

小児感染症の

トキカツ

REMAKE

[監] 笠井正志

[著] 伊藤健太

**S**upplement

- 本書は書籍『小児感染症のトリセツ REMAKE』の補訂版として公開します。小児感染症全般についてさらに深く理解したい読者諸氏は、本編とあわせてご参照ください
- 本補訂版は感染症のなかでも特に流動性の高い内容を扱っています。今後の状況の変化やエビデンスの蓄積によって内容に変更が生じる可能性があり、それに伴い修正・加筆が行われる場合があります。内容の更新があった場合は、本補訂版上で告知いたします
- 本書の参考文献は文中にハイパーリンク（青字部分）にて示します

ご注意

- 本書の著作権は著者に帰属します。許可のない無断複製・頒布、転載など個人が本来の目的で閲覧する以外の使用は固く禁じます

・本サービスに関するサポートは行いません。また、当社および著者の都合でいつでも本サービス内容を変更・停止できるものとします

(最終改訂日：2021年10月8日)

## 補訂

# 小児の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診断・治療篇

頻度：★☆☆☆☆～★★★★★

重症度：★☆☆☆☆～★★★★★

## 疾患のトリセツ

- ・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は SARS-CoV-2 による感染症である
- ・情報のアップデートが早い分野なので、適宜改訂を要する。『小児感染症のトリセツ』は 2012 年に初版発行、REMAKE が 2019 年に出版されたが、COVID-19 のトリセツの改訂スピードはそんなものではないので覚悟してほしい（お前がな……）
- ・書いているそばから新たな情報が出るわ出るわ……。さまざまな状況に右往左往。感染症診療の本質ってナニ??? とか時々遠くを見つめてしまう。そんな感染症が COVID-19。みなさん、COVID-19 の情報を見たいなら、最終改訂日を必ずチェックしてくださいね
- ・また、COVID-19 に対するさまざまな周囲の反応というのも、1 年半かけて徐々にわかってきた感染対策のいろいろや、ワクチンやδ株のようなゲームチェンジャーの存在により、緩やかに、ときにドラスティックに変わりうる。ということで『トリセツ REMAKE 出前 COVID-19』では各項目について、以下に分けてまとめようと思う

① 現在わかっていること

② わかっていないこと、つまり未来

- ・また、特に小児の COVID-19 は医学的な情報だけでアクションが変わるわけではなく、さまざまな要因に作用される。たとえば他の感染症に比べて、その重心が成人によっている。死亡者や重症者のほとんどは成人（それも高齢者）であり、基本的に小児は罹りづらく、重症化しにくい。そのため、社会的な対策も成人重視になる（それはそれで当然）ため、小児特有の成長や発達に関わる問題は後回しになりがちである
- ・さらに、小児科医としては、彼らの成長発達を妨げない感染症対策を考える必要がある（ちょー難しいけど）

