



Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Neuromuscular Disease and Inborn Errors of Metabolism: A Cross-sectional Study for a Pediatric Outpatient Referral in Japan

洪, 聖媛

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9060号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496341>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Neuromuscular Disease and Inborn Errors of Metabolism: A Cross- sectional Study for a Pediatric Outpatient Referral in Japan

神経筋・代謝性疾患患者における新型コロナウイルス感染症の疫学研究：

日本の小児科外来における横断研究

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻小児科学 野津寛大教授)

洪 聖媛

<Introduction>

2019 年 12 月から新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の大流行が全世界に影響を及ぼしてきたが、ワクチンや治療薬の開発が進み、2023 年 5 月 4 日に WHO は PHEIC (public health emergency of international concern) 終了を宣言した。日本で二類感染症であった COVID-19 は、2023 年 5 月 8 日に五類に再分類された。しかし、COVID-19 は引き続き脅威であり、人々が社会活動制限を解除し始めることで COVID-19 の発生率が増加することが予測された。

COVID-19 は高齢者や糖尿病などがある患者では、重症化リスクが高いと報告されてきた。しかし、有病率が極めて低い基礎疾患の重症化リスクに関する報告は少ない。中でも、発症率が数千から数万人に一人の、神経筋疾患 (NMD) や先天代謝異常症 (IEM) の患者における COVID-19 の臨床像の報告は限られる。NMD では、胸部や横隔膜の筋力低下、脊柱後側弯の合併、マスクや気管切開による呼吸補助、気管切開孔の存在、咳嗽が弱く気道クリアランスが低下していることなどが COVID-19 罹患率の上昇や肺炎の重症化に関与する可能性が指摘されてきた。IEM では、感染症による発熱、嘔吐、下痢などに伴い、有毒物質の蓄積やエネルギー生産の低下が起こり、代謝不全を生じる可能性がある。したがって、基礎疾患を持つ患者は COVID-19 によって重篤な状態となるリスクがある。

今回、COVID-19 流行期に神戸大学附属病院小児科を受診した神経筋疾患および先天代謝異常症の患者を対象に、COVID-19 罹患率と陽性例の臨床像を調べた。

<Materials and Methods>

この研究は cross sectional study である。対象は、以下の条件をすべて満たすものとした。

1) 2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の 2 年間に神戸大学医学部附属病院小児科を受診し、2) 神経筋疾患または先天代謝異常症と確定診断されており、3) 残余血清が入手可能なもの。

対象者の残余血清で Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 (RUO) (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、Tokyo, Japan)を用いて、ECLIA 法による定性的抗体検査を実施した。こちらは新型コロナウイルスに対する成熟抗体(抗 N 抗体)を検査し、陽性結果は COVID-19 の自然感染歴を意味する。抗体陽性者を感染者と定義した。

感染者は症状の有無と出現時期で、以下の 3 群に分類した。「症候性患者」：有症状時に抗原検査または PCR で確定診断された患者；「症候性患者の疑い」：抗体陽性から遡って 1 年以内に COVID-19 症状を認めたが、有症状時に COVID-19 抗原検査や PCR が未実施の症例；「不顕性感染者」：抗体陽性時から遡って 1 年以内に、COVID-19 症状を認めなかった症例。症状の重症度は、厚生労働省が発行する新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 10.1 版をもとに、以下の様に分類した；mild: 呼吸器症状なし、または咳のみで呼吸困難なし；moderate: 呼吸困難、肺炎所見がある；severe: 集中治療室に入室または人工呼吸器が必要。

臨床情報は電子診療録から取得した。性別、基礎疾患、採血時の年齢はすべての対象から取得した。陽性者には、呼吸サポートの有無、原疾患の治療内容、社会歴、抗体陽性時期、COVID-19 分類（重症度）、COVID-19 症状の出現時期、抗体陽性時までのワクチン接種歴を追加で収集した。

