日本におけるCOVID-19妊婦の現状 ~妊婦レジストリの解析結果 《2022年1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手稲渓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、森岡一朗、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、森岡一朗、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。

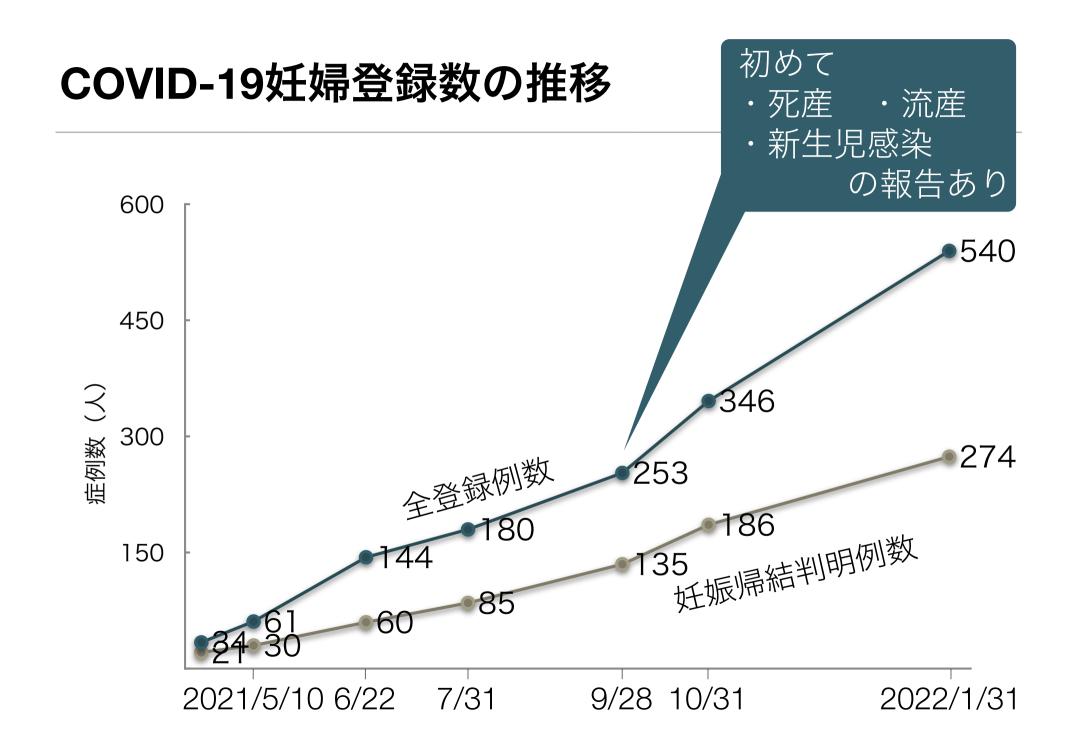
【方法】厚労研究班および日産婦学会の事業として、2020年1 月以降の感染妊婦のレジストリ(登録)。重症化リスク 因子、妊娠への影響、母子感染の頻度、出生児の予後 などを調査。

【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

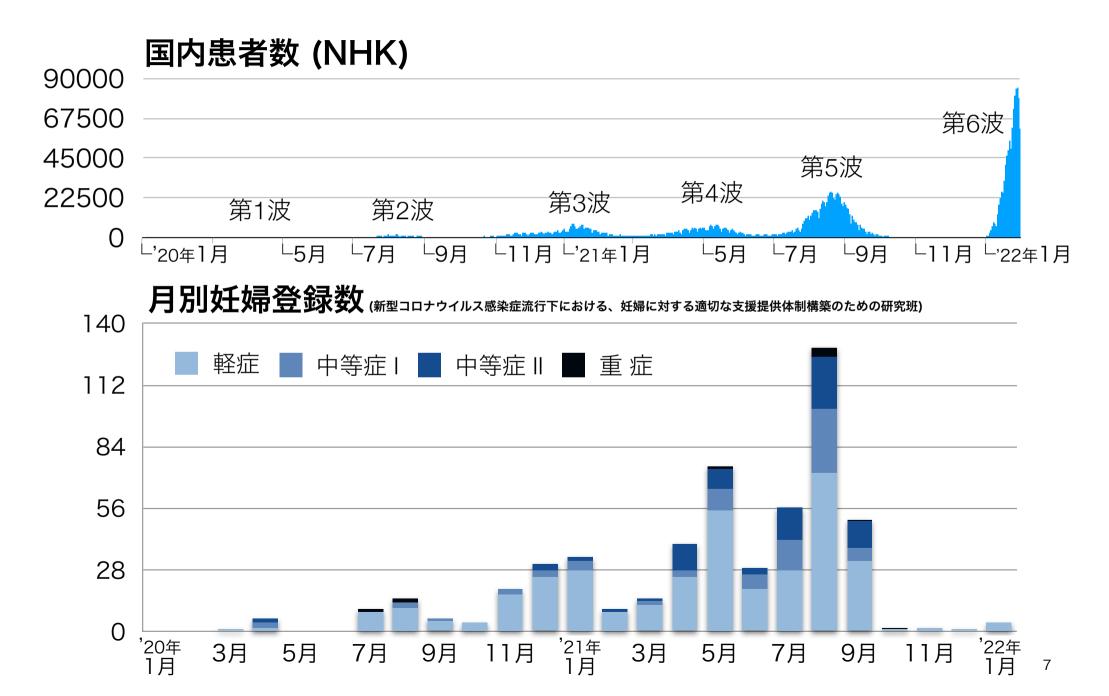
◆ 2020年9月から全国の総合・地域周産期センター407施設に、 さらに学会ホームページや学会誌を通じて症例の登録を依頼 した。

