

国内でのCOVID-19妊婦の現状 ～妊婦レジストリの解析結果 (2021年10月31日迄の登録症例)

出口 雅士¹、山田 秀人^{1,2}

¹ 神戸大学産科婦人科、² 手稻溪仁会病院不育症センター

COVID-19妊婦レジストリ

厚生労働科学特別研究事業として、2020年9月に「新型コロナウイルス感染妊婦のレジストリ研究」を立ち上げ、2021年度以降も日本産科婦人科学会（周産期委員会）事業として新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染妊婦のレジストリを行っている。

令和2年度厚生労働科学特別研究事業「新型コロナウイルス感染症流行下における、妊婦に対する適切な支援提供体制構築のための研究」

代表者: 山田秀人

分担者: 齋藤 滋、早川 智、宮城悦子、森岡一郎、高田昌代

令和2, 3-4年度日本産科婦人科学会周産期委員会「周産期における感染に関する小委員会」

委員長: 山田秀人

委員: 齋藤 滋、早川 智、宮城悦子、川名 敬、森岡一郎、池ノ上学、小谷友美、出口雅士、長谷川潤一

COVID-19妊婦レジストリ

【目的】 妊娠に関わる新型コロナウイルス感染の実態を明らかにし、妊娠中の感染、重症化、母子感染の予防と対策に役立てる。

【方法】 厚労研究班および日産婦学会の事業として、2020年1月以降の感染妊婦のレジストリ(登録)。重症化リスク因子、妊娠への影響、母子感染の頻度、出生児の予後などを調査。

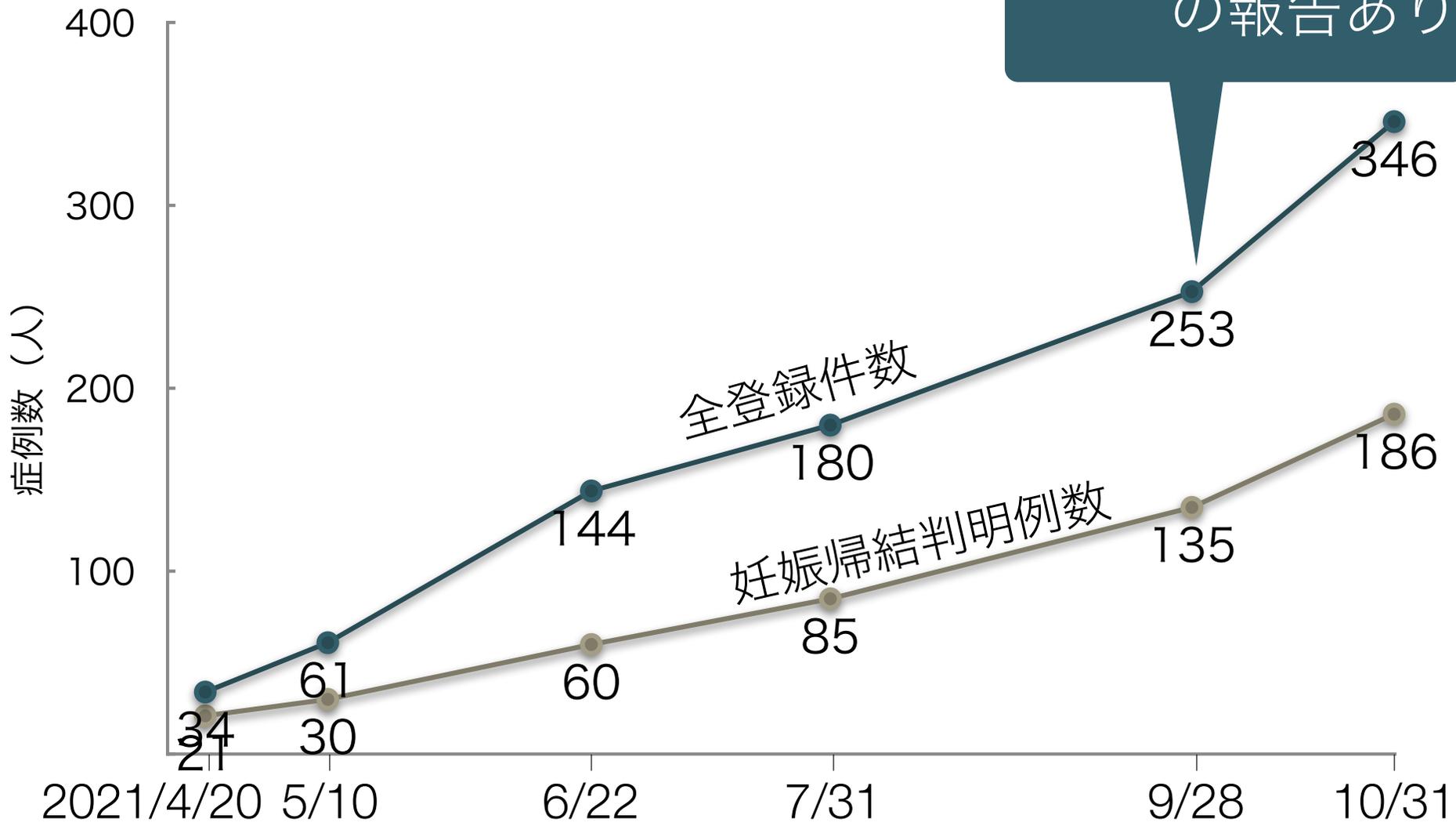
【対象者】 2020年1月1日以降に、妊娠中に新型コロナウイルスに感染したと診断された妊婦

COVID-19妊婦レジストリの現状

- ◆ 2020年9月から全国の総合・地域周産期センター407施設に、さらに学会ホームページや学会誌を通じて症例の登録を依頼した。
- ◆ 2021年10月31日までに76施設でオプトアウト・倫理申請を完了し、46施設から感染妊婦346人の登録し、解析した。

COVID-19妊婦登録患者数の推移

初めて
・死産例
・流産例
・新生児感染例
の報告あり

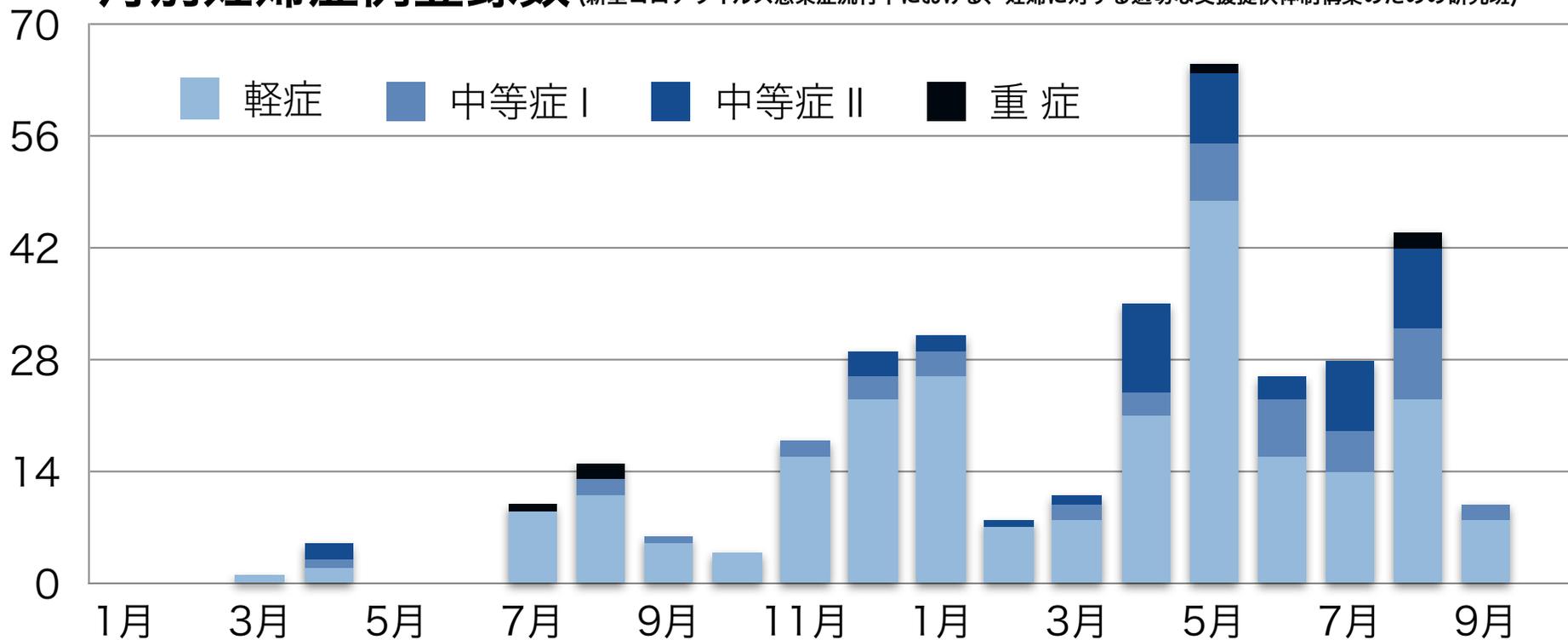


1) 登録患者の概要

COVID-19国内発生状況 (2021/10/31現在)

