

— 原 著 —

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

小児入院患者の臨床的検討

岩 渕 蒼 太, 崔 裕 貴, 新 田 恩
三 浦 啓 暢, 高 橋 俊 成, 近 田 祐 介
守 谷 充 司, 北 村 太 郎, 藤 原 幾 磨

要旨: 新型コロナウイルス感染症 (COVID19) は, 小児例では無症状や軽症例が多かった。当院では, 入院を要した COVID 19 小児患者の臨床的検討を行った。2020 年 4 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日までに当院を受診した COVID-19 患者 423 例のうち, 入院を要した 135 例をオミクロン株流行前後で, I 群 (第 1 波~第 5 波) と II 群 (第 6 波~第 7 波) とに分け, 後方視的に臨床的特徴を比較した。入院症例数は, I 群が 29 例, II 群が 106 例であった。入院理由は, I 群では社会的理由が最多であったのに対し, II 群では神経症状が最多であった。神経症状で入院した症例の約半数が 5 歳以上と高年齢であった。入院例のワクチン接種対象患者のうち, 9 割がワクチン未接種であった。オミクロン株流行以後の第 6 波・第 7 波では, 神経症状や消化器症状を呈し, 入院を要する症例が増加した。ワクチン接種対象年齢である 5 歳以上の症例も多く, ワクチン接種の有効性をより明らかにするため, 今後の症例の集積が待たれる。

はじめに

2019 年 12 月に中華人民共和国の武漢市から報告された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は, その後世界中に広がり, 2023 年 2 月 18 日現在, 全世界の感染者数は総じて 6 億 7,000 万人を数え, 死者数は 680 万人に上っている¹⁾。本邦でも, 2020 年 1 月 16 日に初めての感染者が報告されて以降, 感染拡大を続け, 2022 年 2 月 18 日現在, 感染者数は 3,300 万人, 死者数は 7 万人を超えている²⁾。流行当初は, 小児の COVID-19 は成人に比べて無症候性や軽症が多く, 酸素使用, ステロイドや抗ウイルス薬投与は必要ないことがほとんどであった³⁾。しかし, オミクロン株流行以後の第 6 波, 第 7 波においては, 臨床症状が変化し消化器症状や神経症状を呈する症例が増え, それに伴い入院症例が増加した³⁾。今回我々は当院において入院を要した COVID-19 小児患者の臨床的検討

を行った。

対象と方法

対象は, 2020 年 4 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日までに当院を受診した COVID-19 患者のうち, 入院を要した小児患者 135 例とし, 単施設後ろ向き観察研究を行った。電子診療録より抽出した項目は症例数, 年齢, 感染経路, 入院の契機となった症状, ワクチン接種の有無とした。COVID-19 の診断は抗原検査か, もしくは核酸増幅検査 (NEAR 法, PCR 法) 陽性の場合とした。また家庭内感染の存在から明らかに COVID19 と思われる症例はみなし陽性とした。抽出した入院例を第 1 波~第 5 波を I 群, 第 6 波~第 7 波を II 群とし, オミクロン株流行前後で 2 群に分類した。なお各流行波ごとの定義は, 第 1 波 (2020 年第 13 週~2020 年第 20 週), 第 2 波 (2020 年第 26 週~2020 年第 43 週), 第 3 波 (2020 年第 44 週~2021 年第 7 週), 第 4 波 (2021 年第 8 週~2021 年第 24 週), 第 5 波 (2021 年第 28 週~2021 年第 38 週), 第 6

波(2021年第51週～2022年第24週),第7波(2022年第26週～2022年第35週)とした⁴⁾.各流行波に該当しない期間において,COVID19による入院症例は認めていなかった.なお,入院適応基準に関しては,複雑型熱性けいれんの症例,単純型熱性けいれんであっても,意識状態の改善に乏しい症例,経口摂取が保たれていない症例,酸素投与を要する症例,低月齢で悪化するリスクが高いと考えられる症例,社会的に入院せざるを得ない症例とした.本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て行われた(番号# 20220121).