- ・このような COVID-19 社会における特有の視点と、今までの医療との比較もできる限り行っていきたい

## ■疫学

### わかっていること

- ・成人に比べ小児は少なく、軽症である

### わかっていないこと

- ・成人へのワクチン接種が進み、 $\delta$ 株が流行の中心になることで、日本における小児の感染者数や重症者がどのように増加するかどうか

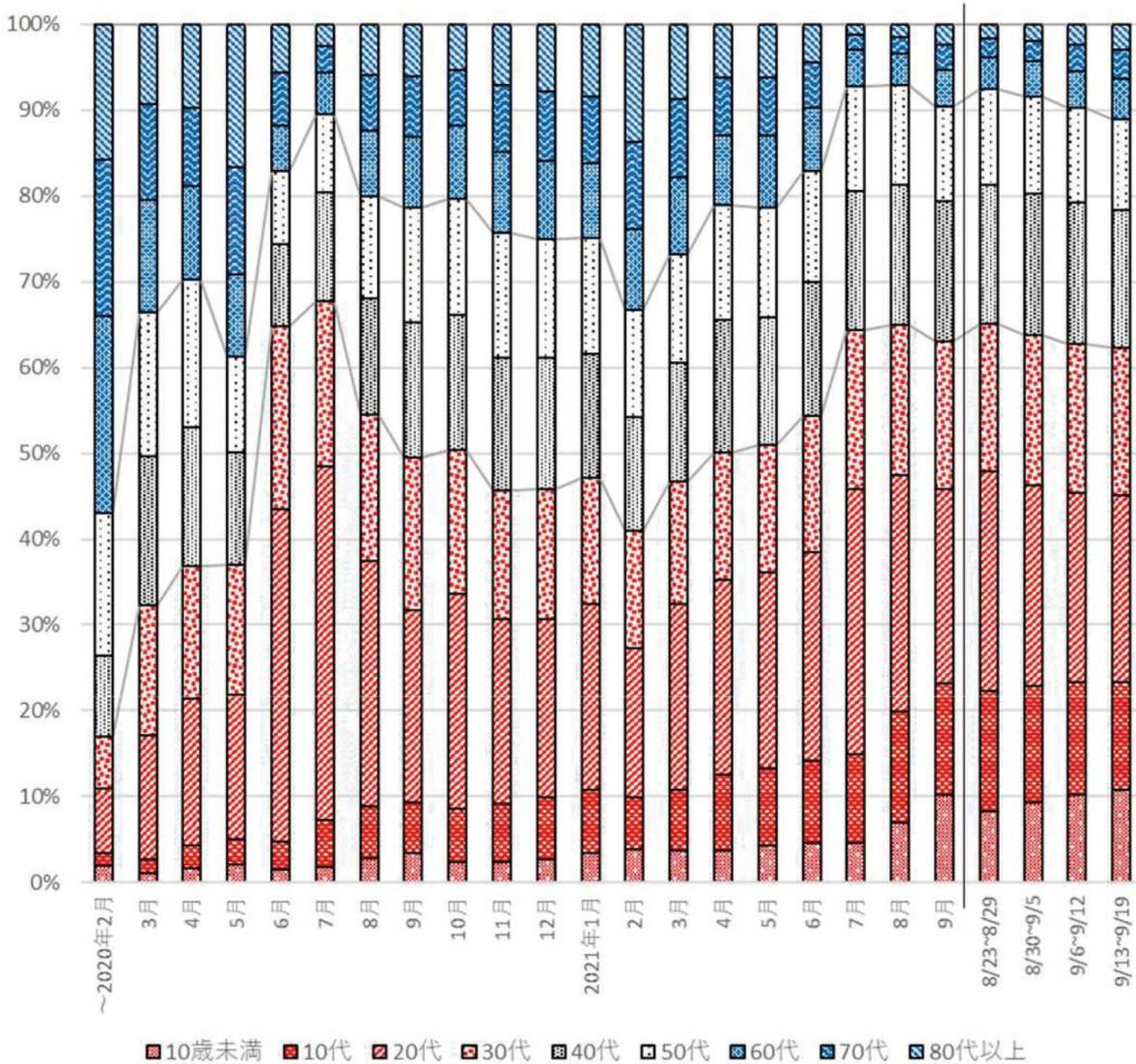
### 小児の感染者数

- ・厚生労働省の発表する国内発生動向（速報値）によると、[2021年9月22日現在](#)で20歳未満の患者数は10歳未満:87,763人, 10歳台:167,705人, 計255,468人である。日本全国の総感染者数が1,660,055人であり、その割合は15.3%である
- ・ちなみに総務省の出している統計によると [2021年8月1日時点](#)での20歳未満人口は2043万人（総人口割合16.3%）であり、単純計算すると検査陽性者は約0.9%である
- ・世界の数字を参照したいときは [Unicefが小児のデータをまとめてくれている](#)。世界103カ国からのデータでは0-20歳の感染者数は、0-4歳:1,747,708人, 5-9歳:2,428,116人, 10-14歳:3,697,693人, 15-19歳:5,516,814人, 計7,944,930人である。この年齢層が全人口に占める割合は37.7%であるのに対し、COVID-19では10.2%であり、人口比に比べて、感染者数が少ない傾向がある

### 全体のうちに小児が占める割合の変化

- ・上述した通り日本でも海外でも流行当初、小児患者の割合は少なかった（2020年4月当初、[日本では4-5%](#)、[中国では1.2%](#)、[米国では1.7%](#)）
- ・しかし、その後小児の感染者割合は増加の一途をたどる。 $\delta$ 株の出現によるSARS-CoV-2の感染力の増加や、65歳以上のワクチン接種が進んだこと、無症候者が多い小児に対する検査が進んだことなどにより、その傾向はさらに加速化され、2021年9月22日時点で、日本でも20歳未満の感染者が占める割合は[20%以上を占めている](#)

●年齢階級別新規陽性者数の構成割合の推移



(厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 (速報値), 2021年9月22日18時時点より)

- ・この傾向は海外でも同様で、米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics : AAP) が2週間に一度まとめている各州の小児の感染症状況報告では 2021年9月23日時点の1週間の感染者の中に小児が占める割合が26.7%になっている

大人の感染の増加が子どもに与える影響

- ・成人の感染者増加に伴い、重症者や死亡者が増えると、子どもにどんな影響があるだろうか？ 世界中で保護者を失った子どもの数は150-200万人と推定されている。COVID-19の流行抑制はこのような悲しい事態を防ぐためにも重要だと思う

- ・また、それ以外には、各医療施設で必死に準備しているいわゆる"コロナ病床"は、成人の重症者発生を想定し準備されている。そのため、医療逼迫が起きるような感染拡大が起きた場合、総合病院のコロナ病床に小児 COVID-19 を受け入れる余裕はない
- ・そのようなときは親は入院できず、各地域の子ども病院などの小児専門医療施設に子どもだけで入院せざるを得なくなる……

## ■重症化・死亡について

- ・小児の COVID-19 で重症化を議論する場合には、その『重症化の定義』に注意をすべきである。特に注目すべきは『入院』を重症化の定義に入れているかどうかである
- ・たとえば、新生児や免疫不全者などの、もともと基礎疾患がある患者について、COVID-19 などの当初はよくわかっていなかった感染症を診断した場合、当然入院して経過を診るという措置を主治医ならしたいと考えるだろう。そのため、死亡や集中治療を要するような真に重症な患者でなくとも、重症者として認識されている可能性がある
- ・また、日本では流行開始当初は「診断=入院」であった時期もあり、入院適応とは各国の政治・医療制度や地域の流行状況、病院のキャパシティによって流動的に変化するため、真の重症化因子とはいえない可能性もある
- ・小児の重症化にどうしても注目されやすいが、その重症化の定義に入院が入っているかどうかは注意してみる癖をつけたほうがよい
- ・さて、そのうえで  
『小児 COVID-19 の重症患者は、成人に比べ少なく、死亡も少ない』  
といてよいたと考える
- ・これらの割合が非常に低いからである（ただし全体の患者数が増加すれば重症者や死亡者も出うるので、そこは注意が必要）

## 重症化の頻度

- ・入院を重症化リスクとするならば、入院率や全入院に小児が占める割合をみることで、重症化の頻度の評価ができる
- ・AAP のデータ (2021/9/24) では小児は全入院に占める割合が 1.6-4.2%、感染小児の中で入院に至る割合が 0.1-2.0%であり、入院は全体的に少ないといえる
- ・日本の小児感染者のうち入院が占める割合などははっきりとはわからない。また、日本では入院の理由が医療的でないことがある。たとえば、シングルで、保護者が COVID-19 による重症化で入院が必要となり、陽性の子どもを世話できる人がいないための入院などである

- ・日本の入院した COVID-19 をまとめたデータでも 30%が無症状であることから、ある一定のそのような入院要因があるのである
- ・さまざまな国から 7,480 人の小児についてまとめられた系統的レビューでは 2%が小児集中治療室 (PICU)に入室している。一方で95%が無症状か軽症～中等症である。先の日本の入院データだと SpO2 <96%になる症例が全体の 5.9%であり、それってそもそも入院必要なの？ と思うくらいの患者背景であるうえに、PICU 入院はゼロである（ただしこのデータは 2021 年 2 月末までの数字をまとめているため、第 4 波、5 波の状況は反映していない。筆者も PICU 入室例は経験している）

