

原 著

獨協医科大学病院小児科における COVID-19 に対する治療の提案

獨協医科大学 小児科学

大高 智博 市川 剛 安藤 裕輔 高柳 文貴
大坪 勇人 福島啓太郎 今高 城治 吉原 重美

要 旨 2019年12月以降、中国湖北省武漢より広まった新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ; SARS-CoV-2) による感染症 (coronavirus disease 2019 ; COVID-19) の流行により、2020年5月末時点で全世界で33万人を超える死者が報告された。致死率は高齢者や基礎疾患を有する患者に高く、現時点で有効な治療法は確立していない。また急務とされるワクチンの開発も実現していない。人々は集団感染を予防するため世界の各都市で都市封鎖や自粛生活を余儀なくされた。更なる感染拡大の防止に向けて、成人のCOVID-19においては既存の治療薬を応用した対症療法の確立が試みられている。しかし小児の治療法に関する報告は少ない。本稿では小児のCOVID-19の治療になりえる薬剤や投与方法について国内外の知見を参考に、当院小児科における治療方針 (案) を定めた。

Key Words : COVID-19, シクレソニド, ロピナビル・リトナビル, ファビピラビル, レムデシビル

緒 言

2020年5月末時点、新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ; SARS-CoV-2) による感染症 (coronavirus disease 2019 ; COVID-19) は世界的に感染の拡大が確認され感染者数は520万人、死者数は33万人を超えている。同年4月7日、日本でも感染拡大に伴い政府より緊急事態宣言が発表された。厚生労働省の報告によると5月7日の段階で感染者は15,382人で、そのうち20歳未満は609人で全体の約3.9%を占めた¹⁾。中国における小児の感染者数は成人と比較すると少ないが、濃厚接触者における年齢別の検討では罹患率は成人と変わらないことが示されている²⁾。また中国およびイタリアの報告では、成人と比較し小児は症状が軽く、無症状の例も多いと報告されている^{3,4)}。同様に日本の統計では、重症または死亡例は20歳以上では4.6%、20歳未満では0.3%¹⁾と必ずしも小児の重症化率は高くないが、十分な知見に乏し

く、早期の治療法の確立が望まれている。しかし現時点で小児のCOVID-19に対するガイドラインは確立されていないため、我々は医学データベースの報告に基づき、当院小児科における重症度別の小児の治療方針・治療薬の選択肢を提示する。

対象と方法

小児のCOVID-19について複数の医学関連データベースにアクセスし、治療方法について情報収集をした。参考としたサイトは、アメリカ国立生物工学情報センターが運営するPubMedおよび医学中央雑誌刊行会の医中誌 Web、また厚生労働省や世界保健機関 (World Health Organization ; WHO)、その他、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本感染症学会などのホームページである。検索から得られた小児COVID-19に関する医学情報を基に、日本感染症学会感染症指導医2名を含む医局内ワーキンググループを編成し、治療法について検討を行った。実際に小児のCOVID-19の治療を行う際に必要となる重症度分類については Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society に掲載された expert opinion⁵⁾、厚生労働省の診療の手引き⁶⁾ における重症度分類を参考に定めた。

令和2年6月2日受付, 令和2年6月23日受理

別刷請求先: 市川 剛

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学 小児科学

軽症：臨床症状が軽微で胸部 X 線写真にて肺炎像を認めないもの。

中等症：酸素投与を要する状態または胸部 X 線写真にて肺炎像を認めるもの。（胸部 X 線写真に関しては肺炎所見の評価として記載した。）

重症：人工呼吸器管理を必要とするもの。

結 果

「獨協医科大学病院小児科における COVID-19 治療方針（案）」

小児では中高年者と異なり比較的軽症で経過する例が多い^{3,4)}。ヨーロッパの小児がん拠点施設の集計報告においては、ハイリスク群であるがん治療中の患児でも重症者は少なく、抗ウイルス療法を行わずに回復する症例が多い⁷⁾。したがって当施設でも、軽症や中等症の患児には積極的な抗ウイルス療法は用いないこととする。しかし当施設は第3次医療機関であり、感染症指定病院より依頼される人工呼吸器管理を想定した重症例に関しては、抗ウイルス療法を行う必要がある。以下に軽症、中等症、重症別に、酸素投与の適応、各種抗ウイルス薬、人工呼吸器管理などを含めた治療方針（案）を示す。

