

中国における小児 COVID-19 の疫学

Epidemiology of COVID-19 Among Children in China

Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Fang Jiang, Zhongyi Jiang, Shilu Tonga

2020 American Academy of Pediatrics

Downloaded from [www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news) by 1127953 on April 1, 2020

#### 要約

この研究では、遡及的分析アプローチを使用して、COVID-19 の 2143 人の小児患者の疫学的特徴と伝播パターンを調べた。

知られていること

発生以来、2019 年の新規コロナウイルス病 (COVID-19) に焦点を当てた研究が増えているが、COVID-19 の小児の疫学的特徴と伝播パターンに関するデータはほとんどない。

この研究が追加するもの

すべての年齢の子供が COVID-19 に感染しやすかったが、有意な性差は見られなかった。

小児患者の臨床症状は、一般に成人患者の症状よりも軽度であった。ただし、幼児、特に幼児は 2019-nCoV 感染に対して弱かった。

著者声明

トン教授は研究を概念化および設計し、データを収集し、最初の原稿を起草し、原稿をレビューおよび修正した。

ドンとモーは最初の分析を行い、最初の原稿を起草し、原稿をレビューして修正した。

Qi 博士、Hu 氏、Jiang 教授および Jiang 教授は、重要な知的内容について原稿を批判的にレビューした。

トン教授が資金を獲得した。すべての著者は、提出された最終原稿を承認し、作業のすべての側面について責任を負うことに同意した。

#### 要約

目的：中国で COVID-19 の小児患者の疫学的特徴と感染パターンを特定する。

方法：2020 年 1 月 16 日から 2 月 8 日まで中国疾病管理予防センターに報告された COVID-19 の 2143 人の小児患者の全国的なケースシリーズが含まれていた。流行曲線は、発症と症例診断の重要な日付によって作成された。発症から診断までの曲線は、発症日と診断日の両方のデータに対数正規分布を当てはめることによって作成された。

結果：731 (34.1%) の実験室で確認された症例と 1412 (65.9%) 疑われた症例があった。

すべての患者の年齢の中央値は 7 歳 (四分位範囲：2-13) で、1213 例 (56.6%) は男であ

った。全患者の 90%以上が無症候性、軽度、または中程度の症例であった。発症から診断までの期間の中央値は 2 日（範囲：0～42 日）であった。伝染病の初期段階で疾患が急速に増加し、その後徐々に着実に減少した。病気は湖北省周辺の州に時間の経過とともに急速に広がった。湖北省では、他のどの州よりも多くの子供たちが感染した。

結論：すべての年齢の子供たちが COVID-19 の影響を受けやすく、有意な性差はなかった。子供の COVID-19 症例の臨床症状は一般に成人の患者の症状よりも軽度であったが、幼児、特に幼児は感染に対して脆弱であった。子供の COVID-19 症例の分布は時間と空間によって異なり、症例のほとんどは湖北省とその周辺地域に集中していた。さらに、この研究は人から人への感染の強力なエビデンスを示した。

2019 年 12 月上旬、原因不明の肺炎の症例が中国湖北省武漢で発生した。1-2 この病気は国内だけでなく中国の他の地域に、世界 6 大陸の多くの国に急速に広がっている。2020 年 1 月 3 日に、武漢の患者からの気管支肺胞洗浄液のサンプルでエンベロープ RNA コロナウイルスの新規患者が同定され、その後、中国疾病管理予防センター（中国 CDC）によってこの疾患原因として確認された。3- 5 2020 年 1 月 7 日、世界保健機関（WHO）はそれを 2019 年の新規コロナウイルス（つまり、2019-nCoV）と命名しました。2020 年 2 月 11 日、WHO は 2019-nCoV に関連する病気を 2019 コロナウイルス病（COVID-19）と名付けました。