## 重症化リスク

- ・重症化リスクは上述したとおり、「入院」を入れると若干ややこしくなる。重症化を懸念して入院とか、本当に重症化がわかりにくい。また入院の必要性は国によって異なる。何度も出てくる日本の小児入院データでは、基礎疾患のある患者は 6.8%に過ぎない。
- ・だからといって『基礎疾患があると軽症だ』とはならないが、入院を重症化リスクにするとややこしくなるのである
- ・基礎疾患があることは重症化因子としてはよくいわれている。先の系統的レビューでは基礎疾患がある患者は 20%いたが、基礎疾患がない患者と比べて臨床経過が悪い患者はいなかった。では基礎疾患は重症化因子ではないか、というところではなく、先の入院基準にも関わる話であり何ともいえない。
- ・それでも米国の小児死亡患者の 75%は 1 つ以上の基礎疾患があったという疫学調査もあり、おそらく重症化因子なのだろう
- ・PICU の観点から見た小児 COVID-19 をまとめた論考では基礎疾患として、慢性呼吸不全、肥満、神経発達障害などが重症化因子として挙げられている
- ・他のウイルス感染症や成人のデータなどから類推して重症化因子が挙げられている例も多くあり、米国 CDC では、小児について『Children with certain underlying conditions』と記載しかなく「certain underlying condition が知りたいんや！」という禅問答状態だし、米國小児感染症学会の昨年 9 月に出された interim guidance では（1 年間ずっと interim……）抗ウイルス薬投与するなら、たぶんこれがリスク！ という表がある（1 年間改訂なし…）

●米國小児感染症学会中間ガイダンスによる抗ウイルス薬を考慮する基礎疾患

基礎疾患	抗ウイルス薬に関わる備考
医療ケア必要	医療ケア（Medical complexity）児が重症化因子であるかは不明。COVID-19 重症患者のコホートで報告が多いことと、他のウイルス感染症の知見を外挿すると治療対象者にするか検討してもよいだろう
低年齢	低年齢のみで重症化因子となるかどうかは知見が不十分
高年齢	高年齢を重症化因子とするかどうかの知見は不十分。しかしこの年齢層の方が低年齢よりも患者数が多く治療対象者にするか検討してもよいだろう
重度免疫不全	重度免疫不全が重症化因子となるかどうかの知見は不十分。しかし、少ないエビデンスや、成人のデータ、また、他のウイルス感染症の知見を外挿すると治療対象者にするか検討してもよいだろう
軽度/中等度免疫不全	今まであるデータでは、軽度/中等度免疫不全患者は重症患者としては考慮すべきでない
重度心疾患	重度心疾患が重症化因子となるかどうかの知見は不十分。少ないエビデンスや、成人のデータ、また、他のウイルス感染症の知見を外挿すると治療対象者にするか検討してもよいだろう
重度肺疾患	重度肺疾患が重症化因子となるかどうかの知見は不十分。少ないエビデンスや、成人のデータ、また、他のウイルス感染症の知見を外挿すると治療対象者にするか検討してもよいだろう
肥満	過体重・肥満が重症化因子となるかどうかの知見は不十分。最近の報告によると特に重症な患者において小児の COVID-19 入院患者に肥満が占める割合は大きい。肥満は治療対象者にするか検討してもよいだろう
糖尿病	糖尿病が重症化因子となるかどうかの知見は不十分

(Kathleen Chiotos et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021 Feb 13 ; 10 : 34-48 より)

- ・このように「よくわからんが、今までリスクといわれているものはリスクとしてもいいんじゃない？」というスタンスである。初期はこれでよいのだろう。流行も 1 年に及んでおり、よりはっきりしたエビデンスは今後集まってくるかもしれない
- ・他、コホート研究で述べられている重症化（ICU 入室など）因子はその他トリソミー21 などである。
- ・また「重症化因子」といったとき、後述する MIS-C はまた別途考える必要があるため、その辺ごっちゃにしないでほしい

### 死亡の頻度

- ・入院頻度を示した同じ AAP の報告による死亡の頻度は州によるが感染者の 0.00-0.03% である。CDC がまとめている死亡者数（2021/9/22）の実数としては 0-4 歳：170 人、5-18 歳：374 人、計 544 人である。米国の流行を見ると、無視はできない死亡が発生している（それでも頻度は 544 人/5,518,815 人

≒0.01%)

- ・一方で日本は 10 代以下の死亡者数は 2021/9/24 時点で 2 名であり，死亡頻度はかなり低い

### 重症化・死亡のまとめ

- ・このように重症化，死亡ともに成人に比べ非常にリスクが低いといえる小児の COVID-19 であるが，その理由はよくわかっていない
- ・免疫反応が弱いとか，他の呼吸器ウイルスとの干渉による SARS-CoV-2 のウイルス量低下だとか，SARS-CoV-2 の受容体である ACE-2 の発現量の違いとか，他のウイルス感染症により持っている抗体の交差性だとか，粘膜免疫発動が早いとか，血管が若い！ だとか，いろいろいわれている（[UpToDate®](#) 参照）。その実態はよくわかっていない

## ■臨床症状

### わかっていること

- ・小児の COVID-19 はほとんどの場合，臨床症状から他の感染症（特に普通感冒）との鑑別は不可能
- ・日本の入院理由は医療的でなく社会的であることが多い
- ・稀に重症者がいる
- ・MIS-C は中央値 8-11 歳くらいの多臓器にわたる炎症性疾患。流行の 2-6 週に多くなるため注意が必要