結果

対象期間で一般外来・救急外来を受診したCOVID-19患者は423例であり,そのうち入院を要した症例は135例であった.第1波～第5波をまとめたI群では,期間としては1年8か月と長かったが,受診症例数は56例と少なく,そのうちの入院症例数は29例(51.7%)であった(図1).それに対し,オミクロン株流行以後の第6波～第7波をまとめたII群では,受診症例数は367例と多く,入院症例数は106例(28.8%)と多く,I群の4倍近く多かった.月齢の中央値は,I群で32か月(1～167か月)であり,II群で41.5か月(0～205か月)であった.5歳以上の入院症例の割合は,II群では4割以上と多くなっていた(28%,43%, $p=0.14$)(図2).有意差の算出には,フィッシャーの直接確率検定を用いて行い, P 値<0.05

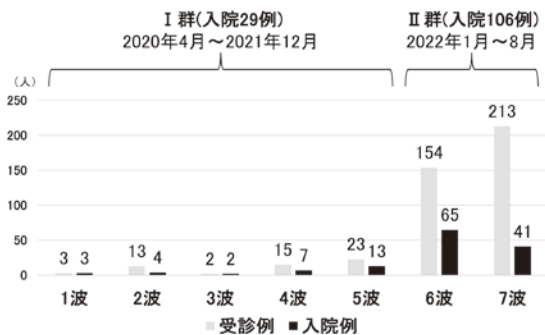


図1. 各流行時期に受診した症例数および入院した症例数
受診例を灰で,入院例を黒で示した.

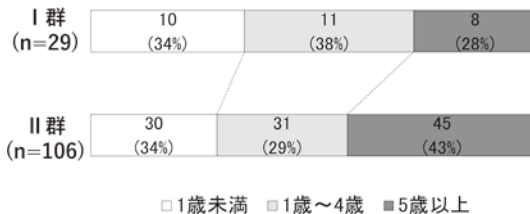


図2. 各群における入院症例の年齢分布
I群,II群それぞれの症例数及び1歳未満,1歳～4歳,5歳以上の割合を示した.

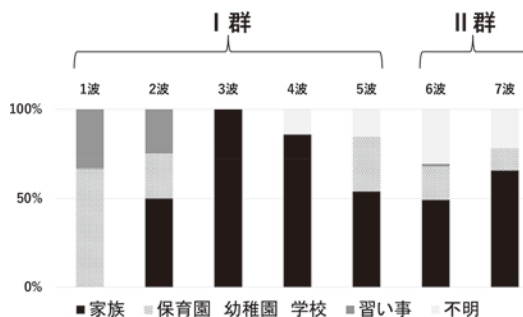


図3. 各流行時期の入院症例(n=135)の感染経路

	I群 (n=29)	II群 (n=106)	p値
発熱	11(38%)	86(81%)	<0.001*
咽頭痛	4(14%)	9(8%)	0.48
呼吸器症状(鼻水・咳)	17(59%)	49(46%)	0.30
消化器症状(下痢・嘔吐)	5(17%)	24(23%)	0.62
神経症状(けいれん・熱せん妄)	3(10%)	41(39%)	0.0035*
経口摂取不良	4(14%)	52(49%)	<0.001*

フィッシャーの直接確率検定を使用
* $P<0.05$ で統計学的有意差あり

図4. 各群における受診時の臨床症状の症例数とその割合

を統計学的有意差ありと判断した.感染経路は,第1波以外の全ての時期で家庭内の感染が最も多い結果であった(図3).また第5波以降は感染拡大に伴い,保育園や小学校での感染も増えており,また感染経路が不明な症例も増えた.受診時に呈していた臨床症状の頻度は2群間で異なっており(図4),発熱の頻度はII群で有意に高かった(38%,81%, $p<0.001$). (図4)入院の契機となった症状に関しても,オミクロン株流行前後の2群間に変化が認められた(図5).オミクロン株流行以前のI群では,両親がCOVID-19で入