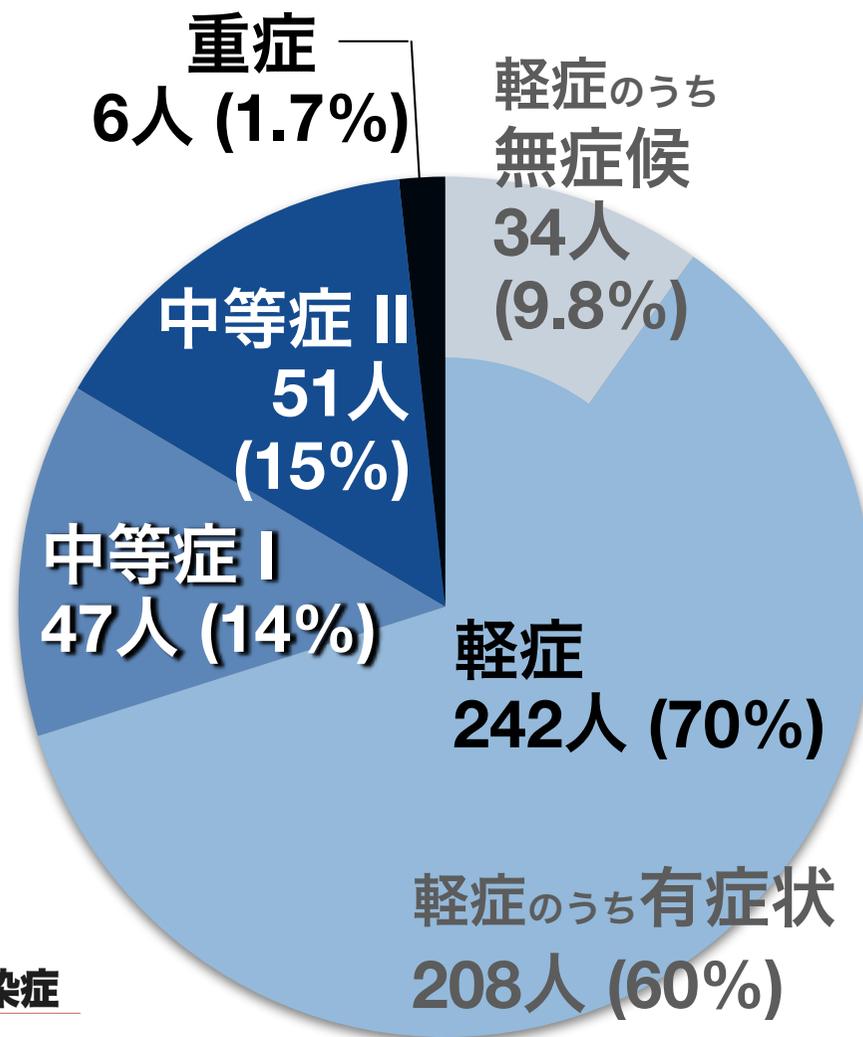


月別妊婦症例登録数 (新型コロナウイルス感染症流行下における、妊婦に対する適切な支援提供体制構築のための研究班)



COVID-19妊婦登録346人の重症度別割合

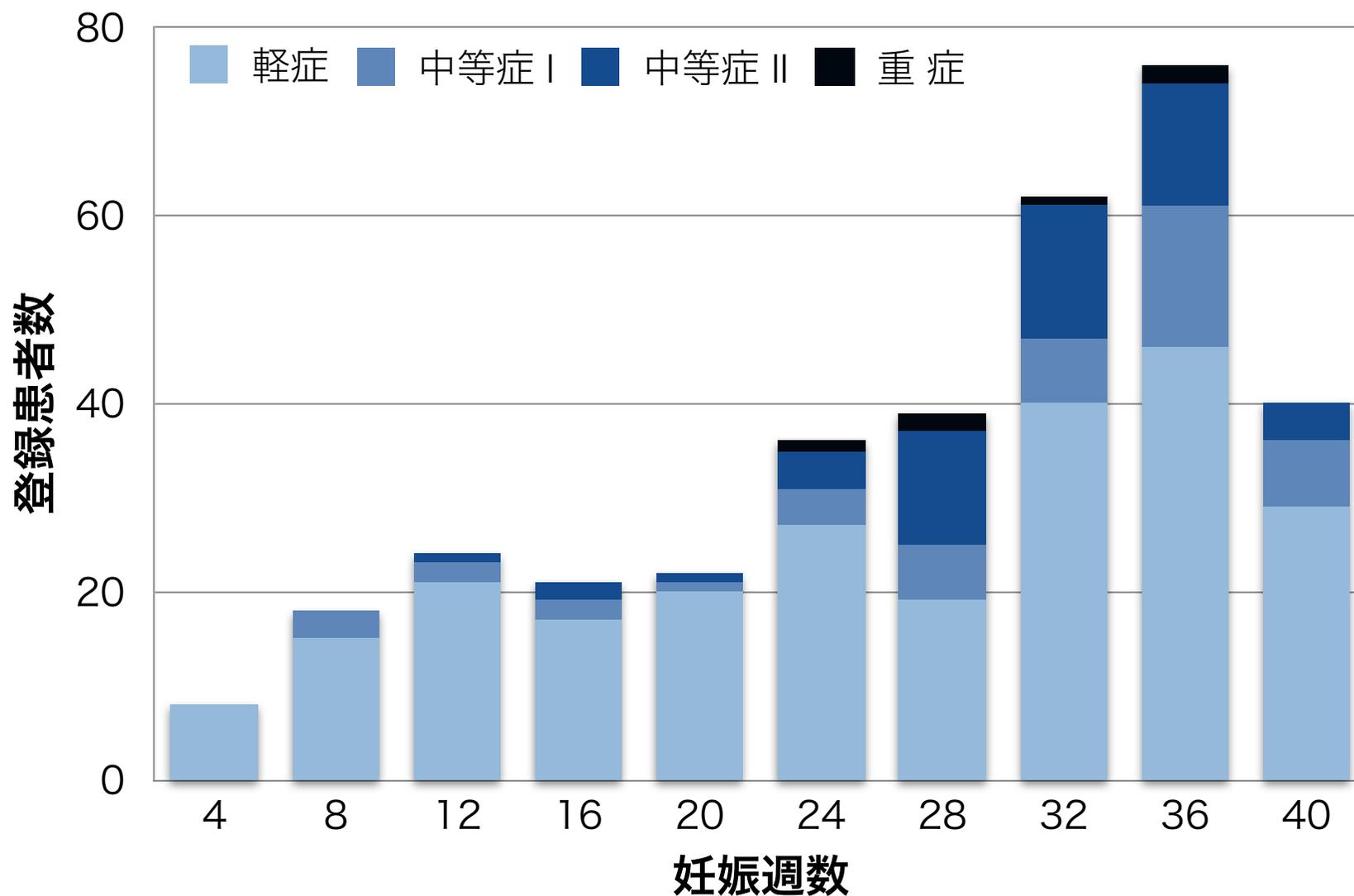
重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽 症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難, 肺炎所見
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要
重 症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要



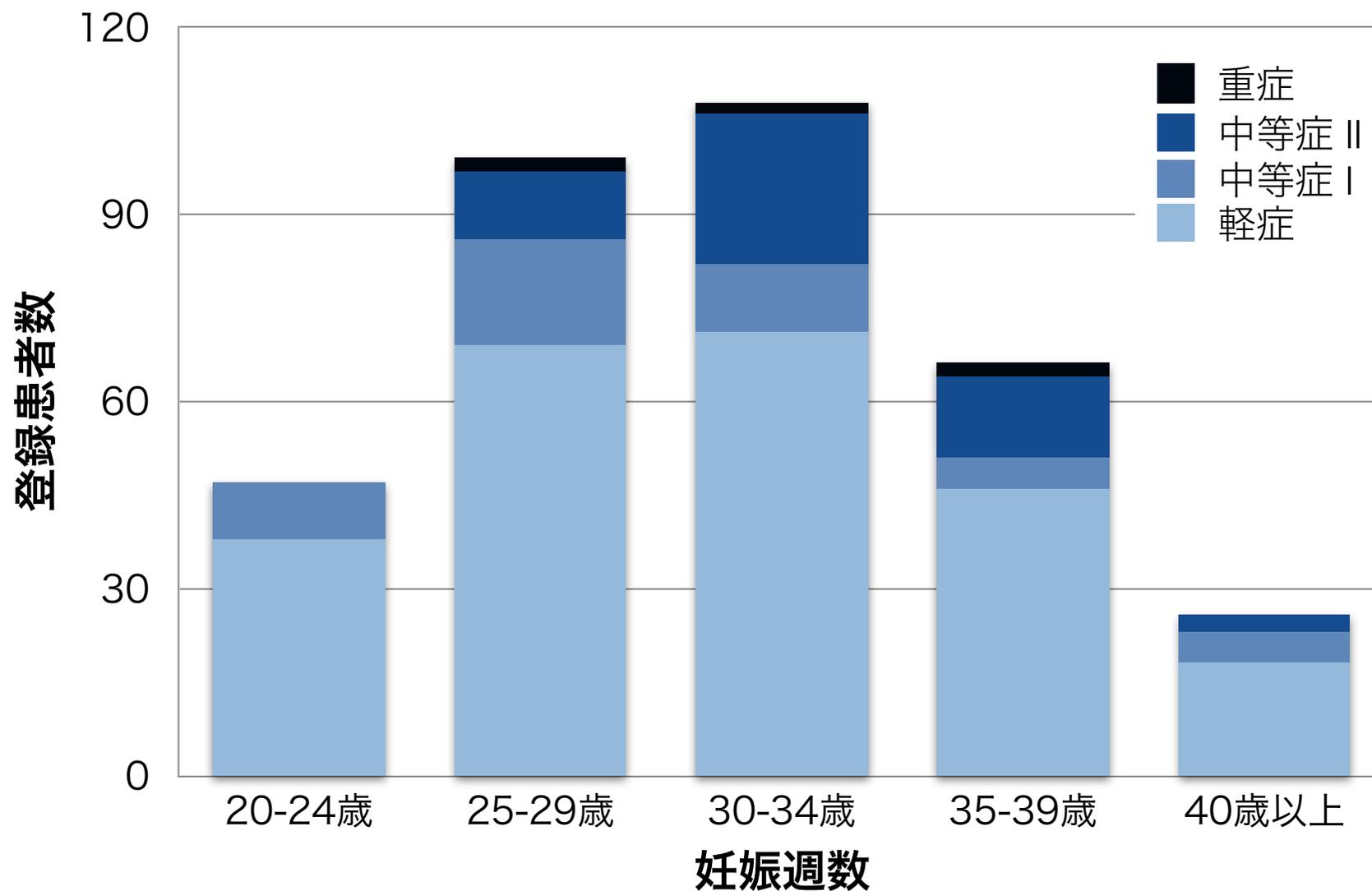
新型コロナウイルス感染症診療の手引き
(厚生労働省HPからダウンロード可能)

