

SARS-CoV-2オミクロン株流行期での小児熱性けいれん患者の臨床的特徴

朝比奈優希^{1,3}, 松本 浩^{1,2}, 馬淵春菜¹, 仁紙千尋¹, 萩原秀俊¹,
廣瀬 文¹, 武 純也¹, 森谷邦彦¹, 野々山恵章¹, 今井耕輔¹

防医大誌 (2024) 49 (4) : 120 – 128

要旨 : SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は, 2022年1月からのオミクロン株流行に伴い小児患者が急増し, 同時にCOVID-19による熱性けいれん (FS : febrile seizures) などの神経合併症も増加した。オミクロン株流行期である2022年1月～2023年2月の間に当院を受診したFS患者148例をCOVID-19群26例, 非COVID-19群122例に分けて, 臨床症状や血液検査所見について比較検討した。その結果, COVID-19群は複雑型FSやけいれん重積の割合が高く (それぞれ46.2%, 23.1%), 年齢層が幅広く (2～132か月), 入院や集中治療室への入室を要する割合が高かった。血液検査では, COVID-19群のALTが非COVID-19群と比べて有意に高値であり (中央値22.0 vs 15.0 U/L, $p=0.0061$), CRPは有意に低値であった (中央値 0.3 vs 0.7 mg/dL, $p=0.0051$)。COVID-19に合併したFSは重症例の割合が多く, 医療者においては慎重な医学的管理が求められる。

索引用語 : 熱性けいれん / 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) /
重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) / オミクロン株

緒 言

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は, 2019年12月から世界規模で流行が始まったが, 流行当初は小児の患者数は多くなかった。しかし, 2022年1月にオミクロン株の流行が始まってからは, 小児の患者数が急増した (図1A)。また, 同時期からCOVID-19による熱性けいれん (FS : febrile seizures) などの神経合併症が増加したことが, 国内外から多数報告された^{1,2)}。当院においても小児のFSが増加し, COVID-19に合併したFSも多数来院するようになった (図1B)。

SARS-CoV-2オミクロン株によるFSは複雑型やけいれん重積が多いこと, 発症年齢が高いこと, 人工呼吸を必要とする小児が多いことなどが報告されている^{1,3,4)}。18歳以上の血液検査に関しては, ALT, クレアチニン (Cre), CRPなどが高値であるとの報告があるが⁵⁾, 小児における報告は少ない。

本研究では, SARS-CoV-2オミクロン株流行期における小児FSの臨床症状および血液検査における特徴について, 同時期におけるCOVID-19以外の小児FS患者を対照として比較検討を行った。

¹ 防衛医科大学校病院小児科
Department of Pediatrics, National Defense Medical College
Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² (現所属 : 埼玉医科大学病院小児科)
(Current affiliation: Department of Pediatrics, Saitama Medical
University Hospital, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

³ (現所属 : 陸上自衛隊東北方面衛生隊)
(Current affiliation: North Eastern Army Medical Unit, Japan
Ground Self-Defense Force, Sendai Miyagi 983-8580, Japan)