◆ 2022年1月31日までに80施設でオプトアウト・倫理申請を 完了し、56施設から感染妊婦540人の登録があった。

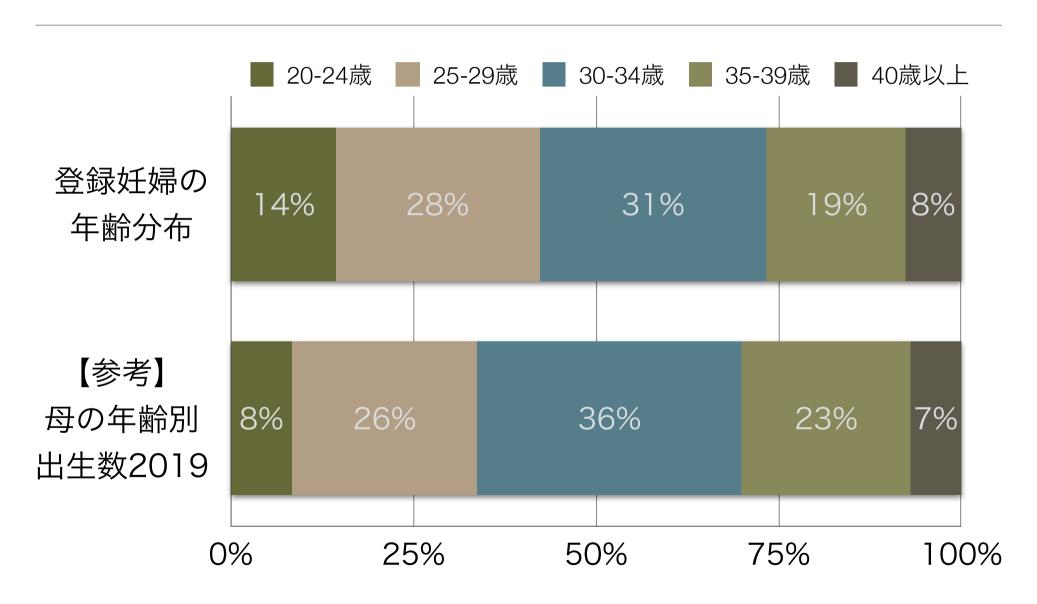


1) 登録妊婦の概要

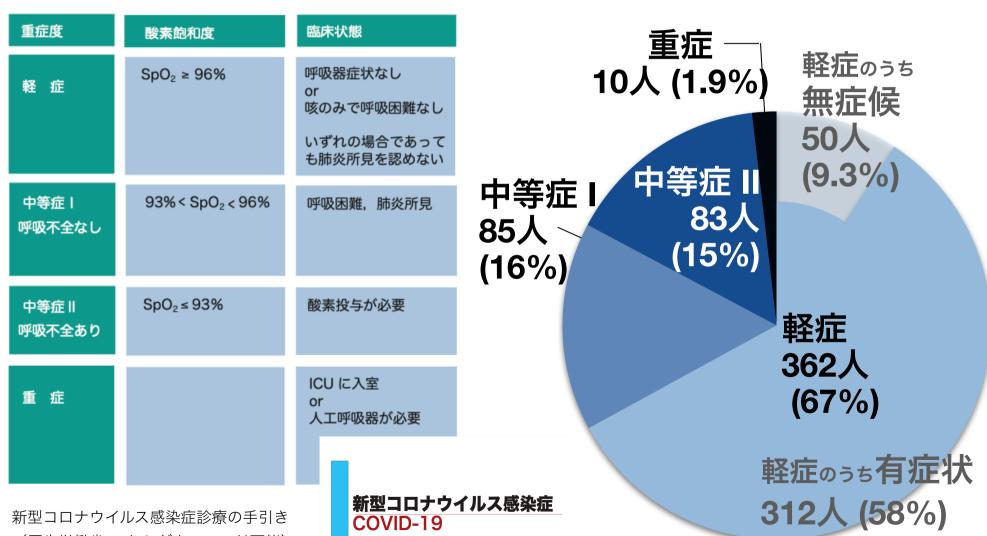
COVID-19国内発生状況 (2022/1/31登録まで)



COVID-19妊婦540人の年齢分布



COVID-19妊婦 540人の重症度別割合 (22/1/31)

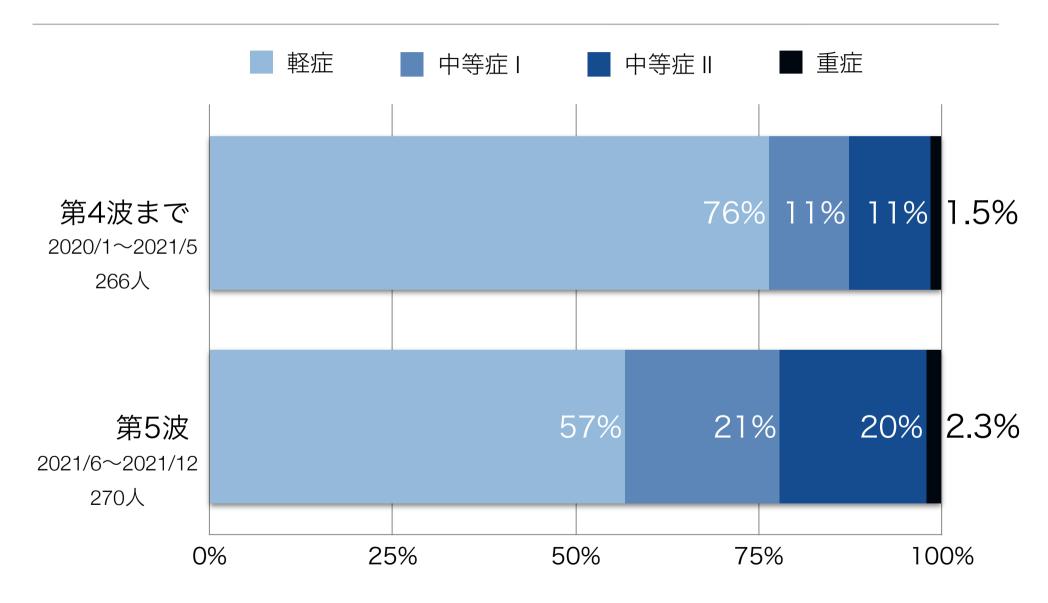


(厚生労働省HPからダウンロード可能)