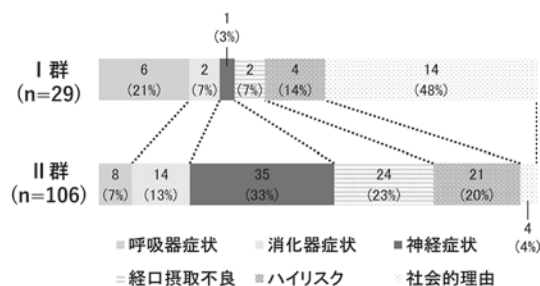


図5. 各群における入院の契機となった症状
数字はそれぞれの症状の症例数とその割合

院となり、自宅でこどもの様子を見る人がいなくなるなどの社会的理由が14例（48%）とほぼ半数を占め、次いで呼吸器症状の6例（21%）が多い結果であった。それに対して、オミクロン株流行以後のII群では、けいれんや意識障害などの神経症状が35例（33%）と最多で、その次に経口摂取不良の24例（23%）、消化器症状の14例（13%）が多かった。神経症状が理由で入院となった35例のうち、32例は熱性けいれん、3例は熱せん妄であった。熱性けいれんが理由で入院となった32例のうち、14例（44%）は5歳以上の年長児での発症であった。呼吸器症状が理由で入院になった症例は、8例（7.5%）と少なかった。またけいれんで入院となった32例の小児のうち、5歳以上の症例が18例と全体の44%を占め、熱性けいれんとしては比較的高年齢の症例が多い結果であった。入院症例のうち、背景疾患を有していた症例は、3例のみ（ミトコンドリア脳筋症、ドラベ症候群、高度肥満）であった。入院期間の中央値は、I群で5日（1～27日）であり、II群で4日（2～14日）であった。熱性けいれんで入院になった症例で抗けいれん薬の使用を要した症例は4例いたが、その他の症例では補液・酸素投与・内服などの対症療法で症状は軽快し、入院135例は最終的に全例自宅退院となった。

また入院135例のうち、40例がワクチンの接種対象者であったが、その9割にあたる36例がワクチン未接種であった。ワクチンを接種していた4例の入院理由も、COVID-19の重症化ではなかった。

考 察

今回、我々はCOVID-19流行初期から第7波までの入院症例の臨床的特徴の変化に関して考察した。COVID-19は流行初期より、小児の感染者は少なからずいたが、多くの場合は無症状か軽症であり、対症療法以外の治療を要する症例は稀であり、入院を要する症例は少なかった。2021年11月24日に南アフリカからWHOへ最初のオミクロン株感染例が報告されて以降、12月21日までに日本も含め、世界106か国から感染例が報告された。その高い伝播性から、WHOは2022年11月26日にウイルス特性の変化の可能性を考慮し、「オミクロン株」と命名し、懸念される変異株（Variant of Concern; VOC）に位置づけを変更した⁵⁾。その高い伝播性の背景にはオミクロン株のウイルス学的特徴があるとされている。デルタ株がTMPRSS2表面タンパク質を介して下気道に生着し肺炎を引き起こしていたのに対して、オミクロン株は上気道に生着し、デルタ株の70倍の増殖速度でその数を増やし、伝播していくという特徴がある⁶⁾。しかし肺胞上皮細胞においては、増殖速度がこれまでの株より遅いため、肺炎を起こすには至らないとされている。以上の特徴により、オミクロン株は高い伝播性を持つものの呼吸状態の悪化に乏しい臨床像を持つと考えられている。今回の我々の検討でも、オミクロン株流行以前（第1波～第5波; I群）とオミクロン流行以後（第6波～第7波; II群）では、期間としてはI群の方が長いにもかかわらず、入院症例数は全体の約2割の29人であったのに対し、II群の入院症例は106人と全体のほぼ8割であり、I群の4倍近く多いという結果であり、受診数もII群で明らかに多く、オミクロン株の高い伝播性が示された。また臨床症状に関しても異なり、II群においては、呼吸器症状が入院の契機となることは少なかった。

またオミクロン流行以後は、臨床症状として、呼吸器症状が目立たなくなった代わりに、発熱の頻度が増え、神経症状や消化器症状など多彩な症状を示した。我々の検討では、II群の入院理由は、

