

## 特別資料

### 新型コロナウイルス感染症小児診療ガイドランス

監修 細 井 創 (京都府立医科大学附属病院小児科・診療部長)  
編集 秋 岡 親 司 (京都府立医科大学附属病院小児科・診療科長)  
京都府立医科大学附属病院小児科・周産期診療部 NICU 医員共同執筆

はじめに 細 井 創

#### 診療の原則

流行時に医療者が実践すべき主要原則 秋 岡 親 司

#### 病態と臨床所見, 一般的な管理方法

1. SARS-CoV-2 感染の病態・病理 秋 岡 親 司
2. 臨床所見および検査データ 秋 岡 親 司
3. 管理と治療 秋 岡 親 司

#### 基礎疾患を有する例の管理方法

4. 循環器疾患 池 田 和 幸
5. 代謝・内分泌疾患 森 潤
6. 悪性疾患 (固形腫瘍) 宮 地 充
7. 神経疾患 森 本 昌 史
8. 腎疾患 西 田 眞 佐 志
9. 血液疾患 大 曾 根 眞 也
10. 免疫疾患 秋 岡 親 司
11. アレルギー疾患 森 元 眞 梨 子
12. 胎児, 新生児, 乳幼児 橋 口 加 名 栄

おわりに 細 井 創

#### 付 記

薬用量  
重症度基準

令和2年6月23日受付 令和2年7月9日受理

\*連絡先 細井 創 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

hhosoi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.07.487

## はじめに

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の感染拡大は我が国も例外ではなく、成人例に比べるとその数は圧倒的に少ないものの、新生児を含む小児にも感染例が認められる。小児への対応については、日本小児科学会および関連学会等が、対応ワーキングチームを結成し、各ホームページ等に声明や参考資料等を掲示し、随時更新している。また、行政は、厚生労働省の指導のもと、地域の実情に合わせ、都道府県ごとの取り組みを行い、令和2年5月末時点の現在、所謂“第一波”は収束しつつある。

小児科学教室は、各内科学教室と同様に、その専門性は高度・細分化しているが、小児の総合医としての共通基盤の上に各専門性を展開している点から、互いに密接な情報共有と連携が必須である。当教室では、COVID-19 の感染拡大に伴い、教室スタッフを①情報収集チーム、②診療実践チーム、③研究チームの3つの組織に割り当て、対応してきた。この度、①のチームで収集してきた小児科各専門分野の情報を「新型コロナウイルス感染症小児診療ガイドランス」としてまとめたので報告する。  
(細井 創)

## 診療の原則

### 流行時に医療者が実践すべき主要原則

#### 1) 安心を与える

ほとんどの小児は、成人で見られるよりもはるかに病状は軽い。小児や親は、メディアやソーシャルメディアの情報、特に誤った情報に関心を持つ可能性が高いため、まず安心させる必要がある。メディアは重度例の情報を強調する傾向にあるが、小児との違いを説明することが重要である。イタリアでは、COVID-19 患者 22512 人のうち、1625 人が死亡したが、30 歳未満の COVID-19 患者の死亡は無かった<sup>1)</sup>。中国では、小児 COVID-19 患者 2134 人のうち、1 人だけが死亡した (0.05%)<sup>2)</sup>。

#### 2) サポートする

親が不安になり、育児や小児の世話が適切に行われていないと感じる場合、医療者は、小児や家族と積極的にコミュニケーションを取り、サポートへの道筋をつけること等に積極的に関わる必要がある<sup>3)</sup>。感染防御に対する知識を与え、こどもを楽しませ落ち着かせ、栄養面の助言をすることが、彼らの不要な行動や介入の防止に役立つ。さらに、彼らが必要とすることを特定し、助言等の形で積極的に関与する。親をサポートすることで、親が小児に行うケアを支える。個人用保護具は小児に警戒心を抱かせる可能性がある。保護者や医療従事者がこうした措置の必要性について積極的に話し合い、小児を安心させることが重要である。

#### 3) 警戒する

合併症や併存症を発症するのは一部の小児に限られる。大多数の小児が合併症なしに自然軽快すると報告されているが、基礎疾患の有無に限らず、重症化には注意する。

#### 4) チームワーク

学際的なチーム全体が協力して、小児に最良の結果を保証する必要がある。親と小児は、アップデートされた、少しでもより良い診療を受けることを望んでいる。偏りのある診療は親とこどもに不安を与え、不信感を生じさせる。これを防ぐため、専門家間の書面および口頭によるコミュニケーション・ネットワークの構築が不可欠である。

#### 5) 感染拡散の最小化

院内でのウイルスの拡散を最小限に抑えることが重要である。これを行うための施設・地域および国の推奨事項に注意をする。

## 6) データの共有

新型コロナウイルス感染症の世界的な拡大に伴い、公衆衛生データの蓄積とそこからの知見が増えている。例えば、英国 National Institute for Health Research 調査研究 (Clinical Characterization Protocol <https://isaric.tghn.org/UK-CCP/>) では臨床医のための NHSE データ共有プロセス等が公開されているが、速報であり、危険な誤報を広める可能性があることに留意する。(秋岡親司)

## 病態と臨床所見、一般的な管理方法

### 1. SARS-CoV-2 感染の病態・病理

新型コロナウイルス感染症は、severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされる。中国の武漢地区で最初に報告され、人畜共通感染によるものである可能性がある。その後、人から人への感染が生じた<sup>4)</sup>。

このウイルスは非常に伝染性が強く、人と人が密接に接触している場合には感染力が高くなる。基本再生産数は約3と推定され<sup>5)</sup>、エアロゾル状態で数時間、固体表面で数日間安定である<sup>6)</sup>。

ウイルスは、肺を含むさまざまな臓器で発現している angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受容体を介して細胞に直接感染する。小児の肺の細胞における ACE2 受容体の発現は成人の肺より低く、これが小児の感染者数の少なさと軽症化に影響を与える理由の1つかもしれない。

重症例ではサイトカインストームの関与が示唆されている<sup>7)</sup>。これは、ウイルスの直接的な組織損傷、好中球の組織への動員、および他の炎症誘発性作用を有するサイトカインの増加を意味し、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; AROS) を引き起こす。IP-10, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-1, および IL-6 を含む多種の制御不能なサイトカイン産生が、重症で致命的なプロセスに関係すると報告されている<sup>8)9)</sup>。

重症者や致命的な経過をとった成人患者では、肺外病変および多臓器不全が確認されている。一部の患者は心不全を発症する<sup>10)</sup>。また不整脈の病歴のある小児患者は入院リスクが高い<sup>11)</sup>。ウイルス感染は心膜炎を引き起こす可能性があるが、COVID-19 ではあまり認めない。肝障害と腎不全が重症度と関連している<sup>10)</sup>。

### 2. 臨床所見および検査データ

成人では入院時の高熱がその後の ARDS の発症と死亡に相関するが、小児では、入院時の症状で転帰を予測することはできない<sup>12)</sup>。小児 COVID-19 の一般的な症状は、発熱および/または咳で、それぞれ約半数の患者に認める。小児の発熱は3日以内に鎮静する傾向がある<sup>13)14)</sup>。咳は典型例では乾性で、喀痰排出は3%にしか認められなかった<sup>14)</sup>。筋肉痛、嗜眠、および胃腸症状も報告されている。

親の喫煙と電子タバコ (親と年長の子供) の使用、住居の質および栄養状態が、罹患率と重症度に関連している可能性がある。

白血球減少症は一般的で、小児患者の約30%に認める。CRP 陽性者は患者の10~20%のみに過ぎない。China からの10例の case series では、最大値は3.5 mg/dl であった<sup>15)</sup>。また、白血球減少症と CRP 1.0 mg/dl 以上が、肺炎発症と関連していた<sup>13)</sup>。

### 3. 管理と治療

#### 1) 入院

COVID-19 のすべての小児患者が入院管理を必要とするわけではない。

#### 2) 放射線検査

小児では、無症候の者でさえ、胸部X線とCT検査で非特異的な所見を示す可能性がある。臨床的に肺病変の評価を要すると判断される場合のみ、胸部X線とCTスキャンの検査が行われるべきである。少量の酸素を必要とする場合でも、日常的に検査を行うべきではない。小児患者を隔離し、病院

内での無用の動きを避けるため、胸部X線はポータブルで撮像する。酸素投与が3日以上必要な例や持続陽圧呼吸（continuous positive airway pressure; CPAP）が必要な場合は胸部X線検査を行い、通常とは異なる病変が無い、重症化していないか、急速に進行していないかを検討する必要がある。低酸素血症が悪化している場合は胸部X線が必要である。

小児 COVID-19 患者では、肺葉の虚脱、気胸、または胸水について報告している研究はほとんど無い。多くの研究が CT 検査の必要性を提唱しているが、診断や管理において、胸部X線を超える有用性は無い。

### 3) 水分管理

急性腎障害（acute kidney injury; AKI）は代表的な合併症である。しかし、軽症の小児患者では、通常以上の水分制限を必要としない。呼吸障害を認める場合は、ARDS のリスクを減らすため、水分制限を検討する。発熱患者や頻呼吸を示す場合は不感蒸泄の増加に留意する。咽頭炎のみで経口飲水量の低下は認めない。水分バランスを監視するため、毎日、体重を測定する。懸念がある場合は、毎日、血液検査と尿検査で腎臓プロフィールを評価する。胸部X線で肺水腫の所見がある場合、CPAP または非侵襲的陽圧換気が必要とし呼吸状態が悪化している場合、利尿薬の投与を考慮する。

### 4) 解熱剤

アセトアミノフェンが解熱に用いる第一選択薬である。特に水分摂取量が少なく脱水が疑われる例、AKI が疑われる小児には、イブプロフェンを使用しない。COVID-19 の重症化にイブプロフェンの関与を示唆する報告<sup>9)</sup>がある。非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID）が肺の ACE 受容体の発現を亢進させるとの報告もあり、その投薬が潜在的なリスクである可能性は否定できない。発熱がアセトアミノフェンで十分コントロールできない場合は、重症化あるいは敗血症の徴候である可能性があり注意する。

### 5) 呼吸サポート

肺に障害があっても、小児で呼吸不全を発症する可能性は低い。低酸素血症を示した場合も、鼻カニューレによる低流量酸素でコントロールできることがほとんどである。また、呼吸筋の仕事量を減らすために低流量酸素では無く、高流量酸素投与を行うことにエビデンスは無い。

新型コロナウイルス感染症において血液ガスを検討した文献は現時点ではない。ベンチレーターを使う場合、エアロゾルが生成される可能性があることに注意しなければならない。ベンチレーターは明らかな呼吸不全を示す例で使用する。

### 6) 抗生物質

免疫不全症患者<sup>16)</sup>、嚢胞性線維症などの併存疾患のある小児には、疾患に関するガイダンスに従って、抗菌薬の使用を考慮する。小児 COVID-19 患者に細菌性肺炎が疑われる場合、使用する抗菌薬にエビデンスのある推奨はない。

以下の例では、併存症がなくても抗菌薬の投与を考慮する。

- ・入院初日の時点ですでに状態が悪い。
- ・3日目までに解熱せず、酸素需要量に改善が見られない。
- ・CRP 上昇あるいは白血球増多を認める。成人ではフェリチン増加が呼吸状態悪化と関連している。
- ・小児では、ほとんどの場合、胸部X線所見はあっても軽微である。もし両側に明らかな陰影を認めた場合は、マイコプラズマ感染症を疑い、マクロライド系抗菌薬を投与する。片側性の変化であればアモキシシリンかクラブラン酸/アモキシシリンを選択する。無症候の感染者でも両側性の陰影を来すことがあり、臨床像に留意する必要がある。ただしこれら推奨項目は標準化されたものではない。
- ・湿性咳嗽を認める場合は抗菌薬を積極的に投与する。

- ・抗菌薬の選択には喀痰塗抹、培養、感受性結果が不可欠である。
- ・敗血症と COVID-19 は一部の臨床的特徴を共有する可能性がある。敗血症が考慮される場合、敗血症のガイドラインに従って治療する必要がある。

小児 COVID-19 では、細菌感染症の合併頻度や、どのような細菌が混合感染するかについては明らかでは無い。小規模 (n=20) の研究では、小児 COVID-19 患者の 20% にマイコプラズマ感染が認められた<sup>11)</sup> (インフルエンザウイルス H1N1 パンデミックでは 15% に既存の細菌感染症が認められた<sup>17)</sup>)。成人 COVID では、細菌感染症合併例が有意に死亡率が高い<sup>18)</sup>。

#### 7) 抗ウイルス薬

199 人の成人 SARS-CoV-2 感染者を対象としたロピナビル・リトナビル合剤 (商品名カレトラ) に関するランダム化比較試験 RCT では、通常の治療と比較し、一次転帰 (臨床改善までの時間) または死亡率 (二次転帰) に差は見られなかったが、退院までの期間、ICU 入室期間、および合併症のリスクはより低かった (二次転帰)<sup>19)</sup>。小児 COVID-19 を対象とした抗ウイルス薬の試験は行われていない。小児に対し、抗ウイルス薬の使用は奨められていない。

#### 8) 喘息発作の子供の気管支拡張薬/治療

喘鳴は小児 COVID-19 では一般的な所見ではない。肺病変は、気管支～細気管支レベルでは無く、肺胞に存在する傾向にある。喘鳴や呼気の延長等、気管支攣縮の疑いが強い場合以外、気管支拡張薬を日常的に使用すべきではない。気管支拡張薬が肺胞での炎症を促進し、換気血流比不均等の悪化、頻脈を来すことに留意する必要がある。気管支拡張薬の吸入をする場合、噴霧ではなく定量噴霧式吸入器 (metered-dose inhaler; MDI)/スパーサーを用いる。喘息発作を来した場合、通常の治療をいつもと同じように行うが、噴霧は避ける。吸入ステロイド薬の使用については、現時点で中止を示唆するエビデンスがなく、通常どおり使用する。