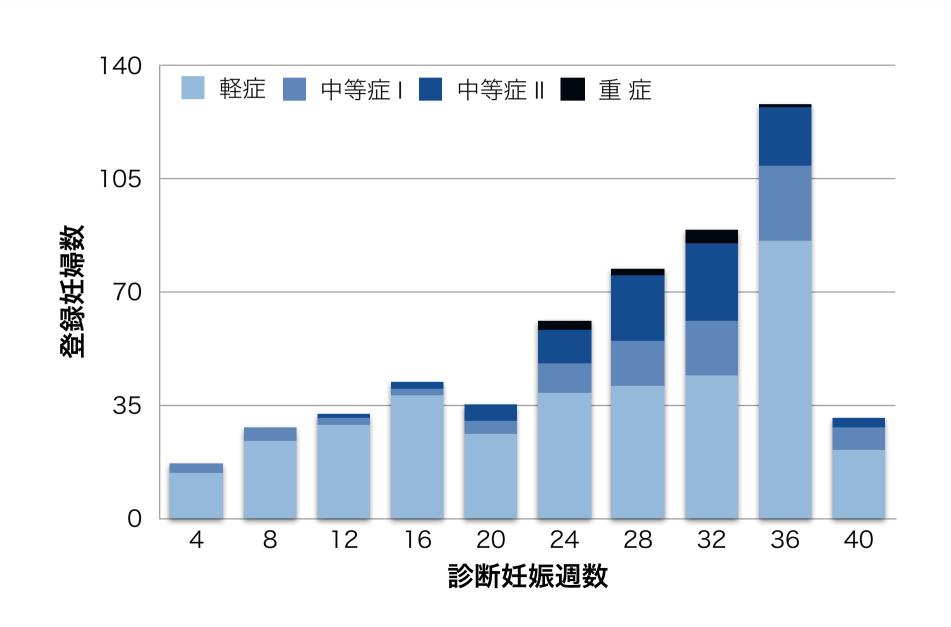
診療の手引き 第5.3版

重症度別割合:第4波までと第5波の比較 (22/1/31)

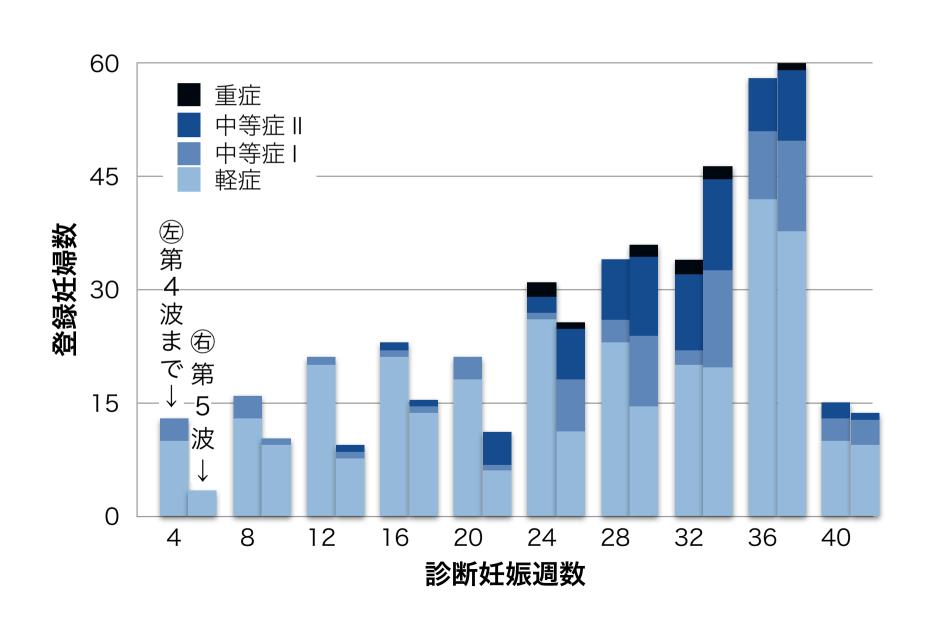
※本解析では2021年6-12月に診断された症例を第5波(デルタ株)として解析



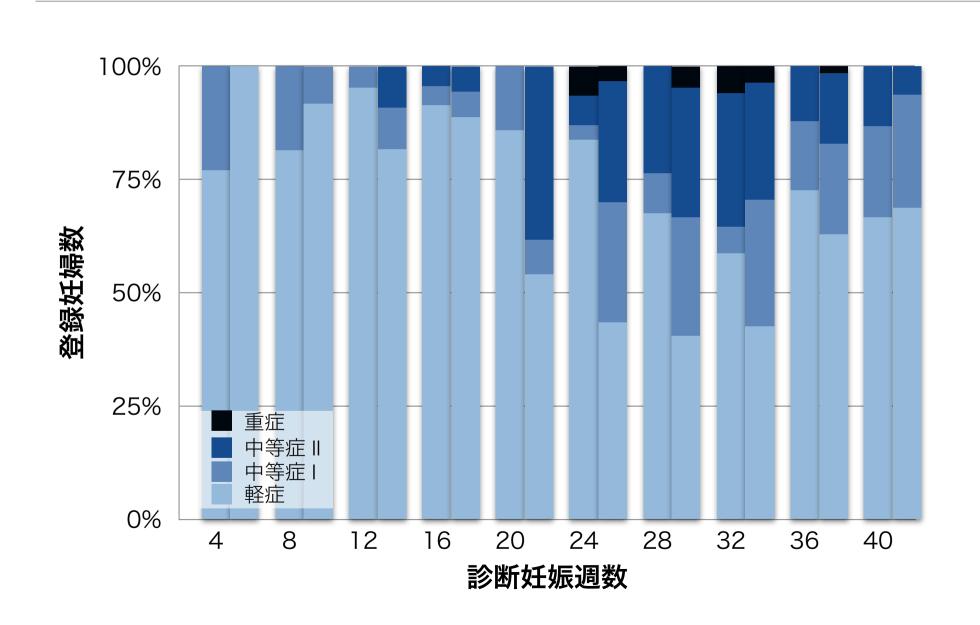
COVID-19妊婦 540人の診断妊娠週数と重症度 (22/1/31)



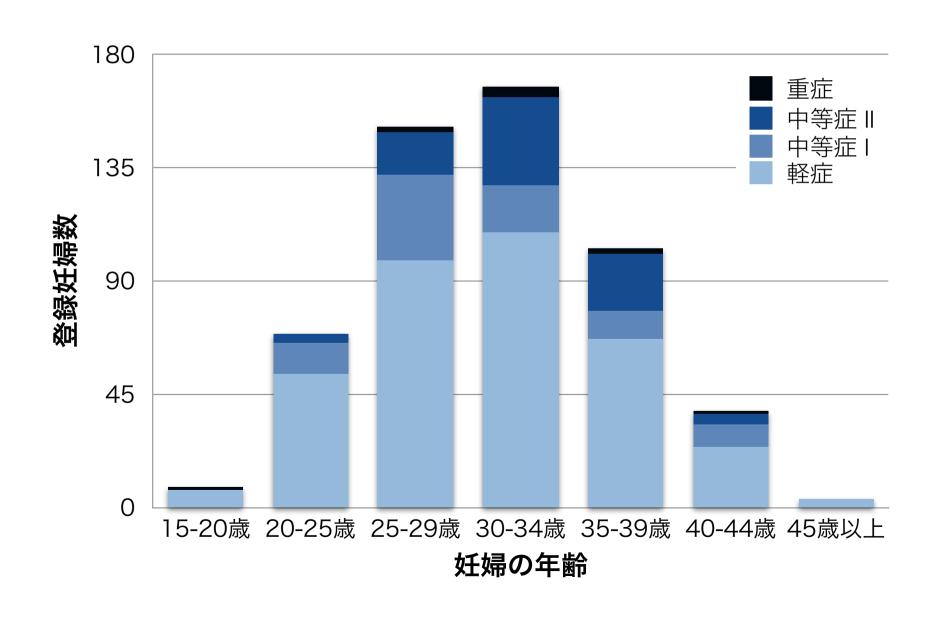
診断妊娠週数別、重症度別妊婦数: 第4波まで(266人)と第5波(270人)の比較(22/1/31)



