厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

わが国における小児のCOVID-19症例の疫学状況に関する解析
研究分担者 清水 直樹 聖マリアンナ医科大学小児科学教室 主任教授

研究要旨

本事業は、新型コロナウイルス(Coronavirus Disease 2019: COVID-19)の小児への影響の解明のための研究のうち、特に 国内における疫学および臨床症状を流行株毎に評価することを目的とし、2020年2月から2022年3月に国内で発症した20歳未満のCOVID-19症例を調査対象に、専用のデータベースを用いた調査を行った。国内における小児COVID-19症例は初期においては軽症または無症状であることが多かったが、デルタ株流行時期以降、発熱を有する割合が増加し、さらにオミクロン株流行期においては痙攣、咽頭痛、嘔吐など臨床症状が増加した。今後、新たな流行株の出現が小児COVID-19症例の臨床症状や重症度に与える影響を引き続き注視していく必要がある。

A. 研究目的

国内における新型コロナウイルス(Coronavirus Disease 2019: COVID-19)の疫学は、流行株の変化、治療薬や予防接種の導入などにより大きく変動してきた。本研究においては、国内における小児COVID-19の疫学および臨床症状を主に流行株毎に評価することにより、今後の感染予防策を検討する際のエビデンスとして用いることを目的としている。

B. 研究方法

本研究は、主治医に対し自院で診療した polymerase chain reaction (PCR) または loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 検査、抗原検査によりCOVID-19と確定診断された20歳未満の小児症例の診療内容を、初診時における事前調査項目および転帰判明後の事後調査項目の2つに分けて専用のデータベースに入力を依頼した。初回調査項目は、性別、生年月、居住地（都道府県）、既往歴、渡航歴、家族歴、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 感染者との接触歴などの基本情報に加え、発症日、初診時の臨床症状や検査所見など、事後調査項目は、経過中の

追加治療内容、管理内容、予後などで構成した。無症状患者の場合は検査確定日を発症日とした。

データベースから得られたデータの解析結果は、専用ソフトにより自動的にグラフ化などの可視化がなされ、迅速に日本小児科学会ホームページ等で公表され、毎日更新されている。

http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=350

調査は2020年5月22日から開始し（一部後方視的に調査）、2021年3月末現在も継続中である。

新型コロナウイルス感染症の流行は長期化したため、調査結果の解析は2020年2月15日から同年12月29日で一次解析を行い、その後2022年3月31日の時点で二次解析を行った。

1) 一次解析

発症日が2020年2月15日から2020年12月29日であった15歳以下の840例を解析対象とし、臨床経過を評価した。

2) 二次解析

発症日が2020年2月15日から2022年2月

20日であった15歳以下の5,129例を解析対象とし、主に臨床症状、重症度を評価した。さらに、二次解析は解析期間を、国内における主要な流行株により

①流行初期（2020年2月~2021年7月）

2,830例（55.2%）

②デルタ株流行期（2021年8月~12月）

1,241例（24.2%）

③オミクロン流行期（2022年1月~2月）

1,058（20.6%）

に分類し、臨床症状と重症度を1歳未満、1-4歳、5-11歳、12-15歳の各年齢群で比較した。

統計解析は、統計解析ソフトR version 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。データの比較はFisherの直接確率法により評価した。

倫理面への配慮

対象者が入院中で同意取得が可能な場合は個別症例およびその保護者から、インフォームド・アセントおよびインフォームド・コンセントを取得した後に、退院後で同意取得が困難な場合はオプトアウト方式により参加拒否をしていないことを確認した後にデータベースへの登録をすることとした。

C. 研究結果

1) 一次解析¹⁾

①小児COVID-19症例の特性

調査期間中、840例の15歳以下の小児COVID-19症例が報告された。平均年齢は 6.7 ± 4.8 歳であり、男児が440例（52.4%）を占めていた。

②初診時における臨床症状と検査所見

初診時において、84%の小児は体温が 37.5°C 未満であり、47.9%が無症状であった。乾性咳嗽、湿性咳嗽をそれぞれ19.8%、11.3%に認めたがその頻度は少なく、鼻汁も23.1%に認めるのみであった。海外においては、COVID-19罹患後に川崎病様症状を合併す

る小児多系統炎症性症候群（Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: MIS-C）を発症し、一部で重篤化すると報告がなされているが、一次調査の解析対象期間においてはMIS-Cを認めた小児はいなかった。

検査項目においては、リンパ球数は $3.4 \pm 2.6 (10^3/\mu)$ であり、減少は認めなかった。その他、COVID-19に特異的な異常値は認めなかった。

③小児に対する治療選択

一次調査期間の国内においては、小児COVID-19症例の84.4%に入院管理が導入されていたが、集中治療室（Intensive Care Unit: ICU）管理を要した症例は4例（0.5%）のみであった。抗ウイルス薬は小児においては1例も使用されていなかった。ステロイドによる治療は、5例に対して静注、1例に対して内服での投与がなされ、その他1例に対してシクレソニドによる吸入ステロイドが導入されていた。その他、補助療法としては11例（1.4%）に酸素投与がなされていたが、小児COVID-19症例の多くは対症療法のみで軽快していた。

④小児における合併症と予後

一次調査期間において最も高頻度に認めた合併症は肺炎であったが、その頻度は1.3%に留まっており、予後に関しても97.5%が軽快しており、死亡例は認めなかった。

2) 二次解析²⁾

①報告された集団の特徴

二次調査期間における解析対象の年齢中央値は6歳5か月（IQR: 2歳3か月-10歳9か月）であり、年齢分布は1歳未満:677例（13.2%）、1-4歳:1,435例（28.0%）、5-11歳:2,072例（40.4%）、12-15歳:945例（18.4%）であった。性別は、2,419例（47.2%）が女兒であり、3,213例（62.6%）に入院管理がなされていた。

