



2022年3月21日放送

## 「COVID-19 レジストリを用いた小児と妊婦の重症化因子」

国立成育医療研究センター 感染症科医長 庄司健介

### はじめに

本日私は COVID-19 レジストリを用いた小児と妊婦の新型コロナウイルス感染症の研究に関するお話をさせていただきます。

はじめに、COVID-19 レジストリについて説明させていただきます。これは正式には COVID-19 レジストリジャパン、通称 COVIREGI-JP と言われているレジストリです。このレジストリには日本全国から数百の病院が参加しており、新型コロナウイルス感染症と診断された患者さんの情報が登録されます。私はこれまでにこのレジストリのデータを用いて3つの研究を実施してまいりましたので、その内容についてご紹介させていただきます。

### 小児 COVID-19 入院患者の臨床的特徴

一つ目が、「小児 COVID-19 入院患者の臨床的特徴」に関する研究です。小児の COVID-19 は成人に比較して軽症であることが世界的に知られていますが、本邦の小児の COVID-19 入院例の疫学、臨床的特徴、予後に関する情報は限られていました。特に、症状がまったくなく無症候性の患者と、症状がある患者の背景の違いについての情報は世界的にも限られていました。そこで2020年1月から2021年2月までに COVIREGI-JP

#### 検討①小児COVID-19入院例の臨床的特徴について検討

##### 患者背景

変数	症例数	Subcategories	合計 N=1038	無症候性 N=308	症候性 N=730	P value <sup>†</sup>
年齢層, no (%)	1038	0 to <3 か月	17 (1.6)	3 (1.0)	14 (1.9)	<0.001
		3 to <24 か月	152 (14.6)	31 (10.1)	121 (16.6)	
		2 to <6 才	190 (18.3)	78 (25.3)	112 (15.3)	
		6 to <13 才	313 (30.2)	130 (42.2)	183 (25.1)	
		≥13 才	366 (35.3)	66 (21.4)	300 (41.1)	
基礎疾患, no (%)	1038	何らかの基礎疾患	60 (5.8)	11 (3.6)	49 (6.7)	0.057
		気管支喘息	36 (3.5)	6 (1.9)	30 (4.1)	0.095
		肥満	8 (0.8)	1 (0.3)	7 (1.0)	0.448
		先天性心疾患	5 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.5)	1.0
		糖尿病 (合併症なし)	4 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.4)	1.0
		先天疾患・染色体異常症	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0.559
入院前の新型コロナウイルスとの接触の内訳	1035		854 (82.5)	284 (92.2)	570 (78.4)	<0.001
接触の内訳	854	家族	673 (78.8)	228 (80.3)	445 (78.1)	0.478
	854	教育関連施設	126 (14.8)	37 (13.0)	89 (15.6)	0.357

に登録された 18 才未満の小児患者の疫学的、臨床的特徴について、特に無症候性、症候性患者の違いに着目して検討しました。この期間中に 1038 人の 18 才未満の小児 COVID-19 の入院例がレジストりに登録されており、無症候性が 308 名、症候性が 730 名でした。まず、全体としては 38°C以上の発熱を認めた患者は 10%程度しかおらず、頻度が高い咳や鼻汁などの気道症状も 3-4 割程度だったことで、症状のみから COVID-19 かどうかを判断することは難しく、周囲での流行や家族の症状など、疫学的情報も併せて総合的に判断する必要があると考えられました。また、無症候性患者と症候性患者の比較では、症候性患者では年齢が低い、基礎疾患のある割合が高いなどの特徴があり、これらの患者では症状がしやすい可能性があると考えられました。また、全体として 1038 名の入院例のなかで死亡した患者はおらず、本邦においても小児 COVID-19 の予後は良好で、重症化は稀であると考えられました。一方で無症候性が 3 割をしめ、また症状がある患者の多くが軽症