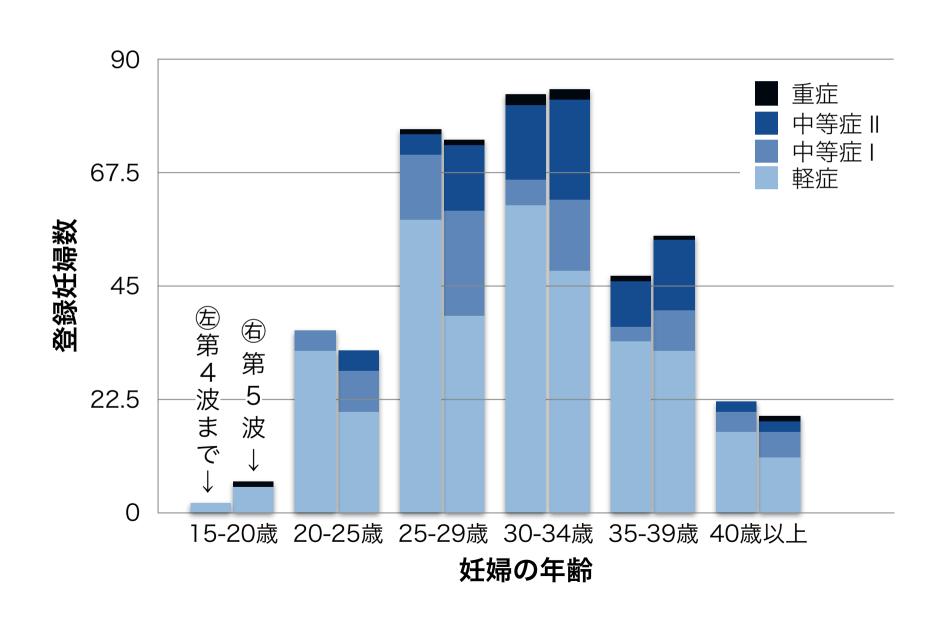
診断妊娠週数別、重症度の割合: 第4波まで(266人)と第5波(270人)の比較(22/1/31)



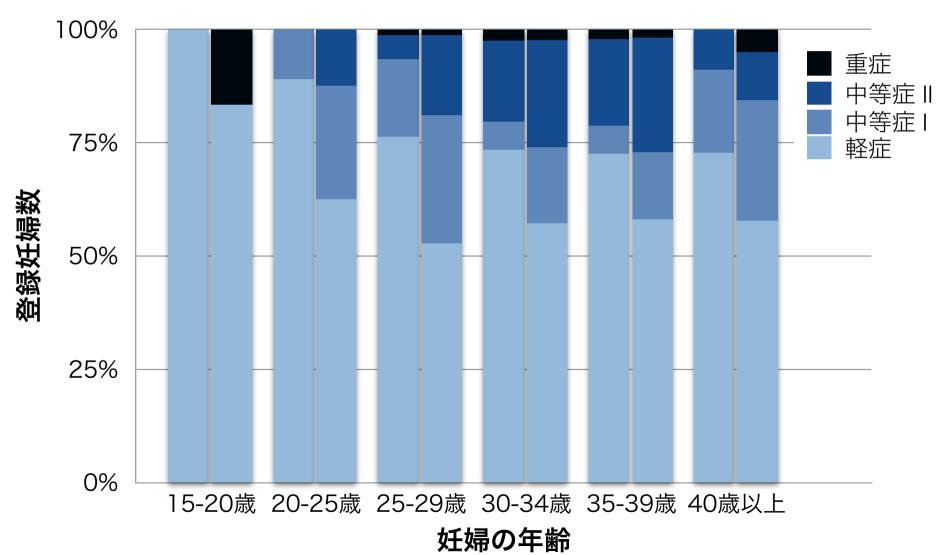
COVID-19妊婦 540人の年齢と重症度 (22/1/31)



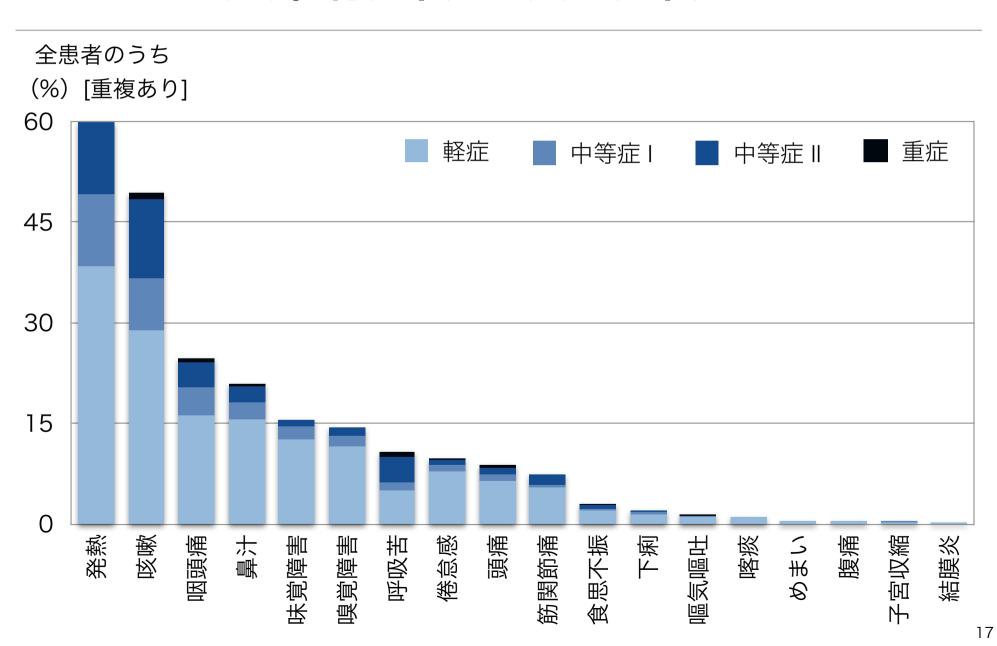
年齢層別、重症度別妊婦数: 第4波まで(266人)と第5波(270人)の比較(22/1/31)