#### 9) 全身性ステロイド

新型コロナウイルス感染症の治療薬としてステロイドの全身投与は奨められない。成人ではステロイドの全身投与を奨める論文が発表されているが、同時に免疫抑制的であり、ウイルス排出を延長する可能性があり、現状では有益である可能性は低いと判断する。小児 COVID-19 では重篤な肺炎が稀であるため免疫抑制は必要ないと判断するが、人工換気が必要とする場合や ARDS を発症した場合は試みるべきかもしれない<sup>12)</sup>。イタリアの ICU からの若年成人例の報告は、メチルプレドニゾロンの早期使用が利益をもたらす可能性があることを示唆している。

#### 10) 肝機能障害

新型コロナウイルス感染症では小児例含め、肝酵素の上昇が報告されているが、その上昇は一過性である。COVID-19 の重症度や予後等における肝酵素の上昇の意義は不明である。ただし、基礎疾患等で元々体調不良な例、肺炎罹患例、薬物服用例ではその確率が高くなる。肝障害が懸念される場合は凝固検査で肝機能を評価するが、ほとんどのケースでは不要である。

#### 11) ヒドロキシクロロキン

クロロキンおよびヒドロキシクロロキンは抗ウイルス活性を有し、今までも難治性のウイルス感染症では投与されてきた。機序は不明であるが、*in vitro* の研究では、ウイルスと受容体の結合が変化することが示唆されている<sup>20)21)</sup>。現在、中国で COVID-19 の患者を対象にクロロキンの試験が進行中である。肺炎の悪化の抑制、肺画像所見の改善、ウイルス陰性転化の促進、および疾患経過の短縮に関して、この薬がプラセボより優れている可能性が示唆されている。現時点で、ヒドロキシクロロキンが軽症者に使用すべき薬剤であるのか、重篤者の治療に用いる薬であるのかは不明で、死亡率を低下させるという証拠もないが、成人 COVID-19 では推奨される方向にある。小児 COVID-19 に有益であるかは不明であるが、極めて稀な小児 ICU 入院例ではヒドロキシクロロキン

投与を考慮する。

### 参 考 文 献

- 1) Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, 323: 1335, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763401>, (参照 2020-03-17)
- 2) Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145: e20200702, 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702, (参照 2020-03-16)
- 3) Phillips B. GUEST POST: Is “sitting on your hands” an option these days for babies with bronchiolitis? *ADC Online Blog*, 2019. <https://blogs.bmj.com/adc/2019/03/08/guest-post-is-sitting-on-your-hands-an-option-these-days-for-babies-with-bronchiolitis/>, (参照 2019-03-17)
- 4) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>, (参照 2020-02-24)
- 5) Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*, 27: taaa021, 2020. doi: 10.1093/jtm/taaa021, (参照 2020-03-13)
- 6) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg N, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382: 1564-1567, 2020.
- 7) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395: 1033-1034, 2020.
- 8) Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, Zhu H, Hu H, Liu J, Liu Z, Wang S, Gong Y, Zhou C, Zhu T, Cheng Y, Liu Z, Deng H, Tao F, Ren Y, Cheng B, Gao L, Wu X, Yu L, Huang Z, Mao Z, Song Q, Zhu B, Wang J. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *Infectious Diseases*, 2020. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.26.20028191>, (参照 2020-03-16)
- 9) Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, Li G, Li Y, Xing L, Peng L, Wei J, Cao M, Zheng H, Wu W, Zou R, Li D, Xu Z, Wang H, Zhang M, Zhang Z, Liu L, Liu Y. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Infectious Diseases*, 2020. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.02.20029975>, (参照 2020-03-16)
- 10) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497-506, 2020.
- 11) Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*, 55: 1169-1174, 2020.
- 12) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, e200994, 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994, (参照 2020-03-13)
- 13) Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton K, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 382: 1663-1665, 2020.
- 14) Chen C, Cao M, Peng L, Guo X, Yang F, Wu W, Chen L, Yang Y, Yingxia L, Wang F. Coronavirus Disease-19 Among Children outside Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*, 2020 [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3546071](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546071), (参照 2020-02-25)
- 15) Cai J, Xu J, Lin D, Yang zhi, Xu L, Qu Z, Zhang Y, Zhang H, Jia R, Liu P, Wang X, Ge Y, Xia A, Tian H, Chang H, Wang C, Li J, Wang J, Zeng M. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. C19198, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa198, (参照

- 2020-02-28)
- 16) Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 8: 21-28, 2019.
  - 17) MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, Heywood A. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis*, 18: 637, 2018.
  - 18) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46: 846-848, 2020.
  - 19) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Ji C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Zu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, 382: 1787-1799, 2020.
  - 20) Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*, 55: 105932, 2020.
  - 21) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*, 14: 72-73, 2020.

(秋岡親司)

## 基礎疾患を有する例の管理方法

### 4. 循環器疾患

#### 1) 新型コロナウイルス感染症と成人患者における心血管合併症

中国 Chinese Center for Disease Control and Prevention の報告では、72314名の患者のうち PCR で診断が確定した 44672名を対象として解析を行った<sup>1)2)</sup>。基礎疾患別の割合は、高血圧—12.8% (N=2683)、糖尿病—5.3% (N=1102)、心血管疾患—4.2% (N=873)、慢性呼吸疾患—2.4% (N=511)、基礎疾患なし—74.0% (N=15536)であった<sup>2)</sup>。全死亡症例は 1023例であり、診断確定例のうち 2.3%であった。基礎疾患別の死亡症例数(全死亡症例数に占める割合)は、高血圧—161例(39.7%)、糖尿病—80例(19.7%)、心血管疾患—92例(22.7%)、慢性呼吸疾患—32例(7.9%)、基礎疾患なし—133例(32.8%)であった(ただし、基礎疾患不明 617例を除く)。冠動脈疾患や急性冠症候群の既往をもつ患者では、心血管系の予備能力が減少、あるいは障害されているため、心筋梗塞が発症したり、心筋酸素需要が増大し心筋の虚血や壊死が増大する、あるいは代謝需要が増大し心不全や死に至る可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

#### 2) 新型コロナウイルス感染症による心臓障害

新型コロナウイルス感染症による心臓障害 (cardiac injury) は、①サイトカインストームによる間接的な心臓障害、②SARS-CoV-2の心筋細胞への侵入、直接損傷、③ウイルスによる急性呼吸障害に起因する重度の低酸素により酸化ストレスが発生し、ARDSによる重度の低酸素の存在下における心筋酸素需要の増大から心筋障害をきたす、等が原因であると想定されてきたが病態研究により解明されているわけではない<sup>3)</sup>。

新型コロナウイルス感染症の心臓障害のメカニズムはまだ解明されていない部分が多いが、2003年に集団発生した重症急性呼吸器症候群 (SARS: severe acute respiratory syndrome) の原因ウイルスである SARS coronavirus (SARS-CoV) と COVID-19 の原因である SARS-CoV-2 は高い相同性があることから<sup>4)</sup>、同様のメカニズムを共有している可能性がある。

SARS-CoV のトロントにおける outbreak では、剖検例のうち 35% (7/20) の割合でウイルスゲノ

ムが心臓から検出されており、ウイルスによる直接損傷の可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。

angiotensin II から angiotensin 1-7 を生成する ACE2 は肺や心臓に発現しており、SARS-CoV により認識されることがわかっている<sup>6)</sup>。ヒト SARS-CoV をマウスに感染させたところ、肺炎罹患後に ACE2 依存性の心筋の炎症や損傷を来し、ACE2 の発現が著明に減少していた。また、剖検例の心臓組織では、マクロファージの著明な浸潤と心筋の損傷が確認され、ACE2 の発現が著明に減少していた<sup>5)</sup>。SARS-CoV 感染では、心筋細胞における ACE2 の発現低下が、心筋機能障害や心臓の不幸な転帰の原因であると推測された。

中国・武漢の単施設からの報告では、187 例の COVID-19 患者を対象としており、35.3% (n=66) の症例で高血圧、冠動脈疾患、心筋症などの心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) を基礎疾患として有しており、27.8% (n=52) の症例でトロポニン T (TnT) が上昇しており心筋障害を示し、23% (N=43) の症例が死亡した。基礎疾患や TnT を用いた死亡率の比較では、CVD の基礎疾患があり TnT レベルが高値の患者群での死亡率は 69.44% (25/36) であったが、CVD の基礎疾患があるが TnT レベルが正常な患者群での死亡率は 13.33% (4/30) であった。また、angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (ACE/ARBs) の使用により、死亡率に有意差は認められなかった (併用群 36.8%, 非併用群 21.4%,  $p=0.13$ )。

最近になり、心筋炎あるいは予期せぬ心不全を来した COVID-19 症例 (n=109, 平均年齢 57.9 ± 16.37 歳) を対象に心内膜心筋生検 (Endomyocardial biopsies; EMBs) が行われ、RT-qPCR を用いた解析から、5 例において心筋細胞から SARS-CoV-2 ゲノムが検出された<sup>7)</sup>。5 例のうち、1 例は急性心筋炎、1 例はボーダーラインの心筋炎、3 例は炎症性心筋症であった。病理組織学的解析も行われ、SARS-CoV-2 ゲノムが検出された EMBs 由来の心筋細胞では、T 細胞やマクロファージなどの多数の免疫細胞が浸潤し、小動脈の閉塞や損傷が観察されたことから、全身性血管炎の際に認められるような、「血管壁の透過性亢進」→「炎症細胞浸潤」→「小動脈の閉塞、損傷」→「組織損傷」→「虚血」といった一連の病態に類似している所見ではないかと考察されている<sup>7)</sup>。一方、SARS-CoV-2 ゲノムの検出率の低さは、得られた心内膜心筋生検組織切片の個数、サイズ等に影響を受けているとしている。

### 3) 新型コロナウイルス感染症とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の関連について

ACE 阻害薬と ACE/ARBs が COVID-19 患者のアウトカムを悪化させているのではとの推測が広まったため<sup>8)</sup>、国際高血圧学会 (International Society of Hypertension; ISH) がいち早く提言を示した<sup>9)</sup>。ISH は、欧州高血圧学会高血圧部会と欧州高血圧学会による 2 つの声明の内容を完全に支持するとして<sup>10)11)</sup>、高血圧治療目的の ACE 阻害薬あるいは ARBs を COVID-19 予防あるいは治療として変更することを支持する良質な根拠はないことを明確にした。

最近になりニューヨーク大学から報告があり、ACE 阻害薬あるいは ARBs と COVID-19 のリスクの相関を大規模集団で解析している<sup>12)</sup>。12594 名の患者を対象としており、46.8% (N=5894) で COVID-19 陽性、高血圧の既往が 34.6% (N=4357)、そのうち 59.1% (N=2573) が COVID-19 陽性であり、PCR 陽性者の 24.6% (N=634) が重症であった。ACE 阻害薬あるいは ARBs の内服により COVID-19 陽性患者の割合への影響はなく、重症者の割合にも影響していなかった。

### 4) 新型コロナウイルス感染症と先天性心疾患

British congenital cardiac association は先天性心疾患 (congenital heart disease; CHD) 患者のハイリスク群に対する COVID-19 診療ガイドランスを発表している<sup>13)</sup>。CHD の成人や小児例のなかでも、単心室患者、あるいはそれらの患者で Fontan 手術まで到達した患者、心室中隔欠損傷、房室中隔欠損傷、ファロー四徴症患者のうち手術やカテーテル治療待機中の乳児例、SpO<sub>2</sub> < 85% の慢性チアノーゼ性疾患、心機能改善目的に内服治療を行っている CHD 患者等に対しては、COVID-19 を含めた呼吸器感染症罹患により、重症化する可能性を指摘している。



このように、CHD 患者が COVID-19 罹患時には重症化することを想定してガイドランスを作成するなど準備を行ってきたが、症例報告は非常に少ない状況が続いた<sup>3)</sup>。最近になり、ファロー四徴症の新生児例が COVID-19 に罹患した症例が報告されている<sup>14)</sup>。母が COVID-19 患者であり（垂直感染は否定的）、患児は日齢 7 に SpO<sub>2</sub> 60～65%へ低下、臨床症状が急激に悪化したため精査され、胸部 X 線上下両肺野に粒状陰影があり、PCR で陽性が判明した。酸素投与や輸液のボラス投与への反応が乏しく、重度のチアノーゼ発作が持続するため日齢 15（2.3 kg）に Blalock-Taussig（BT）shunt が施行され、術後 6 日目には状態安定し抜管されている。

イタリアでは全国調査が実施され、COVID-19 で入院した CHD 患者における心血管合併症や死亡率率が検証された<sup>15)</sup>。対象は小児 4 例、成人 72 例であり、COVID-19 診断確定例（PCR 陽性例）9 例、COVID-19 疑い例（COVID への暴露があり、病歴や臨床症状から判断された疑い例で、PCR は未施行）67 例とされた。心血管関連の併存疾患の頻度は、成人 CHD 患者では、心房細動 9%（7 例）、高血圧 7%（5 例）、糖尿病 1%（1 例）であり、小児 CHD 患者では認められなかった<sup>15)</sup>。心血管合併症の頻度は、心不全 9%、不整脈 3%、stroke/一過性虚血発作 3%、肺高血圧 3%、胸痛等の心血管関連の症候 1%、心筋障害 1%、心嚢液貯留 1%、死亡 0%であった。本調査では、COVID-19 に罹患した CHD 患者において、心血管合併症の頻度はそれほど多くなく、死亡症例は存在しない結果であった。

#### 5) 新型コロナウイルス感染症と川崎病

6 か月乳児が川崎病典型例として入院し、発熱スクリーニング検査で COVID-19 と診断されたが、呼吸器症状は乏しかった<sup>16)</sup>。免疫グロブリン静注と高用量アスピリンで加療後解熱し、臨床症状も改善した。冠動脈は問題なく、免疫グロブリン静注投与後 48 時間で退院し、PCR 陽性が確認された日から 14 日間は自宅隔離とした。