令和6年4月18日受付
令和6年7月24日受理

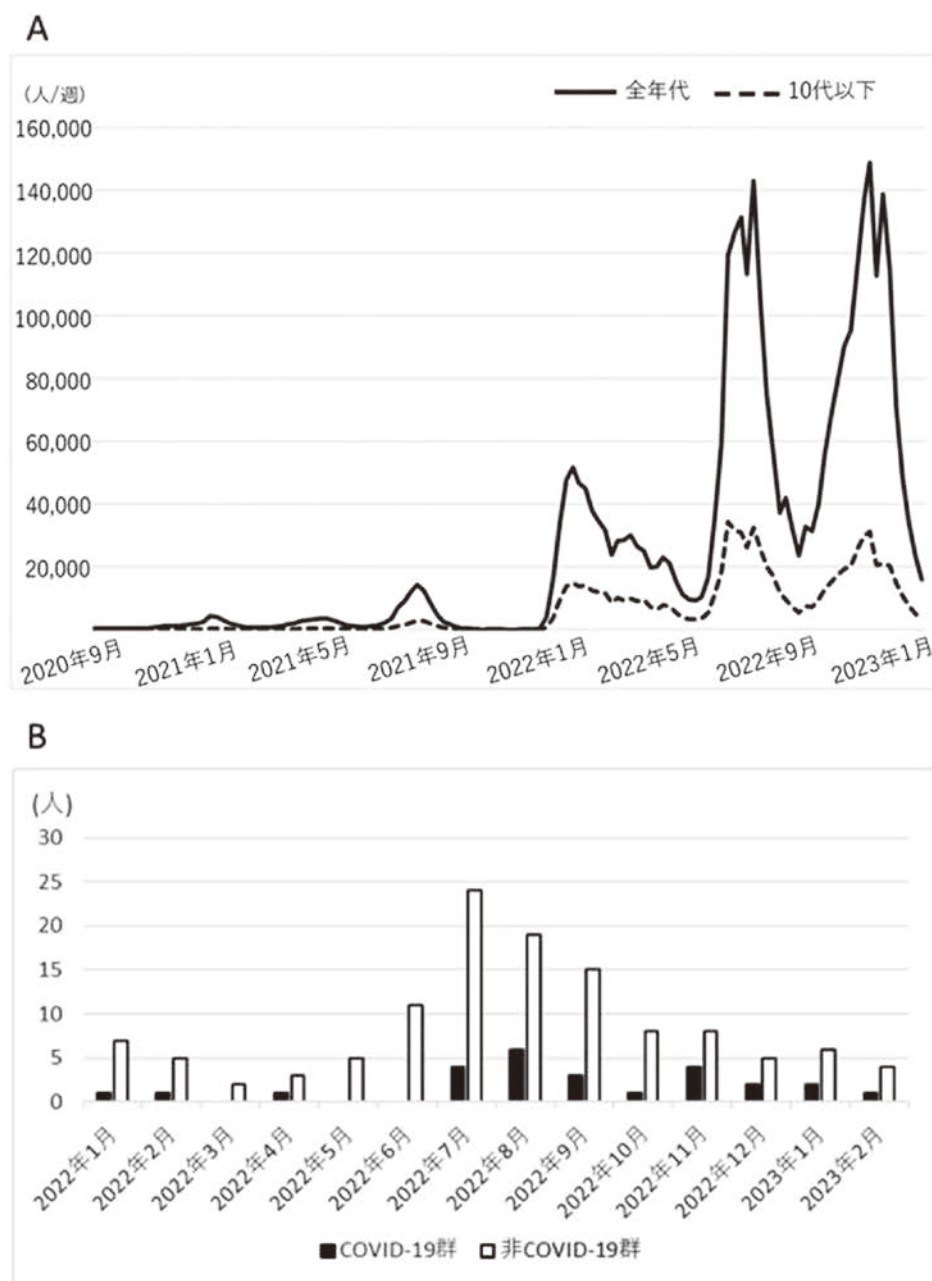


図1. A. 2020年9月～2023年2月までのCOVID-19患者数の推移。SARS-CoV-2オミクロン株流行前には小児COVID-19患者数は非常に少なかったが、2022年1月から日本国内でオミクロン株の流行が始まり、全体の患者数が急増するとともに小児の患者数も増加した。B. 2022年1月～2023年2月の当院における小児熱性けいれんの患者数（COVID-19およびそれ以外の原因別）。

方 法

本研究では、SARS-CoV-2オミクロン株流行期である2022年1月～2023年2月の間に、発熱及びけいれんのため当院を受診した15歳以下の小児を対象とした。これらの症例について、診療録から患者データを後方視的に抽出した。SARS-CoV-2迅速抗原検査陽性あるいはPCR検査陽性の患者をCOVID-19群とし、それ以外を

非COVID-19群として比較検討を行った。本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ており、オプトアウト方式により本研究への参加の拒否の機会を設けた（承認番号4852, <https://www.mod.go.jp/ndmc/>）。