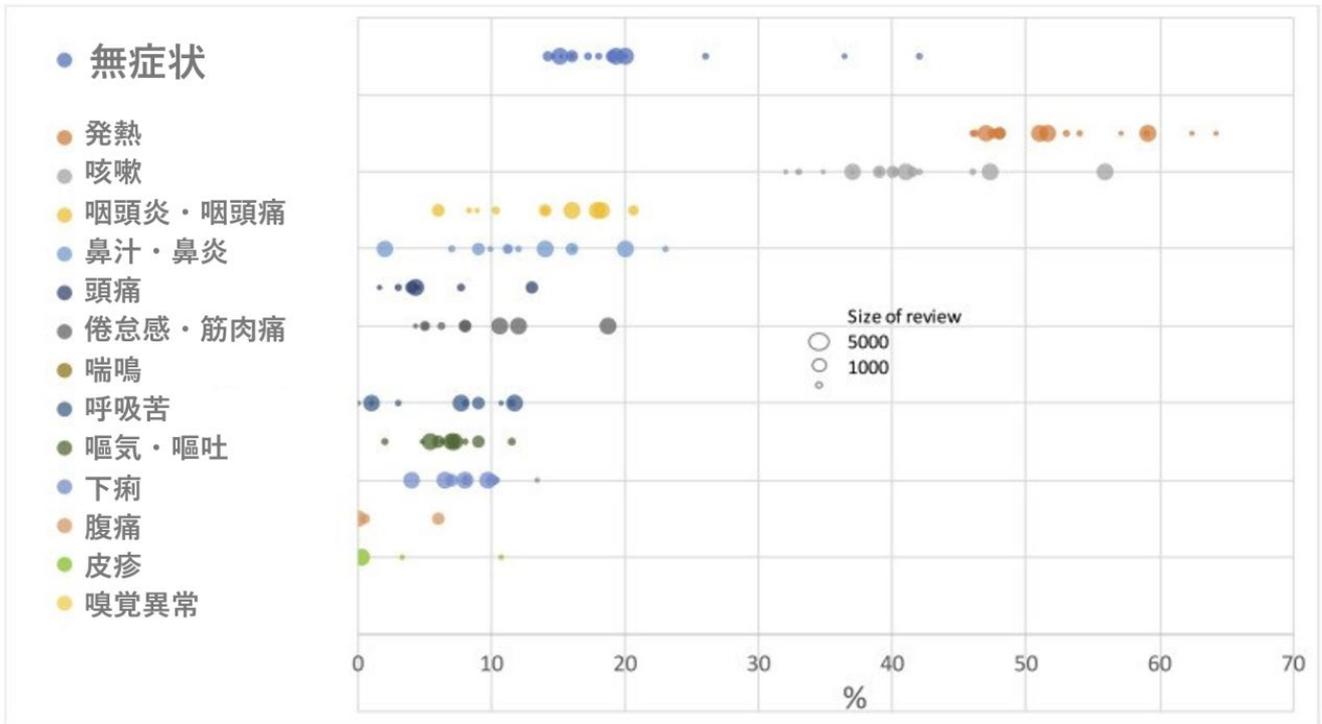
### わかっていないこと

- ・流行に合わせた適切な検査戦略
- ・日本における重症化率，重症化因子
- ・MIS-C 発症のリスク因子

### 小児の臨床像

- ・小児の COVID-19 の臨床像は簡単にいうと何でもありである
- ・無症状から普通感冒のような熱・鼻汁，細気管支炎みたいな喘鳴，下痢や嘔吐の消化器症状，インフルエンザみたいな頭痛，筋肉痛や関節痛，さらに成人でもいわれるような嗅覚異常も認められる
- ・昨年 12 月に BMJ に発表された小児の COVID-19 の症状に関する[系統的レビュー](#)では，20 歳未満（0-20 歳を一括りにする若干の乱暴だなど……でもしょうがないよなども感じつつ……）の検査陽性者を組み入れていて 18 本の論文について検討されている
- ・米国，イタリアなどの欧米のみならず，中国，韓国などで行われた研究が含まれており，世界的なデータとしてとらえてよい

●小児の COVID-19：症状の頻度



(Russell M Viner. Arch Dis Child. 2020 Dec 17;archdischild-2020-320972 より一部改変)

大まかなまとめ

- 無症状者が約 15-40%
  - 発熱が約 46-64%
  - 咳が約 32-56%
  - その他, 鼻汁, 咽頭痛, 頭痛, 気に苦痛, 消化器症状などさまざまが 10-20%
- 普通感冒・カゼ！といえば鼻汁・鼻炎と考える人が多いと思うが、どちらかというその頻度は少なめである。しかしあってもなくても否定も肯定も難しい
  - また, 成人で有名な嗅覚・味覚障害は小児では評価が難しい。それが表現できる年齢は限られているためである。味が薄いことを「味がない」と言って場が騒然となるみたいなことも経験がある
  - 小児の嗅覚・味覚障害に観点をのいた系統的レビューでは, 嗅覚障害は約 16% (95%CI 8.2-23.8%), 味覚障害は約 9% (95%CI 4.3-14.2%) であった (ただし, 0-10 歳ではそれぞれ 6.3%, 4.8%である)。この研究では女児, 症例数が少ない, アジア, 合併症がある場合に, より症状が出やすい傾向にあった
  - これらの症状が訴えることができる児で, 実際に訴えた場合には COVID-19 の可能性が高くする所見としてとってよいと思うが, なくても否定にはまったくならない

- ・また、これらの症状が小児でどれくらい続くか？などはよくわかっていないので、もしそういう患者がいたらしっかりとフォローしてあげてほしい

### 日本の入院患者の臨床情報

- ・日本ではどうなんよ!? ということで、マイビグブラザー成育医療研究センターの庄司先生が日本の入院患者レジストリ (COVIREGI-JP) の小児データをまとめてくださっている
- ・第4波前の2021年2月までのデータである。よりデータが詳細に得られた約730例について徴候・症状についてまとめたのが以下の表である