2019-nCoV の出現は世界的な注目を集めており、WHO は COVID-19 を国際的な公衆衛生緊急事態（PHEIC）と宣言した 6。 5 つの PHEIC を宣言した：H1N1（2009）、ポリオ（2014）、西アフリカの Ebola（2014）、ジカ（2016）、コンゴ民主共和国の Ebola（2019）。PHEIC の宣言は、国際社会がアウトブレイクを阻止するために世界規模で調整された取り組みを開始することを緊急に要求するものであり、これには強力な公衆衛生への対応、ハイレベルの政治的関与および十分な資金が必要である。2020 年 3 月 2 日の時点で、中国では合計で 80174 例の COVID-19 症例が確認され、64 か国（および地域）で 8774 例が確認されている。特に子供たちの間で。この研究では、中国本土で COVID-19 をもつ 2143 人の小児患者の疫学的特徴と伝播パターンを調査した。

#### データソース

COVID-19 の 2143 人の小児患者の疫学的特徴に関する後ろ向き研究を行った。子供は 18 歳未満であると定義した。

症例は、最初は臨床症状と暴露歴に基づいて診断した。<sup>8,9</sup> 過去 2 週間以内に、COVID-19 症例に暴露したか、流行地域（すなわち、湖北省）または COVID-19 症例が報告された地域、または COVID-19 症例が報告されていない非流行地域では、COVID-19 にかかる可能

性に基づいて、高リスク、中リスク、または低リスクとそれぞれ定義された。危険性の高い子供が次の2つの状態であった場合に疑いのある症例が特定されました。1) 発熱または呼吸器症状または消化器症状(たとえば、嘔吐、吐き気および下痢)または疲労。2) 臨床検査:白血球数が正常であるか、減少しているか、リンパ球数またはC反応性タンパク質のレベルが上昇している;3) 胸部X線画像異常。中リスクまたは低リスクの小児には、インフルエンザおよび他の一般的な呼吸器感染症を除外した後、同様の診断基準が適用された。以下の基準のいずれかを満たした疑いのあるケースは、確認されたケースとして定義された。

1.鼻腔および咽頭スワブ標本または血液検査で陽性と判定されたもの

2019-nCoV 核酸、リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)アッセイを使用;

2.気道または血液サンプルの遺伝子シーケンシングは、2019-nCoV と非常に相同。

COVID-19の重症度は、無症候性感染症、軽度、中等度、重度および重篤な症例を含む、臨床的特徴、臨床検査、胸部X線画像に基づいて定義された。診断基準は次のとおりである。

8

1.無症候性感染症:臨床症状や兆候がなく、胸部画像は正常ですが、2019-nCoV 核酸検査は陽性。

2.軽度:発熱、疲労、筋肉痛、咳、喉の痛み、鼻水、くしゃみなどの急性上気道感染症の症状。身体診察では咽頭のうっ血と聴診異常は見られません。発熱がない場合や、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状がある場合もある。

3.中程度:肺炎、頻繁な発熱および咳、主に乾いた咳、その後に湿性咳嗽があり、喘鳴が見られる場合もあるが、息切れなどの明らかな低酸素血症はなく、肺は痰または乾性いびきや湿性いびきを聞くことができます。一部の症例には臨床的な兆候や症状がない場合があるが、胸部CTでは無症状の肺病変が見られる。

4.重度:発熱や咳などの初期の呼吸器症状には、下痢などの胃腸症状が伴う場合がある。この疾患は通常約1週間で進行し、呼吸困難が発生し、中枢性チアノーゼを伴う。酸素飽和度は92%未満で、他の低酸素症の症状が現れます。(訳注:チアノーゼはその病態から、動脈血の酸素化障害の結果生じる中心性チアノーゼと、局所の循環不全により生じる末梢性チアノーゼに分類される。)

5.重篤:子供は急速に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)または呼吸不全に進行する可能性があり、またショック、脳症、心筋損傷または心不全、凝固機能不全、および急性腎損傷を起こす可能性がある。臓器機能不全は生命を脅かす可能性がある。

検査で確認された症例と疑われた症例の両方が分析に含まれた。データセットは、中国疾病管理予防センター(中国CDC)の電子マスターデータベースから抽出された。上海児童医療センターでデータがコンピューターに入力され、パスワードで保護された。データ分析の前に、クロスチェックとデータクリーニングが実行された。

