

総説

新型コロナウイルス感染 (SARS-CoV-2) と小児：新生児から思春期まで～抗リウマチ薬治療下にある小児リウマチ性疾患児は治療変更が必要か～

Key words: SARS-CoV-2,
children,
vertical transmission,
anti-rheumatic drugs,
rheumatic diseases

フジ虎ノ門こどもセンター
横田 俊平 名古 希実
金田 宜子
フジ虎ノ門整形外科病院
土田 博和
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
生涯免疫難病学講座
森 雅亮

要 旨

2019年12月中国武漢市から始まった新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染症 (COVID-19) はパンデミックとなり、世界215か国に広がり、多くの感染者、重症者、死亡者を出しつつその勢いを減じる気配はない。臨床の特徴は、発熱、乾性咳嗽、倦怠感を訴える例が多く、また、病態的には無症状から急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全まで幅が広い。小児例は罹患数が少なく重症化することが少ないとされるが、一方、こども病院に搬送される例を詳細に検討すると多くの低年齢児が罹患しており、呼吸不全や多臓器不全を呈する例が少なくない。また、アメリカにおいて重篤感染例から逆算したSARS-CoV-2感染例はきわめて多く、早急の対策が求められている。妊娠中の母親がCOVID-19を発症した場合、帝王切開による分娩が勧められ、また、児への垂直感染は稀であることが明らかになった。他方、出生直後から感染が高頻度に起こるため、出生後直ちに母子分離を図り母乳栄養は避けることが推奨されている。小児期の慢性疾患の中でもステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などを使用している小児リウマチ性疾患児は感染症に対して高感受性群と考えられるが、一方で、抗IL-6受容体モノクローナル抗体やhydroxychloroquineなどの抗リウマチ薬がCOVID-19の呼吸窮迫症候群から多臓器不全への移行期における cytokine storm intervention に有効であることが報告されている。免疫抑制薬をこのような慢性炎症性疾患の小児に継続投与を維持するかどうかは大きな問題である。最近、欧米においてSARS-CoV-2感染と川崎病発症との関連性が疑われているが、報告も少なく診断の点で問題があり、川崎病ではなく全身性血管炎として推移を見守ればよいと思われる。

SARS-CoV-2 Infections in Children: From Newborns to Adolescents – Whether to Remain on Anti-Rheumatic Therapy for Children with Rheumatic Diseases

Shumpei Yokota¹⁾, Nozomi Nago¹⁾, Nobuko Kaneda¹⁾, Hirokazu Tsuchida²⁾, Masaaki Mori³⁾.

¹⁾ Children's Center, Fuji-Toranomon Hospital

²⁾ Fuji-Toranomon Orthopedic Hospital

³⁾ Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

DOI: 10.14961/cra.32.98

はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染は全世界に拡散し, 2020年5月10日現在, 感染者数は400万人超, 死亡者数は27.8万人超となった¹⁾. コロナウイルス (CoV) は外膜をもち, 人畜共通のsingle-strand RNAウイルスで, 一つの大きなfamilyを形成している²⁾. このうち4種のHuman-CoV (H-CoV2-229E, -OC43, -HKU1, -NL63) は, ウイルス性上気道感染症の原因ウイルスとして小児科医には馴染みのあるもので, 他のライノウイルス, RSウイルス, インフルエンザウイルス, アデノウイルスなどと同様に, 毎年流行しているウイルスである³⁾. CoVはRNAウイルスとしては例外的に変異を起こしにくいとため, 種特異性が厳密である特徴がある. しかし, ときに他の生物からヒトへの感染性を獲得して大流行を起こすことがある. 2002年, 重篤な呼吸器感染症の流行を引き起こしたsevere acute respiratory syndrome (SARS) - CoV⁴⁾, 2012年以来流行を繰り返しているMiddle East respiratory syndrome (MERS) -CoV⁵⁾ がその例である.

2019年12月から中国武漢に始まり世界に広がったSARS-CoV-2の流行も同様の例であり, その感染症はCOVID-19と命名された. ヒトでは呼吸器障害 (急性呼吸窮迫症候群, acute respiratory distress syndrome: ARDS), 中枢神経障害, 消化器障害などを呈し, やがて多臓器不全にて予後不良となるが, その病態生理はcytokine releasing syndromeによるcytokine stormであると認識されている⁶⁻⁸⁾. 臨床症状は無症候例~通常の感冒・上気道炎, そして下気道炎~ARDS, 多臓器不全~予後不良に至る例まできわめて幅が広い特徴もある.