頻度の高い順から、神経症状（33%）、経口摂取不良（23%）消化器症状（13%）であり、オミクロン流行前後で呈する臨床症状が大きく変わっていたことが分かった。

オミクロン株流行以後より、けいれんを呈す小児が多いことは世界各国より報告されており、また発症年齢が典型的な熱性けいれんよりも高いことが指摘されている⁷⁾。本邦においても同様の傾向で、日本小児科学会からの報告においても、熱性けいれんの頻度は、オミクロン株流行以後に増加しており、年長児も含めてけいれんを起こしやすくなったと想定されていた³⁾。我々の検討においても、熱性けいれんを契機に入院となった症例のうち、熱性けいれんとしては典型的でない5歳以上の症例がほぼ半数を占めており、既報に矛盾しない結果であった。

SARS-CoV2-ワクチンに関して言えば、発症予防効果と重症化予防効果があると世界各国からの報告があり諸外国においても小児に対するワクチン接種が推奨されている⁸⁾。今回の報告の期間内である2022年2月より、5歳以上11歳未満のワクチン接種が本邦においても開始になった。本報告の入院135例のうち、SARS-CoV2-ワクチンの対象となっていた小児は40例いたが、その9割がワクチン未接種であり、この結果からもワクチンの重症予防効果の可能性が示唆された。ただ最も接種が進んでいる香港で5歳から11歳の小児の接種率が60%前後であるのに対し、日本国内における接種率は、2023年2月現在1回以上接種者は24%と低い状況にある⁹⁾。そのため、本報告のような症例を集積して行くことが、今後ワクチン接種率向上のためには必要と思われる。

本研究には2つの限界がある。1つ目は本研究が小児の三次医療機関における単施設研究であるため、重症患者が選択的にされた結果、入院例が増えた可能性がある。今後の他施設での症例の集積が待たれる。

2つ目は、ワクチンを接種した小児全例の前向き調査ではないため、今回の報告だけではワクチンに重症化予防効果があると断言できない点である。そのため、今後もさらなる患者データの収集

が必要となる。

上記の限界はあるが、本報告は、宮城県内で最も小児救急患者を受け入れている三次医療機関において、COVID-19流行初期に施行された後ろ向き研究であるため、今後のCOVID-19診療のための一助になると考えている。

結 語

COVID-19は流行初期は、小児においては無症候性や軽症例が多かったが、オミクロン株流行以後は熱性けいれんや消化器症状など多彩な症状を呈し、臨床症状に変化が見られ、入院を要する症例が増加した。5歳以上の小児の入院が増え、その9割がワクチン未接種であった。ワクチン接種による感染予防および重症化予防が必要不可欠である。そのためには今後も症例の集積を続け、その結果を周知していくことが急務である。

本論文の発表にあたり開示すべきCOI（利益相反）はありません。

文 献

- 1) Johns Hopkins University CSSE : COVID-19 Dashboard.
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (2023年2月24日参照)
- 2) 厚生労働省：データからわかる-新型コロナウイルス感染症情報
<https://covid19.mhlw.go.jp> (2023年2月18日参照)
- 3) 日本小児科学会：「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
http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=385 (2023年2月2日参照)
- 4) 国立感染症研究所：日本における新型コロナウイルス感染症の流行波ごとの性別・年齢的特徴の疫学的検討
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11696-514r01.html> (2023年2月21日参照)
- 5) 国立感染症研究所：SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10817-cepr-b11529-3.html> (2023年2月2日参照)

- 6) Setiabudi D et al. : The Omicron variant of concern : The genomics, diagnostics, and clinical characteristics in children. *Front Pediatr* **10** : 898463, 2022
- 7) Iijima H et al. : Clinical characteristics of pediatric patients with COVID-19 between Omicron era vs. pre-Omicron era. *J Infect Chemother* **28** (11) : 1501-1505, 2022
- 8) Tan SHX et al : Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age : *N Engl J Med* **387** : 525-532, 2022
- 9) 首相官邸 : 新型コロナワクチンについて
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (2023年2月18日参照)