### ●入院した小児 COVID-19 の症状・徴候

	症例数 (対象)	総数 (%) (n=730)	<3 カ月	3-24 カ月	2-6 歳	6-13 歳	≥13 歳
症例数 (内訳)	730	730	14	121	112	183	300
≥38.0°C	730	75 (10.3)	2 (14.3)	29 (24.0)	17 (15.2)	7 (3.8)	20 (6.7)
SpO <sub>2</sub> < 96%	699	41 (5.9)	3 (21.4)	15 (13.5)	5 (5.0)	9 (.1)	9 (3.0)
咳	730	271 (37.1)	2 (14.3)	38 (31.4)	42 (37.5)	65 (35.5)	124 (41.3)
倦怠感	730	92 (12.6)	1 (7.1)	2 (1.7)	2 (1.8)	18 (9.8)	69 (23.0)
呼吸苦	730	16 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.8)	3 (1.6)	10 (3.3)
下痢	728	65 (8.9)	0 (0.0)	8 (6.6)	5 (4.5)	16 (8.7)	36 (12.0)
咽頭痛	729	120 (16.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	9 (8.0)	24 (13.1)	86 (28.7)
頭痛	729	103 (14.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	25 (13.7)	77 (25.8)
味覚障害	730	95 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	18 (9.8)	74 (24.7)
嗅覚障害	729	82 (11.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.0)	71 (23.7)
鼻汁	730	215 (29.5)	1 (7.1)	55 (45.5)	38 (33.9)	52 (28.4)	69 (23.0)
関節/筋肉痛	729	20 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	16 (5.3)
嘔吐	730	22 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (1.8)	9 (4.9)	8 (2.7)
喘鳴	730	10 (1.4)	0 (0.0)	6 (5.0)	3 (2.7)	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	729	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)
腹痛	730	21 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.7)	4 (2.2)	13 (4.3)
結膜炎	727	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.1)	1 (0.3)
皮疹	727	6 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.7)

(K Shoji et al. J Pediatric Infect Dis Soc 2021 Sep 6 ; piab085 より引用・作表)

- これをみると発熱患者が全体の 10%，低酸素血症（SpO<sub>2</sub> 低下）が 6%と「えっ、何で入院してるの？」という印象をもつ。それもそのはずで、流行初期は「診断=入院」の時期もあったためである…………でも、その後の軽症者は自宅療養にという流れができていたはずなのに……やっぱり入院するような患者は少なくないか？？
- このデータで最も重要なことは、(「重症化の頻度」でも示したが) 入院患者の 30%が無症状の点である。日本においては小児の入院は児の重症化というより、社会的な重症化、つまり家族みんなで入院するとか、家族や保育者が重症化して入院するため診れる施設がないから、というパターンが多いのである

### それでも重症者はいる

- 日本における重症・中等症患者については、日本集中治療医学会小児集中治療委員会が**まとめている**〔酸素投与以上を必要とした COVID-19 肺炎（厚労省定義中等症 II，重症相当），多系統炎症症候群 MIS-C，その他病態でモニタリングや酸素投与・人工呼吸器などを必要になった症例が対象〕。
- このデータを誌面にするには学会の許可が必要であるため、ここには詳細に記載できないが、第 5 波の状況において、これらの対象患者に合致する小児が明らかに増加したし、私自身も該当患者の診療を複数行った

### ■ MIS-C (multi-inflammatory syndrome in children)

- 2020 年 5 月、COVID-19 感染者ないし感染後の患者から川崎病のような症状を持つ小児の報告が相次いだ。当初は群盲象を評す\*と **NEJM で記載された**くらい、まあぶっちゃけよくわからない状態だった

\*数人の盲人が象の一部を触って感想を語り合うというバーフバリを生んだインドのことわざ

- 欧州 CDC では PIMS (paediatric inflammatory multisystem syndrome) と別名で呼ばれている。また MIS-C の診断基準も CDC 版と WHO 版があるが、みよようとしているものはほぼ同じで、COVID-19 後(症状の有無にかかわらず) 2-6 週間後に多臓器に炎症を起こし、さまざまな症状を表す症候群である。
- ここでは例として CDC の診断基準を挙げるが要は、**熱があり、2 臓器以上の所見があり、血液検査上炎症が認められ、過去または現在の COVID-19 感染または曝露歴があれば** MIS-C となる。
- MIS-C の特徴は以下のとおりである。

- COVID-19 感染後 2-6 週で発症する
- 年齢中央値が 8-11 歳
- 黒色人種 (25-45%)，ヒスパニック (30-40%) で多く，白色人種 (15-25%) や通常川崎病が多いアジア人 (3-28%) で少ない

- ・半数位が重症で集中治療を有することがある。重症患者中血管作動薬が6割に必要

(N Engl J Med 2020 ; 383 : 334, N Engl J Med. 2020 ; 383 : 347, Lancet Child Adolesc Health. 2020 ; 4 : 669 , Trans Pediatr. 2020 ; 9 : 873-875, Journal of Pediatrics, The, 2021-10-01, Vol 237, P 125-135.e18 より)

- ・とはいえ実際は例外も多々あり，また，あくまで症候群であるため，その症状や検査上の特徴の頻度など非常に多岐にわたる。見よ，この何でもあり感を！（表）

### ●MIS-C 診断基準 | CDC 症例定義

#### 以下の4項目すべてに合致

#### 1. 21歳未満

#### 2. 下記のMIS-Cにすべてに合致する臨床所見

- 発熱：24時間以上持続する $>38.0^{\circ}\text{C}$  もしくは 24時間以上自覚する発熱
- 血液検査で炎症の存在 以下（これに限るものではない）：
  - CRP 上昇
  - 血沈上昇
  - フィブリノゲン増加
  - プロカルシトニン上昇
  - D-dimer 増加
  - フェリチン上昇
  - LDH 上昇
  - IL-6 上昇
  - 好中球増加
  - リンパ球減少
  - アルブミン低下
- 多臓器にわたる所見（2臓器以上に関与）：
  - 心血管（ショック，トロポニン上昇，BN 上昇，心エコー以上，不整脈）
  - 呼吸器（肺炎，ARDS，肺塞栓）
  - 腎臓（急性腎障害，腎不全）
  - 神経（痙攣，脳卒中，無菌性髄膜炎）
  - 血液（凝固障害）
  - 消化器（腹痛，嘔吐，下痢，肝逸脱酵素上昇，イレウス，消化管出血）
  - 皮膚（紅皮症，粘膜炎，その他発疹）
- 入院が必要なくらいの重症度

