

# 心筋障害により心不全を呈した 小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の1例

結城 智康 蜂谷 明\* 荒井 萌子 島 庸介

長野県厚生農業協同組合連合会北信総合病院小児科

## A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with Heart Failure due to Myocardial Damage

Tomoyasu YUKI, Akira HACHIYA, Moeko ARAI and Yousuke SHIMA

*Department of Pediatrics, Nagano Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare Hokushin General Hospital*

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a new disease that develops after coronavirus disease 2019 (COVID-19) and is known to cause severe inflammation in multiple organs, gastrointestinal symptoms, respiratory distress, and shock.

The patient was an 8-year-old boy who developed MIS-C one month after COVID-19 and presented with left ventricular systolic dysfunction and hypotension. Prednisolone (PSL) and high-dose immunoglobulin therapy (IVIG) improved some symptoms and part of the laboratory findings, but ferritin and D-dimer remained elevated, suggesting a cytokine storm. After infliximab (IFX) administration, ferritin and D-dimer improved, suggesting that IFX may be useful in suppressing cytokines that were not suppressed by the combination of PSL and IVIG. NT-proBNP and troponin T were elevated the day before shock and decreased with improvement in left ventricular contractility. We suggest that measurement of NT-proBNP and troponin T help in early prediction of shock in MIS-C. *Shinshu Med J 71 : 283–290, 2023*

(Received for publication February 14, 2023 ; accepted in revised form May 16, 2023)

**Key words :** Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, coronavirus disease 2019, troponin T, NT-proBNP, infliximab

小児多系統炎症性症候群, 新型コロナウイルス感染症, troponin T, NT-proBNP, インフリキシマブ

### I はじめに

小児多系統炎症性症候群は新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の2~6週間後に発症する新しい疾患であり, 2020年4月以降欧米を中心に報告されている。米国では Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), 英国では Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) と称されている<sup>1-3)</sup>。MIS-Cは川崎病

と類似した症状を発現するが, 多臓器にわたり強い炎症を呈し, 消化器症状, 呼吸障害, ショックなどを引き起こす特徴を有する<sup>4)</sup>。特に, 左心機能低下から生じるショックでは強心薬投与や体外式膜型人工肺を要するなど集中治療室での管理が必要となる場合があるため早期診断が重要である。

今回我々は, 心筋障害により心不全を呈した小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の1例を経験した。ショックを呈する MIS-C では NT-proBNP や troponin T がショックを呈さない症例と比べて有意に上昇することが知られているが, 上昇するタイミングについては知られていない<sup>2)</sup>。今回, ショックを呈する前日の血液検査で NT-proBNP および troponin T の上昇が確認

\* Corresponding author : 蜂谷 明 〒383-8505  
中野市西1-5-63 長野県厚生農業協同組合連合会  
北信総合病院小児科  
E-mail : ahachi@shinshu-u.ac.jp

表1 入院時血液検査（第2病日）

(血算)		(生化学)	
WBC	6,500 / $\mu$ l	T-Bil	1.5 mg/dl
Neut	83.6 %	AST	21 U/l
	(5,430 / $\mu$ l)	ALT	14 U/l
Lym	9.6 %	LD	193 U/l
	(620 / $\mu$ l)	$\gamma$ GT	18 U/l
Hb	14.6 g/dl	CK	39 U/l
Hct	42.6 %	TP	7.4 g/dl
Plt	19.6万 / $\mu$ l	Alb	4.5 g/dl
		UN	9.7 mg/dl
(感染症検査)		Cr	0.55 mg/dl
迅速鼻腔 SARS-CoV-2抗原	(-)	Na	133 mEq/l
SARS-CoV-2IgG	2.5 AU/ml	K	3.8 mEq/l
	(+)	Cl	98 mEq/l
アデノウイルス	(-)	CRP	9.26 mg/dl
A群 $\beta$ 溶連菌	(-)	Ferritin	124.4 ng/ml
EBV VCAIgM (FA)	<10	NT-proBNP	105 pg/ml
		Troponin T	0.003 ng/ml
(免疫学)		PCT	4.43 ng/ml
IgG	945 mg/dl		
IgA	130 mg/dl		
IgM	96 mg/dl		

※ SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, EBV: Epstein-Barr virus, Ig: immunoglobulin

でき、ショックの早期予測に有用である可能性が考えられたため報告する。

## II 症 例

【症例】8歳男児。

【主訴】発熱，咽頭痛，頸部痛，頸部腫瘍。

【既往歴】咳喘息。

【現病歴】発症30日前（X-30）に38℃台の発熱，腹痛，嘔気を生じた。翌日（X-29）近医を受診し，severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）抗原検査で陽性と判明した。自宅療養し，4日で症状は改善した。

第1病日（X日）に発熱し，翌日40℃前後の発熱が続き，咽頭痛および頸部痛を生じたため，当院を受診した。身体所見上，右軟口蓋発赤，右口蓋扁桃腫大，右頸部リンパ節腫脹があり，副鼻腔炎，扁桃腺炎，右頸部リンパ節炎として入院した。

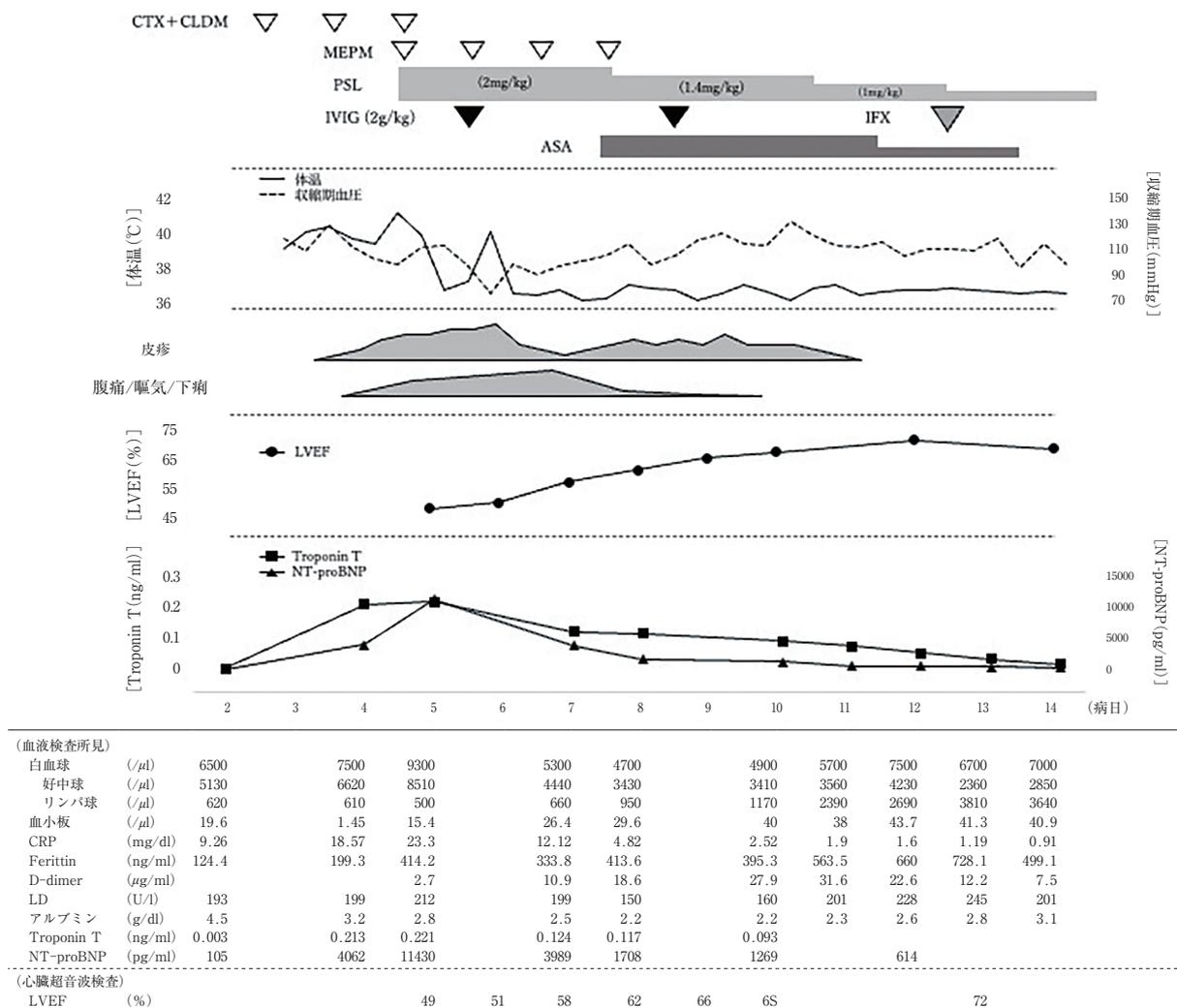
【入院時現症】身長133.3 cm（+0.4SD），体重25.1 kg（-0.7SD），体温39.1℃，血圧120/84 mmHg，脈拍数130/min，経皮的動脈酸素飽和度99%（室内気）。意識は清明。眼球結膜充血および黄染はなし。右軟口