4 月下旬に至り、欧米において ICU 管理となるような川崎病類似患者が増加しており、一部の患者では PCR 陽性であったと報道されたことから、COVID-19 と川崎病の関連について関心がもたれた。日本川崎病学会としては、令和 2 年 2 月から 4 月を対象として学会運営委員を対象として緊急アンケート調査を行ったところ、欧米で報告されているような川崎病類似の重症例や川崎病と COVID-19 との合併例はともに確認されなかった<sup>17)</sup>。学会小委員会が主導してアジア各国での状況も調査したところ、発熱患者の全例で SARS-CoV-2 PCR が行われている韓国でも、川崎病と COVID-19 との合併例は認められていなかった。

その後米国 CDC は、発熱、低血圧、激しい腹痛、心機能低下を来し、IL-6 上昇を含むサイトカインストームを伴う、COVID-19 患者の一群を小児多臓器炎症性症候群（multisystem inflammatory syndrome in children（MIS-C））と定義した<sup>18)</sup>。MIS-C は発熱、眼球結膜の血管拡張、咽頭発赤、発疹等、川崎病と重複する症状が認められるものの、①疫学上、好発年齢が異なること：MIS-C は小学校高学年から中高生であるが川崎病は 80%の症例が 5 歳未満で発症すること、② MIS-C でみられる白血球減少や著明な BNP 上昇は川崎病では認められないこと、③中国や日本では MIS-C が全く認められていないことから、両者が同様の etiology から成ると判断するのは早計であるとしている<sup>18)</sup>。

#### 参 考 文 献

- 1) Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. China CDC Weekly. Accessed February, 20, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51> (参照 2020-6-14)
- 2) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for

- Disease Control and Prevention. JAMA, Feb 24, 2020.
- 3) Tan W, Aboulhosn J. The Cardiovascular Burden of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With a Focus on Congenital Heart Disease. *Int J Cardiol*, 309: 70-77, 2020.
  - 4) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382: 727-733, 2020.
  - 5) Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus Modulation of Myocardial ACE2 Expression and Inflammation in Patients With SARS. *Eur J Clin Invest*, 39: 618-625, 2019.
  - 6) Keiji Kuba, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, Bin Guan, Yi Huan, Peng Yang, Yanli Zhang, Wei Deng, Linlin Bao, Binlin Zhang, Guang Liu, Zhong Wang, Mark Chappell, Yanxin Liu, Dexian Zheng, Andreas Leibbrandt, Teiji Wada, Arthur S Slutsky, Depei Liu, Chuan Qin, Chengyu Jiang, Josef M Penninger. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med*, 11: 875-879, 2005.
  - 7) Felicitas Escher, Heiko Pietsch, Ganna Aleshcheva, Thomas Bock, Christian Baumeier, Albrecht Elsaesser, Philip Wenzel, Christian Hamm, Ralph Westenfeld, Maximilian Schultheiss, Ulrich Gross, Lars Morawietz, Heinz-Peter Schultheiss. Detection of Viral SARS-CoV-2 Genomes and Histopathological Changes in Endomyocardial Biopsies ESC Heart Fail, Jun 12, 2020.
  - 8) Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are Patients With Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection? *Lancet Respir Med*, Apr; 8: e21, 2020.
  - 9) International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/> (参照 2020-6-14)
  - 10) Statement by the ESC. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (参照 2020-6-14)
  - 11) Statement by the ESH. ESH Statement on COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/update-on-covid-19/> (参照 2020-6-14)
  - 12) Harmony R Reynolds, Samrachana Adhikari, Claudia Pulgarin, Andrea B Troxel, Eduardo Iturrate, Stephen B Johnson, Anaïs Hausvater, Jonathan D Newman, Jeffrey S Berger, Sripal Bangalore, Stuart D Katz, Glenn I Fishman, Dennis Kunichoff, Yu Chen, Gbenga Ogedegbe, Judith S Hochman Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. Reynolds HR, et al. *N Engl J Med*, 2020.
  - 13) British congenital cardiac association. BCCA COVID-19 guidance for Vulnerable groups with congenital heart disease (18 March 2020). [https://www.bcca-uk.org/pages/news\\_box.asp?NewsID=19495710](https://www.bcca-uk.org/pages/news_box.asp?NewsID=19495710) (参照 2020-6-14)
  - 14) Irin Salik, Bhupen Mehta. Tetralogy of Fallot palliation in a COVID-19 positive neonate. *J Clin Anesth*, May 25; 66: 109914, 2020.
  - 15) Jolanda Sabatino, Paolo Ferrero, Massimo Chessa, Francesco Bianco, Paolo Ciliberti, Aurelio Secinaro, Lilia Oreto, Martina Avesani, Valentina Bucciarelli, Giuseppe Calcaterra, Maria Pia Calabrò, Maria Giovanna Russo, Pier Paolo Bassareo, Paolo Guccione, Ciro Indolfi, Giovanni Di Salvo. COVID-19 and Congenital Heart Disease: Results from a Nationwide Survey. *J Clin Med*, Jun 8; 9:E1774, 2020.
  - 16) Veena G Jones, Marcos Mills, Dominique Suarez, Catherine A Hogan, Debra Yeh, J Bradley Segal, Elizabeth L Nguyen, Gabrielle R Barsh, Shiraz Maskatia, Roshni Mathew. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*, 10: 537-540, 2020.
  - 17) 日本川崎病学会. 日本川崎病学会声明: 川崎病と COVID-19 に関する報道について. [http://www.jskd.jp/pdf/20200506COVID-19\\_and\\_KD.pdf](http://www.jskd.jp/pdf/20200506COVID-19_and_KD.pdf) (参照 2020-6-14)
  - 18) Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*, Jun 16: 1-2, 2020.

(池田和幸)

## 5. 代謝・内分泌疾患

現在のところ COVID-19 に対する小児代謝・内分泌疾患における明確なエビデンスはない。しかし、糖尿病や高血圧などの基礎疾患を有する成人例において有意に死亡率が高いということからも小児代謝・内分泌疾患においても注意が必要である<sup>1)2)</sup>。COVID-19 の SARS-CoV-2 の感染メカニズムを理解することは、小児代謝・内分泌疾患患児のリスク判断・対応の理解につながる。そこで、まず SARS-CoV-2 の感染メカニズムについて述べ、その後小児代謝・内分泌疾患の中でも特に対応が必要な疾患について述べる。

### 1) 代謝・内分泌系からみた SARS-CoV-2 感染のメカニズム

Angiotensin Converting Enzyme 2 は 2000 年に発見されたカルボキシペプチターゼであり、Angiotensin II (Ang II) を Ang 1-7 に変換し、特異的受容体である Mas 受容体を介して Ang II/AT1R 系に拮抗する作用を発揮する事が知られている<sup>3)4)</sup>。ACE2 は、心血管系・腎臓・脂肪組織・腸管・肺・肝臓・中枢神経系を含む様々な組織の血管内皮細胞上皮に発現しているが、SARS-CoV-2 は、ACE2 に結合することにより細胞内に取り込まれる。その発現の遍在性が、COVID-19 の多様な症状と関係している。SARS-CoV-2 の表面に存在するスパイク (S) 糖タンパク質が ACE2 と結合し、タンパク質分解酵素である transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) で切断され S 糖タンパク質が活性化されることにより宿主の細胞膜とウイルスの外膜が融合して細胞内に取り込まれる。

### 2) 糖質コルチコイドで治療中の患児

先天性副腎皮質過形成症などの副腎疾患や小児がん経験者では、それぞれ原発性、二次性の副腎機能低下を認める。そのために糖質コルチコイドの内服が必要となる。糖質コルチコイドは免疫抑制作用があるため SARS-CoV-2 感染時には重症化が懸念される<sup>5)</sup>。アンドロゲンが TMPRSS2 の発現を増強することから<sup>6)</sup>、特に男性ホルモンが過剰に分泌される先天性副腎皮質過形成症などの副腎疾患は注意が必要であるかもしれない。日本小児内分泌学会・日本マスキング学会の 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン (2014 年改訂版) では微熱までの上気道炎のような軽度の身体的ストレスの際には、糖質コルチコイドの投与量は増量することなく維持量のままである<sup>7)</sup>。しかし、COVID-19 のパンデミックの現状においては、乾性咳嗽と発熱を認めれば即座に維持量の 2 倍の内服を解熱するまで続ける事が望ましい<sup>8)</sup>。38.5℃ 以上の発熱や嘔吐・下痢などストレスの度合いによっては、維持量の 3~4 倍ないし 50~100 mg/m<sup>2</sup>/日の糖質コルチコイドの内服に変更し、また救急外来へ受診し静脈内投与の考慮が必要である。糖質コルチコイドを投与する場合は、ヒドロコルチゾンの生理的ストレス量 (成人量: 50~100 mg 1日 3回) を投与すべきで、その他の糖質コルチコイドの薬理的量を投与すべきでない<sup>8)</sup>。

### 3) 糖尿病患児

新型コロナウイルス感染症患者のうち糖尿病を合併している割合は 5.3~20% と高頻度である<sup>9-14)</sup>。糖尿病患者は免疫能が低下していて易感染性や重症化を認めると考えられる。高血糖は SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 の発現を上昇することも易感染に関係している可能性が考えられる<sup>15)</sup>。そのため、感染予防という観点からも普段よりも厳格な血糖コントロールが重要である<sup>16)</sup>。さらに死亡率の高さも報告されており、武漢での最も大きな疫学的調査によると合併症のない患者の死亡率が 0.9% (133/15,536) に対し、糖尿病合併 COVID-19 患者の死亡率は 7.3% (80/1102) である<sup>14)</sup>。糖尿病患者が SARS-CoV-2 に感染すると、糖質コルチコイドやカテコラミンなどの血糖上昇ホルモンが分泌され、高血糖を伴う血糖変動を引き起こす。COVID-19 糖尿病患者では、集中治療室にいつでも入れる体制のもと、内分泌科医による厳格な血糖管理を行うことが望ましい<sup>17)</sup>。また、糖質コルチコイドなど血糖を上昇する薬剤の安易な使用は避け、使用する際にも必要最小限に止める必要がある。退院後 1 か月は、引き続き血糖の安定化に努め、免疫力が更に低下していると考えられるため感染症を避け

る事が重要である<sup>17)</sup>。

糖尿病患者では、重症化が懸念されるため予防が重要である。ソーシャルディスタンスは基本であり、定期受診は可能な限り避けて、電話（ビデオ電話を含む）やEメールなどによる血糖管理が推奨される。更に自宅隔離に備えてインスリンなどの薬剤や血糖測定器具を前もって十分に処方しておくかないといけない。米国でCOVID-19流行期に新規発症した1型糖尿病の成人患者と小児患者に対して、持続血糖測定器を用いながら、それぞれインスリン強化療法、持続皮下インスリン投与で治療を開始し、Eメール、Zoom（インターネット）や電話を用いて、管理や教育が効果的に行えたと報告されている<sup>18)</sup>。このような遠隔医療は、COVID-19流行時期には有用であり、このような経験が流行終息後の管理方法を変えるかもしれない。

新型コロナウイルス感染症に対してクロロキンが有効であるという報告が散見される。1型糖尿病患者に対してクロロキンが投与された症例で血糖管理が改善し、インスリン治療を中止できたという症例報告<sup>19)</sup>や2型糖尿病患者でクロロキン使用により著明な血糖コントロールの改善を認めたという報告がある<sup>20)</sup>。今後、小児糖尿病患者の重症COVID-19症例に対しても、クロロキンが使用される症例があると考えられ、低血糖に注意しインスリンなど抗糖尿病薬の調整が必要である。

#### 4) 肥満

小児肥満における報告はないが、成人肥満では重症化すると報告が出てきている。非アルコール性脂肪性肝疾患を合併する成人の肥満者（平均47歳；18歳～75歳）における重症化のオッズ比は5.77である<sup>21)</sup>。年齢、性、喫煙歴、糖尿病、高血圧、高脂血症などの交絡因子で補正してもオッズ比6.32となり肥満は重症化の独立した因子となる。スペインのいくつかの病院で高度肥満の若年者が呼吸不全により死亡したとの情報もある<sup>16)</sup>。はっきりとした原因は不明であるが、高度肥満は睡眠時無呼吸や、サーファクタント機能不全などの呼吸器合併症や、肥満で上昇している炎症性サイトカインがSARS-CoV-2感染により増悪した可能性などが指摘されている。また、もともとエネルギー代謝に異常をきたしている肥満患者では、SARS-CoV-2感染に伴うRenin-Angiotensin系の破綻によりエネルギー代謝異常が助長されエネルギー枯渇が生じることが重症化や死亡率の高さの原因かもしれない<sup>22)</sup>。

### 参 考 文 献

- 1) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8: 475-481, 2020.
- 2) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen KY, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382: 1708-1720, 2020.
- 3) Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res*, 126: 1456-1474, 2020.
- 4) Kawabe Y, Mori J, Morimoto H, Yamaguchi M, Miyagaki S, Ota T, Tsuma Y, Fukuhara S, Nakajima H, Oudit GY, Hosoi H. ACE2 exerts anti-obesity effect via stimulating brown adipose tissue and induction of browning in white adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 317: E1140-E1149, 2019.
- 5) World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.1
- 6) Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, Hood L, Nelson PS. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*, 59: 4180-4184, 1999.