本邦より、けいれん重積型急性脳症（AESD: acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion）や急性脳炎症候群（AES:

acute encephalitis syndrome) の発症を予測するスコアリングが複数報告されており⁶⁻⁸⁾、本研究ではそれらを参考にバイタルサイン(体温、心拍数)、血液検査 (AST, ALT, BUN, Cre, Glu, Na, CRP, プロカルシトニン, アンモニア, WBC, Neutrophil, Lymphocyte, Hb, plt), 静脈血液ガス分析 (pH, pCO₂, BE), 年齢, 性別, FSの既往歴・家族歴, てんかんの家族歴, 病原体, 転帰に関して比較検討を行った。体温と心拍数は院着時の測定値を使用した。体温の測定方法は接触型(腋窩)の体温計使用例が多いが, COVID-19の症例は一部で非接触型の体温計使用例も含まれた。また, 当院検査部でのCRPの測定感度値は0.3 mg/dLであるため, 測定値が0.3 mg/dL以下の患者は0.3 mg/dLとして解析を行った。これらの連続変数の解析にはMann-WhitneyのU検定あるいはt検定を, カテゴリー変数の解析にはFisherの正確検

定を用いた。統計解析ソフトはEZR⁹⁾を使用した。心拍数と血清Creに関しては年齢により正常値が異なることから, 3歳以下と4歳以上に分けて解析を行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

結 果

けいれん患者の内訳を表1に示す。調査期間中には148人のけいれん患者が来院し, うちCOVID-19群は26例(17.6%)であった。FSにおける複雑型の割合は, COVID-19群は12例(46.2%), 非COVID-19群は36例(29.5%)であり, COVID-19群で複雑型が多い傾向がみられた($p = 0.11$)。また, けいれん重積の割合は, COVID-19群は6例(23.1%), 非COVID-19群は9例(7.4%)であり, COVID-19群で有意に多かった($p = 0.027$)。

年齢の中央値は両群間で差がみられなかった

表1. けいれん患者の臨床的特徴の比較

	COVID-19群 (N=26)	非COVID-19群 (N=122)	p値
けいれん様式			
単純型	14 (53.8%)	86 (70.5%)	0.11
複雑型	12 (46.2%)	36 (29.5%)	
けいれん重積	6 (23.1%)	9 (7.4%)	0.027
年齢(か月) †	26.5 (2~132)	24 (3~104)	0.49
好発年齢(6~60か月)	17 (65.4%)	109 (89.3%)	0.004
好発年齢以外	9 (34.6%)	13 (10.7%)	
性別(男:女)	19:7	76:46	0.37
体温(°C) ‡	39.1 (1.02)	39.3 (0.85)	0.16
心拍数(回/分) ‡			
3歳以下	164.7 (23.5)	163.1 (23.5)	0.77
4歳以上	142.3 (21.1)	143.3 (17.6)	0.89
既往歴			
FS	4 (15.4%)	39 (32.0%)	0.1
てんかん	0	0	
家族歴			
FS	6 (23.1%)	35 (28.7%)	0.64
てんかん	2 (7.7%)	4 (3.3%)	0.28
転帰			
帰宅	15 (57.7%)	92 (75.4%)	0.09
入院	11 (42.3%)	30 (24.6%)	
PICU	6	1	

†: 中央値(範囲), ‡: 平均値(標準偏差)