SARS-CoV-2の小児への感染は, 当初は, 成人に比べて罹患頻度は著しく低く, 症状の臨床的推移も同様で重篤化することは少ないとニュース・メディア等で喧伝されていた⁹⁾. しかし, 流行がパンデミックとなると, 小児例の増加とともに成人例とは異なる病態を呈する例の報告も増えてきた. そして何よりも小児は発

育・発達の途上にあり, 妊娠中の母親が罹患した場合の胎児への影響, 垂直感染の可能性, 新生児・乳児への感染, 幼児~学童への感染と, 幅広い年齢層について詳細な情報収集が必要であり, 同時に, 学校はSARS-CoV-2流行対策として休校措置がとられているが, 子どもたちの精神的ケアも必須である¹⁰⁾.

慢性疾患に罹患し, ステロイド薬や免疫抑制薬を使用中の患児のCoV感染に対する不安にはきわめて大きいものがある. 小児のSARS-CoV-2感染をすでに多く経験した中国, 韓国, アメリカなど諸外国の報告を緊急にまとめ, わが国におけるCOVID-19の小児への対策を考える時期であると思われる.

1. COVID-19の小児例の報告

乳幼児を含め小児は, 日常的にRSウイルスやインフルエンザウイルスなどウイルスの気道感染に晒される機会は多く, 気道もいまだ未成熟で免疫系も発達途上にあり, 気道ウイルス感染症の高感受性群と考えられる. しかし, 中国湖北省武漢市からの報告 (~2020年1月2日) では¹¹⁾, COVID-19と確定した41例中18歳未満の例は認められず, 18-24歳が1例, 25歳以上が40例であった. 北京市からの報告 (~2020年2月10日) では¹²⁾, 市内の病院から救急センターへ搬送された262例中1歳未満が1例, 1-12歳は8例に過ぎなかった. 少数の小児COVID-19についての報告は他にも存在し^{13,14)}, 小児はSARS-CoV-2感染は少なく, かつ, 感染しても無症状~軽微な症状で経過し, 老人に比較して重篤化する例は少ないとジャーナリズムでも喧伝されている. しかし, これらの報告は小児科医には意外の念をもって受け取られている.

Qiuら¹⁵⁾は浙江省において経験した36小児例 (全患者数の約5%) について, 初の小児例のまとまった報告を行った. 症例はRT-PCR法によるCOVID-19確定例で, 2020年1月17日~3月1日間に浙江省内の3病院に入院した小児で, 家族内感染例32例 (89%), 地域での感染例12例 (33%), うち両者の可能性例が8例 (22%) であった. 年齢は1-16歳未満で平均8.3歳, 5歳

以下が10例 (28%), 性比は男児64%対女児36%であった。肺炎を呈し臨床的に中等度の症状を認めた例が19例 (53%), 軽症例が17例で, 7例 (19%) は急性上気道炎症状を呈し, 10例 (28%) は無症状であった。受診時に共通にみられた症状は発熱13例 (36%) (38.5℃以上が4例, 37.5~38.5℃が9例), 乾性咳嗽7例 (19%) であった。特異な血液検査所見はCK-MB上昇: 11例 (31%), リンパ球減少: 11例 (31%), 白血球減少: 7例 (19%), procalcitonin上昇: 6例 (17%) であった。治療は36例ともinterferon (IFN)- α (エアゾル化製剤, 2回/日) で行い, 14例 (39%) ではlopinavir/ritonavir (シロップ製剤, 2回/日) を追加投与した。また, 7例 (17%) では酸素吸入を行った。その結果, 平均在院日数は14日で, 2月28日までには全例が改善した。

