

データベースを用いた国内発症
小児 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 症例の
臨床経過に関する検討

研究代表者：多屋馨子
神奈川県衛生研究所 所長

臨床研究実施予定期間 2020年5月16日～2024年3月31日

作成日：Ver1 2020年5月12日
Ver2 2021年2月12日
Ver3 2022年3月15日
Ver4 2022年8月12日

1. 研究の背景

2019 年末に中国、武漢より発生した Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) は日本を含む世界中への急速な感染拡大を認めている。COVID-19 は高齢者においては、重症化率、致死率が高いことが報告されている一方で、小児においては感染報告例が少なく、小児 COVID-19 症例の臨床的特徴に関する世界的なデータは乏しい。本研究は World Health Organization (WHO)、International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) が行なっている Global COVID-19 Clinical Platform, Novel Coronavirus (Covid-19) - Rapid Version に準じた調査内容¹を、一部国内の情勢に合わせた調査内容に変更して行う。

2. 研究の目的と必要性

国内においては既に国立国際医療研究センターが国内の COVID-19 入院症例を対象としてレジストリ研究を開始している。一方で、小児 COVID-19 患者は成人と比べて軽症であり、外来管理がなされた小児症例が脱落することが危惧される。本研究は、入院症例だけではなく外来症例も含めて国内で発症した小児 COVID-19 症例における患者背景、臨床経過、検査結果、重症度、治療内容、長期予後、後遺症に関するデータベースを作成および評価することを目的とする。本研究により、エビデンスが不足している小児 COVID-19 症例の臨床的特徴を評価することができる。本研究では、軽症例も含め国内における全ての小児症例を脱落することなく把握する必要があり、得られた結果は国内外における非常に重要な疫学情報となるため迅速な公開が求められる。以上より、本研究は日本小児科学会が主体となって行い、全ての日本小児科学会会員に症例登録を依頼するとともに、学会のホームページ等で最新の情報を迅速に公開する妥当性がある。

3. 対象患者

日本国内において PCR/LAMP 検査、抗原検査等により COVID-19 と確定診断、または医師によりみなし診断がなされた 20 歳未満の全ての小児患者を研究対象とする。現在発症している症例だけでなく、既に加療が終了している過去の症例に関しても研究対象とし、重症度も不問とする。更に、小児多系統炎症性症候群:MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19) ・小児炎症性多系統症候群:PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome) を疑う症例に関しては、PCR/LAMP 検査、抗原検査等の検査が陰性であっても、例外的に調査対象とする。

除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れない。

- 1) 種々の事情により、臨床経過の追跡が困難な場合。
- 2) 保護者、患者本人が情報共有を拒否した場合。
または実際の登録を担当する主治医から同意が得られなかった場合。
- 3) その他、研究責任医師が被験者として不適当と判断した患者。

4. 被験者に説明し同意を得る方法

本研究は人体から取得された試料を用いず、さらに後述する通り、各施設で特定の個人を識別できることとなる記述等の全部を取り除いた匿名化された情報として提供される。また、研究対象には既に軽快退院している同意取得が困難であると想定される患者および保護者も含まれている。加えて、本研究で得られる情報は非常に重要度が高く公共性も高いため、可能な限り迅速に公開されることに

よる社会的利益が非常に高い。以上より、入院中に同意取得が可能な場合は、個別患者およびその保護者からインフォームド・コンセントを受けることを基本とするが、それが困難である場合はオプトアウトによる対応を容認する。ただし、個別の倫理審査の実施を要するかどうかの判断はそれぞれの研究協力施設に一任される。

未成年者の意思確認については、原則として学童期以降は同意書への本人署名を求めるものとするが、小児の発達の様子は単純に年齢のみでは分類することが困難であることが想定されることから、主治医によって判断される理解度別に3種類のアセント（①学童期低学年用、②学童期高学年用、③中学生用）を使い分ける方針とする（16歳以上は患者・保護者用の説明文書を用い同意書に保護者の署名に加えて署名頂くことを推奨する）。

一方で個人情報への配慮は可能な限り行う。研究協力施設は、ホームページや施設内の掲示物などを用いて、本研究が日本小児科学会の主導で行われている調査であることを明示するとともに、患者および保護者が研究に関する質問や参加拒否等を容易に行うことができるように、各研究協力施設の連絡先などを必ず明示する。

研究協力施設からの同意は、本研究のデータベースに入力をするを持って承諾を得られたものとする。

5. 研究の方法

（1）研究のデザイン：観察研究（一部後方視的研究を含む）

研究期間中における小児 COVID-19 症例の臨床経過を経時的、または後方視的に評価する。

（2）研究のアウトライン

1) 日本小児科学会会員に対し、ホームページ、メーリングリストおよび学会雑誌郵送時に説明文書を添付するなどの方法により本研究の実施を周知し、自院で研究対象症例が発生または既に診療実績がある場合、速やかに専用のデータベースへ入力していただくように依頼する。ただし、入力に際しては研究協力施設毎に専用のアカウントが提供され、自施設以外の個別の入力内容は閲覧できない。