新型コロナウイルス感染症
COVID-19
診療の手引き **第5.2版**

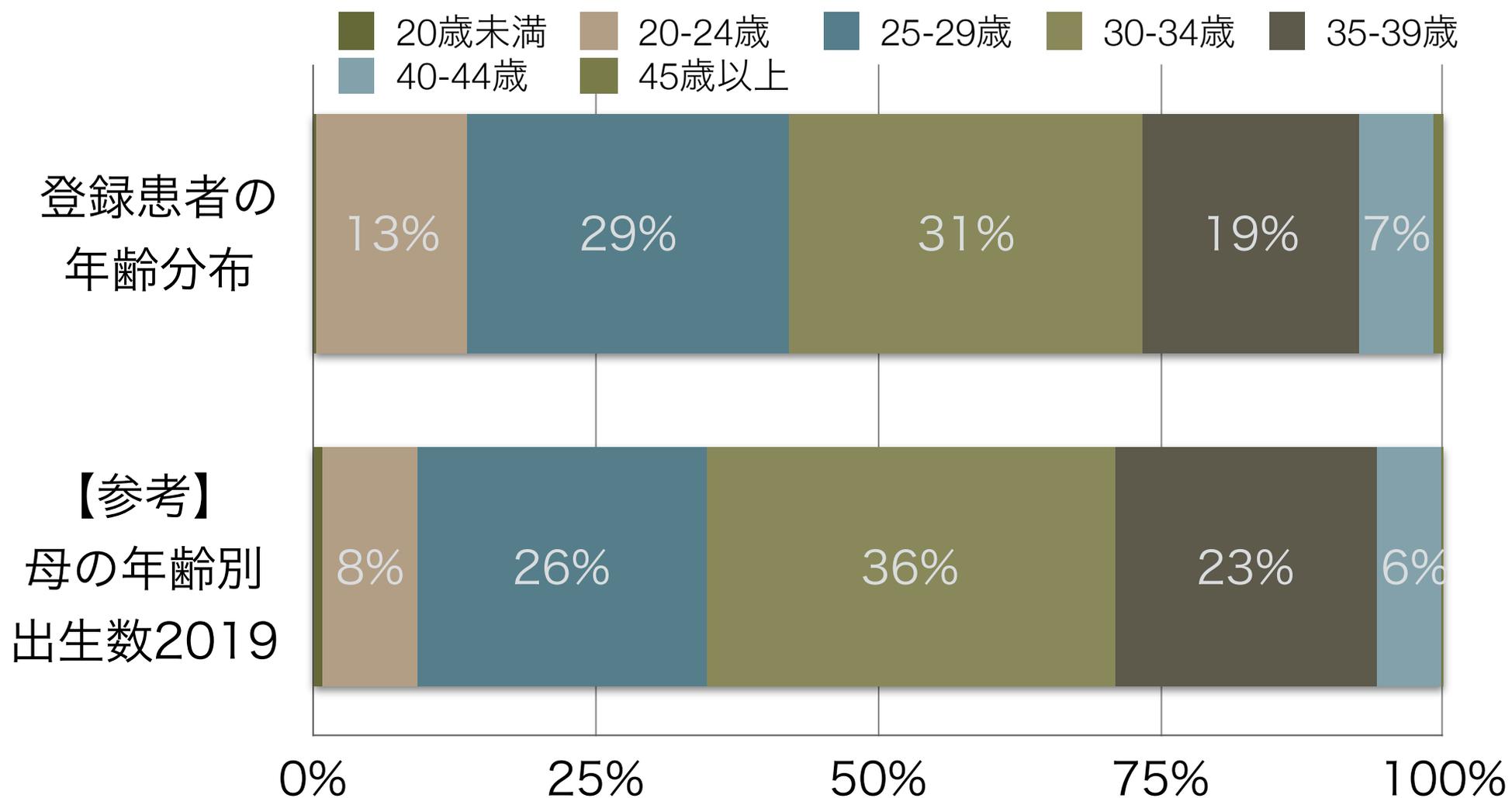
COVID-19妊婦登録346人の診断週数と重症度 (10/31)



COVID-19妊婦登録346人の年齢と重症度 (10/31)

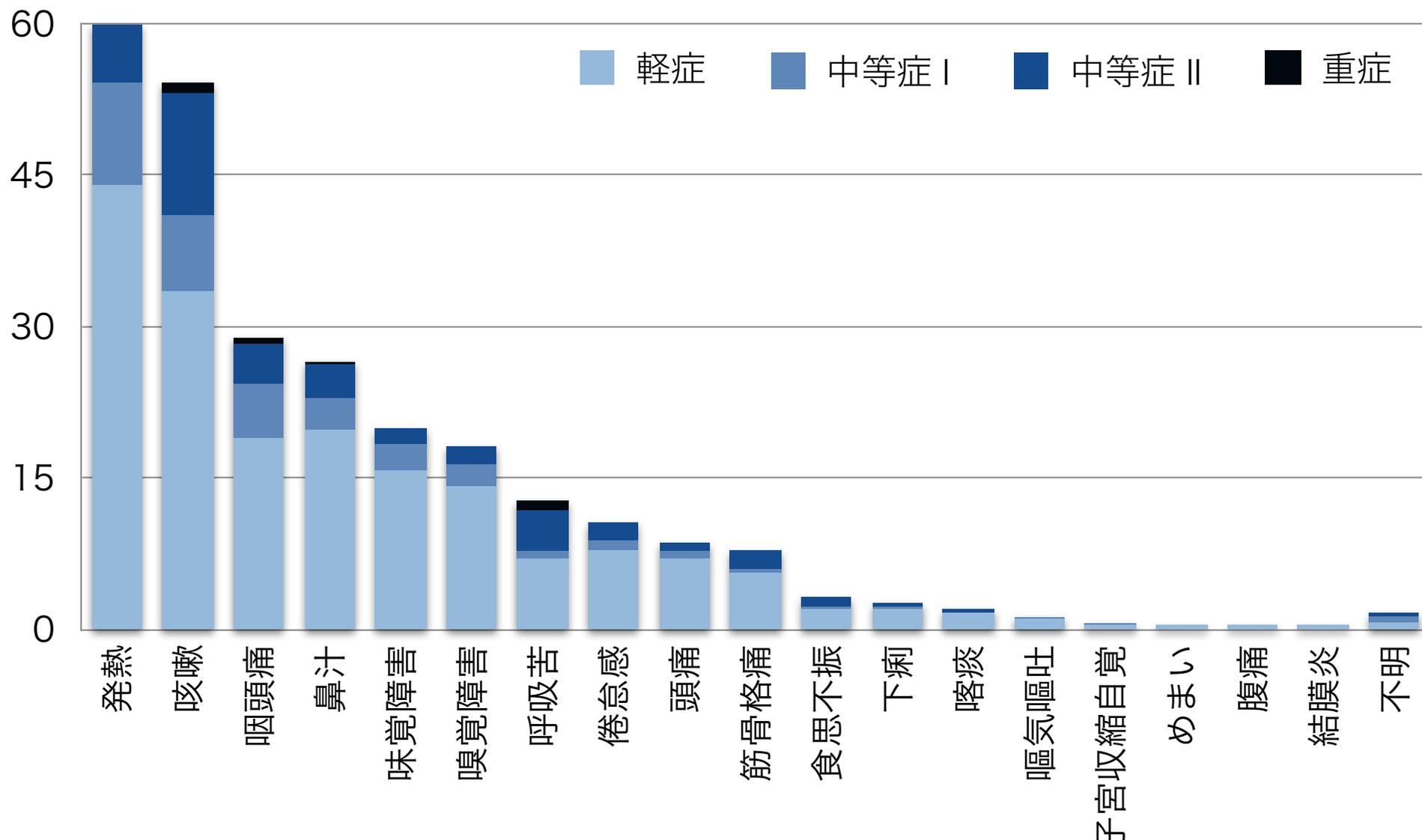


COVID-19妊婦登録346人の年齢



COVID-19妊婦 有症状305人の症状

全患者のうち
(%) [重複あり]



妊娠中のCOVID-19治療 ①

() 内は産褥期に投与開始した症例の数

治療法	軽症 n=241 (不明 7 無治療 182)	中等症 I n=47 (無治療 30)	中等症 II / 重症 n=57 (不明 1 無治療 5*)
無治療の割合	77.8%	63.8%	8.9% (10 / 0%)
ロピナビルないしリトナビル	0	0	1
レムデシビル	6 (1)	5 (4)	8 (10)
抗SARS-CoV2抗体薬	3	3	1
シクレゾニド / ブデソニド (気道内投与)	2	0	2
ファムピラビル	0	0	0 (1)

* 感染合併、切迫早産に対して適宜、抗生剤、子宮収縮抑制薬の投与あり

* 無治療例、不明例は全例 中等症 II

妊娠中のCOVID-19治療 ②

() 内は産褥期に投与開始した症例の数

治療法	軽症 n=241	中等症 I n=47	中等症 II ・重症 n=57
未分画/低分子量ヘパリン	29 (14)	5 (6)	30 (13)
ナファモスタット	0	0	0 (2)
抗ヒトIL-6Rα/α-1抗体	0	0	4 (4)
ステロイド PSL/mPSL	1	1	21 *
デキサメタゾン	0	1 (3)	16 * (7)

* DXS ⇔ mPSL/PSL への変更 計5人重複 (うち3例は産後にDXSに変更)

小括1) 登録患者の概要

- 感染妊婦は全患者数に比例して一定程度発生
- 診断時の妊娠週数は着床直後から分娩まで幅広く分布
- 多くは軽症であるが、中等症 15%、重症 1.7%
- 妊婦の死亡例は登録されていない
- 妊娠中の治療は抗凝固、レムデシビル、抗SARS-CoV2抗体薬を軽症例から用いる施設も
重症例では加えて抗IL-6Rモノクローナル抗体やステロイドも使用