蓋発赤や右扁桃腺腫大を認めたが，いちご舌や口唇紅潮はなかった。右頸部に2 cm 大のリンパ節腫大を触知した。呼吸音は清，心音は整であり雑音は聴取せず。腹部は平坦，軟であり，圧痛はなかった。皮疹や浮腫は認めなかった。

【入院時検査所見】血液検査（表1）：白血球数は6,500/ $\mu$ lと基準値内であったが，好中球数は5,430/ $\mu$ L（83.6%），リンパ球数は620/ $\mu$ L（9.6%）であり，リンパ球数が低下していた。C-reactive protein（CRP）は9.26 mg/dlと炎症反応が上昇し，ferritin，procalcitonin（PCT）も上昇していた。ナトリウム133 mEq/lと低値であったが，aspartate aminotransferase（AST），alanine aminotransferase（ALT）の上昇はなく，アルブミン値の低下もなかった。SARS-CoV-2抗原検査（富士レビオ株式会社）は陰性であった。抗SARS-CoV-2抗体検査（株式会社エスアールエル）では2.5 AU/ml（カットオフ1.0未満）と抗体価上昇を認めた。

【入院後経過】（図1）

頸部リンパ節炎，副鼻腔炎，扁桃腺炎に対してセフトキシム（CTX）およびクリンダマイシン（CLDM）の投与を開始した。第3病日に皮疹および腹痛，嘔気，



※ CTX：セフトキシム、CLDM：クリングマイシン、MEPM：メロペネム、PSL：プレドニゾン、IVIG：大量免疫グロブリン療法、IFX：インフリキシマブ、ASA：アスピリン、LVEF：左室駆出率 (modified Simpton 法)

図1 入院後経過 横軸は発症病日を示す。



図2 皮膚所見

顔、体幹、四肢に掻痒感を伴う癒合傾向のある膨疹と一部に環状紅斑を認める。

下痢などの消化器症状が出現した。皮疹は顔、体幹、四肢に掻痒感を伴う膨疹で、一部に環状紅斑を認めた(図2)。当初は感染に伴う蕁麻疹と考え、クロルフェ

ニラミンマレイン酸塩を投与した。第4病日になり、皮疹が増悪したため多形紅斑型薬疹の可能性を考慮し、抗菌薬をCTX、CLDMからメロペネム(MEPM)に変

更し、PSLを2mg/kg/日で開始した。第5病日も発熱は持続し、血液検査でCRP 23.3 mg/dl, troponin T 0.221 ng/ml, NT-proBNP 11430 pg/mlと上昇傾向であり、D-dimerも2.7 μg/mlと軽度上昇していた(表2)。心臓超音波検査では左室駆出率(LVEF)が49%と低下し、心嚢液貯留、軽度の僧帽弁逆流を認

めたが、冠動脈病変は認めなかった(図3)。血圧は76/43 mmHgまで低下した。胸部単純X線写真では心胸郭比52% (臥位)と心陰影の拡大があり、肺血管陰影の増強と肺うっ血像もみられた(図4)。心電図ではaVL, V2, V5の平低T波, V1, V3, V4の陰性T波を認めた(図5)。以上の所見および経過からイギリスのpediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS)診断基準, アメリカのMIS-C診断基準, WHOのMIS-C診断基準全ての診断基準を満たしており, MIS-Cと診断した。小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(MIS-C/PIMS)診療コンセンサスステートメントに基づいてプレドニゾロン(PSL)2 mg/kg/日を継続し, 大量免疫グロブリン療法(IVIg)

