

淺談新冠肺炎病毒 Omicron 變異株 對兒童族群的影響

林明儒¹ 陳志榮^{2,3}

林口長庚醫院 ¹兒童一般醫學科 ²兒童感染科 ³分子感染症研究中心

台灣在 2022 年 4 月初開始進入以 Omicron 變異株為主的第二波大型社區流行，相較於前幾波疫情，兒童染疫人數呈現大幅且快速上升的趨勢，然而，雖然流行病學上與世界各國大致相符，臨床上兒童感染新冠肺炎雖仍以輕症為主，台灣兒童特有以嚴重腦炎表現的重症型態，卻來勢洶洶且伴隨高死亡率。目前以 mRNA 技術為主的疫苗，在 5~11 歲兒童族群已證實預防重症發生仍有足夠的保護力，因此提高兒童族群疫苗覆蓋率，是目前刻不容緩的議題。除此之外，對於腦炎致病的機轉、如何辨識易感受族群、腦炎發病的前驅危險因子，以及尋求有效的治療，仍是全體醫療人員須努力研究的方向。（**感控雜誌 2022:32:246-253**）

關鍵詞： 新冠肺炎、兒童、腦炎、疫苗

前 言

自 2019 年 12 月起，新型冠狀肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 自中國武漢地區始席捲全球，截至 2022 年 6 月初，全球已累計 529,194,268 人確診，並造成

6,314,172 人死亡。相較於原始病毒株，根據 WHO 定義共有 5 種受到關注的主要變異株 (variant of concern, VOC)，包括 Alpha, Beta, Gamma, Delta 以及 Omicron。其中 Omicron 變異株首度在 2021 年 11 月南非波札那共和國出現，研究發現，此變異株的基因序列有高達 50 處以上的變

民國 111 年 4 月 25 日受理
民國 111 年 6 月 28 日接受刊載

通訊作者：陳志榮
通訊地址：桃園市龜山區復興街五號
連絡電話：03-3281200

DOI: 10.6526/ICJ.202208_32(4).0003

異點[1]，在棘蛋白 (Spike protein) 處即有高達 32 處以上的變異點，造成 Omicron 相較其他 4 種變異株，有更高的傳染性及更有效的免疫逃脫機制，能大幅減低受自然感染或疫苗施打後產生的免疫力影響[2]。

在 2022 年之前，台灣本土新冠肺炎確診案例僅 14,603 (註：大部分來自 2021 年 5 月至 8 月以 Alpha 及 Beta 變異株為主的第一波大型社區流行)，其中 20 歲以下兒童及青少年族群僅 1,068 例 (7.3%) 且無死亡個案。然而台灣自 2022 年 4 月初開始進入以 Omicron 變異株為主的第二波大型社區流行，截至 6 月初已累計 2,512,374 例本土確診案例，其中 20 歲以下兒童及青少年族群為 496,341 例 (19.8%) 且累計 18 名死亡個案。而 10 歲以下兒童族群亦累積 266,904 例 (10.6%) 及 15 例死亡個案 (占兒童死亡案例 83%)。顯示相較之前數波疫情，以 Omicron 變異株為主的社區流行，在兒童族群的確造成確診個案的快速增加並出現重症及死亡案例。因此，了解 Omicron 變異株在兒童族群的臨床表現、重症發生率及型態，以及疫苗施打所扮演的角色是重要的臨床與公衛議題。