2) 研究協力施設は、研究対象患者および保護者に対し、日本小児科学会の主導により立案され公衆衛生上、非常に重要な調査として位置づけられている本研究が自施設で行われていること、匿名化された情報が学会を通じて公開される可能性があることを自施設のホームページや院内掲示等により伝えるとともに、情報を公開することを拒否する機会を常に提供する。

3) 主治医は、患者が入院中で同意取得が可能な場合は個別患者およびその保護者からインフォームド・コンセントを受けた後に、患者が退院後で同意取得が困難な場合はオプトアウト方式により患者が参加拒否をしていないことを確認した後に、別記の通りの①初回調査項目及び②事後調査項目を専用のデータベースに入力する。

4) 収集されたデータベースを解析し、国内発症小児 COVID-19 症例の臨床経過を検討する。

5) 本研究で得られた情報は匿名化された後にデータベース化され、迅速にグラフ化などの可視化がなされ、日本小児科学会ホームページ等で既に公開されている。また WHO, ISARIC の国際共同データベースにおいても二次利用される。登録にあたっては、回答者に他のレジストリへの参加状況を事前に確認する。特に国内において入院症例のレジストリ調査を先行して開始している国際医療研究センター国際感染症センター長、大曲貴夫先生と十分に事前調整を行い、重複登録を防止する。

6) 近年、小児においても COVID-19 罹患後の長期予後および後遺症の存在が懸念されている²。そこで最終調査に回答していただいた主治医を対象として、③長期予後と後遺症に関する追加調査依頼を行

う。追加調査は、電子診療録または必要に応じて電話等による保護者へのインタビューにより得られた情報を用いて行う。

6. データベース作成項目

①初回調査項目

1) 患者基礎情報

患者背景：性別、生年月、居住地（都道府県）

既往歴：慢性心疾患、慢性肺疾患、喘息、慢性腎疾患、肝疾患、慢性神経障害、悪性腫瘍、慢性血液疾患、川崎病、IgA 腎症、自己免疫性疾患、自己炎症性疾患、原発性免疫不全

渡航歴：発症前 14 日間に渡航した国名及び地域

接触歴：COVID-19 と確定診断または疑い症例（PCR/LAMP 検査中を含む）との接触歴

家族歴：COVID-19 と確定診断または疑い（PCR/LAMP 検査中を含む）家族の有無

原病歴：症状発症日、入院日、検査確定日、診断方法（確定 or みなし）

予防接種歴：新型コロナワクチンの接種歴

2) バイタルサイン：体温、心拍数、呼吸数、血圧、SpO₂（測定条件）

3) 症状：発熱、咳嗽、犬吠様咳嗽、咽頭痛、鼻汁、眼痛、喘鳴、胸痛、筋肉痛、関節痛、倦怠感/不快感、呼吸苦、陥没呼吸、頭痛、意識変容/混乱、痙攣、味覚障害、嗅覚障害、腹痛、悪心/嘔吐、下痢、結膜炎、発疹、皮膚潰瘍、リンパ節腫脹、出血（出血部位）、脱水の有無、CR time

4) 検査結果：Hb、WBC（分画含む）、Hct、Plt、PT、APTT、INR、T-bil、AST、ALT、glu、BUN、Cr、乳酸、Na、K、CRP、プロカルシトニン

5) 画像検査：CXR、CT 等

6) 併用検査結果：インフルエンザウイルス、RSV、アデノウイルス、細菌、その他

7) 治療内容：経静脈補液、抗ウイルス薬、抗体療法、抗菌薬、ステロイド、抗真菌薬、漢方薬、NSAIDs

8) 管理内容：ICU 入院、酸素使用、非侵襲的呼吸管理、挿管呼吸管理、ECMO、昇圧剤、伏臥位

②事後調査項目

1) 追加画像検査：CXR、CT 等

2) 追加検査結果：インフルエンザウイルス、RSV、アデノウイルス、細菌、その他

3) 合併症：ショック、痙攣、髄膜炎、脳炎、貧血、不整脈、心停止、肺炎、細気管支炎、ARDS、菌血症、出血、心内膜炎、心筋炎・心外膜炎、急性腎障害、膵炎、肝障害、心筋症、クループ症候群、ケトン性嘔吐症、その他

4) 追加治療内容：経静脈補液、抗ウイルス薬、抗体療法、抗菌薬、ステロイド、抗真菌薬、漢方薬、NSAIDs

5) 管理内容：ICU 入院、酸素使用、非侵襲的呼吸管理、挿管呼吸管理、ECMO、昇圧剤、伏臥位、透析

6) 変異ウイルスの感染調査歴

7) 予後：生存退院、入院継続、転院、死亡、一時退院、不明（判定日）

生存退院時：COVID-19 罹患前と比較し、不変、軽快、悪化

退院後治療継続の有無：酸素、透析、その他

③追加調査項目（全ての症例の主治医に対して、発症後 6 か月の時点で調査依頼）

1) 発症後 6 か月において、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 抗体、

- 1) 本研究の結果に影響するような重大な逸脱が認められた場合。
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例数を達成することが困難であると判断された場合。
- 3) 日本小児科学会倫理委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断された場合。
- 4) 日本小児科学会倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合。
- 5) 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに日本小児科学会会長にその理由を文書で報告する。