- 7) 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン (2014年改訂版). 日本小児内分泌学会 マスクリーニング委員会 日本マス・スクリーニング学会.
- 8) Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. *J Clin Endocrinol Metab*, 105: dgaa148, 2020.
- 9) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323: 1061-1069, 2020.
- 10) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395: 507-513, 2020.
- 11) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497-506, 2020.
- 12) Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14238>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>, (参照 2020-6-1)
- 13) Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*, 295: 210-217, 2020.
- 14) The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Weekly*, 2: 113-22, 2020.
- 15) Hardtner C, Morke C, Walther R, Wolke C, Lendeckel U. High glucose activates the alternative ACE2/Ang-(1-7)/Mas and APN/Ang IV/IRAP RAS axes in pancreatic  $\beta$ -cells. *Int J Mol Med*, 32: 795-804, 2013.
- 16) Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine disease. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 68: 2-5, 2020.
- 17) Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*, 162: 108118, 2020.
- 18) Garg SK, Rodbard D, HirschIB, Forlenezza GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*, 22: 431-439, 2020.
- 19) Baretic M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVI-19 pandemic? *Diabetes Metab Syndr*, 14: 355-356, 2020.
- 20) Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, Giugliano D. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med*, 112: 678-681, 1990.
- 21) Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Liu WY, George J, Zheng MH. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166301/>, (参照 2020-6-1)
- 22) Mori J, Oudit GY, Lopaschuk GD. SARS-CoV-2 perturbs the Renin-Angiotensin System and energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 319, E43-E47, 2020.

(森 潤)

## 6. 悪性疾患 (固形腫瘍)

### 1) 小児がん患者における COVID-19 の重症化のリスク

成人では、がん患者においては COVID-19 が重症化しやすいということが報告されているが<sup>1)</sup>、小児がん患者においては、重症化リスクは必ずしも高くないことを示唆する報告が増えている。小児がん患者における COVID-19 に関する初期の報告は、中国における急性リンパ性白血病の維持療法中に発症した重症肺炎の 1 例と、イタリアにおける 5 例の軽症例の報告、25 개국からの web 調査の 9

例の報告が挙げられる<sup>2,4)</sup>。Web 調査の報告では、化学療法中のおよそ 200 例に対して COVID-19 の PCR 検査が行われ、9 例が陽性であったと報告している。いずれも無症状～軽症であり、化学療法の免疫抑制下であっても、必ずしも重症の経過を取るわけではないことが示唆された。

その後、COVID-19 患者の多いフランス、マドリード、ニューヨークからの報告が相次いでいる。フランスからの報告では、33 例中 5 例が ICU で加療を受けたという報告があるが、治療内容の詳細は不明であり、原稿執筆時点で死亡例は報告されていないと記載されている<sup>5)</sup>。マドリードでは、15 例の報告があり、造血器腫瘍 11 例、固形腫瘍 4 例であった。酸素投与を要したのは 2 例のみであり、重症化した症例は認めなかった<sup>6)</sup>。ニューヨークからの報告では、20 例の報告があり、COVID-19 の症状そのものに起因する入院は 1 例のみで重症化した症例を認めていない<sup>7)</sup>。総じて、小児がん治療中であっても、COVID-19 の重症化リスクが高いわけではないことを示唆する報告が多数を占める。

## 2) 新型コロナウイルス感染症流行期の小児がん治療における留意点

小児がん患者における重症化リスクに関わらず、COVID-19 の罹患リスクを低減させる対応が必要である。患者、家族には手指衛生や外出の自粛などの感染リスクを低減させる指導を行い、治療開始前や入院時には、発熱や気道症状の有無についてスクリーニングを行い、病棟に出入りする人員や、面会については制限を加えることが提案されている<sup>3)</sup>。また、COVID-19 流行期の小児がん治療について、中国からの文献<sup>8)</sup>では病勢の安定している場合、化学療法の減量や治療間隔を空けることが提案されている一方で、イタリアのミラノからの文献<sup>9)</sup>では、十分に COVID-19 に配慮したうえで、通常通り化学療法を実施することが提案されており、地域での医療資源、流行状況により異なると考えられる。治療後の経過観察段階においては、不要不急の受診を避け、オンライン診療の利用などが提案されている。画像のフォローアップに際しては、遠距離の移動を避けるため、地元の病院での実施が考慮されるとしている<sup>10)</sup>。

小児がんと COVID-19 に関する情報について、St. Jude Children's Research Hospital と国際小児がん学会 (SIOP) が共同で web サイト (<https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer.html>) を立ち上げ、情報の普及を図っている。

小児がん患者における COVID-19 について依然として未解明な部分が多い。現状では、小児がん患者における COVID-19 の重症化リスクが高いことを強く示唆する報告はないが、可能な限り、小児がん患者が COVID-19 に罹患しないように配慮することが望ましい。

## 参 考 文 献

- 1) Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337, 10.1016/S1470-2045(20)30096-6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32066541>.
- 2) Chen Z, Xiong H, Li JX, Li H, Tao F, Yang YT, Wu B, Tang W, Teng JX, Fu Q, Yang L. [COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41: E004, 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32149486>.
- 3) Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer* 2020; e28327, 10.1002/pbc.28327, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239747>.
- 4) Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, Rives S, Del Pozo Carlavilla M, Alonso MEV, Dominguez-Pinilla N, Bourquin JP, Schmiegelow K, Attarbaschi A, Grillner P, Mellgren K, van der Werff Ten Bosch J, Pieters R, Brozou T, Borkhardt A, Escherich G, Lauten M, Stanulla M, Smith O, Yeoh AEJ, Elitzur S, Vora A, Li CK, Ariffin H, Kolenova A, Dallapozza L, Farah R, Lazic J, Manabe A, Styczynski J, Kovacs G, Ottoffy G, Felice MS, Buldini B, Conter

- V, Stary J, Schrappe M. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *European journal of cancer* 2020; 132: 11-16, 10.1016/j.ejca.2020.03.021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305831>.
- 5) Andre N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Phulpin A, Thebault E, Pertuisel S, Gandemer V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatric blood & cancer* 2020; 67: e28392, 10.1002/pbc.28392, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383827>.
- 6) de Rojas T, Perez-Martinez A, Cela E, Baragano M, Galan V, Mata C, Pereto A, Madero L. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatric blood & cancer* 2020; 67: e28397, 10.1002/pbc.28397, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383819>.
- 7) Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol* 2020, 10.1001/jamaoncol.2020.2028, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401276>.
- 8) Yang C, Li C, Wang S, National Clinical Research Center for Child H, Disorders, Children's Oncology Committee of Chinese Research Hospital A. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28248, 10.1002/pbc.28248, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32147944>.
- 9) Casanova M, Pagani Bagliacca E, Silva M, Patriarca C, Veneroni L, Clerici CA, Spreafico F, Luksch R, Terenziani M, Meazza C, Podda M, Biassoni V, Schiavello E, Chiaravalli S, Puma N, Bergamaschi L, Gattuso G, Sironi G, Massimino M, Ferrari A. How young patients with cancer perceive the Covid-19 (coronavirus) epidemic in Milan, Italy: is there room for other fears? *Pediatr Blood Cancer* 2020: e28318, 10.1002/pbc.28318, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240567>.
- 10) Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol* 2020, 10.1016/S1470-2045(20)30205-9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220660>.

(宮地 充)

## 7. 神経疾患

神経疾患を基礎疾患にもつ小児の COVID-19 患者は重症化も予想されているが、今のところ症例報告も含めてほとんど見当たらず、マネージメントについて記された文献も皆無である。

一方、COVID-19 の神経合併症については、小児例ではないが、本邦の山梨大学から海外渡航歴のない 24 歳、男性の症例が報告されている<sup>1)</sup>。頭痛、発熱、全身倦怠感を主訴に発病 2 日目に近医を受診し、インフルエンザ迅速試験は陰性であったが、臨床的にインフルエンザと診断され、抗インフルエンザ薬などを処方されていた。第 5 病日には症状が進行し、第 9 病日に意識障害が出現し、救急搬送中に一過性 (1 分程度) の全身痙攣がみられた。診察所見では、項部硬直があり、検査所見では白血球増多 (好中球優位、リンパ球は減少)、CRP 高値を認め、頭部 CT は脳浮腫などなく、胸部 CT で、すりガラス様陰影がみられた。髄液細胞数は 12/μl であったが、髄液の PCR で SARS-CoV-2 RNA が確認された (鼻咽頭では陰性)。急性期の頭部 MRI では右内側側頭葉の FLAIR 高信号、副鼻腔炎の所見などがみられた。また中国の南京医科大学から、COVID-19 の中枢神経合併症についての報告があり、脳脊髄液で SARS-CoV-2 が証明され、中枢神経障害の機序は、ウイルスの直接浸潤 (嗅球あるいは血流から血液脳関門を通過して脳に侵入) が考えられるが、重度の低酸素による中毒性脳症や、サイトカイン血症や凝固異常、血小板低下が脳血管障害を引き起こす可能性についても言及されている<sup>2)</sup>。

2020 年 1 月 16 日から 2 月 19 日までの武漢の 3 つの COVID-19 特別治療センターの 214 名の患者を電子カルテから調べたところ、78 名 (36.4%) に何らかの神経症状がみられたとの報告がある<sup>3)</sup>。

治療 (予防) に関しても神経疾患を持っている小児に限定したものが報告されてはいないが、日本感染症学会の HP に漢方医学科の医師から治療の考え方<sup>4)</sup> が、3 月 19 日に公表されており、小児神

経関係のメーリングリストでは重心施設で入所者や職員の希望者に補中益気湯、十全大補湯<sup>5)</sup>を予防投与しているとの報告がある。漢方薬には、重篤な副作用の報告は少ないが、COVID-19 に対しての明らかなエビデンスはなく、試行錯誤されている状況である。

小児神経疾患のなかでは、てんかんで診療されている患者は非常に多いが、小児てんかんに限った COVID-19 に関する報告も見当たらない。2020 年 4 月 30 日付で、日本てんかん学会から成人も含めた新型コロナウイルス感染症 (COVID19) 流行期におけるてんかん診療指針が学会ホームページに掲載されている<sup>6)</sup>。国際抗てんかん連盟からは ILAE のコロナ専用ページには、てんかんとコロナに関する FAQ (よくある質問と回答) の日本語訳が掲載されている<sup>7)</sup>。主な内容として、てんかんそのものが COVID-19 に易感染性を示し、重症化しやすいと考えられる証拠は現時点ではないとしているが、特定のてんかん症候群、例えばドラベ症候群のような発達性てんかん性脳症などでは、有熱時にてんかん発作の悪化や COVID-19 が重症化するリスクが考えられること、てんかん患者には併存症や合併症も多く、それらとも関連して重症化する可能性があることについて言及されている。

一方、COVID-19 がてんかん発作を発症させるリスクについては、中国から重症患者 108 名を含む 304 名のてんかんの既往のない患者について急性症候性発作について調べられた報告があり、急性症候性発作やてんかん重積状態はみられず、2 名は急性ストレス反応や低カルシウム血症のためてんかん様の症状を示したが、COVID-19 の患者がけいれん発作を起こしやすいという証拠はないとしている<sup>8)</sup>。

新型コロナウイルス感染症については非常に多くの論文や報告が次々と発表されているが、十分な検証や査読もなく、公表されているものもあり、その内容については十分に検討する必要がある。

## 参考文献

- 1) Moriguchi T et.al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis, Apr 3, 2020. pii: S1201-9712(20)30195-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. [Epub ahead of print]
- 2) Wu Y et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. 2020 Brain Behav Immun, Mar 30, 2020. Pii: S0889-1591(20)30357-3. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. [Epub ahead of print]
- 3) Mao L et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 4) [http://www.kansensho.or.jp/modules/news/index.php?content\\_id=140](http://www.kansensho.or.jp/modules/news/index.php?content_id=140)
- 5) Kogure T. NK cell regulation and traditional herbal medicine. J Trad Med, 22(Suppl.1): 201-207, 2005.
- 6) <https://square.umin.ac.jp/jes/images/COVID-19-sisin20200430.pdf>
- 7) <https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/for-clinicians/faqs-in-japanese1>
- 8) Lu L et al. Epilepsia, Apr 18, 2020 Apr 18. doi: 10.1111/epi.16524.

(森本昌史)

## 8. 腎疾患

小児における COVID-19 については、現在までに明らかとなっている情報は限られており、腎疾患領域についても多くは成人領域での見解となる。COVID-19 による腎障害、小児腎疾患における COVID-19 の管理、治療について概説する。

### 1) 新型コロナウイルス感染症による腎障害

成人において重症の COVID-19 に伴う AKI の合併が報告されている。Cheng らは武漢における COVID-19 のアウトブレイクにおいて、701 名の入院患者のうち、入院時に 43.9% に蛋白尿、26.7% に血尿がみられ、入院期間中に 5.1% が AKI を発症したと報告し、さらに 701 名中 113 名 (16.1%) の入院中の死亡について重症の AKI との有意な関連性を指摘している<sup>1)</sup>。また Hirsch らはニューヨーク



クにおける 5,449 名の COVID-19 の入院患者のうち、1,993 名 (36.6%) が AKI を発症し、そのうち 14.3% が腎代替療法を要したと報告している<sup>2)</sup>。これらより、特に肺炎を発症した重症の COVID-19 患者では、AKI の管理が重要であると考えられている。COVID-19 に伴うこれらの腎障害の機序は依然不明であるが、二次的な敗血症を来した症例におけるサイトカイン産生やウイルスによる直接の腎細胞の障害なども想定されている<sup>3)</sup>。一方、現時点では COVID-19 による AKI に対する有効な抗ウイルス療法は存在せず、既存の一般的な AKI 治療の範囲を逸脱するものはない<sup>3)4)</sup>。COVID-19 による腎障害の長期的な健康面での影響については不明であり、また COVID-19 の慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) に対する影響も明らかではない。