流行病學及死亡率

根據統計[3]，美國本土自 2021 年 12 月初開始進入以 Omicron 變異株為主的社區流行，美國兒科醫學會

的統計資料顯示[4]，19 歲以下兒童確診案例自 2021 年 12 月底開始急劇增加，自 2022 年 1 月至 5 月，共累計 5,475,379 例兒童確診病例，染疫比例由以 Alpha 及 Delta 變異株為主流行中的 2.6% 上升至 16.2%。然而，在此 Omicron 流行期間，兒童因染疫住院案例累積為 13,574 例，僅佔所有確診病例之 0.25%，相較於至 2021/12/30 前兒童感染新冠肺炎的 0.37% 累積住院率，並無顯著增加。Omicron 死亡個案則為 310 例，染疫後死亡率約十萬分之五，相較於 2021/12/30 前兒童感染新冠肺炎疾病的十萬分之九死亡率，則呈現略為下降趨勢。此外，針對 7,021 例 5 歲以下兒童感染 Omicron 後臨床疾病嚴重程度的回溯性世代研究中[5]，亦顯示相較於 Delta 變異株，不論在急診使用率、住院率、加護病房入住率及呼吸器使用率上均呈現顯著下降。另一篇針對 32,635 例 Omicron 案例對照 1,735 例 Delta 案例研究中亦發現[6]，兒童感染 Omicron 變異株相較於 Delta 變異株有較高的比例為輕症，但此篇研究需注意的是，同為感染 Omicron 變異株的兒童中，相較於 6 歲以上的兒童，小於 6 歲兒童染疫後有較高的機率發展成中重症以上疾病。

台灣鄰近的日本，亦同時約自 2021 年 12 月初開始進入以 Omicron 變異株為主的社區流行，根據厚生勞動省公布資料，自 2022 年 1 月起，除

全國染疫人數快速增加外，10 歲以下染疫兒童所佔比例由 10% 左右上升至 20%，至 5 月份止，10 歲以下兒童累積染疫人數為 1,084,919 例，其中住院人數 21,092 例 (1.9%)，而死亡病例 6 例 (十萬分之 5.5)。

根據國際流行病學統計，顯示在 Omicron 疫情下，兒童的染疫比例增加，亦暗示 Omicron 在兒童族群傳播較 Alpha 及 Delta 更為快速，但疾病嚴重程度則呈現下降趨勢，多以輕症為主。截至 6 月初為止，台灣目前 20 歲以下兒童青少年染疫後死亡率為十萬分之 3.7，大致與美國趨勢相當，而 10 歲以下染疫死亡率為十萬分之 5.6，亦與日本相當，然而台灣目前仍處於 Omicron 社區大流行的前中期，後續仍須持續監測兒童族群染疫後重症及死亡比例變化。

臨床症狀

兒童感染 Omicron 的症狀是否和其他新冠病毒株不同，還需要更多的資料佐證，且目前還沒有無症狀感染者所佔比例的完整的報告，根據台灣疾病管制署 2022 年 2 月針對 82 例兒童 Omicron 確診個案的分析中，34% 為無症狀感染，出現的臨床症狀以發燒 (63%)、咳嗽 (46%)、鼻塞流鼻水 (24%) 以及喉嚨痛 (17%) 為最多。一篇在西班牙針對 109 例兒童感染 Omicron 變異株的臨床症狀研究中[7]，可發現症狀仍以發燒 (82.6%)

為最多，依序為咳嗽 (56%)、鼻塞流鼻水 (45%)、頭痛 (32%)、上吐下瀉 (21%) 以及喉嚨痛 (18.3%)，相較於其他變異株，此研究顯示兒童感染 Omicron 有較高的比例以發燒、頭痛以及腹瀉來表現。

台灣目前正處於兒童 Omicron 社區感染的大流行，後續應能整理出更為完善的臨床症狀以及分析。

神經學症狀及腦炎

在南非一篇針對 462 例平均年齡為 4.1 歲兒童感染 Omicron 住院案例的分析研究中[8]，除了發燒及呼吸困難外，有高達 20% 的兒童臨床是以抽筋為表現。2020 年義大利一篇在新冠病毒流行期所做的研究中[9]，發現相較 2019 年同時期中，兒童因發燒合併抽筋而住院的比例增加 3 倍以上。而美國一篇針對 8,854 例小於 5 歲的兒童新冠肺炎案例的回溯研究中[10]，亦發現約 0.5% 無癲癇病史的兒童以發燒抽筋來表現。與此同時，在此波 Omicron 變異株台灣兒童社區感染中，臨床醫師亦發現兒童發燒合併抽筋的現象有增多的趨勢。

一篇美國在 2020 年 3 月到 5 月針對 1,695 例 20 歲以下感染新冠肺炎病毒合併神經學症狀的研究分析中[11]，共有 365 例 (22%) 合併有神經學症狀感染，其中僅 81 例 (22%) 合併潛在性神經學疾病，在年齡分佈上，6 歲以上的兒童多以頭痛、虛