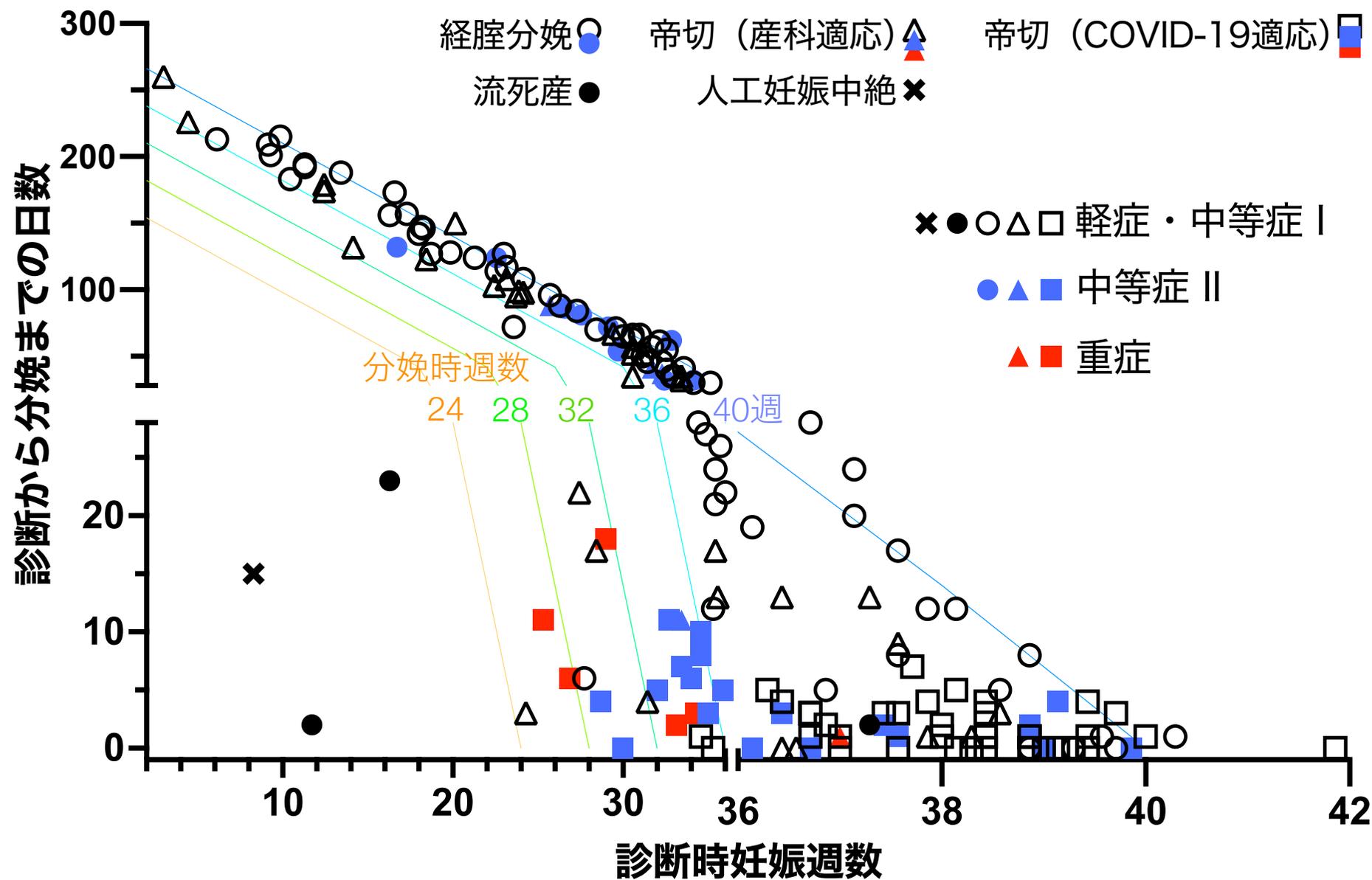
2) 妊娠帰結が得られた186人の 経過と分娩様式

妊娠帰結が得られた186人の分娩様式

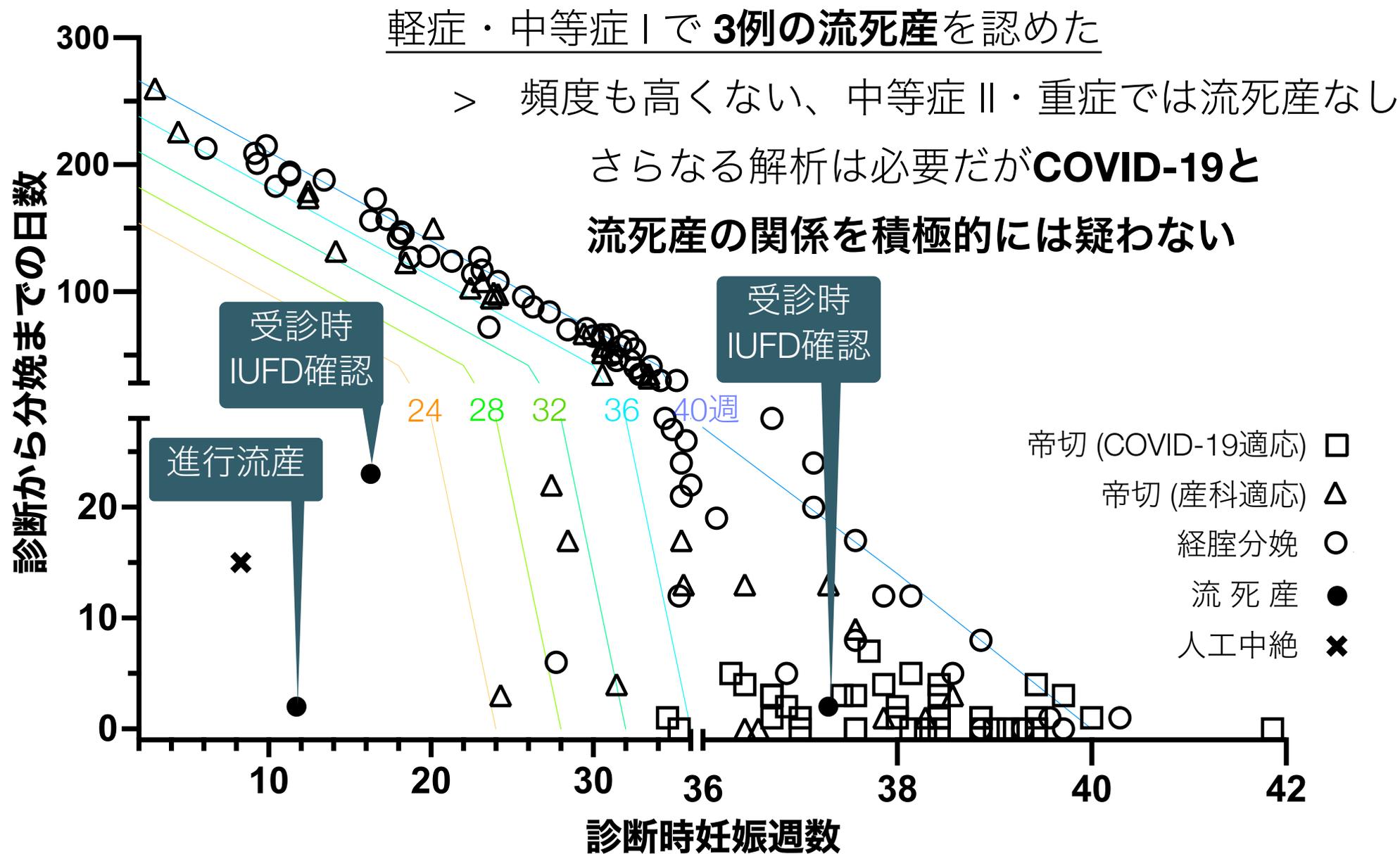
妊娠帰結	軽症 n=124	中等症 I n=23	中等症 II ・重症 n=39	合計 n=186
人工妊娠中絶	0	1	0	1 (0.5%)
流産	(12週未満)	1	0	0
	(12週以降)	1	0	0
死産 (22週以降)	0	1	0	1 (0.5%)
生産	122	21	39	182 (97.8%)

重症度別のCOVID-19診断週数と妊娠帰結週数・方法

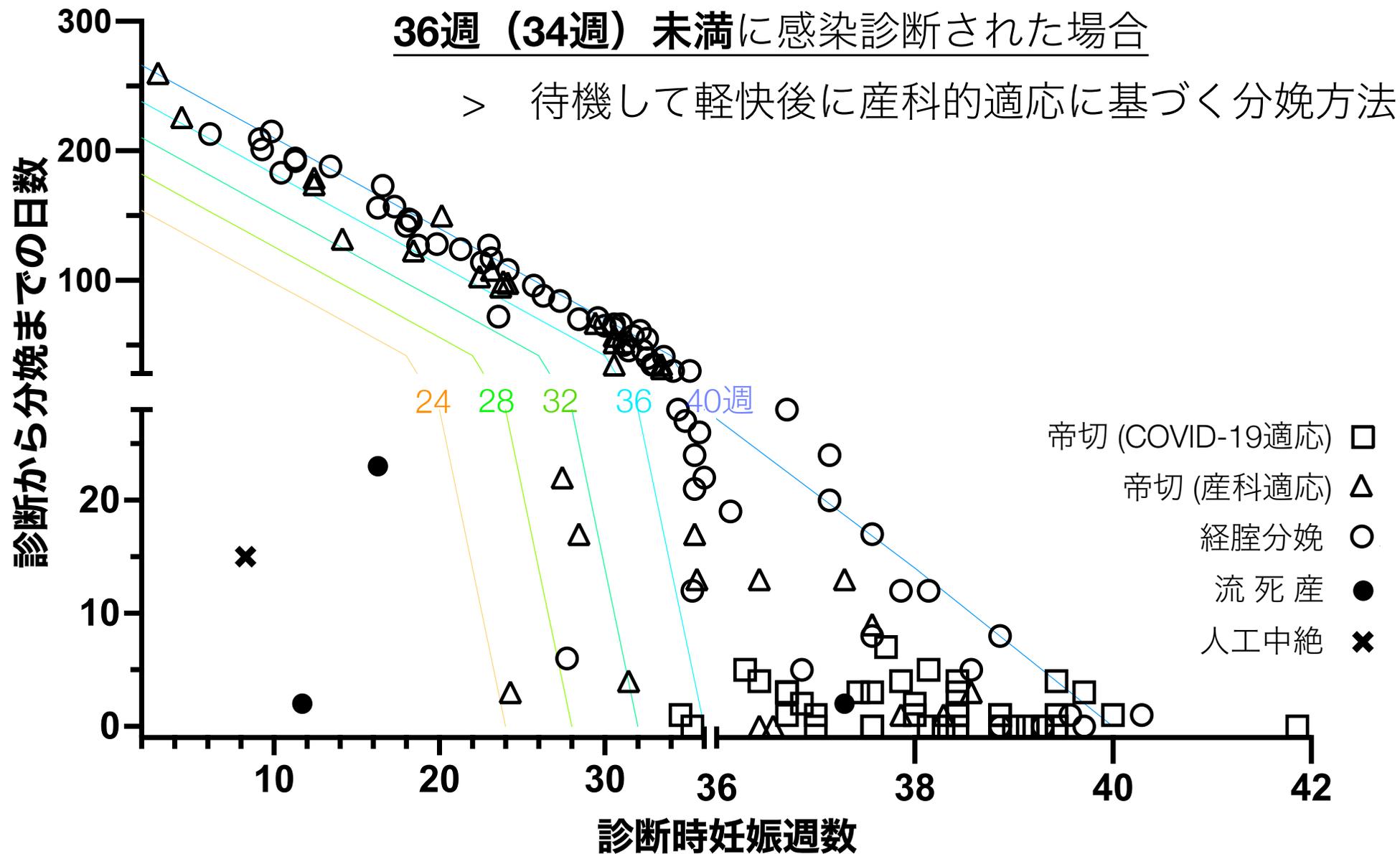
(妊娠帰結判明例186人のみ)