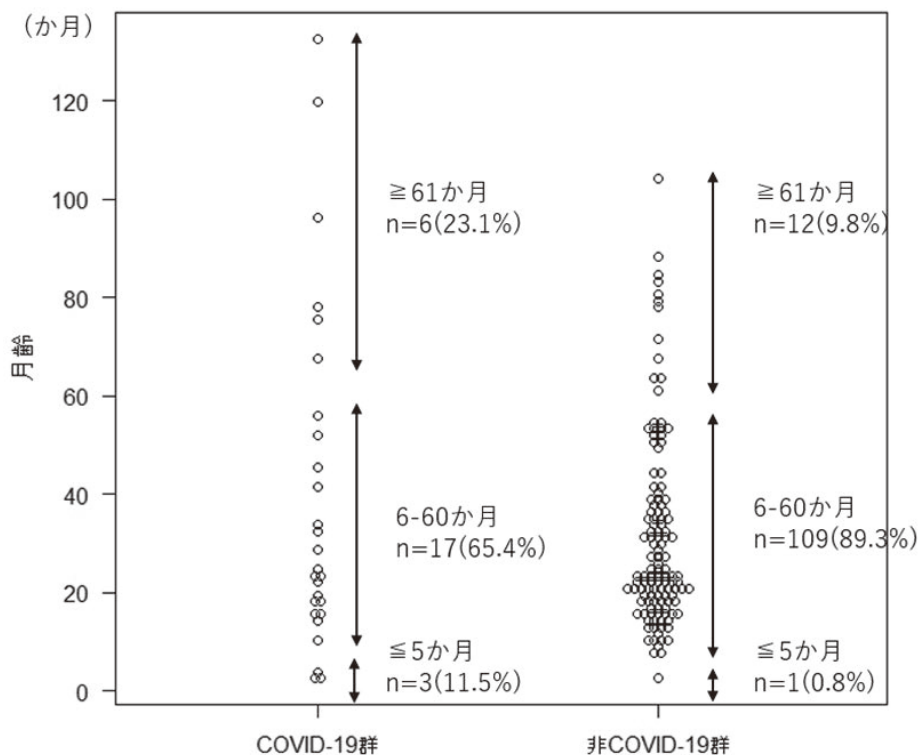


図2. 熱性けいれん患者のCOVID-19群, 非COVID-19群における年齢分布
非COVID-19群では, 患者が熱性けいれんの好発年齢 (6~60か月) に集中しているのに対し, COVID-19群では各年齢に幅広く分布している。

が (26.5 vs 24か月, $p = 0.49$), FSの好発年齢 (6~60か月) 以外の年齢におけるFS患児の割合はCOVID-19群が有意に高かった (34.6 vs 10.7%, $p=0.004$) (表1)。また, 両群の年齢分布をみると, COVID-19群では各年齢に幅広く分布しており, 非COVID-19群がFSの好発年齢に約90%が集中していることに比べて対照的であった (図2)。特に生後5か月以下では, 非COVID-19群では0.8%であるのに対し, COVID-19群では11.5%であり, 早期乳児期の患者の割合が高かった (図2)。

外来受診時の体温, 心拍数の平均値において, 両群間に有意差はなかった。また, 性別, FSの既往, FSの家族歴においても, 両群間で差を認めなかった。

転帰については, 帰宅または入院 (一般病棟あるいは小児集中治療室 (PICU)) の2つに分類した。COVID-19群は帰宅15例 (57.7%), 入院11例 (42.3%, うちPICU 5例), 非COVID-19群は帰宅92例 (75.4%), 入院30例 (24.6%, うちPICU 1例) であり, COVID-19群は入院の割合が高く, 特にPICU入室が多かった ($p =$

0.09)。今回の対象者には, てんかんの既往がある患者や, COVID-19のワクチン接種歴がある患者はいなかった。

血液検査では, ALT, CRPにおいて両群間に有意差を認めた (表2)。ALT (中央値22.0 vs 15.0 U/L, $p=0.0061$) はCOVID-19群で有意に高く, CRP (中央値0.3 vs 0.7 mg/dL, $p=0.0051$) は非COVID-19群で有意に高かった。他の検査項目には, 2群間での有意差は認めなかった。またCOVID-19群でALT >30U/L (FSの好発年齢の中央値となる3歳の基準値以上) となるオッズ比は, 18.46 ($p=0.0044$, 95% CI 1.979-172.3) であった。

表3にPICU管理を要した6例の臨床的特徴を示す。いずれの症例も, けいれん持続時間や来院時の意識レベルなどから急性脳症を疑い, PICUでの入院管理となった。6例中5例が男児であり, 3例は初回止痙までに複数回の抗けいれん薬投与を要するけいれん重積であった。2例は気管挿管による人工呼吸を要した。今回の対象者の中には, AESDなどの重篤な急性脳症を生じた者はいなかった。