弱以及嗅味覺喪失來表現，與之相較，5歲以下兒童則多以抽筋及癲癇來表現。總體來說，大部分(88%)的兒童神經學症狀皆為暫時的且不會造成長久的後遺症，若扣除符合兒童多系統發炎症候群(Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)診斷標準之案例，僅6.3%在急性期以嚴重神經學症狀來表現，包括急性腦病變、缺血或出血性腦中風、急性瀰漫性腦脊髓炎、猛爆性腦水腫以及格林-巴利氏症候群(Guillain-Barré syndrome)，其中40%產生長期神經學後遺症，而整體死亡率為26%。在這群嚴重個案的檢驗數據中，有較高的中性球-淋巴球比例、D-dimer及Fibrinogen。

Omicron變異株感染後在兒童族群產生嚴重的神經學併發症目前在文獻搜尋上僅零星的案例報告，然而，台灣自2022年4月爆發大規模社區感染以來，迅速累積臨床進展快速的兒童腦炎個案，截至6月初已有17例兒童新冠腦炎病例，其中5例死亡，死亡個案均在症狀發生24~72小時內快速進展，且對臨床藥物治療反應不佳。為此，2022年5月，台灣兒科醫學會、台灣小兒神經醫學會、台灣兒童感染症醫學會、台灣兒童胸腔及重症醫學會及台灣兒童急診醫學會，召集專家訂定兒童COVID-19併發急性腦炎臨床治療暫行指引[12]。提出包括體溫大於攝氏41度、意識不佳、持續昏睡、持續頭痛、持續嘔

吐、肌躍型抽搐、抽搐、步態不穩等8大腦炎重症前驅症狀，並建議臨床醫師若觀察到任何非兒童單純性熱性痙攣可解釋的腦病變病徵時，應住院觀察或立即轉診至新冠病毒重症責任醫院。在治療方面，臨床上若高度懷疑嚴重腦炎個案，除依症狀給予抗癲癇急降腦壓等藥物外，亦建議及早給予靜脈注射瑞德西偉(Remdesivir)抗病毒藥物以及包括免疫球蛋白(IVIG)及塔西單抗(Tocilizumab)在內的抗發炎藥物。

台灣兒童感染新冠肺炎病毒後併發腦炎的病例雖來得又快又急，且臨床伴隨著高死亡率，但由於目前個案數仍少，我們對於發病的機轉了解非常有限，未來針對致病機轉、辨識易感受族群及發病的危險因子，以及尋求有效的治療方法仍是全體醫療人員須努力研究的方向。

疫苗在兒童 Omicron 變異株感染扮演的角色

由於Omicron高度免疫逃脫的特性，在社區流行以Omicron變異株為主的時代，施打以武漢株為標的發展的新冠肺炎疫苗，已證實無法有效預防Omicron感染，但仍能有效降低感染後住院率及重症發生率。根據2022年3月發表在新英格蘭雜誌的研究指出[13]，針對12~18歲青少年族群，打滿2劑BNT疫苗(BNT162B2)14天後，對Delta變異

株有症狀感染的保護力達 92%，並維持長達 6 個月，降低住院率的保護力亦可達 92%，而針對重症發生率的保護力可達 96%。然而，同一年齡族群打滿 2 劑 BNT 疫苗 14 天後針對 Omicron 變異株有症狀感染的保護力僅剩約 20%，降低住院率的保護力約 40%，而針對重症發生率的保護力仍可達 79%。而對於 5~11 歲的兒童族群，施打 2 劑 BNT 疫苗 14 天後，針對 Omicron 變異株感染後需住院的保護力為 68%。由此可知，在 Omicron 為主要流行株的時代，兒童及青少年施打新冠肺炎疫苗已無法完全預防疾病發生，從而達到截斷病毒傳播達成群體免疫的目的。