年齢層別、重症度の割合: 第4波まで(266人)と第5波(270人)の比較(22/1/31)



COVID-19妊婦 有症状490人の症状



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=355 ^(不明7)	中等症 l n=85	中等症 n=80 ^(不明3)	重症 n=10
COVID-19に対する薬物治療あり	18.6%	51.8%	92.5%	100%
レムデシビル	10 (2)	21 (7)	16(11)	3(4)
ロピナビルないしリトナビル	0	1	0	1
ファムピラビル	0	0	0 (1)	0
未分画/低分子量へパリン	31 (18)*	18 (8)*	35 (14)*	5 (6)*
ナファモスタット	0	0	0	0 (2)

^{*} 未分画へパリン、低分子量へパリンは同一患者での重複投与あり

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=355 ^(不明7)	中等症 l n=85	中等症 n=80 (不明3)	重症 n=10
シクレゾニド / ブデソニド (気道内投与)	2	0	Ο	Ο
ステロイド (吸入以外の全身投与)	1	4 (3)	51 (10)	7 (1)
抗ヒトIL-6レセプター抗体製剤	O	0	5 (2)	0 (3)
ハリシチニブ (選択的JAK1/2阻害剤)	O	0 (1)	0 (1)	O
中和抗体薬 (カシリビマブ/イムデビマズ ソトロビマブ)	6	4	О	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

妊娠中のCOVID-19治療 ③ () 内は産褥期に投与開始した症例の数

	治療法	軽症 n=355 ^(不明7)	中等症 l n=85	中等症 n=80 ^(不明3)	重症 n=10
ス	PSL/mPSL	1	2	34 a,b,c (2,d)	4 c
テ	デキサメタゾン (DXS)	O	1 (3)	15 b,d,e (12c)	3 (2 c)
コイ	ベタメタゾン (BTM)	O	1	3 a	Ο
F	ヒドロコルチゾン (HDC)	O	Ο	(] e)	Ο

妊娠中に ® BTMとPSL/mPSLの併用3人、 © DXSからPSL/mPSLへの変更2人 産後の © PSL→DXS への変更…中等症 II 3人、重症 1人、

d DXS→mPSL への変更 1人、 e DXS→mPSL への変更 1人

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するが、妊娠週数とともに 増加
- ・多くは軽症であるが、中等症 II 15%、重症 2% (人工呼吸器まで 7人、ECMO 3人) 第4波までと比べ第5波では重症例が多く(重症 1.5%→2.3%, 中等症 II 以上は 13%→22%)、25歳以下でも酸素投与や呼吸管理を要する妊婦がみられた
- ・ 妊婦の死亡例は登録されていない
- ・妊娠中の治療については 抗凝固は全重症度でなされていたが、重症度が高いほど多かった レムデシビルは中等症 I〜II、中和抗体薬は軽症〜中等症 I に主に投与 中等症 II〜重症例では加えて抗ヒトIL-6レセプター抗体製剤やステロイドも使用