本研究は、神戸大学医学部附属病院の倫理審査委員会（承認番号 B2056710）で承認を得て実施した。インフォームドコンセントに関してはオプトアウト形式を用いた。

<Results>

男性 213 名(84%)と女性 42 名(16%)の合計 255 名がこの研究に参加した。年齢中央値は 14 歳 (0~50 歳)。基礎疾患は、192 名(75%)が NMD で、63 名(25%) が IEM であった(Table I-1 および I-2)。NMD では Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)が最も多く、次いで Becker 型筋ジストロフィー(BMD)であった。IEM では糖原病が最も多かった。

感染者は 8 名(3%、8/255)で、NMD が 5 名(3%、5/192)、IEM が 3 名 (5%、3/63) であった。症候性患者、症候性患者の疑い、不顕性感染者が、それぞれ 2 名、2 名、4 名であった。症候性患者および症候性患者疑いの方はすべて軽症であり、中等度以上はいなかった。陽性者の臨床情報を Table II に示す。

NMD の感染者はすべて筋ジストロフィー患者であった。5 名のうち 2 名は「軽症」および軽症の「症候性患者疑い」であり、発熱や軽微な感冒症状がみられた。残る 3 名は不顕性感染であった。筋ジストロフィー患者の陽性者は誰もワクチン接種を受けていなかった。

IEM の感染者は、シトリン欠損症 1 名、フェニルケトン尿症 1 名、アルギニノコハク酸 1 名であった。シトリン欠損症患者は、軽症の「症候性患者疑い」であり、数日間の微熱と味覚異常がみられた。フェニルケトン尿症は「不顕性感染」であった。アルギニノコハク酸尿症患者は「軽症患者」で、発熱、嘔吐、咳嗽を認めたがアンモニア増加は来さず軽快した。この患者は 2021/7、2021/8 にワクチンを接種していた。

<Discussion>

～神経筋疾患(NMD)について～

Chi らは、18 歳未満の慢性神経疾患・神経筋疾患患者 71656 名を対象とした後ろ向きケースコントロールスタディで、筋ジストロフィー患者とミオパチー患者は重症化のオッズ比が高いと報告した(OR = 3.22; 95% CI: 2.73 to 3.84)。Levine らは、2020 年 3 月から 12 月の間、イスラエルの単施設において、DMD/BMD 116 名の COVID-19 罹患率と臨床経過を報告した。この研究の COVID-19 陽性者は DMD6 名/BMD 1 名であり、COVID-19 罹患率は 6% (7 名/116 名) であった。2 名が有症状で入院治療を要したが、残る 5 名は不顕性感染者であった。Benito らは、DMD4 名・BMD1 名・肢帯型筋ジストロフィー(LGMD) 1 名・脊髄性筋萎縮症(SMA)11 名を含む COVID-19 に罹患した 29 名の小児神経筋疾患患者の臨床像を報告した。3 名(10%)の SMA 1 型患者は中等症の COVID-19 を来したが、残

る 89%は不顕性感染または軽症にとどまった。以上より、NMD は COVID-19 の重症化リスクと考えられている一方で、本研究とこれまでの報告から、不顕性感染や軽症患者の割合も十分に高い可能性が示唆された。

～先天代謝異常症(IEM)に関して～

Kahraman らは一施設の 1841 名の IEM 患者に対して、COVID-19 のリスクを検討した。COVID-19 に感染した 131 名の小児患者のうち、中等症以上が 8 名(6%)で、軽症以下が 123 名 (94%) であった。92 名の成人患者では、中等症以上が 6 名(7%)で、軽症以下が 86 名(93%)であった。Mütze らは感染症を契機に急激に悪化するリスクの高い尿素サイクル異常＋有機酸代謝異常に関するシステマティックレビューを報告した。この文献では、59 名の COVID-19 感染者のうち 49 名(83%)は無症状または軽微な臨床症状であり自宅加療にとどまった。Zubarioglu らは代謝性疾患患者 11 名における COVID-19 臨床像を報告した。この報告では COVID-19 の重症化はなかったが、プロピオン酸血症患者 2 名、メチルマロン酸血症患者 1 名、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素欠損症患者 1 名は、急性代謝不全を来した。我々の研究では、報告数は少ないものの、COVID-19 罹患者はすべて軽症以下と考えられた。特に、アルギニノコハク酸尿症は本来、感染などを契機に高アンモニア血症を伴う代謝不全を呈するが、今回の症例ではアンモニア値の増加はみられなかった。IEM に関しても、NMD と同様に、入院治療を要したり重症化したりする症例もあるが、多くは不顕性感染や軽症患者の割合が高いと考える。