表2 血液検査(第5病日)

(凝固)	
PT-INR	1.30
APTT	38.6 sec
Fibrinogen	656 mg/dl
D-dimer	2.7 μg/ml

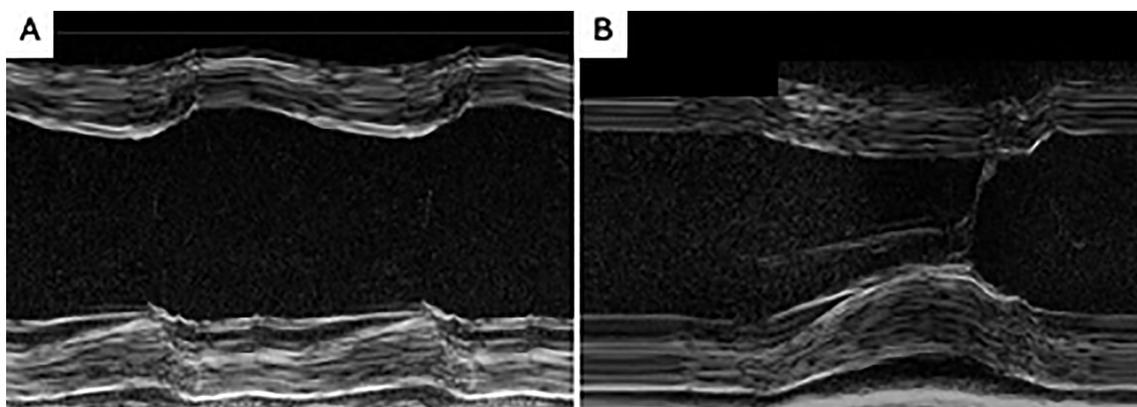


図3 心臓超音波検査(左室M-mode像)