表2. 血液検査所見の比較

	COVID-19群 (N=26)	非COVID-19群 (N=122)	p値
生化学			
AST (U/L)	43.0 (23~173)	35.0 (27~55)	0.058
ALT (U/L)	22.0 (11~109)	15.0 (9~41)	0.0061
BUN (mg/dL)	11.5 (6~17)	12 (7~26)	0.31
Cre (mg/dL)			
3歳以下	0.23 (0.14~0.42)	0.27 (0.18~0.45)	0.15
4歳以上	0.42 (0.30~0.55)	0.37 (0.24~0.58)	0.7
Glu (mg/dL)	113 (95~380)	108 (79~243)	0.48
Na (mEq/L)	137 (130~139)	136 (132~142)	0.39
CRP (mg/dL)	0.3 (0.3~3.6)	0.7 (0.3~4.5)	0.0051
プロカルシトニン* (ng/dL)	0.18 (0.1~4.09)	0.24 (0.05~2.68)	0.87
アンモニア** (μg/dL)	39 (28~53)	37 (18~77)	0.76
血算			
WBC (/μL)	8600 (3700~23600)	9100 (4300~25900)	0.29
Neutrophil (%)	75.1 (34.7~91.5)	72.2 (6.0~90.4)	0.26
Lymphocyte (%)	12.9 (3.1~53.5)	19.4 (4.8~54)	0.16
Hb (g/dL)	12.3 (10.4~13.4)	12.3 (10.3~13.9)	0.44
Plt (×10 ³ /μL)	282 (113~385)	273 (138~554)	0.83
静脈血液ガス			
pH	7.39 (6.73~7.51)	7.38 (6.75~7.50)	0.64
pCO ₂ (mmHg)	37.5 (22.1~236)	37.2 (24.9~217)	0.92
BE (mEq/L)	-3.10 (-17.0~0.8)	-2.75 (-14.6~1.3)	0.7

いずれも中央値(範囲)で記載

*COVID-19 (N=4), 非COVID-19 (N=34)

**COVID-19 (N=12), 非COVID-19 (N=35)

表3. PICU入室を要した患者の臨床的特徴

症例	月齢	性別	けいれん持続時間	気管挿管	抗けいれん薬	入室理由
①	96	男	76分	なし	MDL×2	意識障害遷延 炎症反応高値 脳波で高振幅徐波あり
②	78	男	5分	なし	なし	意識障害遷延 脳波で高振幅徐波あり
③	11	男	74分	あり	MDL×2	意識障害遷延 呼吸障害遷延
④	2	男	10秒	なし	なし	意識障害遷延 呼吸障害遷延
⑤	22	男	2分	なし	なし	意識障害遷延
⑥	34	女	78分	あり	DZP×2 fosPHT×1	意識障害遷延 けいれん群発

MDL: midazolam, DZP: diazepam, fosPHT: fosphenytoin

考 察

SARS-CoV-2オミクロン株の流行に伴い、小児のCOVID-19患者が急増し、付随して小児FS患者も急増した。SARS-CoV-2デルタ株流行期と比較して、オミクロン株流行期におけるCOVID-19罹患児のけいれん発症率は、1～4歳で1.3～3.0%から9.4%へ、5～11歳で0～0.4%から3.5%へと上昇したと報告されており¹⁰⁾、それぞれの年齢層において小児FSが3～10倍近く増加したことになる。他にも、Iijimaらはオミクロン株流行期にはそれ以前よりもFS発症率が有意に高い(14.6% vs 1.7%, $p < 0.001$)と報告しており²⁾、また、Antoonら、Akramらは小児のCOVID-19には脳炎・脳症、細菌性髄膜炎等を始めとした神経学的合併症がそれぞれ7.0%、20%に見られたと報告している^{11,12)}。以上のことから、SARS-CoV-2オミクロン株によるCOVID-19は、他のウイルス感染症やオミクロン株以前のCOVID-19と比べて、FSなどの中枢神経合併症が多いことは明らかであると考えられる。