## 2) 小児腎疾患における COVID-19 の管理、治療について

成人において重症化のリスクとして高齢者、糖尿病、高血圧、免疫抑制状態が報告されているが、ネフローゼ症候群や IgA 腎症などの腎疾患自体が新型コロナウイルスの感染リスクを高めるわけではないと思われ、また現時点では治療にステロイド剤や免疫抑制剤を使用されていること自体が小児で重症化のリスクを上げるといった明確なデータはない<sup>5)</sup>。一般的に COVID-19 の流行に際して、腎疾患患児においてステロイド剤や免疫抑制剤を減量したり中止したりすることは適切でないと考えられている。しかし長期に寛解を維持し、再発のリスクの少ない患者では、場合によりシクロフォスファミドの静脈内投与やリツキシマブの維持投与量を変更することも考慮される<sup>6)</sup>。一方、COVID-19 の軽症患者については、成人と同様に小児においても、透析中または中等度以上の腎機能障害を有する患児、ネフローゼ症候群、腎炎、腎移植後などでステロイド剤または免疫抑制剤による治療が行われている患児では重症化のリスクも考えられ、入院措置の対象になると考えられる<sup>6)7)</sup>。さらに COVID-19 で呼吸器症状のある場合は、ステロイド剤や免疫抑制剤を減量することも考慮される<sup>6)</sup>。一方、Melgosa らは、スペインにおける腎移植後 3 名、維持血液透析中 3 名を含む 16 名の小児 CKD 患児での COVID-19 で、3 例で一過性の糸球体濾過率低下、ネフローゼ症候群の患児 2 例で再発を認めたものの、全例軽症であり、3 名は無症状であったと報告している<sup>8)</sup>。彼らは CKD 患児では免疫抑制療法中であっても、同年齢の健康小児と同様の臨床経過をとるようであるが、体液管理と薬剤投与量の調節に留意が必要であると述べている。また Marlais らは腎移植後 11 名を含む 18 名の小児腎疾患患児において、免疫抑制療法をうけている患児であっても COVID-19 後の臨床経過は軽症であったと報告しており<sup>9)</sup>、他に腎移植後の COVID-19 で軽症の経過をとった症例の報告もみられる<sup>10)</sup>。免疫抑制療法中の患児を含む CKD 患児でも、COVID-19 による重症化のリスクは少ない可能性があるが、今後さらに多数例での検討が必要と考えられる。

また腎疾患でしばしば使用される ACE 阻害薬や ARB などの RAS (renin angiotensin system) 阻害薬については、それらの投与によって腎臓や心臓での ACE2 の発現が増加することが報告され、肺胞上皮細胞においても同様のことが考えられる。一方、COVID-19 は細胞表面の ACE2 を介して感染することが知られているため、このことより ACE2 の発現に影響を与える可能性がある RAS 阻害薬の使用が懸念される<sup>11)</sup>。しかし、動物実験において ACE2 は COVID-19 感染における肺障害をむしろ軽減させることが報告されており<sup>12)13)</sup>、臨床データでも少なくとも現時点では RAS 阻害薬が COVID-19 感染を悪化させることを示した報告はない。そのため現時点では COVID-19 感染において、内服中の ACE 阻害薬や ARB は従来通り継続することが推奨されている<sup>4)6)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1) Cheng Y, Luo R, Wang K, Zang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*, 97: 829-838, 2020.
- 2) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD;

- Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*, Online ahead of print, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
- 3) Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*, 97: 824-828, 2020.
- 4) “腎臓病診療における新型コロナウイルス感染症対応ガイド。”日本腎臓学会. [https://cdn.jsn.or.jp/data/JSN\\_COVID-19\\_taoguide.pdf](https://cdn.jsn.or.jp/data/JSN_COVID-19_taoguide.pdf)
- 5) “Covid-19に関するQ & A.”小児腎臓病学会. [http://www.jspn.jp/pdf/COVID-19\\_Q & A.pdf](http://www.jspn.jp/pdf/COVID-19_Q & A.pdf)
- 6) Vasudevan A, Mantan M, Krishnamurthy S, Pais P, Mathew G, Hari P, Kanitkar M, Gulati S, Bagga A, Mishra OP, Indian Society Of Pediatric Nephrology. Managing children with renal diseases during COVID-19 pandemic. *Indian Pediatr*, Online ahead of print, 15: S097475591600183, 2020.
- 7) “コロナウイルス感染症の軽症者等に係る宿泊療養及び自宅療養の対象並びに自治体における対応に向けた準備について。”日本腎臓学会. [https://www.jsn.or.jp/topics/covid19/\\_3710.php](https://www.jsn.or.jp/topics/covid19/_3710.php)
- 8) Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E, Perez-Beltrán V; Spanish Pediatric Nephrology Association. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol*, 20: 1-4, 2020.
- 9) Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, Tullus K. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*, Online ahead of print, 2020. doi:10.1016/S2352-4642(20)30145-0.
- 10) Bush R, Johns F, Acharya R, Upadhyay K. Mild COVID-19 in a pediatric renal transplant recipient. *Am J Transplant*, Online ahead of print, 2020. doi: 10.1111/ajt.16003.
- 11) Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron* DOI: 10.1159/000507305.
- 12) Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 11: 875-879, 2005.
- 13) Gu H, Xie Z, Li T, Zhang S, Lai C, Zhu P, Wang K, Han L, Duan Y, Zhao Z, Yang X, Xing L, Zhang P, Wang Z, Li R, Yu JJ, Wang X, Yang P. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*, 6: 19840, 2016.

(西田眞佐志)

## 9. 血液疾患

### 1) 造血器腫瘍

季節性コロナウイルスでは、化学療法、造血細胞移植を含めた臓器移植後、原発性免疫不全症などをもつ小児において、重篤な下気道感染症を併発するリスクが上がるとの報告がある<sup>1)</sup>。したがってCOVID-19においても、免疫不全症を持つ小児において重症化するリスクが上がるのが懸念される。しかし、小児の造血器腫瘍患者におけるCOVID-19は現時点で症例報告にとどまり、まとまったエビデンスはない。

人工呼吸管理を含む集中治療を要した、維持療法中の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL) 症例が中国から報告されている<sup>2)</sup>。一方、International Berlin-Frankfurt-Münster (iBFM) グループが、欧米や日本を含む25か国の治療研究グループ (約10,000人の小児がん症例をカバーする) から2020年3月16日に得た情報をまとめた報告では、200人以上の症例がSARS-CoV-2のPCR検査を受け、そのうち8例が陽性 (うち2例がALL) であったが、論文の執筆時点では全例が無症状または軽症であった<sup>3)</sup>。イタリアからは、5人の小児がん患者がSARS-CoV-2陽性であり、うち1名は第2寛解期で維持療法中のALL症例であったが、いずれも軽症であったとの報告がある<sup>4)</sup>。

成人においては、造血器腫瘍に併発した13例のCOVID-19が中国から報告され、生来健康な医療従事者におけるCOVID-19症例と比較して、重症例の割合や死亡率が高かったと記載されている<sup>5)</sup>。

本邦では日本小児がん研究グループにおいて、小児がん患者が COVID-19 を併発した場合に情報を共有するシステムが構築された。

## 2) 造血細胞移植

造血細胞移植を受けた患者は免疫不全が1年以上にわたり継続するため、COVID-19 が重篤となる可能性があるが、移植後の小児患者における重症 COVID-19 については現時点で症例報告にとどまる<sup>6)</sup>。また、造血細胞移植のドナーにおける COVID-19 の影響についても現時点で報告がないが、COVID-19 の流行によって social distance の確保を余儀なくされる中、ドナーの確保が困難となることが懸念されている。

各地域の造血細胞移植治療研究グループから、COVID-19 の流行下における移植患者やドナーに関するガイドランスや推奨が発表されており<sup>7)8)</sup>、現時点ではそれらを参考にして診療方針を検討することとなる。

## 3) 新型コロナウイルス感染症における血液凝固障害

成人の重症 COVID-19 においては、高サイトカイン血症に関連して血液凝固が亢進して肺塞栓症や静脈血栓症を併発することが問題となっており、これが予後不良の一因と考えられている<sup>9-11)</sup>。しかし小児の COVID-19 では、このような重度の凝固障害は極めて稀である。以下の記載は、成人におけるものであることに留意されたい。

SARS-CoV-2 が血栓症を引き起こす機序はまだ解明されていないが、炎症に関連した血管内皮障害、特に肺血管におけるそれが重要と考えられている<sup>9-11)</sup>。また、重症例では長期間にわたり人工呼吸管理が行われ、鎮静下で臥床を余儀なくされるため、とりわけ高齢者においてさらに血栓症のリスクが高くなる<sup>9)</sup>。COVID-19 による凝固障害は、アジア人と比べて白色人種において顕著であり、人種差が示唆される<sup>10)</sup>。血液検査では D-ダイマーが上昇しやすく、D-ダイマーが高値だと予後不良との報告がある<sup>9)10)</sup>。一方、プロトロンビン時間や活性化トロンボプラスチン時間は時に延長するが、血小板減少は低頻度であり、フィブリノゲンは炎症を反映して上昇する<sup>10-12)</sup>。

新型コロナウイルス感染症に併発した血液凝固障害に対して、抗凝固療法や抗血小板薬による治療介入がその予後を改善させるかは、現時点で結論が出ていない。これまで欧米から発表されたガイドランスでは、COVID-19 の入院症例では全例 D-ダイマーを含めた血液凝固検査を行うこと、低分子ヘパリンを予防的に投与すること、血液凝固障害を併発した重症例においては積極的な抗凝固療法を行うことが推奨されている<sup>11)13)</sup>。

## 4) 凝固系疾患における COVID-19

成人の血友病 A 症例が COVID-19 を来した症例報告が1報あり、COVID-19 は軽症で血友病には影響を及ぼさなかったとしている<sup>14)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1) Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: the role of viral factors and an immunocompromised state. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 8: 21-28, 2019.
- 2) Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK. SARS-CoV-2 infection in children. *New Engl J Med*, 382: 1663-1665, 2020.
- 3) Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, Rives S, Carlavilla MP, Valerio Alonso ME, Pinilla ND, Bourquin J-P, Schmiegelow K, Attarbaschi A, Grillner P, Mellgren K, van der Werff JTB, Pieters R, Brozou T, Borkhardt A, Escherich G, Lauten M, Stanulla M, Smith O, Yeoh AEJ, Elitzur S, Vora A, Li C-K, Ariffin H, Kolenova A, Dallapozza L, Farah R, Lazic J, Manabe A, Styczynski J, Kovacs G, Ottoffy G, Felice M, Buldini B, Conter V, Stary J,

- Schrappé M. Flash survey on SARS-CoV-2 infections in pediatric patients on anti-cancer treatment. *Eur J Cancer*, 132: 11-16, 2020.
- 4) Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, Rizzari C, Gasperini S, Melzi ML, Conter V, Biondi A. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Bone Marrow Transplant*, 2020. doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4. <https://www.nature.com/articles/s41409-020-0895-4> (参照 2020-06-05)
  - 5) He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D, Liang B, Lu X, Ma Y, Li L, Wang H, Chen Z, Li Q, Gale RP. *Leukemia*, 34: 1637-1645, 2020.
  - 6) García-Salido A, Leoz-Gordillo I, de Azagra-Garde AM, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MA, Cabrero-Hernández M, Caro-Patón GDL, Valdovinos AG, González-Brabin A, Serrano-González A. Children in critical care due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: experience in a Spanish hospital. *Pediatr Crit Care Med*, 2020. doi: 10.1097/PCC.0000000000002475. [https://journals.lww.com/pccjournal/Abstract/9000/Children\\_in\\_Critical\\_Care\\_Due\\_to\\_Severe\\_Acute.98028.aspx](https://journals.lww.com/pccjournal/Abstract/9000/Children_in_Critical_Care_Due_to_Severe_Acute.98028.aspx) (参照 2020-06-05)
  - 7) Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour RP, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoyen B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*, 2020. doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0. <https://www.nature.com/articles/s41409-020-0919-0> (参照 2020-06-05)
  - 8) “新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ドナー適格性判定基準 (2020/03/26改訂)”. 日本骨髄バンク. [https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04\\_medical/donor-tekikaku-ncov20200326.pdf](https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/donor-tekikaku-ncov20200326.pdf) (参照 2020-06-05)
  - 9) Connors JM, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135: 2033-2040, 2020.
  - 10) Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlon N, O'Donnell JS. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*, 2020. doi.org/10.1111/bjh.16749. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16749> (参照 2020-06-05)
  - 11) Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease, 2019. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458. [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/Coagulopathy\\_of\\_Coronavirus\\_Disease\\_2019.95637.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/9000/Coagulopathy_of_Coronavirus_Disease_2019.95637.aspx) (参照 2020-06-05)
  - 12) Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziakas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*, 2020. doi.org/10.1002/ajh.25829. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25829> (参照 2020-06-05)
  - 13) Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD. Scientific and Standardization Committee Communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020. doi.org/10.1111/JTH.14929. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14929> (参照 2020-06-05)
  - 14) Cui D, Zhang A, Liu A, Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*, 2020. DOI: 10.1111/hae.14000. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14000> (参照 2020-06-05)

(大曾根真也)

## 10. 免疫疾患

新型コロナウイルス感染症における免疫疾患領域の問題は、免疫疾患罹患者における COVID-19 罹患のリスクと罹患者の重症化の懸念、両者が酷似している点での鑑別診断、免疫疾患に対する治療および治療薬の COVID-19 に対する影響が想定されている。

### 1) 新型コロナウイルス感染症とリウマチ・膠原病／自己免疫疾患

2020年4月に行われたイタリア・トスカーナ地方における自己免疫疾患患者を対象とした電話聞

き取り調査<sup>1)</sup>では、自己免疫患者での COVID-19 罹患率は 0.22% で、一般人との差は無かった。また、PubMed/MEDLINE および Scopus のデータベースの 2020 年 5 月 11 日の時点におけるリウマチ性疾患患者の罹患は、231 人、死亡は 9 人で小児は 1 人のみ罹患で生存と報告されている<sup>2)</sup>。一方、スペインでの疫学調査では、分子標的合成疾患修飾薬／抗リウマチ薬あるいは生物学的疾患修飾薬／抗リウマチ薬服用者の PCR 陽性率はオッズ比 1.60 倍、脊椎関節炎患者は 1.54 倍、全身性エリテマトーデス以外の自己免疫疾患は 2.69 倍、リウマチ性多発筋痛症あるいは巨細胞血管炎は 2.53 倍と有意に高値であった<sup>3)</sup>。調査方法や国および民族等における差異も大きく、罹患率については引き続き検討する必要があるが、リウマチ・膠原病／自己免疫疾患に罹患した者の重症化リスクが高いとは言い難い。また小児患者は一般小児と同様で罹患率は少ないが、その寡少に関してワクチン等の影響があるか否かは推測の域を出ない。

