

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
研究協力者 葛西 真梨子
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 主席研究員

研究要旨

我々は昨年度、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査を実施し、31例のSARS-CoV-2関連急性脳症の臨床像を報告した。今年度はSARS-CoV-2関連急性脳症とその他のウイルスによる急性脳症における臨床的特徴の違い、オミクロン株亜系統による違いを明らかにすることを目的とした。日本小児神経学会会員を対象に、2020年1月1日～2021年12月31日、2022年1月1日～5月31日（BA.1/BA.2流行期）および2022年6月1日～11月30日（BA.5流行期）に国内で発症した18歳未満のSARS-CoV-2関連急性脳症の症例をWebアンケートにより調査した。2020年1月1日～2022年5月31日の期間に41例、2022年6月1日～11月30日の期間に79例の急性脳症疑い症例が報告され、このうち本研究の基準を満たした症例はBA.1/BA.2流行期に32例、BA.5流行期に68例だった。SARS-CoV-2関連急性脳症患者の大半はワクチン未接種であった。BA.5流行期にはBA.1/BA.2流行期と比べてMIS-Cの患者数が少なく、初発神経症状としてけいれんが多い一方で異常行動が少なかった。次に2021年以前の症例も加えた103例と、SARS-CoV-2以外のウイルスによる急性脳症（2017年以前）1,211例を比較したところ、前者では出血性ショック脳症症候群および劇症脳浮腫を伴う急性脳症の割合が高く、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症が相対的に少なかった。発症年齢はSARS-CoV-2関連急性脳症で有意に高かった。今後はSARS-CoV-2と特定の急性脳症サブタイプとの因果関係についてさらに解析を進める予定である。

A. 研究目的

我々は2022年度の本研究事業において、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査を実施した。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。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。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PCPCスコアが高かった。

その後も急性脳症症例は継続的に発生していると考えられたため、今年度は再度の全国調査により、SARS-CoV-2関連急性脳症とその他のウイルスによる急性脳症における臨床的特徴の違い、オミクロン株亜系統による違い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～2021年12月31日、2022年1月1日～5月31日（BA.1/BA.2流行期）および2022年6月1日～11月30日（BA.5流行期）に国内で発症した18歳未満のSARS-CoV-2関連急性脳症の症例をWebアンケートにより調査した。SARS-CoV-2関連脳症は1）急性発症する意識障害または精神状態の変容；2）COVID-19またはCOVID-19関連小児多系統炎症症候群（MIS-C）と診断されてから2週間以内に神経症状が急性に発症したもの；3）SARS-CoV-2感染の証明（PCR法、抗原検査等）；4）他の疾患の除外を満たすものと定義した。

統計解析は離散変数の比較にはMann-Whitney U検定、カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定またはFisherの正確検定を用い統計解析を用い、 $p<0.05$ を有意水準とした。

本研究は疫学調査であるため、インフォームド・コンセントは免除され、東京都医学総合研

研究所の施設審査委員会（#20-28）の承認を得た。

C. 研究結果

144 名から回答が得られ、今回の調査で SARS-CoV-2 感染に伴う神経学的症状を呈した患者は 79 例であった。このうち 10 例が急性脳症の基準を満たさず、1 例が重複症例であったため除外した。BA. 5 が優勢であった時期における SARS-CoV-2 関連脳症は 68 例であった。さらにデータを比較するために、BA. 1/BA. 2 が優勢であった期間の 32 例も提唱に含めた。

COVID-19 患者総数に対する SARS-CoV-2 関連脳症患者数の比率は、2 つの研究でほぼ同じであった。BA. 1/BA. 2 優勢期と BA. 5 優勢期の脳症発生率に有意差は認められなかった。

脳症発症時の年齢は 0～15 歳（中央値＝3 歳）で、男女比は 1.6 : 1 であった。SARS-CoV-2 関連脳症患者の大多数はワクチン未接種であった（68 例中未接種 61 例）。BA. 5 流行期には BA. 1/BA. 2 流行期と比べて MIS-C の患者数が少なく、初発神経症状としてけいれんが多い一方で異常行動が少なかった。患者の予後は 2 群間で有意差はなかった。BA. 5 優勢期症例の 27.9% に神経発達に影響を及ぼす基礎疾患があった。25 例（36.8%）が発症前の状態に回復したが、34 例（50.0%）が神経学的障害を呈し、7 例（10.3%）が死亡した。