この報告から, 1) 小児例の感染ルートは比較的確で, 家族内感染が多く地域での接触感染も加わり, 院内感染や感染源不明の感染はなかった。2) 上気道感染症例と無症状例とが47%と軽症例が約半数を占め, 発熱もわずかに36%, 咳嗽も19%と低頻度であった。3) 3歳以下の小児は症状のない例ばかりで肺炎は5歳以降に認め, 年齢の低いほど病状も軽微であった。4) 肺炎の併発は成人では95%と高頻度で, 今回の小児例では53%と低頻度に見えるが, H1N1-pdm流行時の小児の肺炎が11%であったことに比較すれば著しく高頻度であることに留意する必要がある。4) 全例にIFN- α 単独, 一部にlopinavir/ritonavirの追加投与を行ったが, 重篤化した例や死亡例はなかった, などが判明した。小児もSARS-CoV-2に成人と同等の感受性はあるが無症状~軽症で経過するのであれば, 単に社会との接点が少ないことが感染者の少ない理由であるのか, あるいは, SARS-CoV-2のS蛋白受容体であるACE2の量や質に成人との相違が存在するのかなどが問題となる¹⁶⁾。いずれにしても, そのような小児例はSARS-CoV-2のキャリアーとなり, 不本意にもウイルス伝搬者になる可能性がある。したがって, これらの点は公衆衛生上, 大きな問題

を孕んでいる。

16歳未満の小児に特化された「武漢こども病院」からの報告¹⁷⁾ (期間: 2020年1月28日~2月26日) によると, 1,391例中RT-PCR法による確診例171例 (年齢は生後1日~15歳) について検討を行ったところ, 1歳未満が31例 (18.1%), 1-5歳が40例 (23.4%) と, これまでの報告とは異なり, 乳幼児が41.5%と多数を占めていた。性比は男児104例 (60.8%), 女児67例 (39.2%) であった。症状は発熱, 咳嗽, 咽頭発赤などであったが, 無症状例は27例 (15.8%) に過ぎなかった。111例 (64.9%) は肺炎と診断され, 胸部CT上スリガラス影 (ground-glass opacity) を認めたのは56例 (32.7%) でもっとも多く, 他に部分的な斑状陰影 (patchy shadowing), 両側肺の斑状陰影, 間質陰影などが認められた。基礎疾患 (水頭症, 白血病, 腸重積症) をもつ3例はいずれもICU管理が必要となったが, 生後10か月の腸重積症例は多臓器不全で死亡した。調査時点で, 149例は軽快退院し, 21例は一般病棟で症状は落ち着いていた。このように, 小児に特化された病院に集まるCOVID-19小児症例は, 小児おけるCOVID-19の特徴をよく表していると思われる。その後, 同じこども病院から重症 (severely ill: 酸素投与, 支持療法のため入院)・重篤例 (critically ill: 人口呼吸器使用や集中治療のためP-ICU入院) 8例の報告がなされ¹⁸⁾, 胸部CT所見はground-glass opacities/multiple patch-like shadowsであり, 血液検査ではいずれもcytokine storm状態であった。次に, 多数の罹患者の中に認められる小児例の報告に触れてみる。

中国国内のCOVID-19全症例のうち小児例2,135例を抽出し解析したDongらの報告¹⁹⁾ (期間2020年1月16日~2月8日) では, 確診例728例 (34.1%), 疑診例1,407例 (65.9%) と分け, 年齢は2-13歳 (中央値7歳) であった。1歳未満が379例 (17.6%) (確診例では11.7%), 1-5歳が491例 (23.0%) (確診例では18.8%) と, 乳幼児の占める割合が約40% (確診例でも約30%) できわめて多く, 性比は男児が1,208例 (56.6%) と女児に比較して若干多かった。無症状例はわ

ずかに94例(4.4%), 軽症例は1,088例(51.0%)で、確診例でも408例(56%)と約半数であったが、残りの半数は中等症~重症~重篤例であった。とくに1歳未満の重症例(呼吸障害, PaO₂ <92%)は33例(8.8%), 重篤例(ARDS, DIC+MODS)は7例(1.9%)であった。全年齢についてみてみると、低酸素症を伴う呼吸障害例を呈した重症例は112例(5.6%), さらに重篤例は13例(0.6%)に及んでいた。

この報告は、パンデミックの経過中に感染者数の増加に伴い小児例も増し、同時に重症~重篤例も増えて乳幼児にまで及ぶことを示しており、私たちには小児例は少なく症状も軽微であるとの思い込みは危険であることを教えている。

小児例を診断する上で特徴的な所見について取り上げている報告もある。Xiaら²⁰⁾は20例のCOVID-19小児例(6歳未満が17例)について血液検査からprocalcitonin上昇例が13例(65%)を占めていたことに着目し、成人には認められない所見であると述べている。