## 治療・予後

項目	Subcategories	数 (%)
非侵襲的酸素投与(鼻カヌラ, マスク, ハイフロー)		15 (2.1%)
人工呼吸管理/ECMO		0 (0.0%)
特異的治療薬	シクレソニド	35 (4.8%)
	ファビピラビル	13 (1.8%)
	レムデシビル	2 (0.3%)
	イベルメクチン	1 (0.1%)
	全身性ステロイド	5 (0.7%)
入院期間(日), 中央値 (IQR)		8 (5-9)*
予後	死亡	0 (0.0%)

\*無症候性、症候性共に中央値8日で有意差はなし

であったにも関わらず、入院期間の中央値は 8 日間と比較的長期の入院を要しており、これは隔離目的の入院や、家で面倒を見る人がいないなどの社会的適応での入院が多いことが示唆さ

れました。家族から離れて病院に入院する、ということは子どもの精神面にとって必ずしも良い事ではないですし、また病院としては医療的ケアが不要な患者の入院が増えることで、新型コロナ以外の、本来医療的ケアが必要な子ども達の入院加療が充分行えなくなってしまうリスクがあり、このような無症状、軽症の COVID-19 の小児をどこでみるべきなのかについては国全体としての議論が必要と考えられました。注意点としてはこの研究はまだデルタ株や、オミクロン株が流行する前の時期に実施されており、これらの変異株の影響は検討できていないことが挙げられます。こちらの研究成果は Journal of Pediatric Infectious Disease Society という、米国小児感染症学会の機関誌に掲載されました。

### 小児の COVID-19 の特徴がデルタ株流行でどのように変化したか

2 つ目の研究は、小児の COVID-19 の特徴がデルタ株流行期になり、それまでとどのように変化したかを調査した研究になります。これは 1 つ目の研究の限界として、デルタ株の影響の検討ができなかったことから実施した研究です。同じ COVIREGI-JP のデータを用いて、デルタ株が流行する以前の時期である 2020 年 10 月から 2021 年 5 月と、国内で検出される株の 9 割以上がデルタ株であった 2021 年 8 月から 2021 年 10 月の入院症例の特徴を比較しました。デルタ株流行以前の患者が 950 名、デルタ株流行期の患

者が 349 名登録されていました。両期間を通じて、死亡した患者は 0 でしたが、一方で重症患者の指標となる集中治療室に入院を要した患者の数はデルタ株以前が 1 人 (0.1%) であったのに対して、デルタ株流行期は 5 人 (1.4%) と、デルタ株期の方が重症患者の数が多かった可能性が示唆されました。それぞれの期間で入院適応などの背景が異なっている可能性があり、重症化率を直接比較して検討することは困難でしたが、少なくとも小児 COVID-19 患者の母数が増えると、その中から一定数でてしまう重症患者数も増える、ということ

ことは言えるかと思われました。また集中治療室入院を要した患者 6 名の内 3 名は喘息や肥満などの何らかの基礎疾患を持つ患者でした。これらの事実は今後本邦の小児への新型コロナワクチン接種を考えていく上で重要な基礎データになるものと考えられました。

### 検討②小児COVID-19入院例の臨床的特徴についてのデルタ株流行前後での比較

患者背景		合計 N=1299	デルタ株以前 N=950	デルタ株流行期 N=349	P 値
年齢(才), 中央値 (IQR)		9.0 (3.0-14.0)	10.0 (4.0-15.0)	7.0 (2.0-13.0)	<0.001
基礎疾患, no (%)	何らかの基礎疾患	114 (8.8)	70 (7.4)	44 (12.6)	0.004
	気管支喘息	58 (4.5)	39 (4.1)	19 (5.4)	0.292
	肥満	17 (1.3)	9 (0.9)	8 (2.3)	0.093
入院前2週間以内の新型コロナ患者との接触	家族	826 (63.6)	597 (62.8)	229 (65.6)	0.363
	教育関連施設	181 (13.9)	141 (14.8)	40 (11.5)	0.125