#### 3. その他疾患でない

#### 4. 最近または現在進行形のSARS-CoV-2の感染または曝露

- 下記のいずれか：
  - SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性
  - 血清抗体価陽性
  - 抗原検査陽性
  - 発症前4週間以内のCOVID-19曝露歴

[CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), May 14, 2020, 4:45 PM ET より作表]

・ただ、いわゆる川崎病とは違いそうであり、MIS-C も川崎病タイプ、心筋障害やトキシック省、MAS（マウロファージ活性化症候群）などのような非川崎病タイプのようなサブタイプ分けされるようになってきた。

●MIS-C の症状・徴候・検査異常などの頻度

項目	頻度 (%)	項目	頻度 (%)
<b>症 状</b>		<b>臨床的特徴</b>	
遷延する発熱(中央値 4から6日)	100	ショック	32-76
消化器症状(腹痛, 嘔吐, 下痢)	60-100	川崎病診断基準合致	22-64
発 疹	45-76	心機能異常(心エコー診断もしくはトロポニン/BNP 上昇)	51-90
結膜炎	30-81	不整脈	12
粘膜症状	27-76	非侵襲/侵襲的人工呼吸を必要とする急性呼吸不全	28-52
神経症状(頭痛, 嗜眠, 意識混濁)	29-58	急性腎障害	8-52
呼吸器症状(多呼吸, 呼吸苦)	21-65	漿膜炎(胸水, 心嚢水, 腹水)	24-57
咽頭痛	10-16	肝炎, 肝腫大	5-21
筋肉痛	8-17	脳症, 痙攣, 昏睡, 髄膜脳炎	6-7
四肢末端浮腫	9-16		
リンパ節腫脹	6-16		
<b>検査所見</b>			
<b>血球数異常</b>		<b>心臓マーカー上昇</b>	
リンパ球減少	80-95	トロポニン	50-90
好中球増加	68-90	BNP もしくは NT-pro-BNP	73-90
軽度貧血	70	<b>そのほかの検査値異常</b>	
血小板減少	31-80	低アルブミン血症	48-95
<b>炎症マーカー上昇</b>		肝逸脱酵素軽度上昇	62-70
CRP	90-100	LDH 上昇	10-60
ESR	75-80	TG 上昇	70
D ダイマー	67-100	<b>画像検査(心エコー)</b>	
フィブリノゲン	80-100	左心機能低下	31-58
フェリチン	55-76	冠動脈拡張, 冠動脈瘤	8-38
プロカルシトニン	80-95		
IL-6	80-100		

(UpToDate®, COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis を参考に作表)

- ・このように、だいぶわかってきてはいるものの、MIS-C について、どんな人がリスクなのか？ この広すぎる疾患概念で適切なのか？ などわからないことはまだまだあり、情報の update は今後も必要である

## ■ 治療

### わかっていること

- ・ほとんどの小児 COVID-19 は特異的な治療は必要なく、対症療法でよい
- ・当然抗菌薬も必要ない
- ・MIS-C に対する基本的治療は IVIG である

### わかっていないこと

- ・抗ウイルス薬を誰に？ いつ？ 投与すべきか？
- ・免疫抑制剤を誰に？ いつ？ 投与すべきか？
- ・抗血栓療法を誰に？ いつ？ 行うべきか？
- ・MIS-C の IVIG 以外の適切な治療法：ステロイド？ トシリズマブ？ インフリキシマブ？ カナキヌマブ？

- ・大前提として、子どもの治療に関して RCT などのいわゆる『よいエビデンス』はない
- ・無症状や軽症者が多い感染症に対して、治療薬に求める効果は何なのか？ ということを考えなくてはいけないのだが、たとえば死亡や重症化（ICU に入室，人工呼吸を必要とする）などをどれだけ防げるのか？ ということをアウトカムにすると、小児ではその頻度が非常に低いため、研究をしようとするに莫大な被験者数が必要になる。そんな RCT を行うことは現実的に難しく、結局よくわからん……という状況に陥ってしまう
- ・じゃあ成人で潤沢なエビデンスがあるかということ、たとえば抗ウイルス薬の Remdesivir（レムデシビル）ひとつとっても治療のタイミングや、対象群、併存治療の有無などによりその結果はさまざまで、その治療対象の選定など、侃々諤々の議論が続いている
- ・とりあえず大枠を理解したいなら、厚生労働省の『[新型コロナウイルス感染症診療の手引き](#)』（最新 5.3 版）をまず読んで落ち着いてほしい（小児の治療についても言及がある）
- ・成人でもそんな様相なので、小児の治療に関してはその推奨は expert opinion の域を出ることは難しい。日本では日本小児科学会 予防接種・感染対策委員会が『[小児における COVID-19 治療薬に対する考え方](#)』を、日本小児科学会・日本小児感染症学会ら 5 学会が合同で『[小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント](#)』を出しているのだから、目を通しておいてもらいたい

- ・米国では[米国小児感染症学会が 2020 年 9 月に出した interim guidance](#) から目新しいものは現在出ていないので、そちらも参考にしてほしい
- ・また MIS-C については、治療の途中でいろいろと悩むことが多い（IVIG の追加って…次の判断いつするんだっけ……ステロイドってパルスでいくの?? ……他の免疫調整剤って）ので、特に米国などで各施設が発表している治療のパスウェイなどを参考にするとよい（[Seattle Children's Hospital のもの](#)、[Children's Hospital of Philadelphia のもの](#)）
- ・また、治療する場所についても気をつけたい。今の COVID-19 に関する感染対策では、転院や転棟にかなりの労力と時間を使う可能性が高い。そのため、重症化しそう、ないしすでに結構重症なのかもしれないんだけど……ってか MIS-C で少し心機能落ちてない??? という小児がいたら、早めに地域の COVID-19 対策が可能な医療施設への移送を考慮してほしい