【軽症】

入院して経過観察とする場合は、院内感染対策室の指示に従い、基本的に個室での管理とし、症状に応じて対症療法を行う⁵⁾。

【中等症】

酸素投与および呼吸器症状への治療を中心に行う。

I. 酸素投与

エアロゾルによる院内感染予防の観点から、高流量鼻カニューラ酸素療法 (high-flow nasal cannula ; HFNC) の使用は避け、経鼻またはリザーバマスクでの酸素投与とする。

β 刺激薬吸入に関してはスパーサーを使用しメプチンエアー[®]にて行う。

II. 抗ウイルス療法

吸入ステロイド薬に関しては気管支喘息で使用経験が多く、安全性も確立されている。また肺病変が急速に悪化する症例も散見されており、本治療案では中等症でも抗ウイルス療法として使用する。

オルベスコ[®] (シクレソニド ; ciclesonide)

200 μ g \times 2 回/day 吸入。オルベスコ[®] の投与は 14 日間以上を目安とする⁸⁾。

【重症】

COVID-19 感染に伴い、重症例では急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS) や血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis ; HLH) などの病態が生じることが想定される。これらはサイトカインストームによる全身性の炎症疾患に発展している病態であると考えられる⁹⁾。重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome ; SARS) 患者においてはステロイド薬を適切に使用することによって、2 次感染なく、死亡率を低下させ、入院期間も短縮させるとの報告もある¹⁰⁾。ただし、メチルプレドニゾンによるパルス療法は強力にリンパ球系を抑制し、ウイルスクリアランスを悪化させる可能性も懸念されるため、原則使用しない。

I. 人工呼吸器管理

呼吸不全に対して行う。呼吸数や経皮的酸素飽和度、血液検査 (血液ガス分析)、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査などを参考に適宜呼吸条件を調整する。急激な浸潤影の広がり (増加) による呼吸状態の悪化が報告されており、経過に注意する。

II. 抗ウイルス療法

使用する場合には、下記の 1)~5) のいずれかを用いる。

1) オルベスコ[®] (シクレソニド ; ciclesonide)

吸入ステロイド薬 ; 適応症 : 気管支喘息。

200 μ g \times 2 回/日吸入。14 日間以上を目安に用いる⁸⁾。小児量としては 1 日 100~200 μ g であるが、ウイルスクリアランスの観点から投与量は上記のように定めた。

2) カレトラ[®] (ロピナビル・リトナビル ; lopinavir・ritonavir)

プロテアーゼ阻害薬 ; 適応症 : HIV 感染症。

カレトラ[®] (ロピナビル・リトナビル) の投与量を (表 1) に示す¹¹⁾。10 日間を目安に用いる。効果減弱のため錠剤の粉碎は避け、錠剤内服困難な場合には内服液を用いる。副作用として消化器症状の報告が多い。HIV 治療に準じて投与量を定めた。

3) アビガン[®] (ファビピラビル ; favipiravir)

RNA ポリメラーゼ阻害薬 ; 適応症 : 新型又は再興型インフルエンザ感染症。

アビガン[®] (ファビピラビル) の投与量を (表 2) に示す¹²⁾。10 日間投与とする。200 mg の錠剤がある。粉碎は可能である。(RNA ポリメラーゼ阻害薬 : 新型又は再興型インフルエンザ感染症に用いられる。小児に対しては、エボラ出血熱の際に用いられた報告がある。その報告に準じて投与量を定めた。)

4) ベクルリー[®] (レムデシビル ; remdesivir)

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬 ; 適応症 :

表1 カレトラ® (ロピナビル・リトナビル) の投与量

在胎 42 週以上かつ生後 2 週以上	内用液：7.5 ml/m ² /day 分 2, 食後
7~14 kg	内用液：0.15 ml/kg/day 分 2, 食後
15~39 kg	内用液：0.125 ml/kg/day 分 2, 食後
40 kg 以上	錠：4 錠分 2, 食後

表2 アビガン® (ファビピラビル) の投与量

	10~16 kg 未満	16~22 kg 未満	22~35 kg 未満	35~45 kg 未満	45~56 kg 未満	56 kg 以上
初回, 2 回目	500 mg	800 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg	2400 mg
3 回目以降	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg

COVID-19 (薬剤添付文書上は SARS-CoV-2) による感染症。

ベクトリー® (レムデシビル) の投与量を (表 3) に示す。投与期間は体外式膜型人工心肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者では総投与期間は 10 日間までとし, ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されていない患者では 5 日目まで, 症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する⁵⁾。投与量に関しては添付文書に準じて定めている。(小児における薬物動態の検討などが未実施ではあるが, 医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づいて, 3.5 kg 以上の小児に対して 5 月に特例承認がなされ, 使用可能となった。)