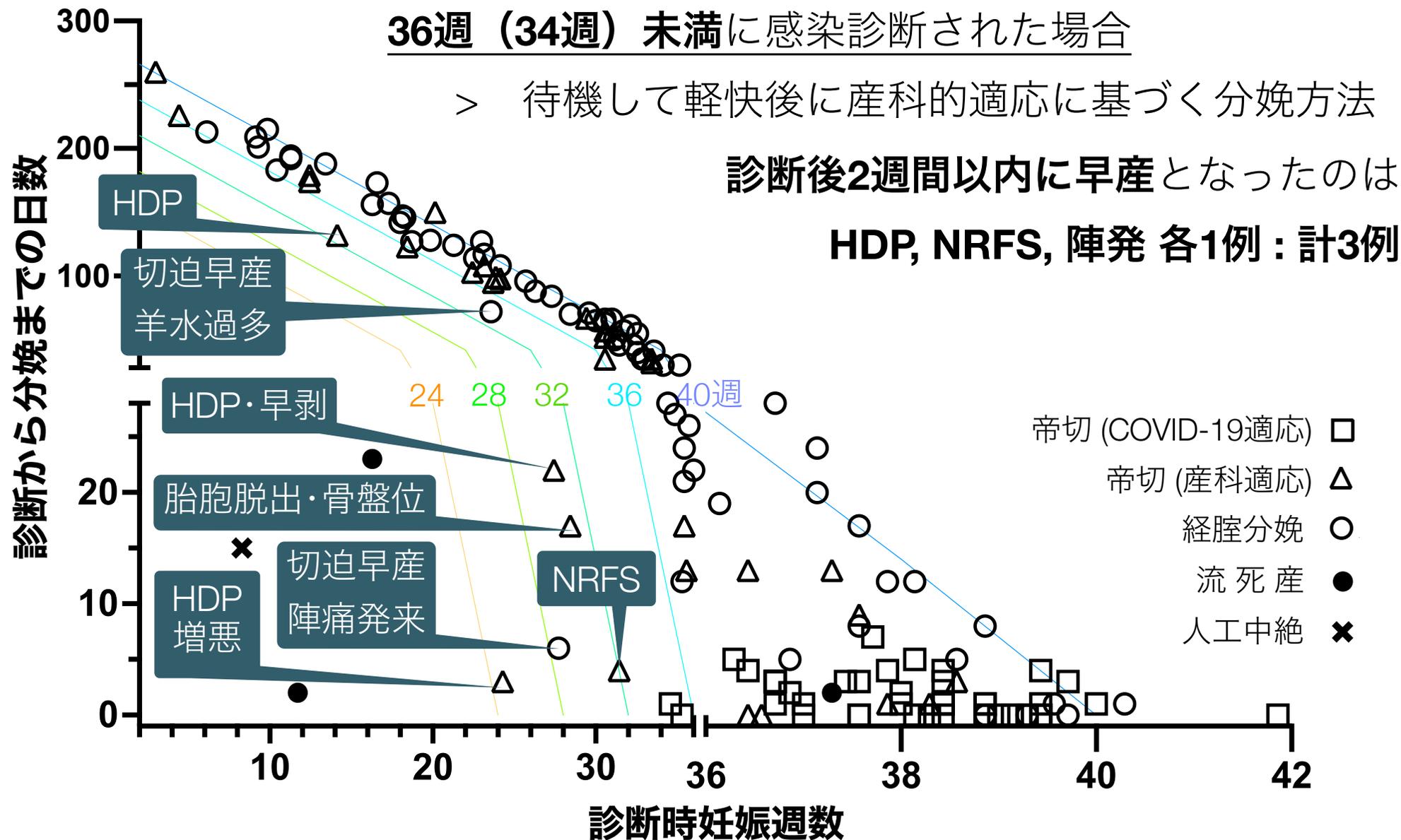
重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症Ⅰの147人について)



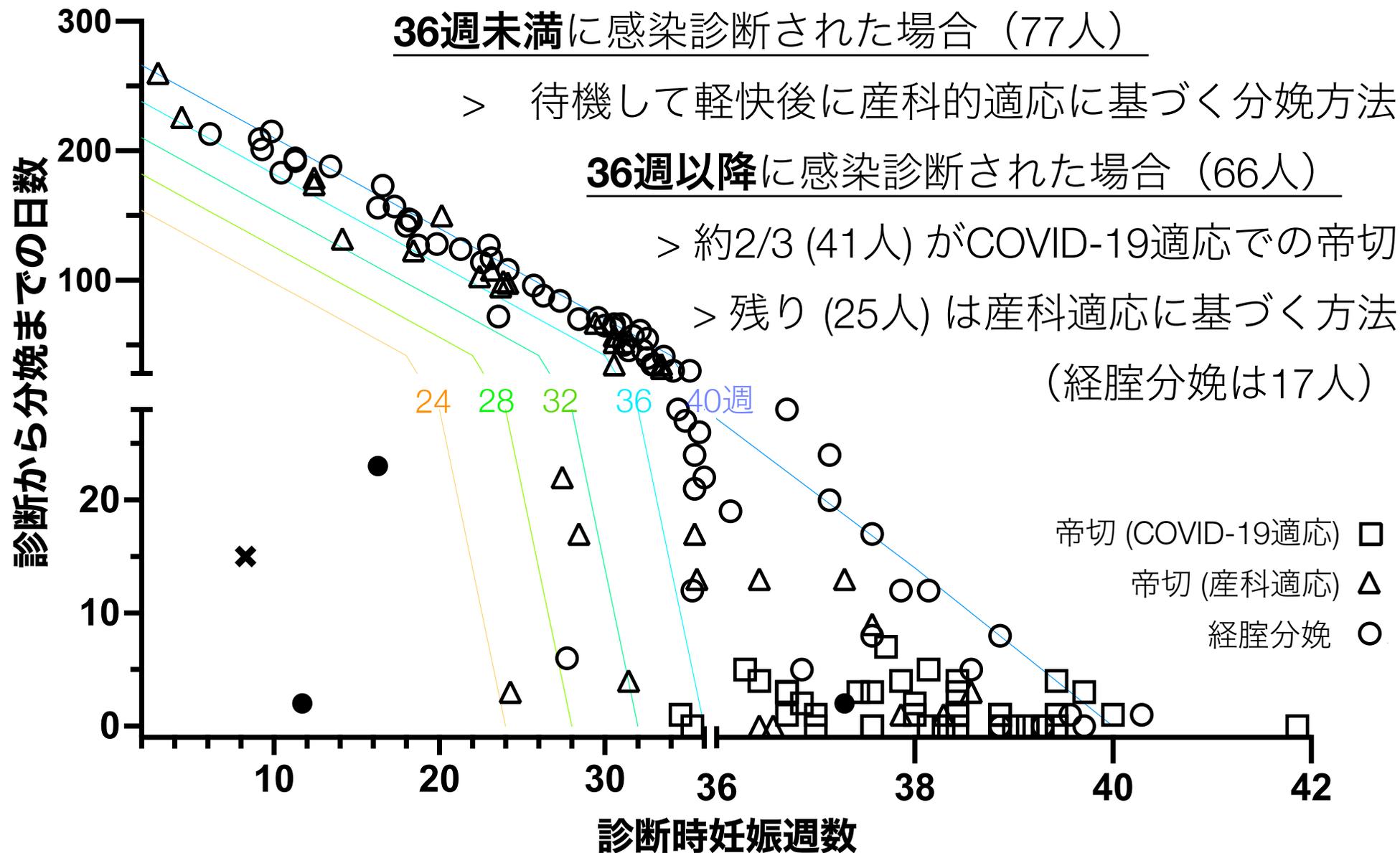
重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症Ⅰの生産143人について)



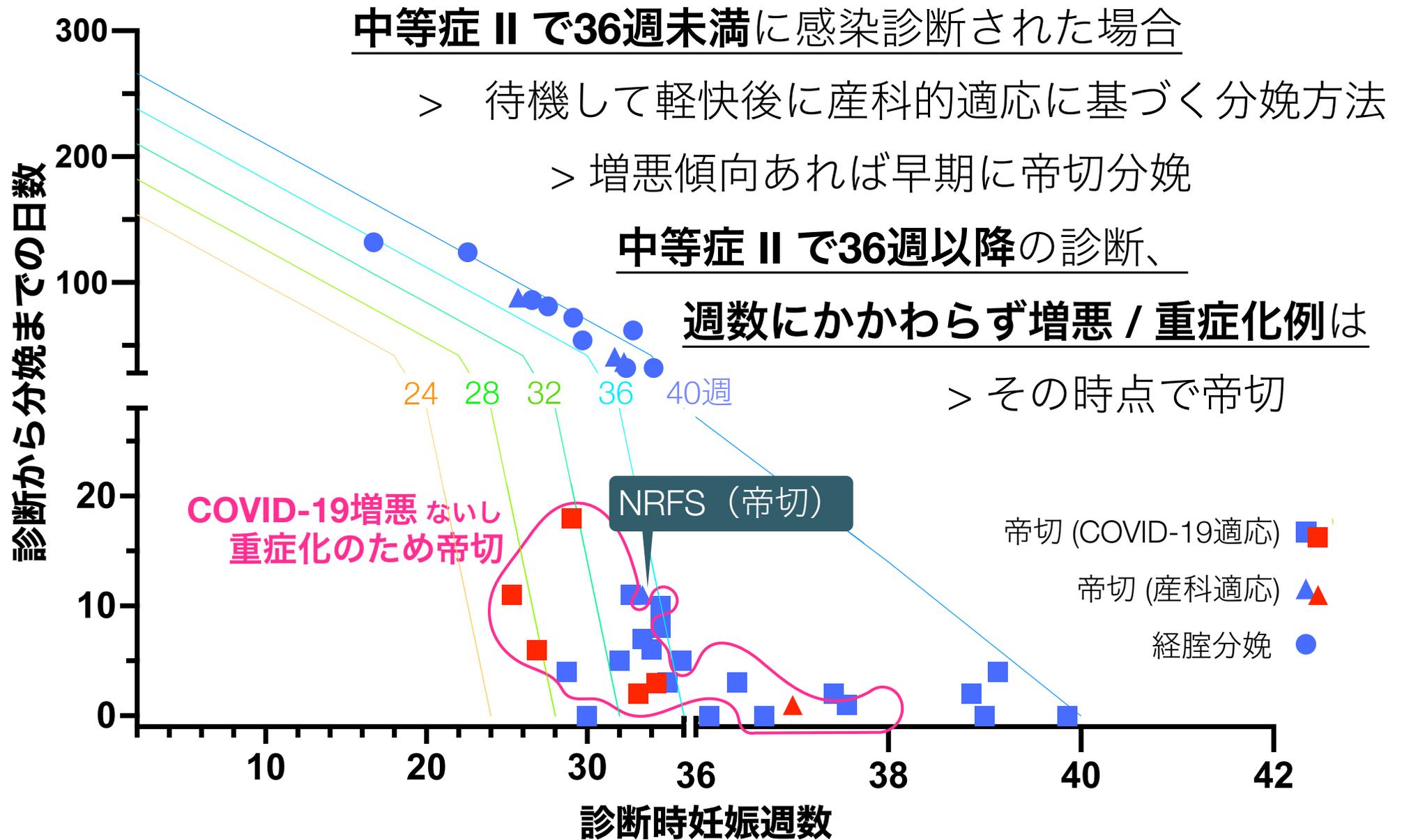
重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症Ⅰの生産143人について)