## 統計分析

最初に、年齢、性別、発症日と診断日、症例が判明した場所など症例の特徴について説明した。カイ二乗検定とフィッシャーの正確確率検定がカテゴリー変数を適切に使用し、マンホイットニーU検定が非正規分布変数の中央値の比較に使用した。流行曲線は、発症日と症例診断によって作成された。データが利用できないため（詳細な暴露データがないため）、潜伏期間を推定できなかった。発症から診断までの曲線は、発症日と診断日の両方のデータに対数正規分布を当てはめることによって作成された。すべての分析は統計的製品およびサービスソリューション（SPSS 22.0）ソフトウェアを使用して実施され、分布図は ArcGIS バージョン 10.2 を使用してプロットした。

## 倫理

集約されたデータの性質とアウトブレイクを制御するための進行中の公衆衛生対応、ならびに調査結果を共有し、知識のギャップを埋めることの重要性により、倫理的承認は制度審査委員会によって放棄されると見なされた。

## 結果

2020年2月8日までに、COVID-19の2143人の小児患者が中国CDCに報告された（表1）。それらのうち、731人（34.1%）の患者が検査室で確認された症例として特定され、1412（65.9%）は疑わしい症例であった。すべての患者の年齢の中央値は7歳であった（四分位範囲：2-13）。これらの患者のうち、1213例（56.6%）は男であり、男と女の間で小児患者の数に統計的に有意な差はなかった。患者の重症度（確定例と疑い例の両方を含む）では、94（4.4%）、1091（50.9%）および831（38.8%）の患者がそれぞれ無症候性、軽度または中程度の症例と診断され、全体で94.1%を占めた。すべての場合。患者の約半数は湖北省（984、45.9%）からであり、397（18.5%）の症例は、湖北省に隣接する安徽省、河南省、湖南省、江西省、山西省および重慶市からの患者であった。

表2は、病気の重症度を年齢別に示したもので、特に幼児が2019-nCoV感染に対して脆弱であることがわかります。重症および最重症（critical）の症例の割合は、1歳未満、1歳から5歳、6歳から10歳、11歳から15歳、16歳以上で、それぞれ10.6%、7.3%、4.2%、4.1%、3.0%であった。また、湖北省出身の14歳の少年が2020年2月7日に亡くなった。時間分布では、2143人の小児患者の間で、流行の初期段階で疾患の発症が急速に増加し、その後徐々に徐々に着実に減少する傾向があった（図1）。小児患者の総数は、1月中旬から2月上旬にかけて著しく増加し、2月1日頃にピークに達し、その後2020年2月上旬以降減少した。診断数は、最初の症例が診断された1月20日から毎日増加している。発症と診断の同様の傾向は、確認された症例（図2と図3）と疑われた症例（補足図1と図2）で見られた。発病の最も早い日は2019年12月26日で、診断の最も早い日は2020年1月20

日であった。発病から診断までの日数の中央値は 2 日でした（範囲：0～42 日）。図 4 は、ほとんどの症例が発病後 1 週目に診断されたことを示している。

空間分布では、病気が湖北省から周辺の省や都市に時間とともに急速に広がるという明確な傾向があった。湖北省周辺の地域では、黒竜江省を除く遠方の地域よりも感染した子供が多かった（図 5）。

## 考察

私たちの知る限りでは、これは中国における子供たちの COVID-19 の疫学的特徴と伝染動態に関する最初の遡及的研究である。これらの子供たちのほとんどは、家族や COVID-19 を持つ他の子供たちに身をさらす可能性が高いため、人から人への感染を明確に示しています。このような感染経路の裏付けとなる証拠は、成人患者の研究からも報告されている。

10-12 2020 年 2 月 8 日現在、この研究に含まれる 2143 人の小児患者のうち、1 人の子供だけが死亡し、ほとんどの症例は軽度で、成人患者（18.5%）よりも重症度ははるかに少なかった（5.9%）<sup>13</sup>。成人患者と比較して、子供の COVID-19 の臨床症状はそれほど深刻ではない可能性があることを示唆している。