5) プラケニル® (ヒドロキシクロロキン;

hydroxychloroquine)

免疫調整剤; 適応症: 全身性エリテマトーデスなど。

小児においても使用経験はあるが, COVID-19 に対して使用した症例での心停止, 突然死の報告があるため原則使用しない方針^{5,13)}である。

Ⅲ. ARDS が想定される場合

1) エラスポール® (ジベレスタット Na 水和物;

sivelestat sodium hydrate)

好中球エラスターゼ阻害薬; 適応症: 全身炎症性反応症候群に伴う急性肺障害

0.2 mg/kg/時を最大で 14 日間を使用する。5 日目で無効と判断すれば中止とする¹⁴⁾。ARDS, 川崎病などで小児にも使用経験がある。ARDS 診療ガイドライン 2016 でも強く推奨できるエビデンスは少ないとの記載があるが, ARDS に対し相対的に有用性が高い薬剤として本治療案に記載する。

2) メチルプレドニゾン

1-2 mg/kg/日を 4~7 日間を目安に投与し, 以後症

表3 ベクトリー® (レムデシビル) の投与量

体重 3.5~40 kg 未満	初回 5 mg/kg, 2 日目以降は 2.5 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注
体重 40 kg 以上	初回 200 mg, 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注

状の改善があれば漸減する。ARDS 診療ガイドライン 2016 でも効果に対する評価が一定ではないとの記載があるが, ARDS に対し相対的に有用性が高い薬剤として本治療案に記載する。

Ⅳ. HLH が想定される場合

1) デキサメサゾン

EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症に準じて 10 mg/m²/日 (最大量 10 mg) を 1 日 2 回で投与を検討する。

小児 HLH においては中枢神経系への合併例が多くと報告されている^{15~17)}。そのため本治療案においては, 中枢神経系への移行の良いデキサメサゾン¹⁸⁾を選択した。

【今後治療薬として期待される薬剤】

1) ビタミン D 製剤

ビタミン D 値と COVID-19 罹患率, 死亡率の相関を示した論文も提示されており, 今後実臨床への応用も期待される¹⁹⁾。

2) フサン® (ナファモスタットメシル酸塩; nafamostat mesilate)

日本では急性膵炎, 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) などの治療として用いられてきた薬剤であるが, 感染初期のウイルス侵入過程を阻止する可能性が示されている²⁰⁾。小児においても使用経験がある薬剤であり, 安全性についても

十分なデータがある。また COVID-19 の重症例では DIC 合併のリスクもあり、今後の治療の一端を担う可能性がある。

考 察

COVID-19 のパンデミックにより 2020 年 5 月末現在、世界ですでに 33 万人が犠牲になっている。小児は軽症例が多いとされているが、中国の小児に関する報告では 171 例中 3 例が集中治療室 (intensive care unit : ICU) 管理となり、1 例が死亡している (2020 年 2 月 26 日までの報告)³⁾。またイタリアの小児例の報告では 100 例中 1 例が重症、1 例が危篤であったが死亡は報告されていない (2020 年 3 月 27 日までの報告)⁴⁾。米国 (ニューヨーク) では 745 例の小児のうち 15 例が ICU 管理となり、3 例で死亡が確認されている (2020 年 4 月 2 日までの報告)²¹⁾。

成人に関する標準治療に関しては、WHO の情報に加え、厚生労働省のホームページに「COVID-19 に対する薬物治療の考え方」が提示されており、その治療薬に関して、ロピナビル・リトナビル²²⁾、レムデシビル²³⁾、ファビピラビル²⁴⁾、シクレソニド⁸⁾などの抗ウイルス薬の投与は一定の効果が示されている。その一方で、特に小児に対する有効性の報告は極めて限られている。加えて副作用に関しても不明な点が多く、治療選択をより困難にしている。当科においても各種薬剤の使用の是非に関しては、それぞれ倫理委員会に申請し、その承認を得ている。