COVID-19 の臨床所見は、無症候性から重度まで様々であるが、55,924 症例の世界保健機構 (World Health Organization; WHO) 分析に基づく、発熱 (87.9%)、空咳 (67.7%) および疲労 (38.1%) が一般的に認められ、筋肉痛や関節痛 (14.8%) も典型的な症状である<sup>4)</sup>。加えて、間質性肺炎、心筋炎、リンパ球減少症を伴う白血球減少症、血小板減少症を起こす可能性が高いが、これらはいずれも全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群などのリウマチ性疾患にしばしば認められる所見である。そのため両者の鑑別は容易ではなく、治療・管理方法の判断にも苦慮すると思われる。特に、血小板減少症は重度の COVID-19 でオッズが高く (オッズ比 5.1, 95% CI 1.8~14.6)<sup>5)</sup>、リンパ球減少、白血球数増加、好中球／リンパ球比の上昇が病状の悪化に関連している<sup>6)</sup>。小児に関しては、心筋炎 (44%) や高フェリチン血症と血小板減少を示し、発症年齢が高く (平均年齢 10 歳) 免疫グロブリン大量療法の有効性がやや低い (62%)、川崎病様の症状を示す一群 (Kawa-COVID-19)<sup>7)</sup> の存在が問題視されている。

COVID-19 の特徴は、制御されない IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 等の炎症性サイトカインの放出と NK 細胞活性の低下、つまりサイトカインストームである<sup>8)</sup>。これらも全身型発症の若年性特発性関節炎および成人発症のステイル病で認められるマクロファージ活性化症候群と酷似しており、両者の鑑別は難しい。ただし、治療に関してはほぼ同様のアプローチが行われている<sup>9)</sup>。

2020 年 5 月になり、欧州リウマチ学会 EULAR 等の各学術団体は、暫定的なりウマチ性疾患に対する recommendations を発表した<sup>10)</sup>。20 名のタスクフォースを編成し作成された recommendations は、5 つの原則と 13 の推奨文で構成されている。原則は感染対策と原疾患の管理の継続を述べており、免疫抑制療法を行っているリウマチ性疾患の患者は、COVID-19 感染中にグルココルチコイドを止めるべきではないこと、生物学的製剤を含め疾患修飾薬の継続推奨を提示している。

## 2) 免疫不全症

COVID-19 では、免疫低下状態が罹患及び重症化のリクスとされ、免疫不全症はその代表的疾患と捉えられている。ただし、明らかなエビデンスは無く、常識的な判断に基づく、世界の 9 つの免疫不全症に関する学会・連合の声明<sup>11)</sup>では述べられている。2020 年 4 月時点の各国の登録情報では、原発性免疫不全症 15 例 (7 例が入院加療、4 例は重症、2 例が呼吸不全) が報告されている<sup>12)</sup>。18 歳未満が 6 例、原疾患は 3 例が食細胞異常症、2 例が複合型免疫不全症、6 例が抗体産生異常症、1 例が自己免疫性リンパ増殖症候群、1 例が自己炎症疾患、1 例が家族性地中海熱で、1 例は不明である。上気道炎症状、咳嗽、発熱が認められ、2 例で下痢・嘔吐、3 例で筋痛を認めた。治療は、4 例にヒドロキシクロロキン、4 例にアビガン、1 例にレムデシビル、2 例にステロイド、7 例に抗菌薬、5 例は経過観察であった。呼吸不全の 1 例は、COVID の男性 (35~45 歳) で、細菌感染症を合併、ICU でクロロキン、レムデシビル、アビガン、抗菌薬等で加療中である。もう 1 例は慢性肺疾患と家族性地中海熱に罹患の男性 (55~65 歳) で、ステロイドとアビガンで治療中、人工換気は要していない。

残りの重症2例では、自己免疫性リンパ増殖症候群の1例(13~18歳の男児)と免疫調節異常症(35~45歳の男性)に重度の溶血性貧血を来し、前者はステロイド、後者はクロロキンとアビガンで治療中である(Asia Pacific Society for Immunodeficiencies, personal communication). 上記のような限られた知見をふまえ、免疫不全症患者の診療では、リスクを意識しTelehealth等を導入するものの、原疾患の管理上、従来通りに行う必要性が大きいことが、Immunology clinicに向けた提言<sup>13)</sup>で示されている。

## 参考文献

- 1) Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmune Rev*, 2020. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200134/pdf/main.pdf> (参照 2020-05-05)
- 2) Batu ED, Ozen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int*, 2020. doi: 10.1007/s00296-020-04612-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270517/> (参照 2020-05-28)
- 3) Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejon I, Fernandez-Fernandez D, Fernandez-Gutierrez B, Galindo-Izquierdo M, Gonzalez-Gay M, Manrique-Arija S, Vazquez NM, Varela AM, Retuerto M, Seijas-Lopez A. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763. <https://ard.bmj.com/content/early/2020/06/12/annrheumdis-2020-217763.long> (参照 2020-05-28)
- 4) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 19 (COVID-19). [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19%2D%2D-final-report-1100hr-28feb2020-11mar-update.pdf?sfvrsn=1a13fda0\\_2&download=true](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19%2D%2D-final-report-1100hr-28feb2020-11mar-update.pdf?sfvrsn=1a13fda0_2&download=true). (参照 2020-03-24)
- 5) Lippi G, Plebani M, Michael Henry B (2020) Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 506: 145-148, 2020.
- 6) Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> (参照 2020-03-12)
- 7) Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Bensaid P, Pichard S, Kouider H, Morelle G, Craiu I, Pondarre C, Deho A, Maroni A, Oualha M, Amoura Z, Haroche J, Chommeloux J, Bajolle F, Beyler C, Bonacorsi S, Carecain G, Kone-Paut I, Bader-Meunier B, Faya A, Meinzer U, Galeotti C, Melki I. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. <https://ard.bmj.com/content/early/2020/06/11/annrheumdis-2020-217960.long> (参照 2020-06-02)
- 8) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395: 1033-1034, 2020.
- 9) Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*, 2020. <https://doi.org/10.1002/art.41285>. (参照 2020-04-15)
- 10) Landewe RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, Combe B, Galli M, Gossec L, Iagnocco A, Isaacs JD, Mariette X, McInnes I, Mueller-Ladner U, Openshaw P, Smolen JS, Stamm TA, Wiek D, Chulze-Koops H. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*, 79: 851-858, 2020.
- 11) Joint statement on the current epidemics of new Coronavirus SARS-CoV-2-COVID-19 From IPOPI, ESID, INGID, APSID, ARAPID, ASID, CIS, LASID, SEAPID. [https://esidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/96/2020/03/COVID19\\_Joint\\_IPOPI\\_ESID\\_INGID\\_APSID\\_LASID\\_ASID\\_CIS\\_ARAPID\\_](https://esidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/96/2020/03/COVID19_Joint_IPOPI_ESID_INGID_APSID_LASID_ASID_CIS_ARAPID_)

SEAPID\_StatementUpdate.pdf (参照 2020-06-01)

(参照 2020-06-01)

- 12) Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez Del Rio P, Vazquez-Ortiz M, Arasi S, Alvaro-Lozano M, Tsabouri S, Galli E, Beken B, Eigenmann PA. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics-The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020. doi: 10.1111/pai.13262. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.13262>,
- 13) Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, Rider N, Dutmer CM, Vander Leek TK, Kim H, Chan ES, Mack D, Ellis AK, Lang D, Lieberman J, Fleischer D, Golden DBK, Wallace D, Portnoy J, Mosnaim G, Greenhawt M. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8: 1477-1488, e5, 2020.

(秋岡親司)

## 11. アレルギー疾患

現在、小児アレルギー疾患、小児気管支喘息患者における COVID-19 における十分なエビデンスのある報告は見られていない。しかし、小児においてもアレルギー疾患は最もよく見られる慢性疾患の一つであり、特に気管支喘息は、呼吸器基礎疾患であるため、COVID-19 流行期における治療方針、またアレルギー疾患を基礎疾患に持つ小児感染患者への治療方針は、すべての小児科医にとって関心の高い項目である。2020年2月に日本アレルギー学会により、「新型コロナウイルス感染における気管支喘息患者への対応 Q & A」が発表され<sup>1)</sup>、また、3月には代表的国際ガイドライン (Global Initiative for Asthma; GINA) からも、成人および小児に対する喘息管理および吸入薬使用についての推奨が提言されている<sup>2)3)</sup>。

### 1) 気管支喘息が重症化のリスク因子となるか

当初、一般的な気道症状を生じるウイルス同様、COVID-19 も、気管支喘息患者において、感染あるいは重症化因子になると予想された。しかし、各国の感染者、重症化因子の解析から、気管支喘息の合併率は高くはないことが指摘され、最近では気管支喘息の病態が、感染リスクを下げる可能性を示す報告が出てきている。

日本アレルギー学会の Q & A によると、気管支喘息患者が COVID-19 に罹患した場合も喘息増悪をきたし、それに伴って呼吸不全が重症化する危険性を指摘している。しかし、その時点で、気管支喘息が COVID-19 または感染時の病態悪化のリスクになるという十分なエビデンスはないとされた<sup>1)</sup>。

一方、中国からの初期の報告では、気管支喘息は COVID-19 重症化の強いリスク因子ではなく、140 例の感染患者の報告では、基礎疾患には気管支喘息はみられなかった<sup>4)</sup>。また、18 歳以下の気管支喘息患者の有症率が 11.6% とされる、イタリアの 2 地方における、12,055 例の COVID-19 罹患患者のうち、18 歳以下の小児は 40 例 (感染者の 0.33%) で、そのうち気管支喘息を基礎疾患に持つのは 1 例 (2.5%) であった。4 例 (10%) が肺炎と診断されたが、集中治療室での酸素投与を必要としたのは気管支喘息患者ではない 1 例のみであった<sup>5)</sup>。さらに、国立成育医療研究センターによる、中国、米国、メキシコの COVID-19 患者 17,485 名のメタ解析では、その地域での喘息の有病率と比べて、COVID-19 患者では気管支喘息の基礎疾患保有率が有意に少ないことが報告されている<sup>6)</sup>。

### 2) 新型コロナウイルス感染流行期の気管支喘息治療はどうするか

気管支喘息の病態は、好酸球を主体とした気道の慢性炎症である。この気道炎症によって、気道平滑筋の収縮、気道の浮腫、気道分泌亢進等により気流制限を生じる。そのため、気道炎症が存在する状態でウイルス感染による気管支炎が生じると、重症化するリスクが高いと考えられる。従って、気管支喘息患者では気道炎症を抑えるために、吸入ステロイド薬等の長期管理薬による日頃からのコントロールが重要と考えられる<sup>1)</sup>。GINA からの喘息管理の Q & A では、気管支喘息患者は COVID-19 流行中も、喘息コントロールのための吸入薬を継続するべきとされている<sup>2)</sup>。吸入ステロイド薬を中止

することで重篤な喘息悪化を引き起こす可能性があり、重症の喘息発作の時に短期的な副腎皮質ステロイド薬の内服を避けることは、重篤な状態につながる可能性がある<sup>3)</sup>。経口ステロイド薬の長期投与に関しては、WHOの勧告では、ウイルス感染の遷延や二次的細菌感染症などのリスク因子となり得るため必要最低限に留め、吸入ステロイド薬の増量や抗体医薬併用などによる喘息コントロールをはかるべきとされている<sup>7)</sup>。しかし、長期の経口ステロイド薬は重症喘息を治療するのに必要なこともあり、急な中止は危険なため、どの種類の喘息治療薬であっても服薬を中止する前に、必ず主治医と相談する必要がある<sup>3)</sup>。また、現在一般的にアレルギー疾患、気管支喘息で使用される、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬等が、SARS-CoV-2に対する易感染性や症状増悪をもたらすという科学的な証拠はなく、ガイドラインに準じて適切な疾患コントロールを行うことが求められる<sup>8)</sup>。

抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-4/IL-13R抗体等の生物学的製剤については、これまでの研究では、これらで治療された喘息患者のウイルスに対する免疫応答が損なわれるという明らかな証拠はない<sup>8)</sup>。むしろ中止による気管支喘息の増悪や経口ステロイド薬使用量の増加、救急受診による新型コロナウイルス感染のリスクとなるため、生物学的製剤が気管支喘息に効果のある患者に対しては、中止は勧められない<sup>9)</sup>。一方、前述の国立成育医療研究センターの報告によると、*ex vivo*での鼻粘膜上皮細胞や気道上皮細胞のACE2の発現は、Type2炎症の主要サイトカインであるIL-13の刺激で減弱し、IFNの刺激によって増強する。気管支喘息患者の気道上皮細胞でのACE2の発現が健常者に比して低いことが、気管支喘息患者が新型コロナウイルスにかかりにくいことに関係していると指摘している。しかし、気管支喘息患者の現在の治療ステップを下げることを支持または推奨するエビデンスはなく、IL-4とIL-13のシグナル伝達を阻害する抗体医薬を、ACE2発現を低下させることのみを目的に、減量あるいは中止することは勧められていない<sup>6)</sup>。