重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症Ⅰの生産143人について)



重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (中等症 II 39人、重症 6人について)



小括2) 分娩情報が得られた85人の経過と分娩様式

36週未満に感染診断された場合

軽症・中等症Ⅰ

- ・ 待機して軽快後に産科的適応に基づく分娩方法

中等症Ⅱ

- ・ 軽快後に産科的適応に基づく分娩方法
- ・ 増悪傾向あれば早期に帝切分娩

(登録例は全例28週以降)

36週以降に感染診断された場合

軽症・中等症Ⅰ

- ・ 約2/3がCOVID-19適応での帝切
- ・ 残りは産科適応に基づく方法

中等症Ⅱ

- ・ COVID-19適応での帝切

27週以降重症化例はその時点で帝切 (28週未満の登録例なし)

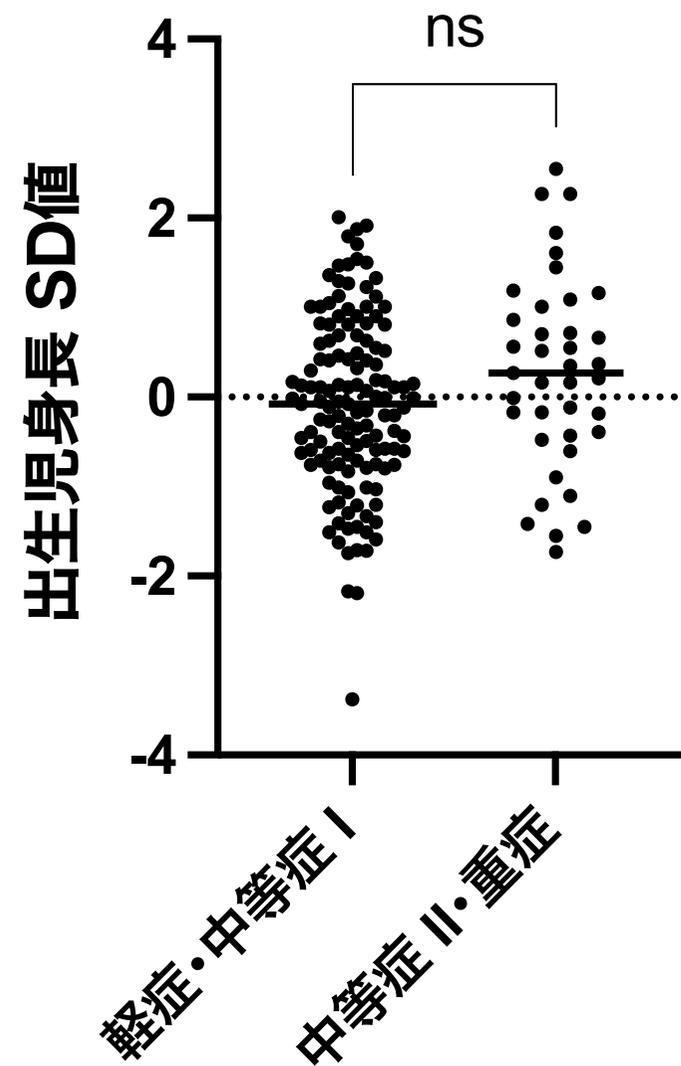
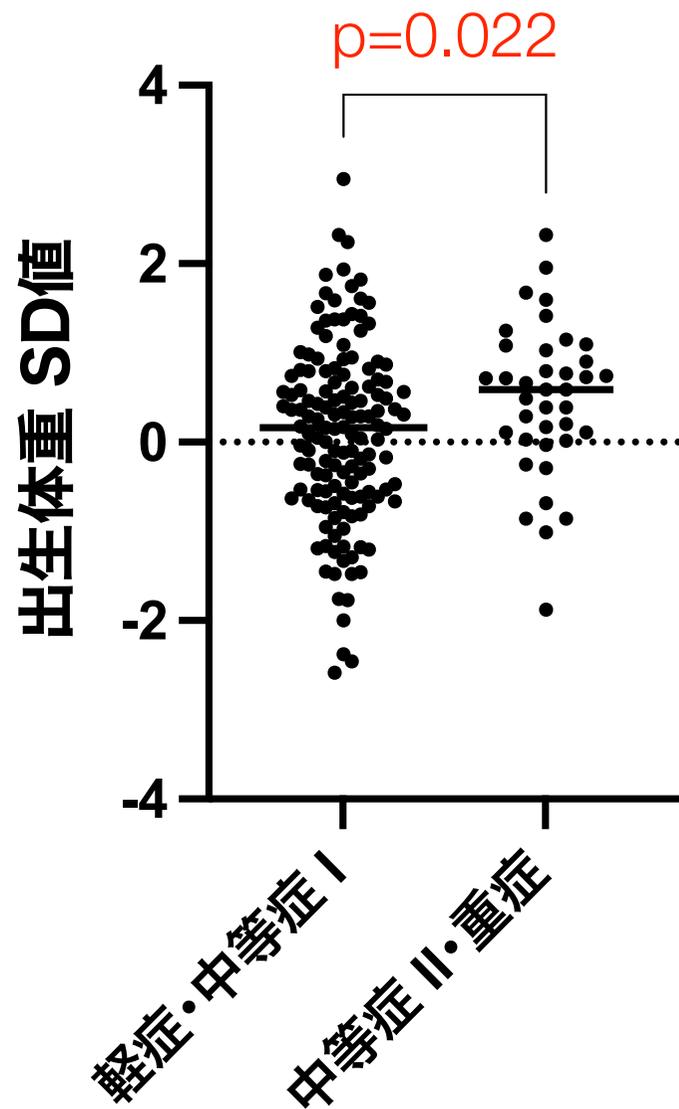
3) COVID-19妊婦の産科異常の 発生状況について

妊娠帰結185人のCOVID-19診断後の産科異常発生

(人工妊娠中絶術を除く)

	全体 n=185 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 I n=146 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=39 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
早産	39 (21.1)	18 (12.3)	21 (53.8)	p<0.001
切迫流早産	12 (6.5)	6 (4.1)	6 (15.4)	p=0.021
妊娠高血圧症候群	8 (4.3)	6 (4.1)	2 (5.1)	p=0.676
胎児機能不全	7 (3.8)	4 (2.7)	3 (7.7)	p=0.163
妊娠糖尿病	7 (3.8)	3 (2.1)	4 (10.3)	p=0.037
流・死産	3 (1.6)	3 (2.1)	0	p>0.999
胎児発育不全	2 (1.1)	2	0	
常位胎盤早期剥離	2 (1.1)	2	0	
他臓器障害	2 (1.1)	1 (肝腎)	1 (膵炎)	
CAM	1	0	1	
羊水過多/過少	1/1	1/0	0/1	

出生児182人の身長と体重



小括3) COVID-19妊婦の産科異常の発生状況

中等症Ⅱ・重症となっても

- ・ 流死産、HDP、FGR/SFDは増加せず

中等症Ⅱ・重症では

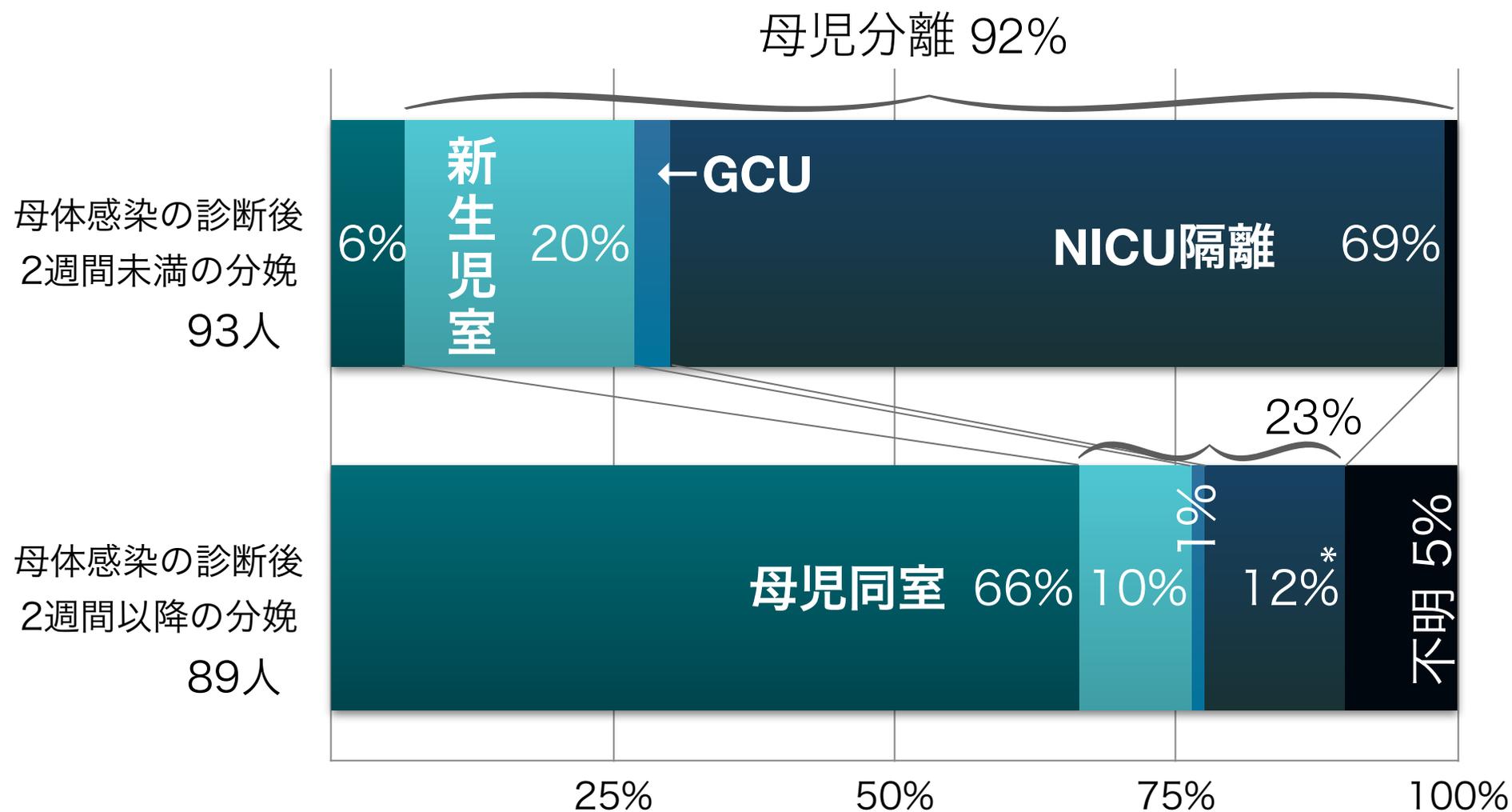
- ・ **切迫流早産**は増加
- ・ 人工早産の影響もあってか**早産**も増加
- ・ **妊娠糖尿病**も増加