A: 第5病日, 左室駆出率49%

B: 第13病日, 左室駆出率72%

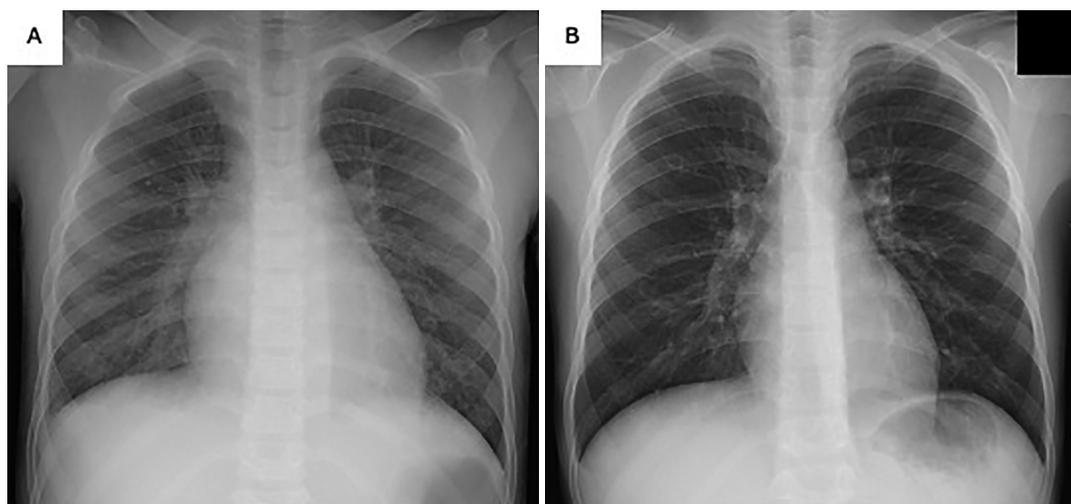


図4 胸部単純X線写真

A: 第5病日(臥位), 心胸郭比53%; 肺血管陰影の増強と肺うっ血像を認める。

B: 第16病日(立位), 心胸郭比43%; 心陰影は縮小し, 肺血管陰影の増強は改善。

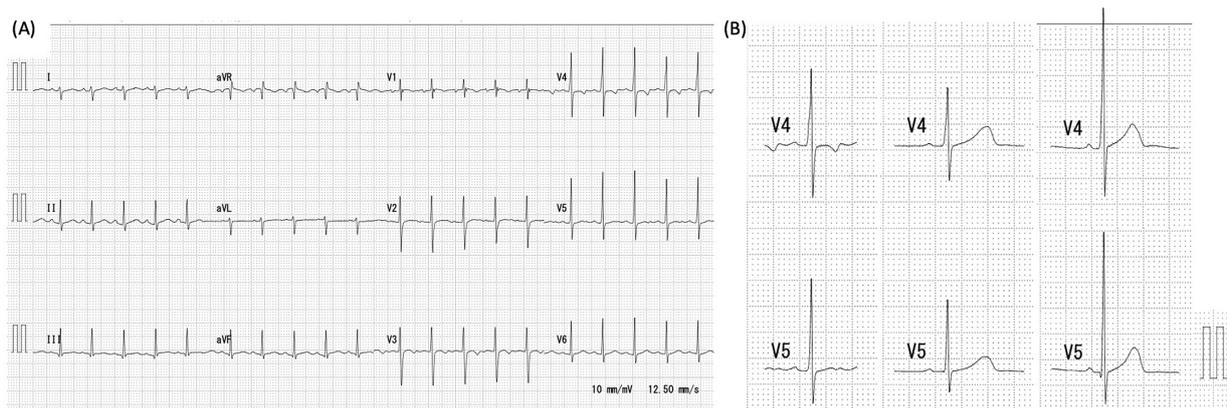


図5 12誘導心電図

A：第5病日，V4に陰性T波，V5に平低T波を認める。  
 B：第5，7，16病日での特徴的变化。  
 陰性T波，平低T波は改善し，R波が増高。

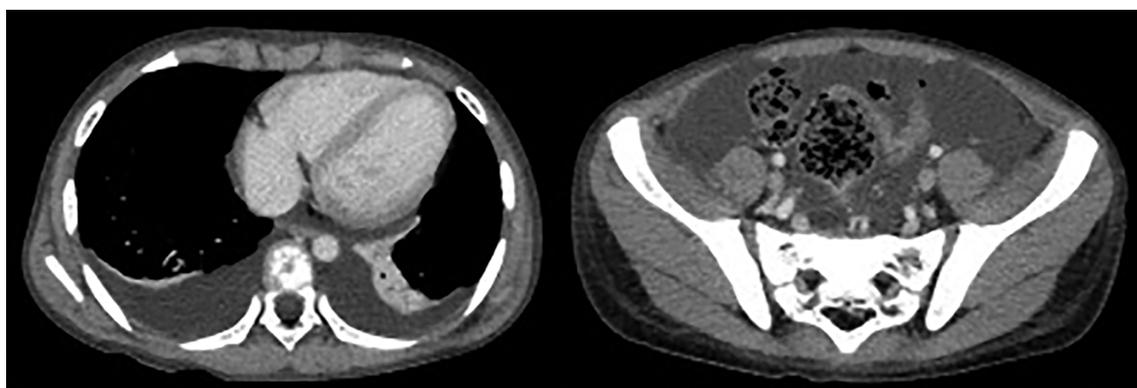


図6 胸腹部造影CT（第10病日）  
 著明な胸腹水を認める。血栓を示唆する所見なし。

2 g/kg を24時間で投与した<sup>1)5)-7)</sup>。皮疹がアセトアミノフェンによる薬疹である可能性を考え，アスピリン投与は行わなかった。

第6病日に解熱し，皮疹も改善した。第7病日には消化器症状が改善し，血液検査でもCRP 12.12 mg/dl，troponin T 0.124 ng/ml，NT-proBNP 3989 pg/mlと低下した。左心機能はLVEF 58%まで改善した。第7病日にPSLの漸減を始め，アスピリン（30 mg/kg/日）の内服を開始したが，皮疹が再度出現した。第8病日の血液検査ではCRP，troponin T，NT-proBNPいずれも低下傾向であったが，ferritin 413.6 ng/ml，D-dimer 18.6 μg/mlと上昇し，アルブミンは2.2 g/dlと低下した。治療効果が不十分と判断し，2nd lineとしてIVIg 2 g/kgの2回目を投与した。D-dimerが上昇しているため，ヘパリンナトリウムの持続投与（10 U/kg/h）を開始した。