11. 研究実施期間

2020年5月16日から2024年3月31日。

ただし、国内における小児COVID-19の疫学を考慮し、

- 1) 本研究へ新規患者登録対象は **2022年8月31日までに発症した患者**とする。
- 2) 2022年8月31日までに発症した患者に関しては、2022年9月30日まで新規登録が可能である。
- 3) 発症後6か月に行われている追加調査は2023年3月31日まで継続する。
- 4) 登録されたデータの解析は2024年4月まで継続する。

12. データの集計および統計解析方法

データの集計は、既定のフォーマットにのっとり、研究責任（分担）医師および専用のソフトにより行われる。集計されたデータはアカウントとパスワードにより管理されるため、第三者による閲覧は不可能である。

13. 研究のモニタリング方法

データの記録、集計および研究の適正な実施、研究結果の保存状況の定期的な確認を、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野主任教授、齋藤昭彦先生に依頼する。

14. 目標症例数および設定根拠

現時点では、国内における小児COVID-19症例の疫学変化は予想困難であるが、2022年8月10日現在313施設から8,502名が登録されていることから、最終的には約320施設から9,000-10,000例を予想している。

15. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

研究実施に係る生データ類を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果はデータベース入力の時点で既に匿名化された情報とされている。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。本研究への参加は保護者と本人の自由意思に基づくものであり、参加されない場合でも病院での診療、治療に不利益を被ることは一切ない。また、一度参加に同意した後でも、データが集計される前であれば各施設の責任者に自由に撤回を申し出ることができることとする。

掲載を希望しない施設を除き、参加登録施設一覧を日本小児科学会ホームページに掲載する。

16. 患者の費用負担

新たな患者負担は発生しない。

17. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

本研究はデータベース作成に基づいており、重篤な健康被害は予想されない。

(2) 研究保険への加入 なし

(3) 副作用被害救済制度の適用 なし

18. ヘルシンキ宣言への対応

本研究はヘルシンキ宣言（2013年改訂）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ニュールンベルグ綱領」「個人情報保護法」を遵守して実施する。

19. 記録の管理保存

小児 COVID-19 患者を診療している担当医により Web（学会で作成した登録サイト）を介して提供された臨床情報は、各施設で特定の個人を識別できることとなる記述等の全部を取り除いた匿名化された情報として提供され、聖マリアンナ医科大学講師、勝田友博により管理者施設内のパソコンにて保存される。データファイルはパスワードロックを行い、管理者施設内の外部ネットワークが遮断されたパソコンに保存する。日本小児科学会事務局は同様の方法で写しを保管する。研究協力施設の責任者（小児科部長等）は鍵付きのキャビネットに対応表を保持するが、研究代表者、分担者、情報管理者および日本小児科学会は研究に用いられる情報の対応表を保有しない。保管期間は理事会承認日から 2029年5月31日までとし、その後、データ入力電子ファイルは復元できない形で破棄する。

Web（登録サイト）で入力された情報は匿名化が維持されたまま ISARIC の国際共同データベースにおいても二次利用される予定である。更に、特に ICU 入院症例および MIS-C/PIMS が想定される症例に関しては日本集中治療医学会 CRISIS（横断的 ICU 情報探索システム）と情報を共有する。また、得られたデータの解析は、専用ソフトにより迅速にグラフ化などの可視化がなされ、日本小児科学会ホームページ等で公開される予定である。

20. 利益相反について

研究責任医師または研究分担医師における利益相反はない。

21. 研究結果の公表

本調査結果は、日本小児科学会ホームページで速報として公開され、WHO、ISARIC (<https://isaric.tghn.org>) の国際共同データベース等においても二次利用される予定である。

匿名化された情報とされた後に、日本小児科学会誌上での委員会報告、国内外における学会（日本小児科学会、日本小児感染症学会、ID week（米国）を予定）での発表、英文による論文化（雑誌名：journal of the Pediatric Infectious Diseases Society）を予定している。

22. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

後述の研究組織内の連絡先にて対応する。

23. 研究組織

(1) 日本小児科学会

区分	氏名	所属機関	診療科	職名	連絡先
実施責任者	○多屋馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター	室長	03-5285-1111
分担者	森内浩幸	長崎大学	大学院医歯薬学総合研究科	教授	095-819-7298
分担者	宮入烈	浜松医科大学	小児科	教授	053-435-2310
分担者	清水直樹	聖マリアンナ医科大学	小児科	教授	044-977-8111
分担者	勝田友博	聖マリアンナ医科大学	小児科	准教授	044-977-8111

(○：研究責任医師)

24. 参考資料・文献リスト

1. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC)
A global federation of clinical research networks, providing a proficient, coordinated, and agile research response to outbreak-prone infectious diseases COVID-19 Report: 02 April 2020
2. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr. 2020. PubMed PMID: 33205450. Pubmed Central PMCID: PMC7753397. Epub 2020/11/19.