Strength：本研究では、数千～数十万人に一人の有病率の希少疾患コホートにおける COVID-19 罹患率と陽性者の臨床経過を報告できた。また、本研究は残余血清が得られたの外来患者を対象とし、有症状症例のみの収集よりも不顕性感染の評価が可能であり、疫学データをより正確に反映していると考ええる。

Limitation：本研究は単施設かつ、検体確保できた症例に限られた検討であった。当院小児科外来のすべての NMD/IEM 患者を検査できたわけではない。また、対象が希少疾患であるためサンプルサイズが少ない。さらに、感染者の臨床症状は患者または家族からの聞き取りがメインであるため、情報収集が不十分な可能性がある。

<Conclusion>

当院の NMD、IEM 患者において SARS-CoV-2 抗体陽性例を検討した。2020 年 4 月から 2022 年 3 月までで 8 名(3%)の陽性例を同定したが、いずれも軽症以下の症例であった。この研究では、NMD および IEM 患者における COVID-19 罹患率は低く、軽症または不顕性感染が一般的であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3439 号	氏 名	洪 聖媛
論文題目 Title of Dissertation	Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Neuromuscular Disease and Inborn Errors of Metabolism: A Cross-sectional Study for a Pediatric Outpatient Referral in Japan 神経筋・代謝性疾患患者における新型コロナウイルス感染症の疫学研究：日本の小児科外来における横断研究		
審査委員 Examiner	主 査 尾藤 祐子 Chief Examiner 副 査 藤岡 一路 Vice-examiner 副 査 宮西 正徳 Vice-examiner		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

【背景】

COVID-19 は高齢者や糖尿病などの患者では重症化リスクが高いと報告されてきたが、発症率が数千から数万人に一人の神経筋疾患（NMD）や先天代謝異常症（IEM）の患者における COVID-19 の臨床像の報告は限られる。NMD は胸部や横隔膜の筋力低下、脊柱後側弯、気管切開孔の存在、咳嗽の弱さによる気道クリアランスの低下が COVID-19 罹患率上昇や肺炎重症化、IEM は発熱、嘔吐、下痢などに伴い有毒物質の蓄積やエネルギー産生低下による代謝不全の可能性がある。今回、COVID-19 流行期に神戸大学病院小児科を受診した NMD と IEM 患者を対象に、COVID-19 罹患率と陽性例の臨床像を調べた。

【対象と方法】

本研究は cross sectional study である。対象は 1) 2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の 2 年間に神戸大学医学部附属病院小児科を受診し、2) 神経筋疾患または先天代謝異常症と確定診断され、3) 残余血清が入手可能なもの。対象者の残余血清で Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 (RUO) (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社、Tokyo, Japan) を用い ECLIA 法による定性的抗体検査を実施した。新型コロナウイルスに対する成熟抗体 (抗 N 抗体) を検査し陽性結果は COVID-19 の自然感染歴を意味する。抗体陽性者を感染者と定義した。感染者は症状の有無と出現時期で 3 群に分類した。症候性患者：有症状時に抗原検査や PCR で確定診断；症候性患者の疑い：抗体陽性から遡って 1 年以内に COVID-19 症状を認めたが COVID-19 抗原検査や PCR が未実施の症例；不顕性感染者：抗体陽性時から遡って 1 年以内に COVID-19 症状を認めなかった症例。症状の重症度は厚生労働省発行の COVID-19 感染症診療の手引き 10.1 版をもとに以下に分類した；mild：呼吸器症状なしまたは咳のみで呼吸困難なし；moderate：呼吸困難、肺炎所見がある；severe：集中治療室入室または人工呼吸器が必要。臨床情報は電子診療録から性別、基礎疾患、採血時の年齢を取得し、陽性者には呼吸サポートの有無、原疾患治療内容、社会歴、抗体陽性時期、COVID-19 分類（重症度）、COVID-19 症状の出現時期、抗体陽性時までのワクチン接種歴を追加で収集した。本研究は神戸大学病院の倫理審査委員会（承認番号 B2056710）で承認を得て実施した。