如前文流行病學所述，Omicron 變異株在兒童及青少年族群感染後多屬輕症，住院率及死亡率均低，疫苗對於兒童「直接保護」產生的利益是否大於疫苗的潛在風險，及施打後副作用所產生的不適感並無明確結論，然而，在這波台灣本土兒童 Omicron 疫情中，目前除已有 161 例中重症 (0.03%)，累計 15 例嚴重腦炎個案 (0.003，10 萬分之 3)，相較於疫苗約百萬分之一的嚴重不良反應，在如果疫苗可以預防腦炎重症，則臨床證據傾向在兒童施打新冠疫苗為利大於弊。除 BNT 疫苗外，今年 5 月發表在新英格蘭雜誌的研究指出[14]，6~11 歲兒童施打 2 劑莫德納疫苗 (mRNA-1273)，可以達到顯著的免疫反應，產生的抗體水平甚至略

高於青少年族群，而疫苗有效性與青少年及成人族群大致一致 (註：針對 Delta 變異株可達 88% 疾病保護力，然而並無針對 Omicron 變異株之有效性資料)，在副作用方面，兒童相較於青少年及成人較容易發燒，但並無觀察到如心肌炎及過敏性休克等嚴重不良反應。

台灣目前在 2022 年 5 月底已陸續開放 5~11 歲兒童施打 BNT 疫苗及 6~11 歲兒童施打半劑量 (50 mcg) 莫德納疫苗。後續除疫苗對於兒童中重症的保護力外，對於是否降低急性感染期併發嚴重腦炎的保護力，亦應為監測重點。

兒童多系統發炎症候群 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)

自 2022 年 4 月開始，臨床上觀察到部分兒童在感染新冠肺炎病毒後 2~6 週內，發生侵犯身體多系統的發炎症候群，臨床表現和川崎氏症 (Kawasaki disease) 十分類似，以發燒合併包括諸如腸胃道症狀 (嘔吐、腹痛、腹瀉等)、皮膚粘膜症狀 (皮疹、非化膿性結膜炎、肢端腫脹)、心血管系統 (心肌功能異常、冠狀動脈瘤) 等多系統的炎性症狀，因此將此病通稱為「兒童多系統發炎症候群」 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)，目前致病機轉仍未明。相較於川崎氏症，MIS-C 的好

發年齡較大(約 9~12 歲)且有較高比例併發休克，針對 MIS-C 的治療目前主要以「免疫球蛋白」注射為主，是否併用類固醇治療目前仍然沒有定論，目前臨床上多建議於免疫球蛋白治療後未改善、疾病嚴重度較高等情況下考慮併用類固醇治療。

美國疾病管制中心自 2020 年 5 月中開始及監測 MIS-C 的發生率[15]，截至 2022 年 5 月 31 日止，共累積 8,525 例，其中 69 例死亡(0.8%)。然而從時序上來看，自 2021 年 12 開始美國境內流行株以 Omicron 為主後，兒童確診個案雖大幅上升，然 MIS-C 的確診案例卻呈現顯著下降的趨勢。此外，在以色列的研究中亦發現[16]，相較於 Alpha 及 Delta 變異株，Omicron 產生 MIS-C 的比例亦大幅下降。

目前研究證實，12~18 歲兒童及青少年施打滿 2 劑 BNT 疫苗後對於預防 MIS-C 發生的保護例可達 91% [17]，因此，美國及以色列 MIS-C 案例的下降究竟和兒童及青少年大幅施打疫苗有關，抑或 Omicron 變異株本身較不易產生 MIS-C 仍有待進一步研究觀察釐清。

MIS-C 和川崎氏症另一個不同的特點是，相較於川崎氏症好發於東方人，MIS-C 於西班牙裔、非裔黑人以及白種人居多，在 2022 年 1 月後同樣以 Omicron 為主要流行變異株的日本及韓國，目前也無 MIS-C 案例增加的報告。台灣在此波疫情截

至 2022 年 6 月初，只有兩例 MIS-C 病例被媒體報導，然而如前所述，MIS-C 多好發於感染新冠肺炎後 2~6 週內發生，台灣目前仍處於社區大流行的前中期，後續染疫康復後的兒童及青少年是否發生 MIS-C 亦應為臨床醫師需注意及監測的重點。