4) 22週以降分娩の183人の 児に関する情報

新生児の概要

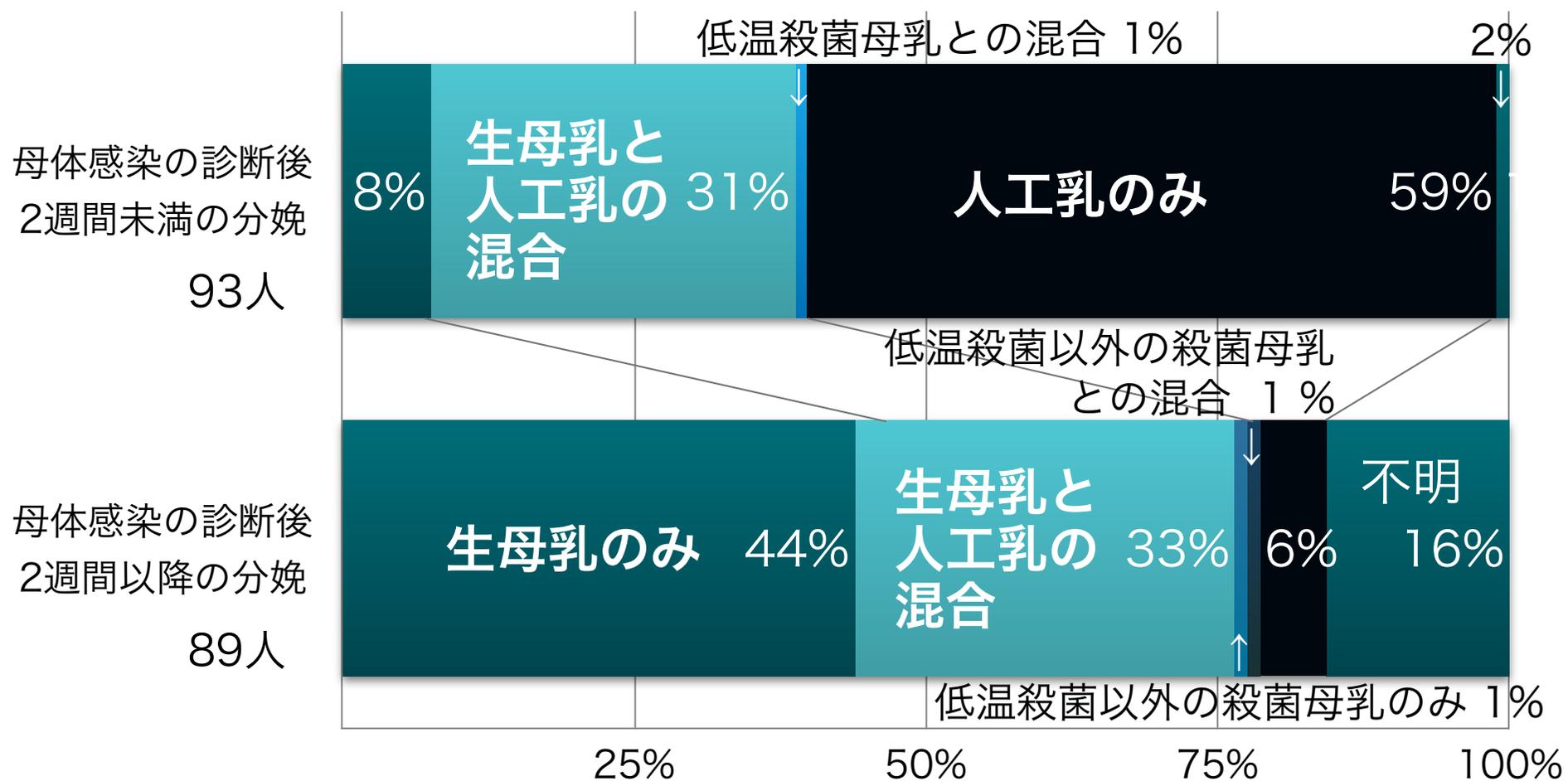
- 出生週数・体重 24-41週・589-3984g (-2.6SD~+3.0SD)
- 死産、新生児死亡 1人 (37週 死産)
- **新生児感染 軽症 1人 (0.55%)**
 - ※ 中等症Ⅱ 母体から診断後5日 (36週) でのCovid適応帝切分娩例
母児接触なし、感染予防策実施も、日齢2, 4に陽性 (日齢1は陰性)
... 胎内感染を否定できない
 - ※ 偽陽性1例：日齢1の鼻腔PCR検査で、2領域のうち片方のみボーダーライン陽性だが、以後日齢2、7、8は陰性で、児にも症状なし
- 新生児奇形
 - 尿道下裂 1例 (25週感染・中等症Ⅱ)
 - 右心系単心室 1例 (36週感染・中等症Ⅱ)
 - 鎖肛 1例 (25週感染・軽症)

出生した児の管理状況（同室の状況）



* Covid以外の疾患による転院搬送2例を含む

出生した児の管理状況（栄養の状況）

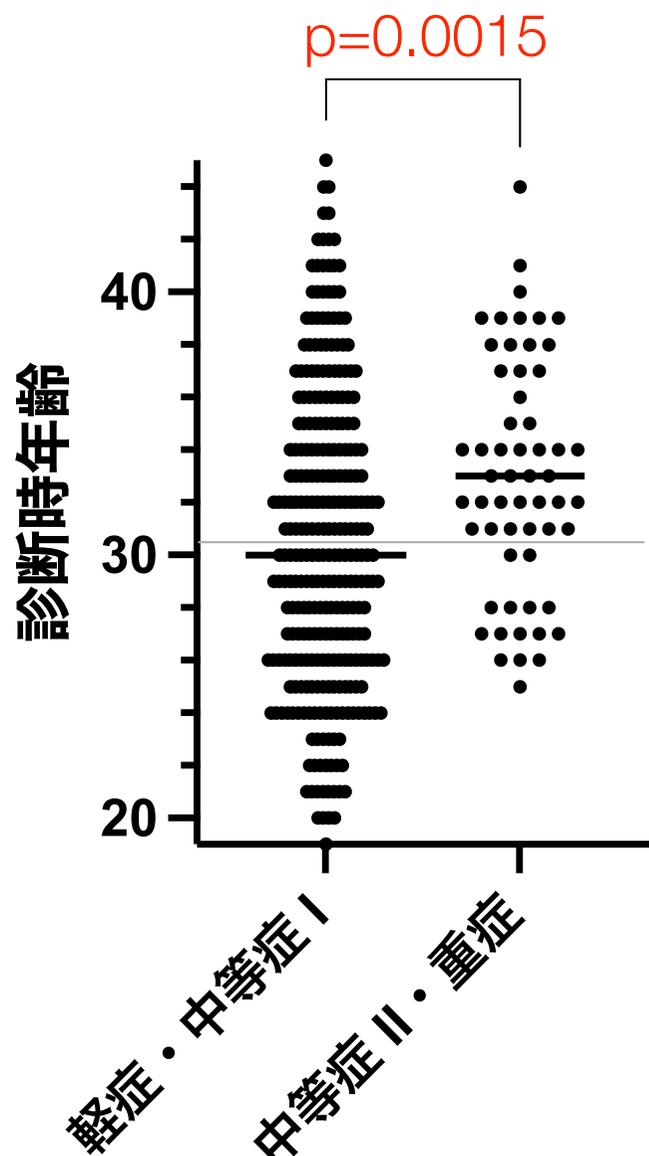


小括4) 22週以降分娩の183人の児に関する情報

- 新生児感染は 1人 (0.55%)
... 胎内感染を否定できない 軽症で合併症なく退院
- 死産 1件 (0.55%)、新生児死亡なし
- 感染後2週間以内の新生児の多く (92%) は母児分離
- 感染後2週間以内の新生児の多く (59%) は人工乳栄養
- 母乳栄養が、搾母乳かどうかは調査できていない

5) 中等症Ⅱ～重症と 関連する因子

診断時母体年齢と中等症Ⅱ・重症のリスク



最大 χ^2 により求めたcut off ... **31歳以上**

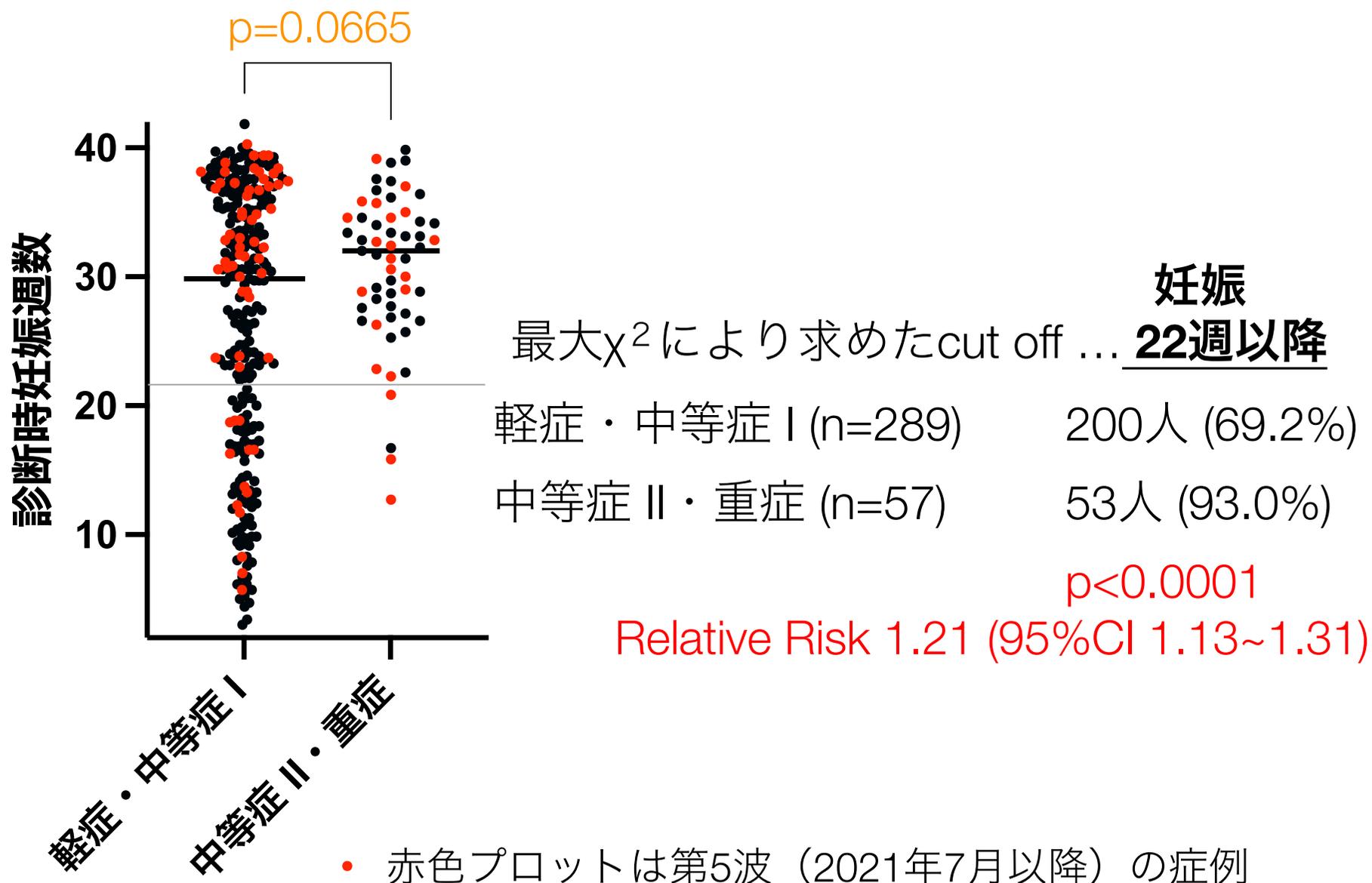
軽症・中等症Ⅰ (n=289) 138人 (47.8%)