## 抗ウイルス薬

- ・小児の COVID-19 の中等症 II, 重症だったら使用する（かな?）

- ・レムデシビル（ベルクリー®）点滴静注：

3.5 kg ≤ 体重 < 40kg : 5mg/kg/day 分 1 ローディング, 翌日以降 2.5mg/kg/day 分 1

> 40 kg : 200mg 分 1 ローディング, 翌日以降 100mg 分 1

通常 5 日間, 投与後も改善に乏しい場合最大 10 日間まで

- ・副作用として、嘔気嘔吐、肝逸脱酵素上昇などがみられる

## 免疫抑制・調整剤

- ・基本的にケースバイケースで決めていくしかない。日本で慣れている人・施設……なんて今のところないので世界のデータを参考に作成された日本の治療ガイドンスや声明を読みながら一例一例みんな悩みながら治療するしかない
- ・MIS-C に関しては川崎病やマクロファージ活性化症候群、血球貪食症候群、トキシックショック症候群などの鑑別が必要になるし、場合によっては両方に目くばせしながらの治療が必要になるので、そのような治療に慣れている医師との連携が必要となる

## ステロイド

- ・重症 COVID-19 に対する治療か、もしくは MIS-C に対する治療かで異なる

### 重症 COVID-19 に対するステロイド

- ・成人では RECOVERY trial や重症 COVID-19 に対する臨床研究が複数あり，使用感みたいなものも確立されてきている（感じを Twitter などから類推……）。
- ・小児の重症 COVID-19 に関しては，（エキスパートオピニオンの域を出ないが）下記のいずれか。治療期間はよくわからず，症例毎に調整。最大 10 日間くらい？？

デキサメタゾン 0.15-0.3 mg/kg/day 分 1（最大 6 mg）

プレドニゾロン 1 mg/kg/day 分 1（最大 40 mg）

メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg/day 分 1（最大 32 mg）

など

### MIS-C に対するステロイド

- ・心機能の悪化が著しい場合などはプレドニゾロンないしメチルプレドニゾロンを使用する

プレドニゾロン（またはメチルプレドニゾロン）1-2 mg/kg/day（最大 60mg/day）静注，治療効果をみながら，2-3 週間かけて漸減する

### IVIG（免疫グロブリン）

- ・こちらは MIS-C の治療の根幹である。川崎病類似ということで治療選択にしていたら，その後だいたい使われるようになり，現在ではほとんどの症例で使われている
- ・また MIS-C に対して IVIG 使用の是非について比較検討した研究はない
- ・幸いというか，日本の小児科医は川崎病診療の経験が豊富であり，IVIG 投与に対する閾値は低いほうだと勝手に思っているが，MIS-C だと診断したらいつも通りに使ってもらいたい！ ただし！！ MIS-C は結構な確率で重症化するので，診断したら小児の心機能評価がしっかり評価できる施設を探したほうがよい

### IVIG 2 g/kg/day 点滴静注。適宜追加を考慮

（適宜ってなんやねんって思うと思いますが……私もそう思います。

チームで適宜判断していくしかないんだと思います）

## MIS-C に対する生物学的製剤

- 下記の治療について使用経験が報告されている。ぶっちゃけどれがよいのかなど、有効性はわからない。そのため使用する場合は、これらの治療経験が豊富な小児リウマチ医など専門家がいます施設での使用が望ましい

- トシリズマブ：アクテムラ®
- インフリキシマブ：レミケード®
- アナキンラ：キネレット®

## MIS-C に対する低用量アスピリン

- 川崎病の診断を満たす場合は有熱時 30-50mg/kg/day, そうでなければ 3-5mg/kg/day

## 成人で使ってるけど小児ではどうなん？な薬

- 小児あるあるだが、データがないからよくわからない。でも重症だったり、機序的に効果がありそうなら、成人に倣って使用するという感じである

### ①トシリズマブ（アクテムラ®）

- 小児の COVID-19 に対する有効性や安全性はよくわかっていない
- 米国では 2 歳以上の酸素を要する、ステロイド投与、人工呼吸器管理もしくは ECMO 管理の小児に対し、FDA の緊急使用が許可されている。しかし、エビデンスは限られており、基本的に臨床研究の文脈で行うべきとされている

### ②抗体カクテル療法（カシリズマブ/イムデムマブ：ロナプリーブ®）

- 軽症（酸素投与を必要としない）で 12 歳以上、40kg 以上の重症化リスクのある患者に使用する
- 小児の重症化リスク??? そんなあったっけ? って感じなので症例毎に必要な性を専門家同士で吟味して、使用すべきである

### ③JAK 阻害薬（Baricitinib オルミエント®）

- 米国では 2 歳以上の酸素を要し、人工呼吸器管理もしくは ECMO 管理の小児に対し、FDA の緊急使用が許可されている。しかし、エビデンスは限られており、基本的に臨床研究の文脈で行うべきとされている

## 抗血栓療法

- ・成人だと入院する [21%に起きるという系統的レビュー](#)もあるが、小児でも COVID-19 や MIS-C による血栓症は起きうる。21 歳未満の COVID-19 426 人、MIS-C138 人、無症候性感染者 289 人に関して、その [頻度を調査した研究](#)では、全体で血栓症は 20 名/814 名 (2.5%) で、うち 1 人は脳卒中であった
- ・ほとんど (約 9 割) が 12 歳以上で起きており、MIS-C が最もリスクが高く (6.5%)、COVID-19 がついで 2.1%、無症候性で 0.7%であった (このコホートは基礎疾患が多かったり、年齢が高いなど、もともとややリスクが高く見積もられている集団であるため、実際はもう少し低いかもしれない)
- ・D ダイマー上昇 (正常上限の 5 倍以上)、12 歳以上、担がん、MIS-C、中心静脈カテーテルが多変量解析でリスク因子と認定された。しかもこれらの 7 割が抗血栓予防を行っていたにもかかわらず発生している
- ・じゃあ、どないせえちゅうねんという感じだが、上記のリスクがある患者は抗血栓療法のいかに関わらず、血栓症に注意して診ていきましょうというのが、現状最も重要なポイントかもしれない
- ・一応米国では [Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee](#) が臨床ガイドランスを出しているので参照してほしい。また、[小児の COVID-19 エノキサパリンの安全性について評価した臨床研究も進行中](#)であり、それらの結果も待たれるところである