SARS-CoV-2 関連脳症の臨床的特徴および転帰をその他のウイルスによる脳症と比較するため、2021 年以前の症例も加えた 103 例と、SARS-CoV-2 以外のウイルスによる急性脳症 1,211 例（2014～2017 年に行った急性脳症の全国疫学調査）を比較した。SARS-CoV-2 関連脳症では、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べて、劇症脳浮腫型急性脳症（AFCE）と出血性ショック脳症症候群（HSES）の割合が高く、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症（MERS）の割合が低かった。発症年齢は SARS-CoV-2 関連脳症が非 SARS-CoV-2 関連脳症より有意に高かった（ p 値＝0.00001）。SARS-CoV-2 関連脳症は、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べ、重度障害または死亡した患者で有意に多かった（ p 値＝0.003）。

D. 考察

BA. 1/BA. 2 流行期と BA. 5 流行期とで脳症発症率や予後に有意差を認めなかったことから、オミクロン株亜系統が脳症の病態に及ぼす効果は大きくないと考えられた。BA. 5 優勢期における脳症発症例は、SARS-CoV-2 以外のウイル

スによる脳症と同様に神経学的基礎疾患を有することが多かった。SARS-CoV-2 関連脳症では、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べて、AFCE と HSES の割合が高く、前回の調査でも同様の傾向が認められていたものの、母集団が大きくなったことにより統計学的な有意差が初めて証明された。MERS の割合が少なかったのは、隔離措置により急性期に MRI 検査を実施することが難しかった点が影響している可能性がある。

E. 結論

SARS-CoV-2 関連急性脳症は、オミクロン株亜系統による大きな違いはなかったが、他のウイルスによる急性脳症と比較して臨床的特徴にいくつかの違いがあることが明らかとなった。今後は SARS-CoV-2 と特定の急性脳症サブタイプとの因果関係にも着目しながら、病態解明に注力することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kasai M, Sakuma H*, Abe Y, Kuki I, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. *J Neurol Sci.* 2024;457:122867.
- 2) Moriyama K, Horino A, Kohyama K, Nishito Y, Morio T, Sakuma H*. Oxygen-Glucose Deprivation Increases NR4A1 Expression and Promotes Its Extranuclear Translocation in Mouse Astrocytes. *Brain Sci.* 2024 Feb 29;14(3):244.
- 3) Horino-Shimizu A, Moriyama K, Mori T, Kohyama K, Nishito Y, Sakuma H*. Lipocalin-2 production by astrocytes in response to high concentrations of glutamate. *Brain Res.* 2023 Jun 14;1815:148463.
- 4) Tsuboi M, Nakamura Y, Sakuma H. Direct effect of 2-palmitoyl glycerol on promotion of gamma aminobutyric acid synthesis in normal human fetal-derived astrocytes. *FEBS Open Bio.* 2023;13:1320-1332.

2. 学会発表

- 1) Sakuma H. Infection-triggered encephalopathy syndrome as a differential diagnosis of autoimmune encephalitis. 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2023.8.4-6 (8.6), Bangkok, Thailand.
- 2) Sakuma H. Immunotherapy in autoimmune encephalitis. 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2023.8.4-6 (8.6), Bangkok, Thailand.

- 3) Sakuma H. NORSE/FIRES: a new treatment with IT dexamethasone and experience with prolonged burst suppression coma. Great Ormond Street Hospital Neuroscience Meeting, 2023.8.30. London, UK (Hybrid).
- 4) 佐久間 啓. 「抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床」慶應ニューロサイエンス研究会. 2023. 10. 7. 慶應大学. 東京
- 5) 佐久間啓. 小児の自己免疫性脳炎と自己抗体. シンポジウム「我が国の出血性ショック脳症症候群(HSES)を再考する」. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023. 5. 25～27 (5. 26). 岡山
- 6) 佐久間啓. COVID-19 関連出血性ショック脳症症候群. 委員会主催セミナー「小児免疫性神経疾患の臨床と病態 update」. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25～27 (5.25). 岡山