今回の研究では、SARS-CoV-2オミクロン株による小児FSにおける臨床的な特徴がないか、同時期のCOVID-19以外の小児FSをコントロールとして比較を行った。その結果、COVID-19によるFS群は複雑型FSやけいれん重積の患者が多く、FSの好発年齢から外れる患者の割合が高く、また、入院やPICU入室を要する症例が多いことが分かった。これらの報告は、COVID-19によるFSはそれ以外の発熱に伴うFSとは異なり、罹患する患者の年齢が幅広く、かつFSの重症度が高いことを示している。

COVID-19によるFSの発症年齢に関しては、Joungらはオミクロン株流行期前と比較してオミクロン株流行期は有意に発症年齢が高く(28.0 vs 22.0か月, $p = 0.004$)¹⁾、Iijimaらは、オミクロン株流行期は36%が5歳以上であったと報告している²⁾。SARS-CoV-2オミクロン株が、通常のFSよりも幅広い年齢層の小児にFSを生じさせることの正確な理由は不明であるが、後に述べるようにCOVID-19群ではAST、ALTが上昇しており、感染に伴う免疫細胞への刺激および炎症性サイトカインの上昇が存在すると考えられる。それらが中枢神経へ強い影響を与え、

結果として幅広い年齢層においてFSを生じさせ、なおかつ複雑型やけいれん重積など重症のFSを生じさせるのではないかと考えられた。

血液検査では、CRPがCOVID-19群で非COVID-19群に比べて有意に低値であった。しかし、両群とも中央値は高値ではなかった(0.3 vs 0.7 mg/dL)。この原因としては、非COVID-19群の発熱の原因が種々のウイルス・細菌感染症であり、その中にはアデノウイルスなどCRPが上昇しやすい病原体もあり、2群間で有意差がなかった、あるいはFSは発熱初期に生じることが多く、CRPの上昇前に血液検査を施行されたことが考えられる。またPerlmanは、COVID-19患者はIFN- α を始めとする複数のサイトカインが上昇することを報告しており¹³⁾、FelgenhauerらやParkらは、SARS-CoV-2はIFN- α によりウイルス複製阻害作用を受けることやIFN感受性が高いことを示している^{14,15)}。このことから、SARS-CoV-2感染初期ではIFN- α が比較的優位に上昇しており、その結果としてCRPの上昇が乏しかった可能性が考えられた。

COVID-19群ではALTが有意に高値を示した。ALTについては正常値の範囲内での差であったが、統計学的に2群間に有意差を認めており、またASTもCOVID-19群で高値となる傾向を示した($p = 0.058$)。AESDなどの急性脳症の初期の血液検査で血中のAST、ALTなどの肝逸脱酵素が上昇することが報告されており、その理由としてinterleukin-6 (IL-6) やtumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインの増加が血管内皮細胞および毛細血管の障害を来し、肝障害を生じると考えられている^{6,8)}。VictorらやHuらは、COVID-19の重症例では獲得免疫応答の障害や制御不能な炎症性自然免疫応答等により、TNF- α 、IFN- γ 等が上昇するサイトカインストームが惹起されている可能性を報告している^{16,17)}。またMaucourantらは、COVID-19においてNK細胞の活性化が生じていることを報告しており¹⁸⁾、IFN- α に刺激されたNK細胞が肝障害を引き起こした可能性も考えられた。本研究結果と合わせると、COVID-19に合併したけいれん症例では、IFN- α を始めとする高サイトカイン血症により全身性炎症反応症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)を

呈し、CRP上昇に乏しい発熱や肝逸脱酵素の上昇を来した可能性が考えられた。ただし、ALTの上昇は正常値の範囲内での統計学的有意差に留まっており、臨床的意義については今後のさらなる研究が求められる。Sakumaらは、SARS-CoV-2感染とAESを合併した31例を報告し、そのうち9例(29.0%)が重篤な神経後遺症を残した、あるいは死亡したと報告している¹⁹⁾。本研究の対象者に急性脳症を合併した症例はなかったが、COVID-19においてはFSだけではなく、重篤な後遺症を残す急性脳症を合併することが少なくないことが示唆されるため、COVID-19に合併したFSの診断と治療には慎重な対応が求められる。