コロナウイルスは、大きく包まれたポジティブストランド RNA ウイルスで、4 つの属、アルファ、ベータ、デルタ、ガンマに分類される。これらのアルファおよびベータ CoV はヒトに感染することが知られており、ヒトコロナウイルス（HCoV）と呼ばれる。<sup>14</sup> 4 つの HCoV（HCoV 229E、NL63、OC43、および HKU1）は世界的な風土病であり、成人の上気道感染症の 10%～30%を占める。21 世紀初頭、深刻な急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）と中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS-CoV）の 2 つの大規模な流行により、罹患率と死亡率は驚くべきものとなった。

2019 年 12 月から 2020 年 2 月（論文執筆中）の間に、別の高病原性 HCoV である 2019-nCoV が数万の病気を引き起こし、2000 人を超える死者を出しました。<sup>16</sup> 流行は進行中で急速に進展しており、最終的な範囲と影響とこの原因はまだ不明である。

ゲノム解析では、2019-nCoV は他の既知のコロナウイルスと遺伝的配列が類似しているため、もともとコウモリに由来する可能性があることを示唆されているが、病原体はおそらく中間宿主として機能し、組換えを促進し、2020 年 2 月 7 日、中国の広州の研究者は、遺伝子多様性の拡大を伴う突然変異を発表した。中国から採取されたサンプルの CoV の遺伝的比較に基づいて、**中国の広州の研究者はセンザンコウが 2019-nCoV の潜在的な発生源の 1 つであると特定**した。動物および集団感染で感染したヒトからのウイルスおよびその他の所見<sup>17,18</sup> 鱗状動物から分離されたウイルスの遺伝子配列は、循環しているウイルスのも

訳注：センザンコウ



のと 99%類似している。

小児の COVID-19 症例のほとんどが成人の症例よりも重症でなかった理由は不明である。これは、曝露と宿主因子の両方に関連している可能性がある。小児は通常、家庭でよく世話されており、病原体や病気の患者に身をさらす機会が比較的少ないかもしれない。アンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) は、SARS-CoV の細胞受容体として知られていた。<sup>19</sup> 2019-nCoV は、SARS-CoV とアミノ酸の相同性があり、ACE2 を受容体として使用できる場合がある。最近のエビデンスは、ACE2 も 2019-nCoV の細胞受容体である可能性が高いことを示している。<sup>20,21</sup> 小児の ACE2 の成熟度と機能（たとえば、結合能力）は、2019-nCoV よりも感受性が低いと考えられておりさらに、小児は冬に呼吸器感染症（RS ウイルスなど）を経験することが多く、ウイルスに対する抗体のレベルが成人より高い可能性がある。さらに、子供の免疫系はまだ発達しており、大人とは異なる方法で病原体に反応する可能性がある。ただし、1、1-5、6-10、11-15、および 15 歳以上の年齢層では、重症かつ重篤な症例の割合が、それぞれ 10.6%、7.3%、4.2%、4.1%、3.0%であることがわかった。これらの結果は、幼小児、特に乳児が 2019-nCoV 感染に対して脆弱であったことを示唆している。したがって、子供と大人の間での臨床症状の違いのメカニズムはまだ不明である。この研究で確認されたカテゴリーよりも疑わしいものでは、より重症で重篤なケースがあった。ただし、疑わしい患者でのこれらの重症かつ重篤なケースが 2019-nCoV または他の病原体（RSV など）によって引き起こされたのかどうかはまだ判断されていない。伝染病が急速に広がっているため、それはより明確になるかもしれない。最近の 2 つの疫学研究と同様に、COVID-19 アウトブレイクで影響を受けたのは、女よりも男がわずかに多かった（56.6%対 43.4%）。<sup>13、23</sup> ただし、この研究では有意な性差は見られなかった。すべての小児の COVID-19 症例の年齢は生後 1 日から 18 歳までの範囲で中央値は 7 歳（四分位範囲：11）であった。小児期のすべての年齢が 2019-nCoV の影響を受けやすいことを示唆している。