喘息患者の定期受診については、国内で発表された方針はない。米国およびカナダから報告されたCOVID-19流行期における行動計画によると、どの重症度の患者でも、過去6ヶ月から1年間に救急受診がない、過去6ヶ月間に経口ステロイド薬使用がないまたは発作による受診がない、過去1年間の発作が2回以下などのコントロール良好な患者に対しては、遠隔医療での発作時治療の確認、喘息治療薬の処方方を十分確保した上で対面診察の延期を考慮する。過去3~6ヶ月以内に、救急受診あるいは入院を必要とする発作を起こした患者、2回以上の経口ステロイド薬内服を行っている患者、治療ステップをあげた患者に関しては、発作治療の評価を優先的に行う。気管支喘息患者が、コントロール状態の悪化または、急性発作を起こした場合、喘息の重症度に関わらず、COVID-19スクリーニングプロトコルにおける感染の可能性があれば、指定施設でのCOVID-19の検査を行う。中等症以上の発作では、感染の可能性があれば、適切な个人防护、隔離のできる施設での治療を行うとされている。食物アレルギー、消化管アレルギー、薬剤アレルギー、アナフィラキシー患者においては、呼吸症状や全身皮膚症状誘発時の受診を除き、感染流行が収まるまでは、定期受診を延期することを考慮する。食物経口負荷試験、実施中の治験、免疫療法における受診も同様である<sup>10)</sup>。スパイロメトリーによるルーチンの呼吸機能検査は、ウイルス伝播のリスクを減らすため延期するべきである。どうしても必要な際は十分な感染対策をとる必要がある<sup>2)</sup>。アレルギー性鼻炎患者は、点鼻副腎皮質ステロイド薬は医師から処方されたとおりに使用する<sup>11)</sup>。

我が国では、遠隔治療の環境が十分に整っているとは言えず、感染流行期には病院受診を避けることで、喘息治療の中断が危惧される。呼吸器症状や発熱症状のある患者は、SARS-CoV-2感染リスクの評価を行い、適切な感染管理の出来る施設で診察する必要がある。救急受診の受け入れに時間を要することも少なくない。受診機会をなるべく減らしながら、適切な喘息管理を行う必要がある。可能であれば電話再診等による処方薬の継続および、コントロール評価を行い、喘息のコントロール状態



を良好に維持することが求められる。

### 3) 気管支喘息患者が COVID-19 に罹患した場合、気管支喘息の治療はどうか

日本アレルギー学会の Q & A では、一般的なウイルス感染症による気管支喘息の急性増悪（発作）と同様に、COVID-19 の罹患時も、通常不安定期、発作時の喘息の治療に準じて治療を行うことを勧めている<sup>1)</sup>。前述の通り、一般的に使用される、抗アレルギー薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、気管支拡張薬等のアレルギー治療薬は重症化に関与することは考えにくく、喘息治療の差し控えは喘息発作およびその重症化をきたす危険性が高い。ただし、全身ステロイド薬（経口・静注）の投与は必要最低限に留めるべきであると考えられる<sup>3)</sup>。感染時の抗体医薬の免疫への影響、重症化率、死亡率への影響は、今後さらなる評価が必要である。

吸入時のネブライザー使用は、エアロゾルを発生させ、他の患者、医師、看護師や他の人に対してウイルスを伝播するリスクがあるため、喘息発作の際の使用は可能な限り避けるべきと考えられる。発作の治療には、吸入補助具スパーサーを介したインヘイラー（加圧噴霧式定量吸入器；pressurized metered dose inhaler, pMDI）使用が望まれる。ただし、スパーサーの共用は避ける<sup>2)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1) “新型コロナウイルス感染における気管支喘息患者への対応 Q & A (医療従事者向け)”. 日本アレルギー学会. [https://www.jsaweb.jp/modules/important/index.php?content\\_id=67](https://www.jsaweb.jp/modules/important/index.php?content_id=67), (参照 2020-06-01)
- 2) “COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management”. Glob. Initiatives. Asthma-GINA, 2020. <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>, (参照 2020-06-01)
- 3) “Recommendations for inhaled asthma controller medications”. Glob. Initiatives. Asthma-GINA.2020. <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>, (参照 2020-06-01)
- 4) Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Cezmi A.Akdis, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 00: 1-12, 2020.
- 5) Licari A, Votto M, Brambilla I, Castagnoli R, Piccotti E, Olcese R, Tosca MA, Ciprandi G, Marseglia GL. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy*, May 17, 2020. doi: 10.1111/all.14369. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14369>, (参照 2020-06-02)
- 6) Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of Covid-19? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.017>, [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30736-3/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30736-3/pdf), (参照 2020-06-03)
- 7) “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance, 13 March, 2020.” World Health Organization. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517\\_6&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_6&download=true), (参照 2020-06-02)
- 8) Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez Del Rio P, Vazquez-Ortiz M, Arasi S, Alvaro-Lozano M, Tsabouri S, Galli E, Beken B, Eigenmann PA. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics-The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*, Apr 22, 2020. doi: 10.1111/pai.13262. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.13262>, (参照 2020-06-01)
- 9) Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, Caminati M, Canonica GW, Carr T, Chupp G, Corren J, Dávila I, Park HS, Hanania NA, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Virchow JC, Yáñez A, Bernstein JA, Caraballo L, Chang YS, Chikhladze M, Fiocchi A, González-Díaz SN, Tanno LK, Levin M, Ortega-Martell JA, Passalacqua G, Peden DB, Rouadi PW, Sublett JL, Wong GWK, Bleecker ER. COVID-19, asthma, and biologic therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J*, May 16, 2020. 100126. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100126. [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30029-6/pdf](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30029-6/pdf), (参照 2020-06-02)
- 10) Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D,

Hartog N, Hsieh EWY, Rider N, Dutmer CM, Vander Leek TK, Kim H, Chan ES, Mack D, Ellis AK, Lang D, Lieberman J, Fleischer D, Golden DBK, Wallace D, Portnoy J, Mosnaim G, Greenhawt M. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*, May; 8: 1477-1488. e5, 2020.

11) Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, Ansotegui IJ, Bedbrook A, Bosnic-Anticevich S, Canonica GW, Chivato T, Cruz AA, Czarlewski W, Del Giacco S, Du H, Fonseca JA, Gao Y, Haahtela T, Hoffmann-Sommergruber K, Ivancev-

ich JC, Khaltayev N, Knol EF, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Naclerio R, Ohta K, Okamoto Y, O'Mahony L, Onorato GL, Papadopoulos NG, Pfaar O, Samolinski B, Schwarze J, Toppila-Salmi S, Teresa Ventura M, Valiulis A, Yorgancioglu A, Zuberbier T; ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. Bousquet J, et al ; ARIA-MASK study group. *Allergy*, Mar 31, 2020. doi: 10.1111/all.14302. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14302>, (参照 2020-06-02)

(森元真梨子)

## 12. 新生児，乳児の管理

### 1) 周産期の COVID-19

新型コロナウイルス感染症のパンデミック発生と共に，中国を中心に COVID-19 陽性妊婦に関する報告がなされた。武漢で妊娠後期に COVID-19 と診断された妊婦 9 例では，経過や重症度は非妊婦と変わらず，出生児および羊水，胎盤，臍帯血，母乳の PCR 検査は全て陰性であった<sup>1)</sup>。妊娠中に新型コロナウイルス感染症に罹患した 13 例の妊婦において，垂直感染を示唆する所見はなく，妊娠 34 週の死産となった 1 例も母体の重症肺炎と多臓器不全によるものであった<sup>2)</sup>。イタリアのロンバルディアからの報告では，7000 件の分娩のうち，42 例の妊婦が COVID-19 と診断された。間質性肺炎が 20 例で，このうち 7 例が重症化し ICU に入院したが，全員が短期間で回復した。また，2 例の早産があったが，胎児死亡，新生児死亡はみられなかった<sup>3)</sup>。イランからの報告では，27 歳妊娠 30 週の妊婦が COVID-19 を発症後に死産し，本人も急性呼吸窮迫症候群のため死亡した<sup>4)</sup>。

多くの報告では，胎児への感染は否定的であったが，早期新生児期の PCR 検査陽性例の報告がなされ，垂直感染も疑われるようになった。PCR 陽性母体より出生し，PCR 陽性が確認された早期新生児例は，我々が検索し得た範囲では 9 例であった（表 1）。武漢で母体が COVID-19 による肺炎に罹患した症例で，生後 36 時間に児の鼻咽頭スワブにより SARS-CoV-2 を検出したが，症状としては 1 回の嘔吐のみであった<sup>5)</sup>。同様に生後 36 時間に診断された症例では，多呼吸を認めたが速やかに改善した<sup>6)</sup>。また，COVID-19 に罹患した 33 例の妊婦の報告では，3 例の新生児で感染が認められた。1 例目は日齢 2 に活気不良，発熱，肺炎像（X 線検査）を認め，新生児集中治療室（neonatal intensive care unit; NICU）に入室した。2 例目は活気不良，嘔吐，発熱，肺炎像（X 線検査），リンパ球減少が確認された。3 例目は胎児仮死のため，在胎 31 週で出生し，細菌感染による敗血症を合併したが救命可能であった。3 例とも日齢 2 および 4 における鼻咽頭・肛門スワブでの PCR は陽性であったが，日齢 6 もしくは 7 に陰性化していた<sup>7)</sup>。ペルーでは人工呼吸器管理を要した妊婦から帝王切開術で出生した生胎 33 週の新生児において，出生直後より母子分離を行っていたが，生後 16 時間の鼻咽頭スワブで PCR 検査が陽性であったことが報告された<sup>8)</sup>。児の IgM および IgG は陰性であったが，分娩時陰性であった母体 IgM および IgG は 4 日後に陽転したことより垂直感染が疑われた。また生後 6 日に児の軽度の呼吸障害と咳を認め，経鼻酸素投与が行われた。イタリアで日齢 1~3 に PCR 陽性となった新生児 3 例が報告され，そのうち 2 例は COVID-19 罹患の母よりマスクなしで直接授乳されていたためと考えられたが，1 例は母体要因により速やかに母子分離となっていたが，感染が確認された<sup>9)</sup>。これらの報告のうち，帝王切開術で分娩後に母子分離が行われていた症例では，日齢 2 までに PCR 陽性が確認されており，この時期に連続して陰性であれば，垂直感染の可能性は

表1 COVID-19 陽性母体より出生し、PCR 陽性が確認された早期新生児例

No	母体		新生児					報告者	
	臨床所見	分娩方法 産後管理	在胎週数	出生体重 (g)	臨床所見	鼻咽頭スワブ PCR			転帰
						陽性確認	陰性確認		
1	発熱, 肺炎像 (CT)	CS 母子分離	40	3,205	嘔吐1回	生後36時間	日齢16	日齢17に退院	Wang et al. (5)
2	発熱, 肺炎像 (CT)	CS 母子分離	40	3,250	多呼吸, 肺炎像 (Xp)	生後36時間	退院前に2回陰性	生後2週間で退院	Yu N et al. (6)
3	発熱, 肺炎像 (CT)	CS 母子分離	40	3,250	活気不良, 発熱, 肺炎像 (Xp)	日齢2	日齢6	NS	
4	発熱, 咳, 肺炎像 (CT)	CS 母子分離	40	3,360	活気不良, 嘔吐, 発熱, 肺炎像 (Xp), リンパ球減少	日齢2	日齢6	NS	Zeng et al. (7)
5	肺炎像 (CT)	CS 母子分離	31	1,580	多呼吸, RDS・肺炎像 (Xp)	日齢2	日齢7	日齢21に敗血症合併	
6	肺炎像 (CT), 人工呼吸器管理	CS 母子分離	33	2,970	人工呼吸器管理 (Sleeping baby)	生後16時間	NS	生後12時間に抜管	Alzamora et al. (8)
7	NS	経膈 直接授乳	NS	NS	NS	日齢1	NS	NS	
8	NS	経膈 直接授乳	NS	NS	NS	日齢3	NS	NS	Ferrazzi et al. (9)
9	NS	経膈 母子分離	満期	NS	日齢3~4に人工呼吸器管理	日齢3	NS	NS	

COVID-19 = Coronavirus disease 2019. PCR = Polymerase Chain Reaction.  
 CS = Cesarean Section. CT = Computed Tomography. Xp = X-ray Photograph.  
 NS = Not stated.

かなり低いと考えられる。

上記以外にも垂直感染が疑われる症例が複数報告されている。武漢で妊娠末期に帝王切開した6例の報告では、新生児2例で子宮内感染のときに検出されるIgM抗体が陽性であったが、症状は認めなかった<sup>10)</sup>。イタリアで胎児仮死徴候のため35週で分娩となったCOVID-19母体では、生後2週間

まで児の鼻咽頭・便のPCRは陰性であったが、胎盤および日齢2までの母乳のPCRでSARS-CoV-2が検出されていた<sup>11)</sup>。児は母より隔離され、日齢13の退院時まで人工乳を使用され、感染徴候は認めなかった。アメリカでCOVID-19妊婦11人の胎盤および羊膜表面スワブを確認した報告では1例で胎盤、2例で羊膜よりSARS-CoV-2が検出されたが、日齢1および日齢4~5における児の鼻咽頭スワブからは検出されなかった<sup>12)</sup>。

発症頻度に関しては、Egloffらのレビューによると、COVID-19母体より出生しPCR検査を施行された新生児は12文献で179例あり、うち6例(3.4%)で陽性であった<sup>13)</sup>。

多くの報告より、COVID-19妊婦の重症化リスクは高くないこと、その胎児への垂直感染が稀であることは知られつつあるが、経胎盤感染、経母乳感染の可能性を示唆する報告もあり、今後も症例の蓄積が望まれる。

## 2) 新生児・乳児の症状

COVID-19のPCR検査が陽性となった新生児の症状としては、前述の通り発熱、呼吸障害、嘔吐、下痢、リンパ球減少などが報告されている。また、成人のように無症候であることも多い。しかし他の感染症と同様に、新生児・乳児では一般的な感染症状を呈さないことも多く、発熱もしくは非特異的の症状のみであっても、接触歴などを参考にCOVID-19の鑑別を念頭に置くべきであろう。イタリアでは日齢2に母親と共にPCR陽性を確認された新生児で、日齢5に哺乳不良、チアノーゼ、呼吸数の減少を確認され、一時的に酸素投与を要した症例が報告された<sup>14)</sup>。また、日齢15および日齢25に発熱および非特異的の症状で発症した報告では、呼吸器症状を伴わず経過した<sup>15)16)</sup>。日齢27に発症した症例では、発熱、咳嗽、嘔吐の症状を認め、鼻咽頭スワブ・便などよりSARS-CoV-2のRNAを検出した。便中のRNAコピー数は症状改善後も高値を維持していたとされており、オムツが必要な乳児においてはその処理にも注意が必要である<sup>17)</sup>。