Procalcitoninは甲状腺C細胞から分泌されるが、細胞内でただちに代謝されcalcitoninになるため通常は血中には認められない。しかし、細菌感染症、とくに敗血症、敗血症ショックの例では高値を示すことから敗血症管理の面から注目されている^{21, 22)}。COVID小児例でprocalcitoninが高値であることは、SARS-CoV-2感染が細菌感染に重複していることを示している。また、胸部CT所見でも小児の特徴について述べられており、ground-glass opacities, consolidation with surrounding haloなどが本症に特有の所見として認められたと報告している。

Pathakらの報告²³⁾は、Dongらの解析経験を批判的にアメリカの小児症例に適用し、小児例を一律に“小児”として扱うのではなく、P-ICU入院例(すなわち重症例+重篤例)を基礎として年齢ごとの小児人口と各年度の年齢別人口からSARS-CoV-2感染者人数を推定し、また、2020年3月18日から4月6日に至るまでのP-ICU入院情報を元に日々の入院数を積算してSARS-CoV-2小児感染者全体の想定人数を計算した。3月18日には2歳未満児は1例の入院であった

が、P-ICU入院総数は徐々に増加し4月6日に至っては2歳未満22例、2-11歳18例、12-17歳34例の計74例となった。この重症例・重篤例74例を、Dongらの報告¹⁹⁾の重症・重篤の基準に照らして計算し直すとadjusted pediatric criticality proportionは0.00042と算出された。その結果、4月6日には全米の小児SARS-CoV-2感染者は2歳未満52,381人、2-11歳42,857人、12-17歳80,952人、全体で176,190人と推定された。さらに、今後の全米のSARS-CoV-2小児感染者数を0.5%~60%と設定して計算し、その人数から想定される重症・重篤例数を算出し、重症例と重篤例のために全米で必要とされる入院ベッド数とP-ICUベッド数の確保を推奨した。この報告でも、COVID-19は小児の健康を損ねる懸念はないとする思い込み(complacency「自己満足」と表現)は誤りであると警鐘を鳴らしたのである。

2. 妊婦 - 新生児の垂直感染の問題

妊婦と出生した新生児の垂直感染について検討した報告がある。イタリアのPanahiらは²⁴⁾、2019年12日~2020年3月11日までの報告の中から、妊娠、垂直感染、SARS-CoV-2、COVID-19をキーワードに13報告を抽出し、COVID-19と診断された37例の妊婦と出生した38例の新生児(双生児2組、出生後死亡1例)を対象として検討を行った。入院時、全ての妊婦は胸部X線検査では異常所見はなかったが、胸部CT検査ではほぼ全例で片側・両側に浸潤像があり、特徴的にスリガラス影、consolidationを認めた。分娩は妊婦29例では帝王切開で、8例は通常分娩であった。37例の妊婦のうち7例は30-33週で早期陣痛を生じ、残りは34-40週に分娩した。出生後新生児死亡例が1例記載されていた。生下時に新生児について咽頭、臍帯、羊水、便、血液などのサンプルを得て、また母親から初乳を採取しRT-PCR法にて検討したところ、当初はいずれも陰性で垂直感染はなかったが、生後5-17日の間に母親の咳嗽や周囲環境からSARS-CoV-2感染を起こした新生児例があった。以上より、1) COVID-19妊婦から出生した新生

児に垂直感染はみられなかった, 2) 母乳栄養は行ってはいけない, 3) 分娩後, 母児は別々の部屋での管理を行うべきである, 3) COVID-19と診断された母親の治療は, 分娩後に抗菌薬, 抗ウイルス薬を開始する, と結論された。

Chenらの報告²⁵⁾によると, 9例のCOVID-19妊婦の分娩では, 全例とも帝王切開分娩であったが, 分娩時に新生児から羊水, 臍帯血, 咽頭拭い液を, 母親から初乳を採取しRT-PCR法にてSARS-CoV-2の検討を行ったところ全例とも陰性であった。ここでもSARS-CoV-2の母児垂直感染は起こってはいなかった。一方, Zhangら²⁶⁾によると, COVID-19と診断された母親から生まれた生後30時間から17日の新生児4例では, 2例が発熱, 1例が呼吸窮迫症状, 1例が咳嗽, 1例は無症状であったがRT-PCR法検査でSARS-CoV-2陽性でCOVID-19と診断された。4例とも帝王切開で分娩し, うち3例は分娩直後から母子分離を行い母乳栄養は行っていなかったという。著者らは, 新生児はSARS-CoV-2に感受性があり臨床症状は軽微で全例が改善したが, SARS-CoV-2感染に関しては垂直感染の可能性もあると述べている。