②二次調査期間における流行株および年齢と臨床症状の関連性

a. 流行初期においては半数弱の41.0%にのみ発熱を認めたが、デルタ株流行後より発

熱患者の割合は増加に転じ、オミクロン株流行期は80.6%の症例に発熱を認めた。

b. 痙攣の頻度は熱性痙攣の好発年齢である1-4歳においては、流行初期に11例(1.3%)、デルタ株流行期に10例(3.0%)であったが、オミクロン株流行期においては22例(9.4%)と増加していた。さらに5-11歳の年長児においても、流行初期では4例(0.4%)、デルタ株流行期では0例(0.0%)であったが、オミクロン株流行期には18例(3.5%)と増加しており、オミクロン株になって年長児も含めて痙攣を起こしやすくなった。

c. デルタ株流行期まではCOVID-19に比較的特徴的な症状として、主に年長児以降において認めていた味覚・嗅覚障害は、オミクロン株流行期においてはほとんど認めなくなった。

d. 一部の報告では、COVID-19とクループ症候群の関連性が報告されている。本レジストリではクループ症候群に関連した「犬吠様咳嗽」が調査項目に含まれていなかったが、オミクロン株流行期は、それ以前と比較し咽頭痛を訴える割合(26.1%)が増加した。

e. オミクロン株流行期においては、特に5-11歳において悪心・嘔吐を認める割合が増加しており(14.5%)、一部の患者においては補液や入院管理を要していた。

③二次調査期間における流行株および年齢と重症度の関連性

a. 入院を要する割合は、流行初期(79.4%)、デルタ株流行期(53.4%)、オミクロン株流行期(28.6%)と経時的に減少傾向を認めたが、流行初期においては隔離目的、経過観察目的などによる入院が含まれていた可能性が高く、入院率で各流行期における重症度を評価することは困難である。実際、PICU入院率は、各流行時期で大きな変化を認めなかった。ただし、二次解析期間においては、本調査においても一次解析期間で認めなかった小児死亡例が3例報告されており、厚生労働省の報告においても同時期に14例

の死亡が確認された。

b. 酸素需要、呼吸・循環管理、抗ウイルス薬、抗体療法、ステロイド全身投与などの治療導入に関しては、デルタ株やオミクロン株などが流行した後も、使用状況に大きな変動は認めなかった。ただし、二次解析期間においては、それまでほとんど小児には使用されていなかった抗ウイルス薬(レムデシビル)などの使用機会は増加していた(48例)。

c. 小児における肺炎の合併は、流行初期(1.1%)、デルタ株流行期(1.6%)、オミクロン株流行期(1.3%)であった。肺炎の合併は、成人と比較し低率であり、その頻度はデルタ株やオミクロン株などの変異株流行後も変化は認めなかった。その他の合併症に関しても、デルタ株やオミクロン株などが流行した後も、それぞれの頻度に大きな変動は認めなかった。

3) 報告状況

現在までに、Pediatrics Internationalへの論文投稿¹⁾に加え、日本小児科学会のホームページ上にレジストリ調査情報に基づく中間報告を合計3報掲載している²⁻⁴⁾。これらの情報は、厚生労働省が作成している新型コロナウイルス感染症診療の手引き⁵⁾、日本小児科学会が公開している「5~11歳小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方」にも引用されている⁶⁾。

D. 結論

一次解析期間(発症日:2020年2月15日から2020年12月29日)においては、初診時において、47.9%が無症状であり、多くは対症療法のみで軽快し、死亡例も認めなかった。

デルタ株およびオミクロン株を含む変異株の流行後も、酸素需要、呼吸・循環管理、抗ウイルス薬、抗体療法、ステロイド全身投与などの治療導入状況からは、小児患者の重症化傾向は確認されなかったが、小児COVID-19患者絶対数の増加に伴い、本報告書作成時点で14例の小児死亡が報告されている。

オミクロン株流行後に、発熱、痙攣、咽頭痛、嘔吐などの症状の出現頻度が増加して

いる一方で、味覚・嗅覚障害の合併頻度は明らかに減少するなど、流行株による臨床症状の変化が確認された。

今後、新たな流行株の出現が小児COVID-19症例の臨床症状や重症度に与える影響を引き続き注視していく必要がある。

E. 今後の計画

本報告書に記載の通り、既に一定の解析結果が得られたが、昨今のCOVID-19流行の拡大・遷延、変異株の出現などに伴い、小児における罹患予防策に関する基礎資料を、より多くの情報をもとに作成する必要があることから、今後も日本小児科学会による研究資金を用いて、調査期間を延長して継続することとした。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表等

1) Katsuta T, Shimizu N, Hosoya M, et al. The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan. *Pediatr Int*. doi: 10.1111/ped.14912, 2021.

2) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告: 第3報オミクロン株流行に伴う小児COVID-19症例の臨床症状・重症度の変化.

http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220328_tyukan_hokoku3.pdf

3) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間報告: 第1報.

http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210830covid19chukan_houkoku.pdf

4) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の臨床経過に関する検討」の中間

報告: 第2報.

http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20211228_tyukan_hokoku2.pdf

5) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症診療の手引き: 第7.2版.

<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

6) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 5~11歳小児への新型コロナウイルスワクチン接種に対する考え方.

https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=404

2. 学会発表

勝田友博 国内における子どものCOVID-19の疫学と臨床的特徴. 第124回日本小児科学会学術集会(京都)分野別シンポジウム8 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他