## 3) 早産児

PCR陽性の早産児の経過に関する報告はまだ乏しいが、前述のCOVID-19母体より出生した在胎31週および33週の症例以外には<sup>7)8)</sup>、ベルギーで在胎26週4日に出生した早産児において、母体と共に日齢7に感染が確認された<sup>18)</sup>。出生時には新生児呼吸窮迫症候群に対するサーファクタント投与、ドレナージを要する気胸の併発はあったが、その他にCOVID-19との関連を疑う症状は認めなかった。児は搾母乳を使用し、また母体は発熱と咳があったが、日齢6にはマスク着用でSkin-to-Skin careを行っていた。本症例は母児感染と考えられ、以降当該施設では、面会時の問診や体温測定と面会制限に関するガイドラインを作成し、管理の強化が行われた。いずれの症例も早産特有の合併症の併発はあったものの、COVID-19の重症化はなく、抗ウイルス薬投与に関する記述もされていない。

PCR陽性となった早産児の経過や母体が妊娠中期以前に罹患した際の胎児への影響などはまだ情報が少なく、今後の続報が待たれる。

## 4) COVID-19妊婦の分娩対応

胎内感染や分娩時の暴露、経母乳感染に関するエビデンスが乏しいが、各国各団体が様々なガイドランスを提示しており<sup>19-21)</sup>、感染妊婦の隔離や分娩立ち合い者の適切なPPEの必要性は共通して記述されている。しかし、管理方法に関する明確なエビデンスはなく、特に出生後の母児管理については通常之母児管理を行うメリットをどう捉えるかにより様々である(表2)。本邦では日本周産期・新生児医学会より新生児蘇生に係る指針<sup>22)</sup>、日本新生児成育医学会より出生後早期の新生児への対応<sup>23)</sup>が公表されている。

その中で分娩前14日の間に発症した母体より出生した児を曝露者として扱い、早期母子接触や直接授乳は行わず、出生後14日間は隔離管理する方針としている。さらに日本産科婦人科学会では、

表2 COVID-19 陽性妊婦の周産期管理に関するガイドランス

	日本新生児成育医学会 (23) 2020.3.23	アメリカ小児科学会 (25) 2020.4.2	世界保健機関 (26) 2020.5.27
分娩と新生児蘇生	蘇生者はN95マスク、ガウン、フェイスシールド付きマスク、キャップなどPPEを装着。分娩室と別の部屋か分娩台から2m以上あけた場所で行う。鼻咽頭吸引、CPAP、気管挿管などの処置はエアロゾル化に注意する。	バッグマスク、気管挿管、気管吸引、2L/min以上の経鼻酸素、CPAPはエアロゾルが発生する危険性があり、予防策を実施する。蘇生者はN95マスク、ガウン、ゴーグル(眼鏡は不可)、手袋を装着する。	COVID-19陽性のみを理由として、帝王切開術を選択すべきではない、また蘇生時の臍帯遅延結紮は推奨される(これらにより感染リスクが増加するとのエビデンスはないため)。
母児の隔離方法	新生児は出生後直ちに分離し、早期母子接触は行わない。保育器収容し、陰圧個室もしくは他児と2m以上あけてコホート管理する。	皮膚表面のウイルス除去のため、早期に沐浴する。新生児は隔離個室(できれば陰圧)または、他児から2m以上の距離を離す。	出生直後の母子接触・母子同室が推奨される。児が新生児病棟へ入院時も、適切な防護具を使用し、母親が自由に面会できるように配慮すべき。
新生児ケアPPE	飛沫・接触感染予防策(マスク、ガウン、手袋)を行う。エアロゾルの対応が必要な場合は、全ての防護具を使用する。	飛沫・接触感染予防策(マスク、ガウン、手袋、ゴーグル)を行い、出生時のPCR検査で陰性を確認するまで継続する。	分娩、出生、および母児が施設に滞在中、全て同伴者は適切に防護具を使用する。
PCR検査	保健所・院内感染対策チームへ連絡し、ウイルス学的検査を検討する。	初回を出生後24時間以内、再検査は48時間までに行う。24時間あけて連続して陰性であれば、標準予防策への移行を考慮する。陽性の場合、48-72時間間隔で2回連続陰性まで再検する。	記載なし
母乳	搾乳は可。母体の状態が安定していれば与えてもよい、直接母乳は避けることが望ましい。	適切な手指衛生と乳房清拭により、搾乳は使用可。直接母乳は母の適切な防護具使用、手指衛生、乳房清拭を行う必要あり。	生後1時間以内に初回直接授乳を行う。母体に症状があるときにはマスクし、授乳前に胸部を石鹸で洗浄する。
隔離期間	14日間(潜伏期間は3-7日間、最長14日間であることを考慮)。	母が解熱剤なしで72時間以上発熱なく、呼吸器症状が改善、間隔24時間以上の検体でPCR検査が2回連続陰性が確認されるまで。	記載なし
退院	隔離期間を終え養育者がいれば退院可。	全身状態が良い新生児は通常の施設基準で退院可。	記載なし

PPE = Personal Protective Equipment. CPAP = Continuous Positive Airway Pressure.  
PCR = Polymerase Chain Reaction.

搾母乳の使用も推奨せず、完全な人工栄養を勧めている<sup>24)</sup>。一方で、アメリカ小児科学会では24時間以上の間隔でPCR検査が2回陰性であれば、通常の接触予防策へ移行する方針とされている<sup>25)</sup>。さらにWHOでは、母体の感染の有無に関わらず一律の母子分離には否定的で、母児接触や直接授乳の有用性を重視し、早期の母児同室や直接授乳を推奨している<sup>26)</sup>。

日本新生児成育医学会においては管理経験報告の募集が開始されており<sup>27)</sup>、今後分娩時の曝露対策が十分になされ、生後14日間の隔離中に児が発症する可能性が極めて低ければ、母子分離に伴う様々な弊害を考慮すると、推奨される隔離期間は短縮していくものと予想される。

## 参 考 文 献

- 1) Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 395(10226): 809-815, 2020.
- 2) Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028> (参照 2020-3-5)
- 3) Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, Vergani P, Spinillo A, Prefumo F, Pellegrini E, Gargantini G. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 149: 377-378, 2020.
- 4) Karami P, Naghavi M, Feysi A, Aghamohammadi M, Novin MS, Mobaien A, Qorbanisani M, Karami A, Norooznehad AH. WITHDRAWN: Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis. Advance Publication*, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101665. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665> (参照 2020-4-11)
- 5) Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis. Advance Publication*, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa225. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225> (参照 2020-3-12)
- 6) Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D, Chen S, Zeng W, Feng L, Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 20: 559-564, 2020.
- 7) Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr. Advance Publication*, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878> (参照 2020-3-26)
- 8) Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710050. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050> (参照 2020-4-18)
- 9) Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, Bianchi S, Ciriello E, Facchinetti F, Gervasi MT, Iurlaro E, Kustermann A, Mangili G, Mosca F, Patanè L, Spazzini D, Spinillo A, Trojano G, Vignali M, Villa A, Zuccotti GV, Parazzini F, Cetin I. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG. Advance Publication*, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16278. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278> (参照 2020-4-27)
- 10) Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*, 323(18): 1848-1849, 2020.
- 11) Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, Cattani P, Posteraro B, Marchetti S, Carducci B, Lanzone A, Tamburrini E, Vento G, Valentini P. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Am J Perinatol. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710541. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710541> (参照 2020-5-2)
- 12) Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, Meyer J, Roman AS. Detection of SARS-COV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples. *Am J Obstet Gynecol MFM. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133> (参照 2020-5-8)
- 13) Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104447. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447> (参照 2020-5-18)
- 14) Sinelli MT, Paterlini G, Citterio M, Di Marco A, Fedeli T, Ventura ML. Early Neonatal SARS-CoV-2 Infection Manifesting With Hypoxemia Requiring Respiratory Support. *Pediatrics. Advance Publication*, 2020. doi:10.1542/peds.2020-1121 <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1121> (参照 2020-5-4)
- 15) Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*, 52: 427-429, 2020.

- 16) Paret M, Lighter J, Pellett Madan R, Raabe VN, Shust GF, Ratner AJ. SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. *Clin Infect Dis. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa452. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa452> (参照 2020-4-17)
- 17) Han MS, Seong MW, Heo EY, Park JH, Kim N, Shin S, Cho SI, Park SS, Choi EH. Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa447. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa447> (参照 2020-4-16)
- 18) Piersigilli F, Carkeek K, Hocq C, van Grambezen B, Hubinont C, Chatzis O, Van der Linden D, Danhaive O. COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *Lancet Child Adolesc Health*, 4: 476-478, 2020.
- 19) Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, Katheria A, Lakshminrusimha S. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol. Advance Publication*, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1709688. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709688> (参照 2020-5-27)
- 20) Trevisanuto D, Moschino L, Doglioni N, Roehr CC, Gervasi MT, Baraldi E. Neonatal Resuscitation Where the Mother Has a Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection: Suggestion for a Pragmatic Action Plan. *Neonatology*, 24: 1-8, 2020.
- 21) Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, Fan S, Feng L, Gao Y, He F, He J, Hu Y, Jiang Y, Li Y, Li J, Li X, Li X, Lin K, Liu C, Liu J, Liu X, Pan X, Pang Q, Pu M, Qi H, Shi C, Sun Y, Sun J, Wang X, Wang Y, Wang Z, Wang Z, Wang C, Wu S, Xin H, Yan J, Zhao Y, Zheng J, Zhou Y, Zou L, Zeng Y, Zhang Y, Guan X. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*, 149: 130-136, 2020.
- 22) “SARS-CoV-2 感染が証明されるか疑われる母体からの分娩での新生児蘇生に係る指針 第1版”. 日本周産期・新生児医学会. 2020年4月20日. <https://www.jspnm.com/Teigen/docs/teigen200416.pdf#zoom=100> (参照 2020-4-20)
- 23) “新型コロナウイルス感染症に対する出生後早期の新生児への対応について (第3版)”. 日本新生児成育医学会. 2020年3月23日. <http://jsnhd.or.jp/pdf/202000323COVID-19.pdf> (参照 2020-3-23)
- 24) “新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応 (第三版)”. 日本産科婦人科学会. 2020年4月7日. [http://www.jsog.or.jp/uploads/files/news/20200407\\_COVID-19.pdf](http://www.jsog.or.jp/uploads/files/news/20200407_COVID-19.pdf) (参照 2020-4-7)
- 25) “Initial guidance Management of Infants Born to Mothers with COVID-19”. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases, April 2, 2020. <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID%2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf> (参照 2020-4-2)
- 26) “Clinical management of COVID-19 interim guidance”. World Health Organization, May 27, 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19> (参照 2020-5-27)
- 27) “新型コロナウイルス感染症の母親から出生した新生児の出生後早期の管理経験の報告の募集と情報共有について”. 日本新生児成育医学会. 2020年5月14日. [http://jsnhd.or.jp/info/cdvid19\\_warning2.html](http://jsnhd.or.jp/info/cdvid19_warning2.html) (参照 2020-5-14)

(橋口加名栄)

## お わ り に

このガイダンスでは、SARS-CoV-2が原因となるCOVID-19に罹患した小児の医学的管理の原則を概説した。このガイダンスはRoyal College of Paediatrics and Child Healthが3月に示したものを基礎として、種々の公開および未公開データ、文献情報、国内／国際のガイダンス／ガイドライン、感染症対策専門家委員会／行政の情報、専門家の意見等に基づいた令和2年6月1日時点の小児のCOVID-19に関する情報により作成した。従って、種々のレベルのエビデンスが混在すること、基礎とした情報は明らかに患者・死者数の少ない日本の状況とは異なること、必ずしも本邦の小児例に合致しないあるいは適応できない情報をも含んでいる可能性を認めなければならないが、未だ情報が決して多くない本新興感染症の小児例への対応についてまとめた情報を発信することは意義があると考え、本誌に投稿させていただいた。今後予想される第二波に備え、一定の方向性のもとに本学附属病院および関係施設が連携・協力して、社会貢献し、同時にさらなる情報を蓄積していく取り組みの一例となれば幸いである。

(細井 創)

## 付 記

### 薬用量

#### 抗ウイルス薬

- ・ロピナビル・リトナビル合剤（商品名カレトラ）

体重7～15 kg；3 mg/kg を日に2回，最高用量 12 mg

体重15～40 kg；2.5 mg/kg を日に2回，最高用量 10 mg

体重40 kg 以上；100 mg を日に2回，最高用量 400 mg

1～2週間継続する。

副作用；下痢などの消化期症状

- ・インターフェロンα2b

10～20万 IU/kg を日に2回 重症例は20～40万 IU/kg

5～7日間継続する。

#### ステロイド薬

- ・シクレゾニド（商品名オルベスコ）

200 μg を日に2回吸入

### 重症度基準

下記の4つに分類する。

- 1) mild：無症候，味覚・嗅覚異常
- 2) moderate：咳，発熱，倦怠感，頭痛，筋肉痛，軽度の肺炎像を認める
- 3) severe：2) に多呼吸，意識障害，脱水，低酸素血症，心筋障害，肝障害，凝固異常を伴う
- 4) critical：全身状態の急激な悪化を認め，ショック，多臓器不全の状態，人工呼吸器管理，ICU管理が必要な状態



**執筆者一覧 (執筆順)**

細井 創	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・教授
秋岡 親司	同・准教授
池田 和幸	同・講師 (学内)
森 潤	同・講師 (学内)
宮地 充	同・講師 (学内)
森本 昌史	京都府立医科大学看護学科医学講座小児科学・教授
西田 眞佐志	京都府立医科大学・客員教授 (京都第一赤十字病院小児科部長)
大曾根 眞也	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・講師
森元 眞梨子	京都府立医科大学・兼任助教 (京都府山城北保健所医務主幹)
橋口 加名栄	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・助教

開示すべき潜在的利益相反状態はない。