## 普段の薬はどうするの??

- ・普段いろんな薬を飲んでるんだけど、COVID-19 になってしまった……どうすればよい?? というところがあると思うが、基本は主治医に相談してほしい……
- ・一応関連しそうな薬について UpToDate®を参考に記載する

### ①NSAIDs

- ・もともと小児では NSAIDs はあまり使用せず、発熱時などはアセトアミノフェンを中心に使用されている。ただ青年期では NSAIDs 使用する場合もあるだろうし、疾患によっては継続的に使用している場合もあるだろう
- ・NSAIDs に関しては、当初使用に疑問が呈されていたが、さまざまな観察研究 ([Clin Microbiol Infect](#), [LANCET](#)) で使用者と非使用者の差がないことが示されており、基本的に問題ない

### ②免疫抑制薬・調整薬

- ・基本的に主治医に相談を……

■感染対策 (基本, 2 歳未満のマスク, 学校での対応)

■ワクチン (12-15 歳データ, 安全性, 12 歳未満のワクチンについて)

については……後編で! だって疲れたんだもん! (読む人が)

### 【俺の言い訳①】

#### 小児 COVID-19 をまとめるだと……???

『小児感染症のトリセツ REMAKE』執筆チーム（著者：伊藤，監修：笠井先生，編集：中立さん）は COVID-19 流行開始後の約 2 年間沈黙を続けた……（実際には各々それぞれのメディアで思い思いに発信していたが）。

- ・伊藤：『Buzzfeed Japan』や Twitter (@peaceplease1981)，TV 出演を通して
- ・笠井先生：『ねころんで読めるワクチン』執筆，TV 出演などを通して
- ・中立さん：『CIAMS』という言葉を知っているなら，みなは言うまい

2021 年 7 月末より  $\delta$  株を中心とした流行拡大と，高齢者を対象にした mRNA ワクチン接種の拡がりにより，急に社会のフォーカスが絞られた感がある小児の COVID-19 について，情報をここいらでまとめるべきというご提案を中立さんからいただき，今回執筆するに至った。

さて，COVID-19 の何かをまとめるというとき，他の疾患や病原体による感染症と大きく異なるのは情報の新鮮味である。情報の刷新速度はとても早く，また，内容の質・真偽など，吟味すべき内容は多く，それが目の前を通り過ぎ続ける。それをまとめるということは，1 回に終わらず，まとめ続けるということと同義である。単純にとっても体力が必要な仕事である。

小児感染症診療のトリセツ REMAKE を執筆したのは，小児感染症診療に少しでも力になりたかったからであり，COVID-19 流行中の現在において，そのニーズはさらに高まっているだろうと，重い重い腰をようやく上げようと思立った。体力が続く限りできるだけ最新情報をまとめていきたいと思う。（けど大丈夫かな……。不安…。それくらい大変そう…。）

## 【俺の言い訳②】

### COVID-19 特有の視点

現代まで、最先端の医学、科学、IT 技術を駆使して、ここまでひとつの感染症の疫学情報を長く、みなで注視してきた感染症はない。そしてその疫学情報に社会が一喜一憂する感染症もはじめてである。

たとえば検査の適用とか、入院の適応、治療の選択、ワクチンの対象に関しても流行状況に左右されうる。

そのため、専門家\*のいうことも傍からみれば、朝令暮改的にとらえられることもあると思う。「前と言っとることちゃうやんけ！」的なことが専門家の口から出ること聞く側が慣れたほうが楽である。いろいろと不確定要素が多いので、それゆえに、わからんけどまあそんなもんだという negative capability みたいな心持がある程度必要だ。

感染症がここまで強く、深く、長く、社会を巻き込み、規範的なものまで変えていきそうな勢いだが、社会で共通認識となる大きな目標を共にできればよいとも思う。

たとえば、医療者は死亡者を少なくしたい・医療逼迫を防ぎたい⇒そのための流行抑制⇒だからワクチンとか感染予防が重要！ と言うのだが（そしてそれは医療者として真っ当だと思うけども）、非医療者からしたら、自分や家族が死なないようにしたい（若ければ若いほどその頻度は低下する）・幸せに生きたい⇒そのためにワクチンも打つかどうかこっちの勝手だし、自粛もほどほどにしてほしいみたいな、決して無視できない“ズレ”が起きる。

私個人としては、『みんな幸せに生きたい』というところに共通認識としての最終目標を掲げながら、みんなそれぞれの場所で頑張れたらと思う。私は小児感染症の専門家としては、『子どもが割を食わないように、心身ともに健康に過ごせるように』という目標を別に掲げて、もう少し頑張っていきたいと思う。

\*……って専門家ってなんやねん！！

私は小児感染症の専門家ですが、感染症疫学の専門家じゃないんです。そしてリスクコミュニケーションの専門家ではないんです……。COVID-19 の流行開始から、一般のみなさんと同じように情報の嵐の中、航海を続けているんです。それでも小児感染症の専門家として、小児の COVID-19 に対する情報をアンテナ📡（バリサン）にしてアップデートし続け、実際の現場で感染症診療や対策を行っています。

専門家が一般の人に比べ、もしかして秀でているかもしれない点は、情報の取捨選択とその判断なのかと思います。特に私は小児科医であり、感染症の専門家であるという立場からそれらをみなさんにわかりやすくお伝えすることが使命だと思っています……って真面目かつ！！