子どもの COVID-19 症例の時間的分布は、流行の初期段階（つまり、2019 年 12 月から 2020 年 2 月上旬）で、疾患の発症が急速に増加する傾向があったことを示している。2020 年 2 月初旬以降、子供の COVID-19 の症例数は減少している。これは、政府が実施した疾病対策が効果的であったことを示しており、持続的な人から人への感染が発生しない限り、この流行は減少し続け、最終的には近い将来停止する可能性がある。子供たちの COVID-19 症例のほとんどは武漢に集中したが、湖北省の他の地域、さらには中国の他の地域に広がっている。武漢に近づくほど、その地域での症例数は増加した。これは、人口移動が 2019-nCoV の普及にとって重要な要素であることを示唆している。黒竜江省は例外である。それは、省都ハルビンでの氷の彫刻フェスティバルが原因で、武漢からの訪問者を含む多くの訪問者がそこに行ったためかもしれない。

この研究にはいくつかの長所がある。第 1 に、この研究はこれまでのところ、中国における小児の COVID-19 の疫学的特徴と伝染動態に主な焦点を当てた、初めての全国的な研究である。これは、成人の場合と比較して、子供の COVID-19 症例の重症度は軽度であり、症例の死亡率ははるかに低いことを示している。<sup>13、23</sup> 2 番目に、多数の小児 COVID-19 ケースにより、性別、年齢、および時空間分布に関する詳細な層別分析を行うことができた。最後に、COVID-19 の確認された症例と疑われる症例の両方を含めた。これにより、中国における COVID-19 の小児患者の包括的な像が明らかになる可能性がある。

この研究にもいくつかの制限がある。まず、分析時にこれらのデータが利用できなかったため、小児の COVID-19 の臨床的特徴を評価できなかった。重要かつ緊急の問題として、小児の COVID-19 の臨床的特徴は、さらなる研究で分析する必要がある。疑われたグループでは、確認されたグループよりも重症で致命的な症例が多いようであり（表 1）、これは、疑われる症例が他の呼吸器感染症（RSV など）によって引き起こされた可能性があることを示唆している。第二に、私たちは小児の曝露履歴に関する情報を持っていなかったため、潜伏期間についてこの研究では調査されなかった。最後に、COVID-19 の流行が進行中で急速に広がっているため、感染した多くの小児がまだ入院している。子供の COVID-19 をよりよく理解するために、より詳細な患者情報、特に臨床転帰（例、退院、集中治療室への移送、または死亡）を将来の研究で収集する必要がある。

## 結論

すべての年齢の小児は COVID-19 に感染可能で、有意な性差はなかった。小児の COVID-19 症例の臨床症状は、成人の患者の症状よりも軽度であった。ただし、幼小児、特に乳児は 2019-nCoV 感染に対して脆弱でした。小児の COVID-19 症例の分布は時間と空間によって異なり、ほとんどの症例は武漢とその周辺地域に集中していた。さらに、初期の成人患者が 2019-nCoV に感染したと報告されている Huanan Seafood Wholesale Market（華南海鮮卸売市場）に子供が行く可能性は低いいため、この研究の結果は、人から人への感染の

強力なエビデンスを示した。

## REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. doi:[10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316). [Epub ahead of print]
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Tan WJ, Zhao X, Ma XJ, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2:61-2.
4. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8): 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
6. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Accessed 3/3/2020.
7. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200302-sitrep-42-covid-19.pdf?sfvrsn=d863e045\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200302-sitrep-42-covid-19.pdf?sfvrsn=d863e045_2). Accessed 3/3/2020.
8. Fang F, Zhao D, Chen Y, et al. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition) [Chinese]. *Chinese Journal of Pediatrics*. In press.
9. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7. [Epub ahead of print]
10. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223): 514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]



12. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9): 872-874. doi:10.1056/NEJMc2001272
13. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) -China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2(8): 113-22.
14. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
15. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.0757. [Epub ahead of print]
16. [http://www.nhc.gov.cn/xcs/xxgzbd/gzbd\\_index.shtml](http://www.nhc.gov.cn/xcs/xxgzbd/gzbd_index.shtml). Accessed 3/3/2020.
17. <https://scau.edu.cn/2020/0207/c1300a219015/page.htm>. Accessed 3/3/2020.
18. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature*. 2020. doi: 10.1038/d41586-020-00364-2.
19. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965): 450-454.
20. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2012-7. [Epub ahead of print]
21. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 10.1126/science.abb2507(2020).
22. Fang F, Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives [Chinese]. *Chinese Journal of Pediatrics*, in press.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]