第10病日に皮疹は完全に消失したが，D-dimerは27.9 μg/mlと上昇した。造影CT検査で血栓を示唆する所見はなかったが，著明な胸腹水を認めた（図6）。第11病日の血液検査ではさらにferritin 563.5 ng/ml，D-dimer 31.6 μg/ml，AST 154 IU/l，ALT 163 IU/lへと上昇し，高サイトカイン血症の状態が続いていると考えられた。川崎病の診断基準において主要症状3項目（発熱，発疹，リンパ節腫脹）を満たしており，3rd lineとしてインフリキシマブ（IFX）5 mg/kgを投与した。アスピリンは5 mg/kg/日に減量した。

第12病日の血液検査ではD-dimerが22.6 μg/mlまで低下し，アルブミンは2.6 g/dlと上昇した。超音波検査では胸腹水が減少していた。第13病日には左心機能がLVEF 72%まで改善した（図3）。心電図では陰性T波や平低T波の改善とR波の増高が認められ（図5），胸部単純X線写真では心胸郭比43%（立位）

と心陰影が縮小した(図4)。AST 243 IU/l, ALT 377 IU/lと肝酵素高値が持続していたため、アスピリンは中止した。第14病日に症状の再燃がなく、血液検査でも ferritin 499.1 ng/ml, D-dimer 7.5 µg/ml, AST 175 IU/l, ALT 327 IU/lと改善傾向になったため、退院とした。経過中、心臓超音波検査にて冠動脈病変は認めなかった。また、CK値が正常で推移したので明らかな心筋炎の所見は指摘できなかった。

### III 考 察

MIS-Cの正確なメカニズムはまだまだ不明であるが、サイトカインストームのような免疫系の過剰な活性化に伴う炎症性メディエーターの大量放出の結果であると考えられている。特に川崎病患者と同様に interferon-γ (IFN-γ) 関連サイトカインや interleukin-1 (IL-1), 炎症性単球に関連するサイトカインが急性炎症の主な原因とされている<sup>8)9)</sup>。

MIS-Cの治療に関しては重症 COVID-19や川崎病、全身性炎症性疾患(ショック、血球貪食性リンパ組織球症、マクロファージ活性化症候群)を参考にされているが、医学的に十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<sup>1)</sup>。MIS-Cに関するガイド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 IVIG (54~100%)とステロイド (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<sup>10)</sup>。Jonatら<sup>11)</sup>は初期治療において、IVIGとステロイドの併用がIVIG単独と比較して発熱が早期に改善したと報告している。IVIGおよびステロイド治療が効果不応であり、病勢が進行する重症例では生物学的製剤が考慮される。Abdelら<sup>12)</sup>はIVIGによる初期治療に不応の重症 MIS-C 12例で2nd lineにIFXを使用したところ効果を認めたと報告している。本邦でも Yamaguchiら<sup>13)</sup>が高 ferritin血症を伴う MIS-C ではIFXの早期介入が有効であると報告した。本症例ではIVIGとPSLの併用後に ferritin や D-dimerの上昇や胸腹水の増加が続いた。ferritinはYamaguchiらの報告と比べて低かったが、D-dimerは著明に高く、海外での報告例と比べても高値であった。重症例でのIFXの有効性は報告されているが、本症例のようにIVIGとPSL併用の治療で一部の症状や検査所見が改善した一方でサイトカインストームが示唆される症例においても、IFX投与が有効である可能性があると考えられた。

MIS-Cでは心筋機能障害に伴い、左室収縮能低下

による循環不全や冠動脈異常などの合併を引き起こすことが知られている<sup>2)14)-17)</sup>。本邦でも柴田らが左室収縮能低下を呈した MIS-C の症例報告を行っている<sup>18)</sup>。MIS-Cにおける心筋障害のメカニズムは十分に解明されていない。Uchidaら<sup>19)</sup>が MIS-C 症例に対して心筋生検を行い、活動性心筋炎が存在することを報告している。