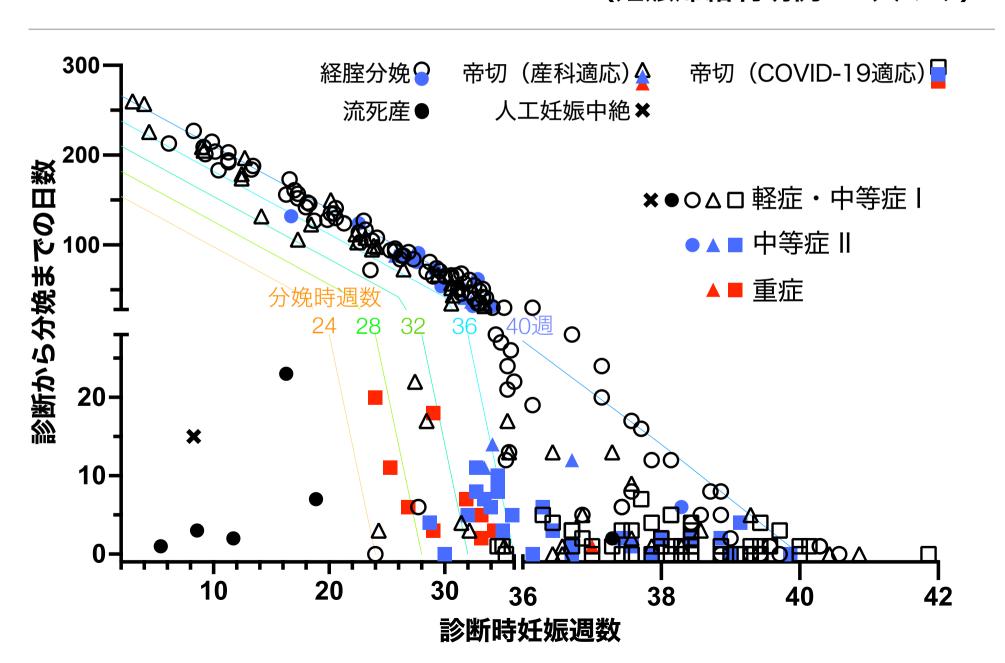
2) 妊娠帰結が得られた274人の 経過と分娩様式

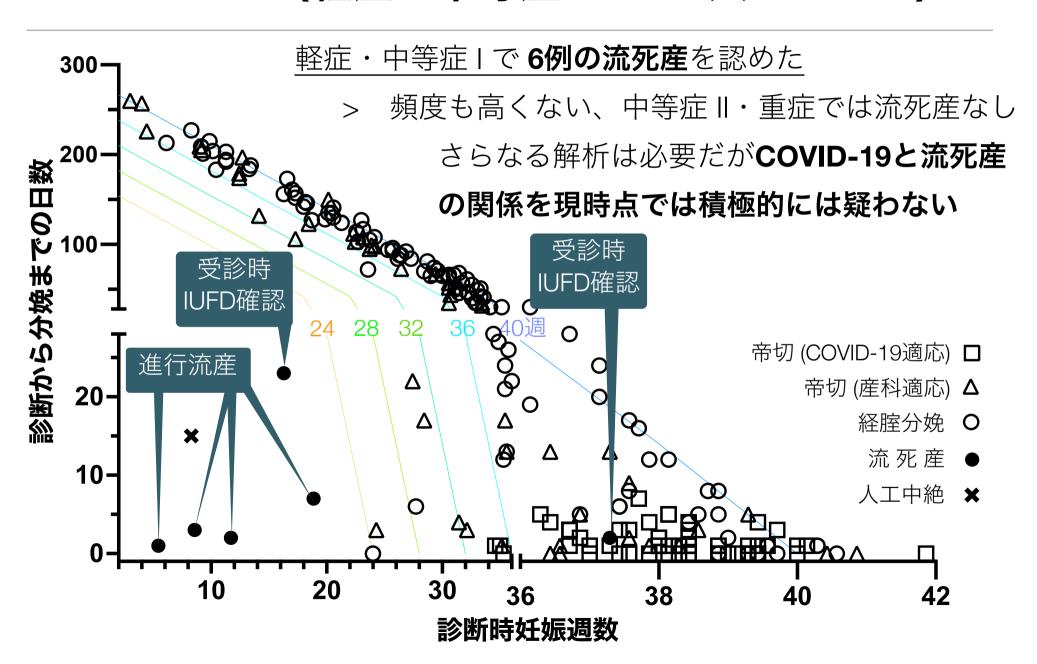
(以降 2022年1月31日迄の登録症例)

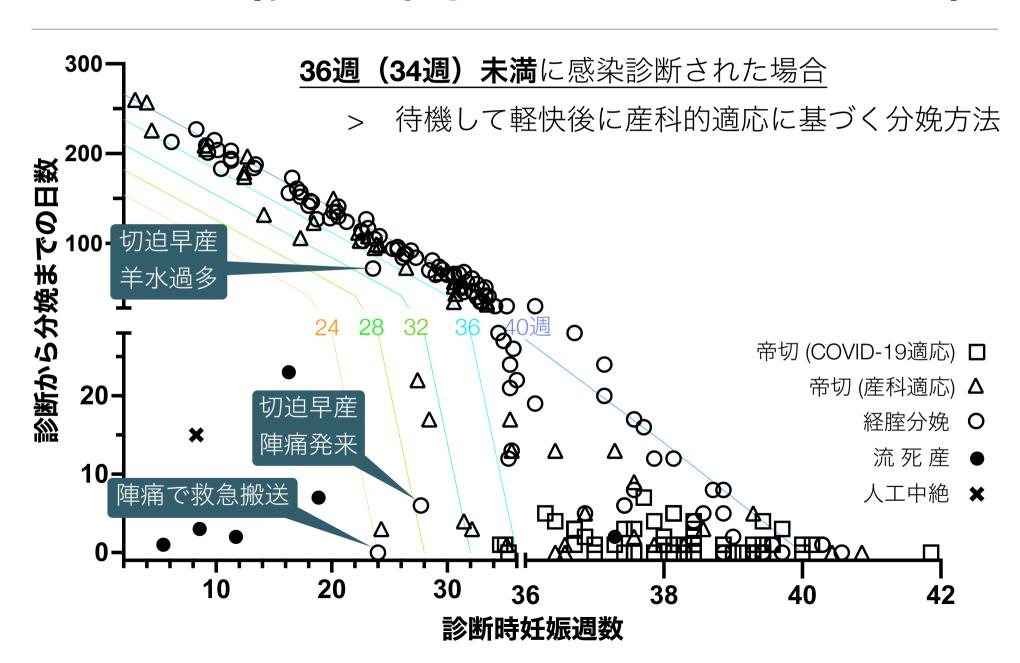
妊娠帰結が得られた274人の分娩状況

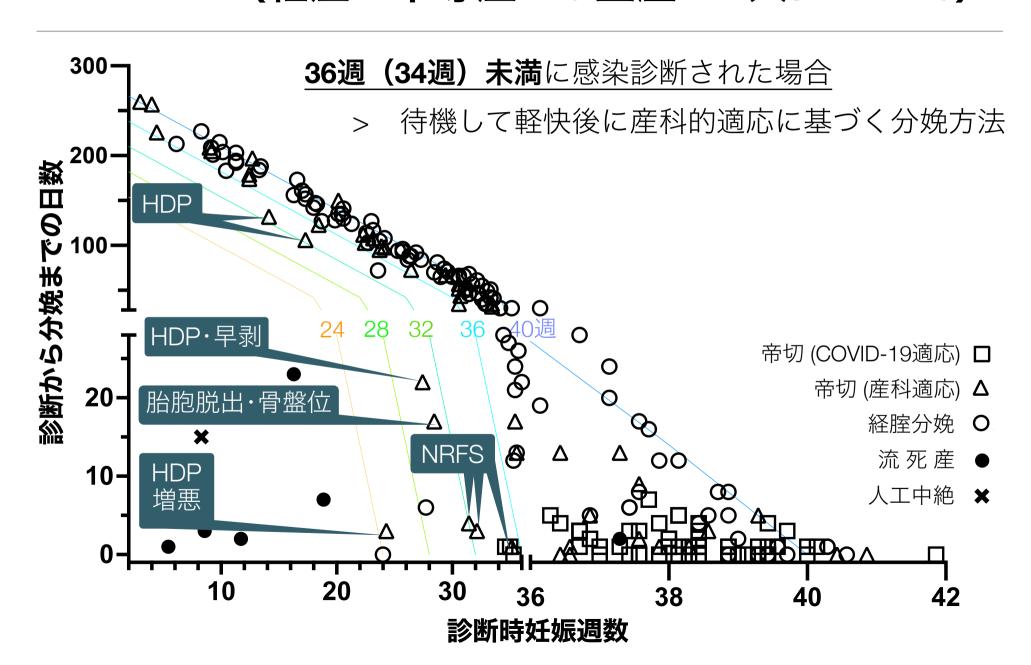
妇	£娠帰結	軽症 n=178	中等症 l n=43	中等症 II ・重症 n=53	合計 n=274
人工	_妊娠中絶 	0	1	0	1 (0.36%)
流産	(12週未満)	2	1	O	5
	(12週以降)	2	0	0	(1.8%)
死産((22週以降)	0	1	0	1 (0.36%)
	生産	174	40	53	267 (97%)