なお, アメリカでは小児科医, 産婦人科医, 疫学者, 環境学者等が共同でCOVID-19と妊娠について検討し, COVID-19についてこの時点で判明していること, この知識を基盤に産婦人科医と妊婦が実際に何をすべきについて情報提供が行われている²⁷⁾。

3. COVID-19と小児リウマチ性疾患

すでに報告²⁸⁾したように, 成人ではCOVID-19の下気道感染からARDSを生じて, cytokine releasing syndromeによりcytokine stormが招来され, 過剰なIL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, TNF α など多種多様な炎症性サイトカインとケモカインが血漿中に上昇し, DICから多臓器不全に至ることが明らかにされている^{29, 30)}。そして, わが国で開発された抗IL-6受容体モノクローナル抗体製剤 (tocilizumab) が, このcytokine stormを終息させるのに有効であったと報告さ

れている³¹⁾。また, SARS-CoV-2はACE-2受容体に結合した後, TMPRSS2により酵素的に切断されて細胞膜と癒合を起こすが, chloroquine/hydroxychloroquineはこのendocytosisを阻止することで効果を発揮する³²⁾。Tocilizumabもchloroquine/hydroxychloroquineもリウマチ治療で日常使われている薬剤であり, ここにリウマチ医がCOVID-19の診療に貢献できる可能性がある³³⁾。

ところで, 若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) や全身性エリテマトーデスなどの小児リウマチ性疾患では, ステロイド薬, 免疫抑制薬, 生物学的製剤などを使用して日常的に疾患コントロールを行っている。これらの薬剤, とくに生物学的製剤の使用が感染症に対する感受性を高めることが危惧されてきた³⁴⁾ が, 大規模疫学調査によると, 以前考えられていたよりは安心できる報告がなされてきていた^{35, 36)}。では, SARS-CoV-2パンデミックに伴い, このような免疫不全状態と考えられる小児リウマチ性疾患の患児たちは実際にCOVID-19高リスク群だろうか。きわめて重要な問題であるが, 調査進行中で未だまとまった報告はない。イタリアのFilocamoらの調査³⁷⁾の中間報告によると, 2月25日~4月14日間に4-20歳の小児リウマチ性疾患例123例が登録された。疾患の内訳はJIA 89例, 自己炎症症候群 5例, 慢性ぶどう膜炎 5例, 再発性心膜炎 2例, その他 22例で, 生物学的製剤使用例は抗TNF製剤 (etanercept, adalimumab, infliximab) 95例, anakinra 7例, tocilizumab 7例, canakinumab 2例, baricitinib 1例であった。また, DMARDsはmethotrexate 77例, colchicine 3例, cyclosporine 1例, mycophenolate mofetil 1例であった。この中でCOVID-19発症例, 疑い例は1例もなく, 8例が軽微な呼吸器症状を呈しただけであった。今後, このような調査の取り組みには, 1) 疾患活動性と易感染性, 2) 抗TNF製剤, 抗IL-1製剤, 抗IL-6製剤, JAK阻害剤など, 生物学的製剤間での易感染性の相違, 3) 対照群にMTXのみ使用例を用いることが多いが,