今後、流行の収束に向けては集団免疫の獲得が必要不可欠と考えられ²⁵⁾、予防法としてワクチンの開発が急速に進められている。非常事態宣言の発表やそれに呼応した外出自粛などで、5 月末現在の日本での感染者は減少傾向にある。しかし、今後感染の第 2 波、第 3 波などで感染者の増加に際しては小児例の爆発的な増加とそれに伴う重症例の発生が危惧されている。治療に関してはエビデンスに乏しく、現場における治療の選択は困難である。一方で小児の死亡例の報告もあり、治療の標準化は必要不可欠である。今回、我々は国内外の知見を集積し、その叩き台とも言える「獨協医科大学病院小児科における COVID-19 治療方針 (案)」を作成した。今後、新たな知見、治療薬の出現に伴い、随時さらなる更新が必要であるが、本案が COVID-19 の治療選択の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 厚生労働省「国内の発生状況」(2020 年 5/7 閲覧)
<https://mhlw-gis.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/>
- 2) Bi Q, Wu Y, Mei S, et al : Epidemiology and Transmission of COVID-19 in 391 Cases and 1286 of Their Close Contacts in Shenzhen, China : A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis* **20** : 911-919, 2020.
- 3) Lu X, Zhang L, Du H, et al : SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* **382** : 1663-1665, 2020.
- 4) Parri N, Lenge M, Buonsenso D, et al : Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* **383** : 187-190, 2020.
- 5) Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al : Multi-center Initial Guidance on Use of Antivirals for Children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, in press.
- 6) 厚生労働省「新型コロナウイルス診療の手引き」
<https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf>
- 7) Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al : Flash Survey on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infections in Paediatric Patients on Anticancer Treatment. *Eur J Cancer* **132** : 1-16, 2020.
- 8) 岩瀬敬介, 古江浩一郎, 倉上優一, 他 : COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例. 日本感染症学会ホームページ, 2020.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200302_02.pdf
- 9) Huang C, Wang Y, Li X, et al : Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395** : 497-506, 2020.
- 10) Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al : Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with Glucocorticoids : The Guangzhou Experience. *Chest* **129** : 1441-1452, 2020.
- 11) Nightingale SL : Video Program on Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *JAMA* **280** : 12, 1998.
- 12) Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al : Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* **385** : 603-604, 2015.
- 13) Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, et al : Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020, in press.
- 14) 伊藤忠彦, 松田武文, 岩間 直, 他 : 重症呼吸不全を併発した 2009 年新型インフルエンザの 4 小児例の臨

- 床的検討. 日農村医会誌 **59** : 585-590, 2011.
- 15) Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al : Frequency and Spectrum of Central Nervous System Involvement in 193 Children With Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* **140** : 327-335, 2008.
 - 16) Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al : CNS Involvement at the Onset of Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neurology* **78** : 1150-1156, 2012.
 - 17) Zhao YZ, Zhang Q, Li ZG, et al : Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chin Med J (Engl)* **131** : 1786-1792, 2018.
 - 18) Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, et al : Differences in Cerebrospinal Fluid Penetration of Corticosteroids : Possible Relationship to the Prevention of Meningeal Leukemia. *J Clin Oncol* **5** : 202-207, 1987.
 - 19) Ilie PC, Stefanescu S, Smith L : The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin Exp Res* **32** : 1195-1198, 2020.
 - 20) Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, et al : Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob Agents Chemother* **60** : 6532-6539, 2016.
 - 21) CDC COVID-19 Response Team : Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69** : 422-426, 2020.
 - 22) Cao B, Wang Y, Wen D, et al : A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* **382** : 1787-1799, 2020.
 - 23) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al : Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* **382** : 2327-2336, 2020.
 - 24) Cai Q, Yang M, Liu D, et al : Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19 : An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020, in press.
 - 25) Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group : Historical Comparisons of Morbidity and Mortality for Vaccine-Preventable Diseases in the United States. *JAMA* **298** : 2155-2163, 2007.

**Proposal of Treatment Strategies for the Pediatric Patients
with COVID-19 in Dokkyo Medical University Hospital**

Tomohiro Otaka, Go Ichikawa, Yusuke Ando, Fumitaka Takayanagi, Yuto Otubo,
Keitaro Fukushima, George Imataka, Shigemi Yoshihara

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi, Japan

Since December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the new coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) has been spread from Wuhan, Hubei Province, China. As of the end of May 2020, more than 330,000 deaths were reported all over the world. The mortality rate is especially high among the elderly and patients with underlying diseases. However, the effective treatment for COVID-19 has not been established. In addition, no effective vaccine has been developed against COVID-19. To prevent the

COVID-19 outbreaks, people became self-restrained in daily life by lock down cities all around the world. Clinically, various therapies have been tried in adult patients of COVID-19 to prevent further outbreaks. On the other hand, there are few reports for the treatment of pediatric COVID-19 patients. In this paper, we proposed treatment strategies for pediatric patients with COVID-19 in the Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University Hospital.