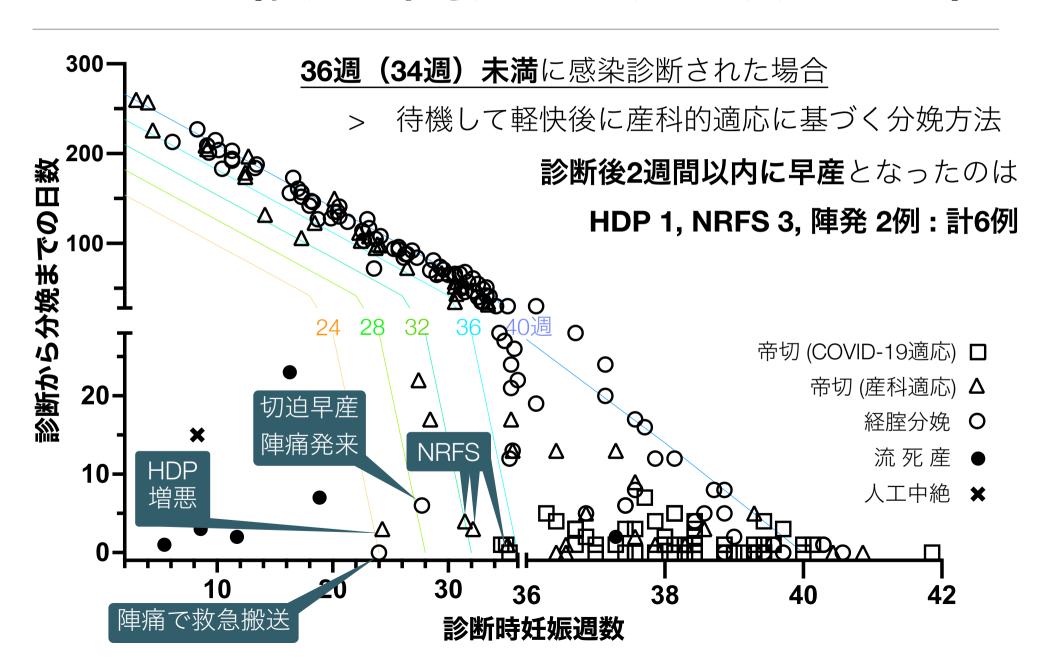
重症度別のCOVID-19診断週数と妊娠帰結週数・方法 (妊娠帰結判明例274人のみ)

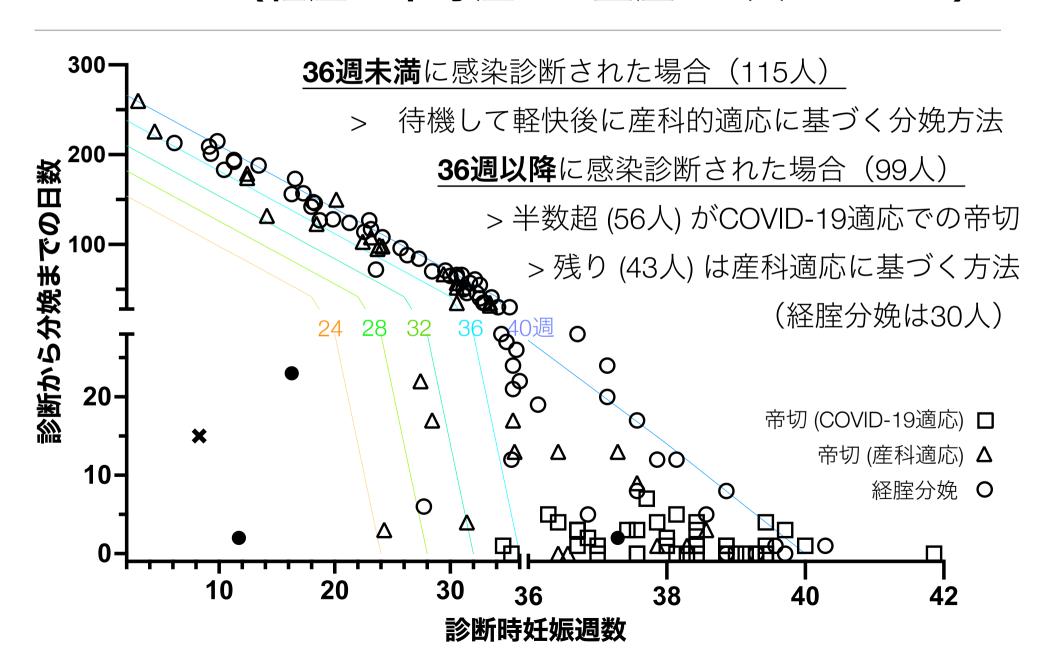










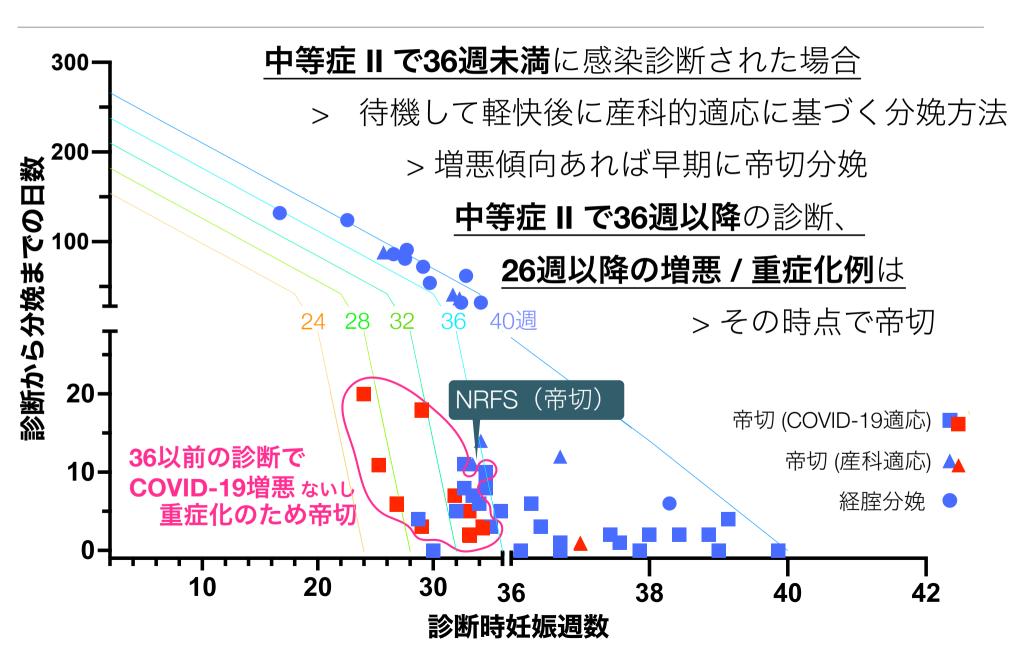


36週以降に診断された軽症・中等症 I の COVID-19妊婦の分娩方法

	COVID-19適応での 帝王切開分娩	産科適応での分娩 (帝王切開ないし 経腟分娩)	
第4波まで (n=45)	29 (64%)	16	
第5波 (n=54)	27 (50%)	27	

p=0.16 (Fisher's exact test)