DMARDsそのものが易感染性を招来する可能性など検討すべき課題は多い。

最近, 川崎病と診断し治療後にSARS-CoV-2陽性が判明した6ヶ月女児の報告³⁸⁾がある。発熱, ぐずり泣き, 摂食不良で救急センターを受診, 咳嗽や鼻汁はなかったが, 5日間の経過で高熱の持続, 苺舌, 多様な斑状丘疹, 四肢末端の紅斑と腫脹, 上輪部角結膜炎, 口唇乾燥症状などが出現し川崎病の診断基準を満たした。ただし, 理学的診察ではリンパ節腫大はなかった。血液検査では炎症所見(CRP, ESR)が著しく高値で, 白血球の左方移動, 血小板数正常, 低Na血症, 低アルブミン血症などを検出し川崎病と診断した。γ-グロブリン大量療法, 大量アスピリン療法により炎症は治まり, 心超音波検査では冠動脈病変は認めなかった。退院前にSARS-CoV-2のenvelopeとRNA依存性RNA polymeraseについてRT-PCR法にて陽性が判明した。経過中, 気道症状はなく, 母親も入院中は児と濃厚に接触していたが呼吸器症状はまったくなかった(母親のSARS-CoV-2検索についての記載はない)。川崎病としての臨床症状では頸部リンパ節腫大が認められず, 口唇の変化や手指の皮膚剥離が不明で, 眼球の変化は血管の怒張ではなく上輪部角結膜炎である点, 血小板数正常に疑問が残る。なお, 川崎病の原因はいまだ不明であり, なんらかのウイルス感染が炎症の引き金になっていることは否めず³⁹⁾, 今後の検討が待たれる。実際, Harahshehらは⁴⁰⁾, アメリカ, カナダ, イギリス, イタリアのメンバーでCOVID-19パンデミック期に川崎病の診断の遅れや誤診のないように注意を喚起する提言を行っている。なお, Ripphagenらは「不全型川崎病」としてhyperinflammatory shockと称する4-14歳の8症例を報告しているが⁴¹⁾, いずれも川崎病にしては高齢であることもさることながら詳しい臨床経過はなく, 示された検査結果からは調べ得た7例でprocalcitoninが著増しており, 敗血症ショックに近いcytokine releasing syndrome症例と思われる。また, わが国の日本川崎病学会では, 日本, 韓国など川崎病多発国ではCOVID-19に関連する川崎病症

例を認めていないことから, 事態を静観するとその声明を発表した(「川崎病とCOVID-19に関する報道について」, 2020年5月7日)。

ま と め

当初, 小児のSARS-CoV-2感染は感染者も少なく軽症に経過すると楽観視する見方があったが, パンデミックとなり世界で400万人が感染する事態に至り, また, 個々の年齢に属する年齢人口を分母にする精密な計算を施すと, 決して小児例は少なく軽症であるとは言えないことが判明した。2020年5月の時点で, わが国の「緊急事態宣言」は解かれておらず, 他方, 第二波の流行も危惧されている。また, 開発途上国や難民キャンプでの悲惨な流行状況も報道されている。感染症医のみならず小児リウマチ医, 神経医, 児童精神医, 疫学者などが, 世界の子どものCOVID-19防止のためにそれぞれの経験と科学的考え方を結集して事態に当たる必要があると思われる。

文 献

- 1) World Health Organization: Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. May 11 2020.
- 2) Periman S, Netland J. Coronavirus post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 7: 439-450, 2009. Published online May 11, 2009. doi: 10.1038/nrmicro2147.
- 3) de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al. Host factors in coronavirus replication. *Curr To Microbiol Immunol* 419: 1-42, 2018. doi: 10.1007/82_2017_25.
- 4) Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronavirus: the 2003-SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmu Mar* 3, 2020.102434. doi: 10.1016/j.aut. 2020. 102434.
- 5) The WHO MERS-CoV Research Group.

- State of knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLOS Currents Outbreaks* Nov 12, 2013, doi: 10.1371/currents.Outbreaks.Obf719e7478f8ad30127ddb8.
- 6) Hedrich CM. COVID-19: consideration for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* May; 214, 2020. 108420. doi: 10.1016/j.clim.2020.108420.
 - 7) Licciardi F, Giani T, Baldini L, et al. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J*. Apr 22, 2020; 18: 35. doi: 10.1186/s12969-020-00422-z
 - 8) Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storm in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev* May 8, 2020; doi: 10.1007/s10555-020-09889-4.
 - 9) Hein A. Is coronavirus a threat to children? How to keep them safe. <https://www.foxnews.com/health/are-children-at-risk-for-coronavirus>. Published 2020.
 - 10) Jiao WY, Wang LN, Liu J, et al. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatr* Apr 3, 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013
 - 11) Huang C, Wang Y, Ki X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506, 2020.
 - 12) Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 80: 401-406, 2020.
 - 13) Du W, Yu J, Wang H, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection* Published online April 16, 2020.
 - 14) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* Published online Feb 7, 2020.
 - 15) Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* Published online March 25, 2020.
 - 16) South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 318: H1084-H1090, 2020. Published online May 1, 2020. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.
 - 17) Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* Published online March 18, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005073
 - 18) Sun D, Li H, Lu X-X, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus diseases 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *J Pediatr* March 19, 2020. Published online <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
 - 19) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 145 (6): e20200702, 2020.
 - 20) Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 55: 1169-1174, 2020.
 - 21) Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, et al. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critical ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med* 8: 59-71, 2019.