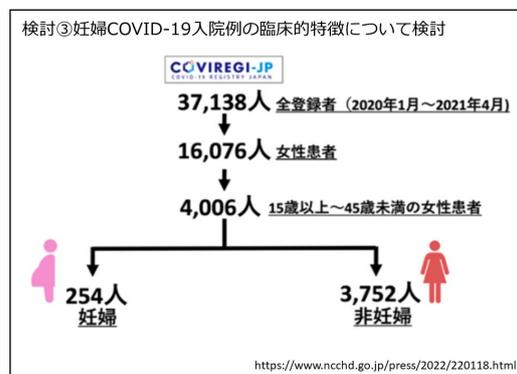
重症度など		合計 N=1299	デルタ株以前 N=950	デルタ株流行期 N=349	P 値
無症候性患者		281 (21.6)	245 (25.8)	36 (10.3)	<0.001
酸素投与あり		31 (2.4)	20 (2.1)	11 (3.2)	0.305
人工呼吸管理/ECMO		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
集中治療室 (ICU) 入院		6 (0.5)*	1 (0.1)	5 (1.4)	0.006
入院期間, 日 (IQR)		7.0 (5.0-9.0)	8.0 (5.0-9.0)	7.0 (5.0-9.0)	0.031
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

\*ICU入院6名中3名に基礎疾患 (喘息、肥満) あり

いく上で重要な基礎データになるものと考えられました。この研究の結果は日本感染症学会/化学療法学会の英文誌である Journal of Infection and Chemotherapy に掲載されました。

### 妊婦の新型コロナウイルス感染症

最後に、妊婦の新型コロナウイルス感染症に関する研究の成果をお話します。妊婦さんが新型コロナウイルス感染症にかかった場合に、妊娠していない方と比べて症状が重くなりやすいのか、ということについては重くなりやすいという報告と、変わらないという報告があり、結論がでていませんでした。またどのような妊婦さんが新型コロナウイルス感染症にかかった場合に重症化しやすいのか、ということについてもわかっていませんでした。そこで COVIREGI-JP のデータを用いて、①妊婦さんと、同年代の非妊婦さんの新型コロナウイルスかんせんしょう患者を比較し、妊婦さんが非妊婦さんに比べて重症になりやすいのかを検討すること、②妊婦の新型コロナウイルス感染症の中で軽症例と、中等症以上の患者を比較し、どのような妊婦さんが中等症以上になりやすいのかを検討することにしました。今回の研究は 2020 年 1 月から 2021 年 4 月までにレジストリに登録



された15才以上45歳未満の女性を対象としました。最終的に254名の妊婦さんと、3752名の非妊婦さんが研究対象となりました。まず一つめの検討ですが、妊婦さんと非妊婦さんを比較する場合、妊娠しているかどうか、と

## 患者背景

項目		妊婦 N=254	非妊婦 N=3,752	P値
年齢, 中央値 (IQR)		30.5 (26.0-35.0)	29.0 (23.0-37.0)	0.121
在胎週数	妊娠初期 (0- $<$ 14週)	66 (26.0)		
	妊娠中期 (14- $<$ 28週)	98 (38.6)		
	妊娠後期 ( $\geq$ 28週)	87 (34.3)		
直前までの喫煙歴	あり	13 (5.1)	631 (16.8)	$<$ 0.001
基礎疾患, no (%)	何らかの基礎疾患	20 (7.9)	575 (15.3)	0.001
	気管支喘息	10 (3.9)	253 (6.7)	0.088
	肥満	3 (1.2)	141 (3.8)	0.034
	糖尿病	4 (1.6)	76 (2.0)	0.817
	高血圧	2 (0.8)	57 (1.5)	0.585
入院前のCOVID-19接触歴	あり	164 (64.6)	2,133 (56.8)	0.018
	家族	100 (39.4)	744 (19.8)	$<$ 0.001
	職場	32 (12.6)	665 (17.7)	0.04
入院前の3密の存在*	あり	21 (8.3)	780 (21.4)	$<$ 0.001

いう条件以外にも基礎疾患を持っている割合など、重症度に影響を与えうる因子が異なっている可能性があるため、両群間の患者背景をできるだけ揃える必要があります。そこで今回は傾向スコアマッチング解析という手法を用いて、妊娠しているかしていないか、