中等症Ⅱ・重症 (n=57) 42人 (73.7%)

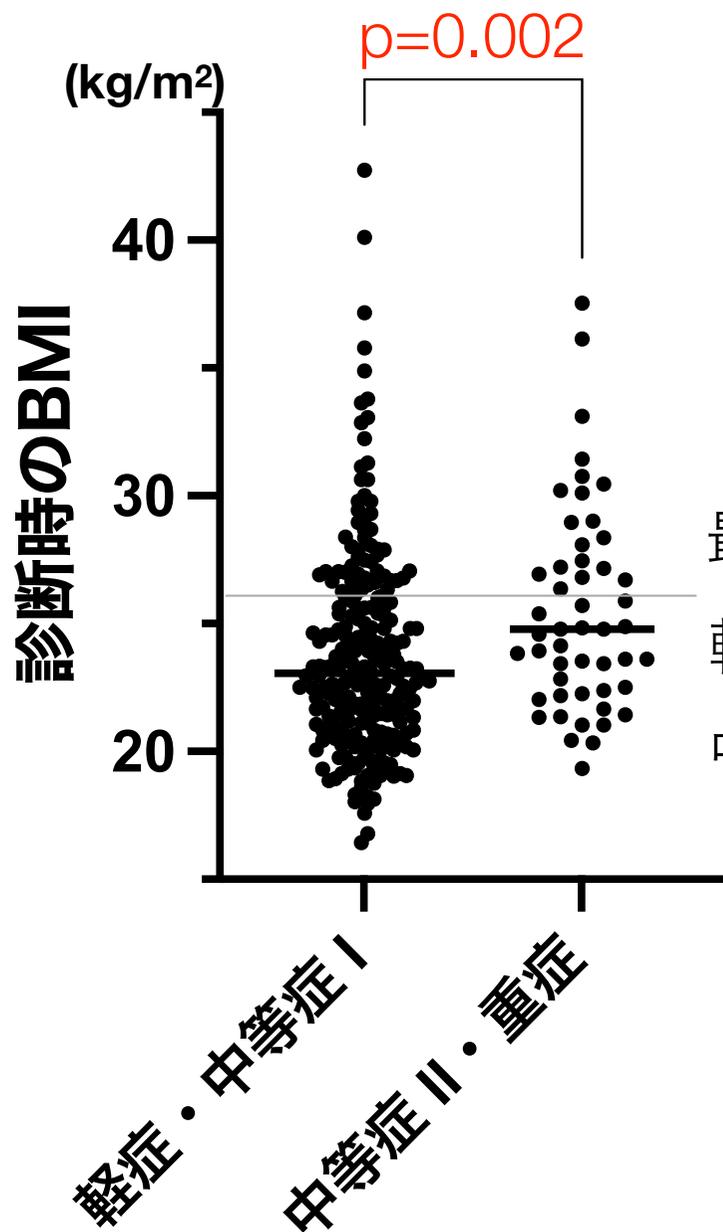
p=0.0004

Relative Risk 1.19 (95%CI 1.08~1.31)

診断時妊娠週数と中等症Ⅱ・重症のリスク



診断時のBMIと中等症II・重症のリスク



最大 χ^2 により求めたcut off ... **26.3以上**

軽症・中等症I (n=241) 56人 (23.2%)

中等症II・重症 (n=50) 19人 (38.0%)

p=0.034

Relative Risk 1.15 (95%CI 1.01~1.35)

診断時の既存の産科異常と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=346 〔人数 (%)〕	軽症・中等症Ⅰ n=289 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=57 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
切迫早産	21 (6.1)	15 (5.2)	6 (10.5)	p=0.132
妊娠糖尿病	14 (4.0)	10 (3.5)	4 (7.2)	p=0.260
切迫流産	7 (2.0)	6 (2.1)	1 (1.7)	p>0.999
妊娠悪阻	7 (2.0)	6 (2.1)	1 (1.7)	p>0.999
頸管無力症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.8)	p=0.303
前置胎盤	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.8)	p=0.303
多胎	2 (0.6)	2 (0.7)	0	
妊娠高血圧症候群	2 (0.6)	2 (0.7)	0	
羊水過少	2 (0.6)	2 (0.7)	0	p>0.999
羊水過多	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
FGR	1 (0.3)	1 (0.3)	0	

併存疾患（既往・現症）と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=346 〔人数 (%)〕	備考	軽症・中等症Ⅰ n=289 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=57 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
呼吸器疾患	26 (7.5)	喘息/小児喘息 24、間質性肺炎 1	16 (5.5)	9 (15.8)	p=0.011 RR1.33 (1.06-1.92)
消化器疾患	17 (4.9)	虫垂炎 10、逆流性食道炎 2、 鼠径ヘルニア 4、痔核 1	14 (4.8)	3 (5.3)	p>0.999
心血管疾患	10 (2.9)	不整脈 2、高血圧 2、肺高血圧、心不全、	8 (2.8)	2 (3.5)	p>0.672
精神神経疾患	10 (2.9)	うつ/双極性障害 4、てんかん 2、 ナルコレプシー、むずむず脚症候群	8 (2.8)	2 (3.5)	p>0.672
自己免疫疾患	7 (2.0)	ITP 4、SjS、SSc、Cogan症候群	6 (2.1)	1 (1.8)	p>0.999
甲状腺機能異常	6 (1.7)	バセドウ 2、甲状腺機能低下 2、橋本 病、無痛性甲状腺炎	5 (1.7)	1 (1.8)	p>0.999
性感染症	5 (1.4)	梅毒 2、クラミジア 2、淋菌、 ヘルペス	3 (1.0)	2 (3.5)	p=0.192
悪性腫瘍	5 (1.4)	卵巣境界悪性腫瘍、甲状腺癌、 乳癌、急性リンパ性白血病、MDS	3 (1.0)	2 (3.5)	p=0.192
肝胆道疾患	4 (1.2)	ウイルス肝炎 2、胆嚢炎摘出後 2	4 (1.4)	0	p>0.999
耐糖能障害	3 (0.9)	糖尿病、妊娠糖尿病既往	2 (0.7)	1 (1.8)	p=0.418
慢性腎疾患	2 (0.6)		1 (0.3)	1 (1.8)	p=0.303
その他	38 (11.0)	各科非悪性腫瘍、 整形外科・眼科・耳鼻科・皮膚科 良性疾患	28 (9.7)	10 (17.5)	p=0.103

アレルギー歴、喫煙歴と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=180 〔人数 (%)〕	軽症・中等症Ⅰ n=289 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=57 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
アレルギー歴	60 (17.2)	48 (16.6)	12 (21.1)	p=0.445
喫煙歴	30 (15.3)	44 (15.2)	9 (15.8)	p>0.999
今回妊娠中の喫煙	10 (2.8)	9 (3.1)	1 (1.8)	p>0.999

小括5) 中等症 II ・重症との関連因子

- ・ 診断時母体年齢**31歳以上** 1.19倍
- ・ 診断時妊娠週数**22週以降** 1.21倍
- ・ 診断時**BMI 26.3**以上 1.15倍
- ・ **呼吸器疾患の既往歴** 1.33倍
- ・ 高血圧などの心血管疾患との関連は認めず

まとめ (1)

- ◆ COVID-19妊婦レジストリには、2021年10月31日までに感染妊婦346人の登録があり、重症度別の内訳は、軽症 70%、中等症 I 14%、中等症 II 15%、重症 1.7%であった。
- ◆ 妊娠中の治療は抗凝固療法とレムデシビル、直近では抗体薬が用いられていた、重症例ではステロイドが追加され、1例 抗ヒトIL-6Rモノクローナル抗体の使用例もあった。なお、施設によっては軽症例から積極的に抗凝固療法やレムデシビル、抗体薬を使用していた。
- ◆ 36週未満での感染であれば、重症化しなければ軽快後の分娩を待機し、36週以降の感染では、施設の状況で分娩法を選択していた。

軽症～中等症 Iでも36週以降に感染診断された場合（66人）、約2/3（41人）がCOVID-19を適応とした帝王切開で出産していた。

まとめ (2)

- ◆ 感染後2週間以内の出生では母児分離、人工乳栄養が多かった。
- ◆ 新生児感染は、1人(0.55%)であった。
- ◆ 中等症II・重症例では早産が増加した(早産にはCOVID-19増悪を適応とした医学的介入による帝王切開分娩を含む)。一方、産科合併症の有無は重症化と関連しなかった。
- ◆ 妊婦は年齢に関係なく妊娠全期間を通して新型コロナウイルスに感染しうるが、31歳以上、22週以降、診断時のBMI 26.3以上は重症化のリスクであった。
- ◆ 喘息など呼吸器疾患の既往は妊婦におけるCOVID-19重症化リスクであった。

謝辞

「新型コロナウイルス感染妊婦のレジストリ研究」の症例登録にご協力頂きました施設と関係の皆様には厚く心より御礼申し上げますとともに、引き続き多数の施設からの症例登録をお願いいたします。