- 22) Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 5: 51-57, 2017.
- 23) Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, et al. COVID-19 in children in the United States: intensive admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract* Apr 16, 2020. doi: 10.1097/PHH0000000000001190.
- 24) Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med* 8: e34, 2020.
- 25) Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* Mar 7, 2020. 395: 809-815, 2020.
- 26) Zhang Z-J, Yu X-J, Fu T, et al. Novel coronavirus infection in newborn babies under 28 days in China. *Eur Respir J* Apr 8, 2020. Pii: 2000697 doi: 10.1183/13993003.00697-2020.
- 27) Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 222: 415-426, 2020.
- 28) 横田俊平, 名古希実, 金田宜子, 他. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) とサイトカインストーム: 炎症病態からみた治療法の選択. *医学のあゆみ* 273巻8号5月23日発行 (Web 先行公開: 2020年4月27日~6月30日)
- 29) Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* Apr 25, 2020. S1359-6101 (20) 30048-4
- 30) Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* March 03, 2020. Published online; <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- 31) Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv*- 2020
- 32) Sanders JM, Monogue ML, Jodloeski TX, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* April 13, 2020. Published online. doi: 10.1001/jama.2020.6019
- 33) Cron RQ, Chatham WW. The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheum* May 24, 2020. pii: jrheum 200334, doi: 10.3899/jrheum.200334
- 34) Mario A, Giani T, Cimaz R. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Clin Immunol* 15: 189-98, 2019.
- 35) Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64: 2773-80, 2012.
- 36) Beukelman T Xie F, Baddley JW, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 18: 210, 2016.
- 37) Filocamo G, Minoia F, Carbogno S, et al. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases with biologic drugs. *J Rheumatol* Apr 25, 2020. jrheum. 200483 doi: 10.3899/jrheum.200483
- 38) Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel

- virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
- 39) Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, et al. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics* 136: e609-614, 2015.
- 40) Harasheh AS, Dahdah N, Newburger JW, et al. Messed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) pandemic. *J Pediatr* Apr, 2020. pii: S0022-3476 (20) 30556-4 doi: 10.1016/j.jpds.2020.04.052
- 41) Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* May 7, 2020. pii: S0140-6736 (20) 31094-1. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 31094-1.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 Infections in Children; From Newborns to Adolescents – Whether to Remain on Anti-Rheumatic Therapy for Children with Rheumatic Diseases

Shumpei Yokota¹⁾, Nozomi Nago¹⁾, Nobuko Kaneda¹⁾, Hirokazu Tsuchida²⁾, Masaaki Mori³⁾

¹⁾ Children's Center, Fuji-Toranomon Hospital

²⁾ Fuji-Toranomon Orthopedic Hospital

³⁾ Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

In children, COVID-19-related diseases are less frequent and less aggressive. However, precise analysis has revealed that children in paediatric ICUs included many infants and young children with such severe symptoms as respiratory distress and multiple organ failure. In the United States, 74 children admitted to paediatric ICUs were estimated to be a reflection of the 176, 190 children globally infected with SARS-CoV-2.

For us paediatricians, there is a strong concern whether SARS-CoV-2 has a potential for intrauterine vertical transmission. After caesarean delivery, newborns were free from SARS-CoV-2 infections because samples taken from neonates proved to be sterile. However, neonates with confirmed SARS-CoV-2 infections were then infected after birth via exposure to coughs or microdroplets from their mothers. Thus, neonates born from COVID-19-positive mothers should be separated as soon as possible after delivery, and then fed formula exclusively.

Children with chronic rheumatic diseases under treatment with anti-rheumatic therapy—especially biologics — are supposedly sensitive to SARS-CoV-2. On the other hand, hydroxychloroquine and tocilizumab were quite effective for patients progressing to ARDS/multiple organ dysfunction due to a cytokine storm. It will be beneficial to maintain undergoing therapy for chronic rheumatic diseases in the setting of the COVID-19 pandemic because stopping the therapy could cause inflammatory relapses to occur and there might not then be a way to suppress the inflammation.

In the course of COVID-19 infections, some cases were diagnosed with Kawasaki disease.

However, in East Asia, Japan, and Korea — the most prevalent areas of incidences of Kawasaki disease — there still seem to be no reports suggesting a relationship between COVID-19 and Kawasaki disease. Thus, we must remain vigilant and keep on the lookout for the time being as more information is gathered about COVID-19's characteristics.