hiroko Tada^{1,19} and Masashi Mizuguchi²⁰
Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group

¹Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan, ²Department of Pediatrics and Pediatric Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Tokyo, Japan, ³Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, ⁴Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan, ⁵Department of Neurology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan, ⁶Department of Pediatric Neurology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan, ⁷Department of Pediatrics, Oita Prefectural Hospital, Oita, Japan, ⁸Department of Pediatrics, Saitama Citizens Medical Center, Saitama, Japan, ⁹Department of Pediatrics, Fukuyama City Hospital, Hiroshima, Japan, ¹⁰Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital, Tokyo, Japan, ¹¹Division of Child Neurology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan, ¹²Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, ¹³Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan, ¹⁴Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan, ¹⁵Center for Medical Genetics, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan, ¹⁶Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan, ¹⁷Department of Pediatrics, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan, ¹⁸Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ¹⁹Division of Pediatrics, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Chiba, Japan, ²⁰Department of Pediatrics, National Rehabilitation Center for Children with Disabilities, Tokyo, Japan

Background and objectives: To clarify whether severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection cause acute encephalopathy in children and which are the most common syndromes that cause them and what are the outcomes.

Methods: A nationwide web-based survey among all members of the Japanese Society of Child Neurology to identify pediatric patients aged < 18 years who developed acute encephalopathy in Japan between 1 January 2020 and 31 May 2022 associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection confirmed by polymerase chain reaction or antigen tests using pharyngeal swabs. Acute encephalopathy was defined as acute onset of impaired consciousness lasting > 24 h or an altered mental state; neurological symptoms arising within 2 weeks of onset of COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)/pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS); evidence of SARS-CoV-2 infection; and reasonable exclusion of other diseases. Patients were divided into the known clinico-radiological acute encephalopathy syndrome group and unexplained or unclassifiable acute encephalopathy group. Outcomes were assessed by pediatric cerebral performance category (PCPC) score at hospital discharge.