## 治療・予後

項目	症例数		妊婦 N=254	非妊婦 N=3,752	P値
酸素投与	4005		13 (5.1)	161 (4.3)	0.523
人工呼吸管理またはECMO	4005		3 (1.2)	13 (0.3)	0.076
薬物治療	4005	ファビピラビル	3 (1.2)	363 (9.7)	$<$ 0.001
		レムデシビル	2 (0.8)	78 (2.1)	0.24
		トシリズマブ	0 (0.0)	14 (0.4)	1
		バリシチニブ	0 (0.0)	1 (0.0)	1
		ステロイド	11 (4.3)	195 (5.2)	0.66
		抗凝固薬	25 (9.8)	96 (2.6)	$<$ 0.001
ICU入室	4006		6 (2.4)	45 (1.2)	0.136
死亡	4005		1 (0.4)	3 (0.1)	$<$ 0.001

傾向スコアマッチングで患者背景を揃えた患者群での解析

項目	妊婦 N=187	非妊婦 N=935	P値
重症	1 (0.1)	4 (0.4)	1.0
中等症-重症	18 (9.6)	46 (4.9)	0.0155

ということ以外の条件をできるだけ揃えることにしました。その結果妊婦さん187名と、条件のそろった非妊婦さん935名が選ばれました。この2群を比較したところ、中等症以上となっていた割合は妊婦群9.6%、非妊婦群4.9%と、妊婦の方が中等症以上になりやすそうだ、ということがわかりました。次に、妊婦の新型コロナウイルス感染症254名を、軽症例224名と、中等症以上の症例30例で、その患者背景を比較しました。こちらの検討では多変量解析という手法をもちいて、妊娠以外の条件をできるだけ調整するようにしています。その結果、何らかの基礎疾患があることに加えて、妊娠中期以降の場合に中等症以上になるリスクが高いということがわかりました。これまでは妊娠後期が重症化のリスクと言われていましたが、妊娠中期以降でも中等症以上になるリスクとなっていることを示したのは新しい発見と言えます。またこの検討では妊

## 妊婦COVID-19の中等症から重症例と、軽症例との比較

項目	症例数		中等症-重症 N=30	軽症 N=224	P値
年齢, 中央値 (IQR)	254		32 (27-34)	30 (26-35)	0.602
喫煙歴あり	254		1 (3.3)	12 (5.4)	0.553
妊娠週数	251	妊娠初期 (0- $<$ 14週)	2 (6.9)	64 (28.8)	
		妊娠中期 (14- $<$ 28週)	10 (34.5)	88 (39.6)	0.006
		妊娠後期 ( $\geq$ 28週)	17 (58.6)	70 (31.5)	
基礎疾患	251	何らかの基礎疾患	5 (16.7)	11 (4.9)	0.028
		気管支喘息	2 (6.7)	8 (3.6)	0.335
		肥満	0 (0.0)	3 (1.3)	1.0
		糖尿病	3 (10.0)	1 (0.4)	0.005

多変量解析

項目	オッズ比*	95%信頼区間	P値
妊娠中期以降	5.295	1.215-23.069	0.026
年齢	1.014	0.945-1.087	0.705
何らかの基礎疾患	3.871	1.201-12.477	0.023

婦さんは、非妊婦さんに比べて家庭内感染の割合が多かったことも示されました。これは妊婦さんご自身のみならず、周囲の同居家族が、密を避ける、会食に行かない、マスクをつける、ワクチンを接種するなどの基本的な感染対策をしっかりと行った方がよいということを示唆していると考えられました。

この研究に関しては米国感染症学会の機関誌である *Clinical Infectious Diseases* に掲載されました。

新型コロナウイルス感染症はいまでも世界中で流行しており、大きな問題であり続けています。今回お示した研究成果が今後の日本や世界の小児や妊婦さんの新型コロナウイルス感染対応に少しでも役に立つことを期待しています。