SARS-CoV-2の感染予防として、主な感染経路である飛沫感染及び接触感染に対する経路別予防策が挙げられている²⁰⁾。また、本邦でも6か月以上の小児にはワクチン接種が可能となっている。ワクチン接種とCOVID-19罹患に関する報告を見ると、オミクロン株流行期においてワクチン接種により5～11歳のCOVID-19発症及びその重症化や入院リスクが低下したとされている^{21,22)}。Priceらは、12～18歳においてはワクチン接種による入院抑制効果はデルタ株流行期よりもオミクロン株流行期の方が低いとしているが、救命措置を要する重症化の予防の効果は確認したとしており²²⁾、Tohらは、オミクロン株感染後の抗体反応は武漢株、デルタ株感染後よりも著しく低値であるとしているものの、ワクチン接種した児のオミクロン株感染後はそれ以前よりも抗体反応が高いことを報告している²³⁾。

今回の研究ではワクチン接種歴のある児はいなかった。しかし、既報のようにワクチン接種はSARS-CoV-2オミクロン株による入院や重症化を防ぐことが示唆されている。ワクチン接種がCOVID-19のFS合併症を減少させるかどうかは今後の検討課題であるが、重症化を防ぐことで神経合併症が減少することが期待される。

本研究の限界として、以下の三点が挙げられる。一点目として、単施設における後方視的研究であり、症例数が少ないこと、および対象とした患者集団に偏りがある可能性が考えられる。当院は埼玉県西部地域における2次・3

次救急医療機関であり、救急隊が搬送先を検討するにあたり、重症例の選定先に選出されやすいバイアスがある。一方で当施設のある地域において、COVID-19流行期に発熱を伴うけいれん患者を受け入れる医療機関は、当院ともう1施設に限られており、研究期間中に対象となる患者のほとんどはこの2施設で受け入れたと考えられる。二点目として、単純型FSの場合は血液検査を施行しないことが多く、血液検査を行った症例は中等症～重症例に偏っていることが挙げられる。これについては非COVID-19群でも同様であるため、2群間の重症度に大きな差はないと考えられる。三点目としては、血液検査の項目についてPCTなど欠失データが多い項目があり、これらについては正確な2群間の比較になっていない可能性が挙げられる。

結 語

SARS-CoV-2オミクロン株流行期において、COVID-19に合併したFSはCOVID-19以外の病原体によるFSと比較して、複雑型やけいれん重積を来す割合が高く、年齢層が幅広く、血液検査ではCRPの低値および肝逸脱酵素の上昇があることが示された。PICU入室や人工呼吸を要する重症例が多いため、医療者においては慎重な医学的管理が求められる。

利益相反

防衛医科大学校雑誌の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝 辞

症例の診療および本論文の執筆にあたり、防衛医科大学校病院小児科の浅野貴子先生、鈴木秀一先生、立石昇一郎先生、榎原殿先生、小倉弘嗣先生及び多くの小児科の先生のご助力を賜りました。また、COVID-19重症例の診療については、防衛医科大学校病院救急部の諸先生のご協力を賜りました。ここに深く感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Joung J, Yang H, Choi YJ, et al.: The Impact of Omicron Wave on Pediatric Febrile Seizure. *J Korean Med Sci.* 38: e18, 2023.