血液検査では、troponin Tの上昇が50~90%、BNPもしくはNT-proBNPの上昇が73~90%の頻度で起こることが知られている<sup>1)20)</sup>。Whittakerら<sup>2)</sup>はMIS-Cでショックに至った症例はショックに至らなかった症例と比較し、CRPと好中球数が非常に高く、アルブミンとリンパ球が低かったのに加え、troponin T高値(ショックあり;平均0.124 ng/ml, ショックなし;平均0.008 ng/ml)とNT-proBNP高値(ショックあり;平均14017 pg/ml, ショックなし;平均212.5 pg/ml)を認めたと報告した。また、Shubhiらは回復期において、LVEFの低下とBNP・NT-proBNPの上昇の間に負の相関関係があると報告している<sup>21)</sup>。

本症例では第5病日に血圧低下および左室収縮能の低下を認めたが、ショックを呈する3日前から入院しており、保存血清からNT-proBNP, troponin Tを追加で検査した。入院時(第2病日)にはいずれも基準値内であったが、第4病日には上昇しており、ショックを呈する前に変化が起っていた。既報を調べた限りでは、NT-proBNPやtroponin Tを経時的に評価した報告はなかった。尚、本症例においてcreatinineは入院時(第2病日)に0.55 mg/dlであり、以降は第5病日にかけて低下した。その後は横ばいで推移しており、急性腎障害を示唆する所見はなかった。COVID-19感染後の発熱、胃腸症状を呈する症例にはNT-proBNP, troponin Tを測定することによりショックの早期予測、治療介入を行うことができる可能性が示唆された。

### IV 結 語

本例はCOVID-19罹患4週間後にMIS-Cを発症し、IVIGとPSLの併用に加えIFX投与により改善した。入院中にショックバイタルに至ったが、その前日からNT-proBNPとtroponin Tが上昇しており、ショックの早期予測に有用と考えられた。MIS-Cは集中治療管理が必要となるショックを伴うことがあり、早期の診断、ショックの予測、早期治療介入が重要である。COVID-19罹患後に発熱や胃腸症状を呈する症例では、

早めに NT-proBNP や troponin T を測定することが必要と考えられる。

## 謝 辞

信州大学医学部小児医学教室の内海雅史先生には本症例の治療に関するご助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 小児 COVID-19関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント, 公益社団法人日本小児科学会, 2021 (Accessed October 21, 2022, at [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916\\_mis-c\\_s.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_s.pdf))
- 2) Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al: Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporary associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 324 : 259-269, 2020
- 3) Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 395 : 1607-1608, 2020
- 4) Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 383 : 347-358, 2020
- 5) Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, Royal College of Paediatrics and Child Health, 2020 (Accessed February 1, 2023, at <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>)
- 6) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Health Alert Network (HAN), 2020 (Accessed February 1, 2023, at <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>)
- 7) Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific Brief, World Health Organization, 2020 (Accessed February 1, 2023, at <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>)
- 8) Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, et al: Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest* 131 : e144554, 2021
- 9) McMurray JC, May JW, Cunningham MW, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis - A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 8 : 626182, 2020
- 10) Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al: Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolon vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 325 : 855-864, 2021
- 11) 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* 22 : e178-e191, 2021
- 12) Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, et al: SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr* 180 : 1581-1591, 2021
- 13) Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H, et al: Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child. *J Infect Chemother* 28 : 814-818, 2022
- 14) Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 383 : 334-346, 2020
- 15) Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al: COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69 : 1074-1080, 2020

- 16) Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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* 325:1074-1087, 2021
- 17) 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* 143:21-32, 2021
- 18) Shibata Y, Tagami K, Kato S, et al: A Typical Case of COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Jpn Pediatr Soc* 126:802-807, 2022
- 19) Uchida M, Kashima Y, Mochizuki K, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—A New Syndrome Complicated With Acute Heart Failure Following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection—. *Circ J* 85:948-952, 2021
- 20) Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T: COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 56:837-848, 2021
- 21) Kaushik S, Aydin S, Derespina KR, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children çCoronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 224:24-29, 2020

(R 5. 2. 14 受稿: R 5. 5. 16 受理)

---