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



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study

Mariko Kasai^a, Hiroshi Sakuma^{a,*}, Yuichi Abe^b, Ichiro Kuki^c, Yoshihiro Maegaki^d, Kei Murayama^e, Yuka Murofushi^f, Hiroaki Nagase^g, Masahiro Nishiyama^h, Akihisa Okumuraⁱ, Yasunari Sakai^j, Hiroko Tada^k, Masashi Mizuguchi^l, Jun-ichi Takanashi^f, the Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group

^a Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

^b Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

^c Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojima-hondori, Miyakojima-ku, Osaka, Japan

^d Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-cho, Yonago-shi, Tottori, Japan

^e Center for Medical Genetics, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, 579-1 Heta-cho, Midori-ku, Chiba-shi, Chiba, Japan

^f Department of Pediatrics and Pediatric Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, 477-96 Owada Shinden, Yachiyo-shi, Chiba, Japan

^g Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe City, Hyogo, Japan

^h Department of Neurology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, 1-6-7, Minatogima-minaminachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japan

ⁱ Department of Pediatrics, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi, Japan

^j Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

^k Division of Pediatrics, Chiba Saiseikai Narashino Hospital, 2-1-1 Miyama, Narashino-shi, Chiba, Japan

^l Department of Pediatrics, National Rehabilitation Center for Children with Disabilities, 1-1-10 Komone, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2

Acute encephalopathy

Encephalopathy with acute fulminant cerebral edema

Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome

ABSTRACT

Objective: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sometimes triggers acute encephalopathy as a serious neurological complication in children. We previously reported the clinico-radiological findings of SARS-CoV-2-associated encephalopathy. The advent of the SARS-CoV-2 omicron variant led to a marked increase in pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19); however, epidemiological changes with acute encephalopathy according to the emergence of SARS-CoV-2 have not yet been documented. Therefore, the present study investigated epidemiological differences in SARS-CoV-2-associated encephalopathy during the BA.1/BA.2 and BA.5 predominant periods and also between SARS-CoV-2-associated and non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy.

Methods: We conducted a nationwide survey of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in Japanese children between June and November 2022. We compared the present results during the BA.5 predominant period and previous findings during the BA.1/BA.2 predominant period. We also compared the clinico-radiological syndromes of encephalopathy between SARS-CoV-2-associated and non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy.

Results: Although many patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy in the BA.5 predominant period had seizures as their initial symptoms, no significant differences were observed in the clinical features. Patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy had worse outcomes than those with non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy (p -value = 0.003). Among 103 patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy, 14 (13.6%) had severe types of acute encephalopathy, namely, encephalopathy with acute fulminant cerebral

Abbreviations: AESD, Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AFCE, Encephalopathy with acute fulminant cerebral edema; ANE, Acute necrotizing encephalopathy; COVID-19, Coronavirus disease 2019; FIRES, Febrile infection-related epilepsy syndrome; HSES, Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; MERS, Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion; MIS-C, Multisystem inflammatory syndrome in children; PCPC score, Pediatric cerebral performance category score; PIMS-TS, Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

* Corresponding author at: Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan.

E-mail addresses: kasai-mr@igakuken.or.jp (M. Kasai), sakuma-hs@igakuken.or.jp (H. Sakuma), abe-yu@ncchd.go.jp (Y. Abe), i-kuki@med.osakacity-hp.or.jp (I. Kuki), maegaki@med.tottori-u.ac.jp (Y. Maegaki), kmuraya@mri.biglobe.ne.jp (K. Murayama), murofushi.yuka@twmu.ac.jp (Y. Murofushi), nagase@med.kobe-u.ac.jp (H. Nagase), okumura.akihisa.479@mail.aichi-med-u.ac.jp (A. Okumura), bradev@m.u-tokyo.ac.jp (M. Mizuguchi), jitaka@twmu.ac.jp (J.-i. Takanashi).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122867>

Received 2 October 2023; Received in revised form 29 November 2023; Accepted 1 January 2024

Available online 3 January 2024

0022-510X/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).