結語

在台灣此波以 Omicron 變異株為主的社區大流行中，兒童染疫個案和之前世界各國的流行病學相符呈現大量上升，儘管目前在兒童仍以輕症為主，來勢洶洶且伴隨高死亡率的嚴重腦炎，是台灣醫療團隊需積極面對的課題，除了鼓勵民眾施打新冠肺炎疫苗，增加 5~11 歲兒童族群的疫苗覆蓋率，期望達到降低重症的效果外，辨識易感受族群及發病的危險因子，以及尋求有效的治療方法仍是全體醫療人員須努力研究的方向。

參考文獻

1. World Health Organization (WHO). Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS CoV-2 variant of concern. 2021.
2. Tian D, Sun Y, Xu H, et al: The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Med Virol* 2022;94:2376-83.
3. CoVariants: Overview of Variants in Countries. Available <https://covariants.org/per-country?region=United+States>
4. Children's Hospital Association (CHA): Children and COVID-19: State-Level Data Report,

- American Academy of Pediatrics. Available <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
5. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al: COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US. medRxiv [Preprint] 2022. doi: 10.1101/2022.01.12.22269179.
 6. Butt AA, Dargham SR, Loka S, et al: COVID-19 Disease severity in children infected with the omicron variant. Clin Infect Dis 2022. doi: 10.1093/cid/ciac275.
 7. Tagarro A, Coya ON, P?rez-Villena A, et al: Features of COVID-19 in children during the omicron wave compared with previous waves in Madrid, Spain. Pediatr Infect Dis J 2022;41:249-51. doi: 10.1097/INF.0000000000003482.
 8. Cloete J, Kruger A, Masha M, et al: Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. Lancet Child Adolesc Health 2022;6:294-302.
 9. Smarrazzo A, Mariani R, Valentini F, et al: Three-fold increase in admissions for paediatric febrile convulsions during COVID-19 pandemic could indicate alternative virus symptoms. Acta Paediatr 2021;110:939-40.
 10. Cadet K, Boegner J, Ceneviva GD, et al: Evaluation of Febrile Seizure Diagnoses Associated With COVID-19. J Child Neurol 2022;37:410-5.
 11. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al: Overcoming COVID-19 Investigators. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol 2021;78:536-47.
 12. 兒童 COVID-19 併發急性腦炎臨床治療暫行指引第一版。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ULYeA-Dzv1n4r43hc9MWmg>
 13. Price AM, Olson SM, Newhams MM, et al: Overcoming Covid-19 investigators. BNT162b2 protection against the omicron variant in children and adolescents. N Engl J Med 2022;386:1899-909.
 14. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, et al: KidCOVE study group. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. N Engl J Med 2022;386:2011-23.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Covid data tracker. Available https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?fbclid=IwAR2GRfSGJk JpeJ7ZwhTdc9vJOM_5adYXuaLUglqtOELPpm-03C684bYg9JQ#mis-national-surveillance
 16. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, et al: Severity and incidence of multisystem inflammatory syndrome in children during 3 SARS-CoV-2 pandemic waves in Israel. JAMA 2022:e228025.
 17. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, et al: Overcoming COVID-19 investigators. effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination against multisystem inflammatory syndrome in children among persons aged 12-18 years-United States, July-December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:52-8.

Clinical Manifestation and Impaction of Omicron Vriant of SARS-COV-2 on the Population of Children and Adolescents in Taiwan

Ming-Ru Lin, Chih-Jung Chen

Department of Pediatrics, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

In Taiwan, we are now experiencing a second wave of the SARS-CoV-2 epidemic, which is predominantly caused by the omicron variant in our community. According to epidemiology, it is not surprising that cases have increased rapidly in the population aged <18-year-old. Although most cases are mild and self-limiting, several children infected by the omicron variant develop severe encephalitis, resulting in a high mortality rate in our country. Therefore, increasing the vaccine coverage rate in this population is an important and urgent concern. Furthermore, we should continue to investigate possible risk factors and effective treatment protocols for those suffering from severe encephalitis after infection with the omicron variant of SARS-CoV-2.

Key words: SARS-CoV-2, omicron, children, vaccine, encephalitis