【結果】

男性 213 名と女性 42 名の合計 255 名が本研究に参加、年齢中央値は 14 歳（0～50 歳）。基礎疾患は NMD 192 名、IEM 63 名であった。NMD では Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) が最多で次いで Becker 型筋ジストロフィー (BMD) であり、IEM では糖原病が最も多かった。感染者は 8 名で NMD 5 名 IEM 3 名。症候性患者、症候性患者の疑い、不顕性感染者がそれぞれ 2、2、4 名であった。症候性患者および症候性患者疑いは全て軽症であった。NMD の感染者は全て筋ジストロフィー患者で、2 名は軽症および軽症の症候性患者疑いであり 3 名は不顕性感染であった。IEM の感染者はシトリン欠損症 1 名、フェニルケトン尿症 1 名、アルギニノコハク酸 1 名であった。シトリン欠損症患者は、軽症の症候性患者疑い、フェニルケトン尿症は不顕性感染、アルギニノコハク酸尿症患者は軽症患者で血清アンモニア増加は来さず軽快した。

【考察】

神経筋疾患 (NMD) について

Chi らは 18 歳未満の慢性神経疾患・神経筋疾患患者 71656 名を対象とした研究で筋ジストロフィーとミオパチー患者は重症化のオッズ比が高いと報告した。Levine らは 2020 年 3 月から 12 月の間イスラエル単施設の DMD/BMD 116 名の COVID-19 罹患率と臨床経過を報告し、COVID-19 陽性者は DMD6 名/BMD 1 名で罹患率は 6%であり 2 名が有症状、5 名は不顕性感染者であった。Benito らは DMD4 名・BMD1 名・肢帯型筋ジストロフィー1 名・脊髄性筋萎縮症 (SMA) 11 名を含む COVID-19 罹患 29 名の小児神経筋疾患患者の臨床像を報告し、3 名の SMA 1 型患者は中等症の COVID-19 を来したが残る 89%は不顕性感染や軽症であった。NMD は COVID-19 の重症化リスクである一方で本研究と過去の報告から不顕性感染や軽症患者の割合が高い可能性が示唆された。

先天代謝異常症 (IEM) に関して

Kahraman らによる単施設 1841 名の IEM 患者の COVID-19 のリスクを検討した報告では、COVID-19 感染 131 名の小児患者のうち中等症以上が 8 名で軽症以下が 123 名であった。92 名の成人患者では中等症以上が 6 名で軽症以下が 86 名であった。Matze らが報告した尿素サイクル異常+有機酸代謝異常に関するレビューでは、59 名の COVID-19 感染者のうち 49 名は無症状か軽微な症状であった。Zubarioglu らの代謝疾患患者 11 名の COVID-19 臨床像の報告では COVID-19 の重症化はなくプロピオン酸血症患者 2 名、メチルマロン酸血症患者 1 名、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA 合成酵素欠損症患者 1 名が急性代謝不全を来した。本研究でも COVID-19 罹患率は全て軽症以下であり IEM 患者で重症化が少ないことが明らかとなった。

本研究の強みは、希少疾患における COVID-19 罹患率と陽性者の臨床経過を明らかにし、残余血清が得られた外来患者を対象としたため不顕性感染の評価を行え疫学データを正確に反映したことである。本研究の Limitation は、単施設かつ検体確保できた症例に限られたこと、小さいサンプルサイズ、感染者症状を聞き取りにて情報収集したことである。

【結論】

当院の NMD、IEM 患者において SARS-CoV-2 抗体陽性例を検討した。2020 年 4 月から 2022 年 3 月まで 8 名の陽性例を同定したが、いずれも軽症以下の症例であった。本研究では NMD および IEM 患者における COVID-19 罹患率は低く、軽症または不顕性感染が一般的であることが明らかになった。

本研究は、神戸大学病院小児科外来受診患者のうち NMD および IEM の患者を対象に COVID-19 罹患率と陽性例の臨床像を研究したものであり、罹患率が低く軽症または不顕性感染の傾向があるという結果が得られ、重要な知見を得たものとして価値のある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。