- 2) Iijima H, Kubota M, Ogimi C.: Change in Seizure Incidence in Febrile Children With COVID-19 in the Era of Omicron Variant of Concern. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 11: 514-517, 2022.
- 3) Shoji K, Akiyama T, Tsuzuki S, et al.: Clinical characteristics of COVID-19 in hospitalized children during the Omicron variant predominant period. *J Infect Chemother.* 28: 1531-1535, 2022.
- 4) Cadet K, Ceneviva GD, Walter V, et al.: Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnostic Frequency of Febrile Seizures: An Electronic Health Record Database Observational Study. *The Neurohospitalist.* 13: 46-52, 2023.
- 5) Ghadimi K, Heidari Z, Kheradmand M, et al.: Prevalence, clinical, imaging, electroencephalography and laboratory characteristics of seizures in COVID-19. *Am J Neurodegener Dis.* 11: 46-54, 2022.
- 6) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al.: Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci.* 358: 62-65, 2015.
- 7) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al.: Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev.* 38: 217-224, 2016.
- 8) Uematsu K, Matsumoto H, Zaha K, et al.: Prediction and assessment of acute encephalopathy syndromes immediately after febrile status epilepticus. *Brain Dev.* 45: 93-101, 2023.
- 9) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation.* 48: 452-458, 2013.
- 10) 日本小児科学会 予防接種・感染対策委員会 : 「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」の中間報告 : 第3報”. 公益社団法人日本小児科学会.
https://www.jpeds.or.jp/modules/news/index.php?content_id=958, (2022/3/28参照)
- 11) Antoon JW, Hall M, Howard LM, et al.: COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics.* 150: e20220058167, 2022.
- 12) Akram NN, Ibrahim BA, Ali SM, et al.: Clinical and laboratory characteristics of children with neurological presentations of COVID-19: a single-center experience. *J Med Life.* 15: 1294-1298, 2022.
- 13) Perlman S.: COVID-19 poses a riddle for the immune system. *Nature.* 584: 345-346, 2020.
- 14) Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem.* 295: 13958-13964, 2020.
- 15) Park A, Iwasaki A.: Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 27: 870-878, 2020.
- 16) Costela-Ruiz VJ, illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al.: SARS-CoV-2 infection: The role of Cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 54: 62-75, 2020.
- 17) Hu B, Huang S, Yin L.: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 93: 250-256, 2021.
- 18) Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, et al.: Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol.* 5: eabd6832, 2020.
- 19) Sakuma H, Takanashi J, Muramatsu K, et al.: Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 17: 1085082, 2023.
- 20) 日本小児科学会 予防接種・感染対策委員会. “小児における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状と感染対策についての見解”. 公益社団法人日本小児科学会.
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=369, (2022/3/28参照)
- 21) Tan SHX, Cook AR, Heng D, et al.: Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 387: 525-532, 2022.
- 22) Price AM, Olson SM, Newhams MM, et al.: BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 386: 1899-1909, 2022.
- 23) Toh ZQ, Mazarakis N, Nguyen J, et al.: Comparison of antibody responses to SARS-CoV-2 variants in Australian children. *Nat Commun.* 13: 7185, 2022.

Clinical features of febrile seizures in children during the SARS-CoV-2 omicron variant epidemic

Masaki ASAHINA^{1,3}, Hiroshi MATSUMOTO^{1,2}, Haruna MABUCHI¹, Chihiro NIGAMI¹,
Hidetoshi HAGIWARA¹, Fumi HIROSE¹, Junya TAKE¹, Kunihiko MORIYA¹,
Shigeaki NONOYAMA¹ and Kohsuke IMAI¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (4) : 120 – 128

Abstract: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) began its epidemic in January 2022. Since then, the number of children with COVID-19 rapidly increased, simultaneously, raising the incidence of comorbidities that affect the central nervous system such as febrile seizures (FS). This study included 148 children with FS who visited our hospital between January 2022 and February 2023 and corresponded with the SARS-CoV-2 omicron variant epidemic in Japan. The COVID-19 group (n = 26) and the non-COVID-19 group (n = 122) were compared based on their clinical symptoms and laboratory test findings. In the COVID-19 group, the rates of complex FS and FS status epilepticus were high (46.2% and 23.1%, respectively), affecting children aged 2–132 months, and their admission rate to the general ward or pediatric intensive care unit was high. The COVID-19 group had significantly high levels of alanine transaminase (median, 22.0 vs. 15.0 U/L, p = 0.0061) and low levels of C-reactive protein (median, 0.3 vs. 0.7 mg/dL, p = 0.0051) compared to the non-COVID-19 group. A large proportion of children with FS with COVID-19 contracted severe illness; thus, warranting careful medical management by the medical staff.

Key words: febrile seizures / coronavirus disease 2019 (COVID-19) /
severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / omicron variant