重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (中等症 II 43人、重症 10人について)



小括2) 分娩情報が得られた186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

36週以降に感染診断された場合

軽症・中等症し

- ・半数強が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

- ・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 (特に26週以降の場合)

中等症Ⅱ

・多くがCOVID-19適応での帝切

26週以降重症化例はその時点で帝切 (中等症 ||・重症例で26週未満の分娩なし)

3) COVID-19妊婦の産科異常の 発生状況について

妊娠帰結273人のCOVID-19診断後の産科異常発生

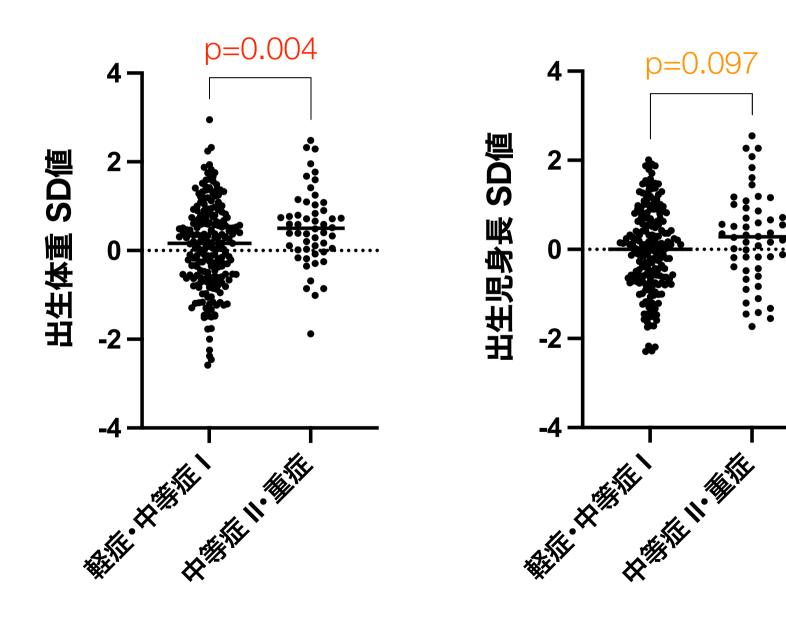
(人工妊娠中絶術を除く)

	全体 n=273 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 l n=220 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=53 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
早産	53 (19.4)	25 (11.4)	28 (52.8)	p<0.001
切迫流早産	15 (5.5)	8 (3.6)	7 (13.0)	p=0.013
妊娠高血圧症候群	11 (4.0)	9 (4.1)	2 (3.7)	p>0.999
胎児機能不全	9 (3.3)	6 (2.7)	3 (5.6)	p=0.383
妊娠糖尿病	8 (2.9)	4 (1.8)	4 (7.4)	p=0.048
流・死産	6 (2.2)	6 (2.7)	0	p=0.600
胎児発育不全	4 (1.5)	4 (1.8)	0	
常位胎盤早期剝離	2	2	0	
他臟器障害	2	1 (肝腎)	1(膵炎)	
CAM	2	1	1	
羊水過多/過少	1/1	1/0	0/1	

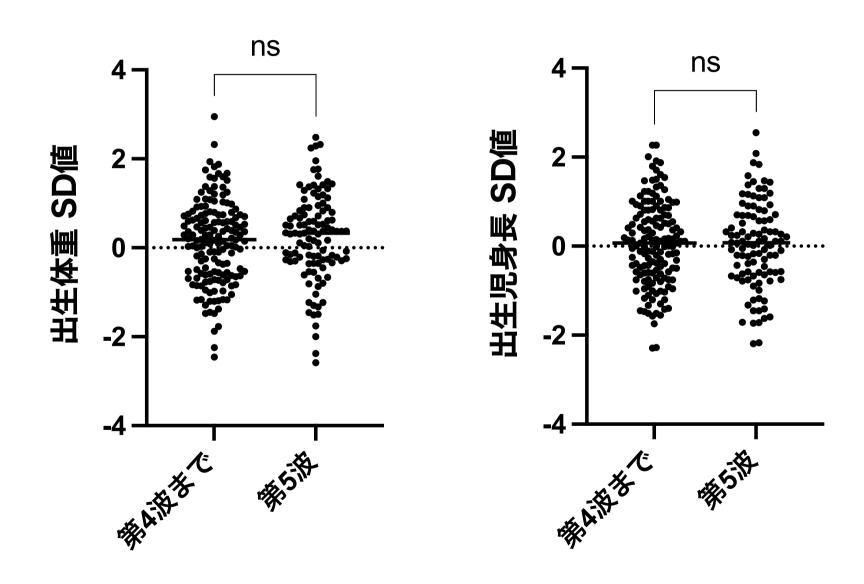
妊娠帰結273人のCOVID-19診断後の産科異常発生 〜第4波までと第5波の比較〜 (人工妊娠中絶術を除く)

	全体 n=273 〔人数 (%)〕	第4波まで n=157〔人数 (%)〕	第5波 n=116 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
早産	53 (19.4)	30 (19.1)	23 (19.8)	p=0.878
切迫流早産	15 (5.5)	10 (6.4)	5 (4.3)	p=0.594
妊娠高血圧症候群	11 (4.0)	8 (5.1)	3 (2.6)	p=0.364
胎児機能不全	9 (3.3)	5 (3.2)	4 (3.4)	p>0.999
妊娠糖尿病	8 (2.9)	6 (3.8)	2 (1.7)	p=0.473
流・死産	6 (2.2)	2 (1.3)	4 (3.4)	p=0.407
胎児発育不全	4 (1.5)	4 (2.5)	0	p=0.139
常位胎盤早期剝離	2	2	0	
他臟器障害	2	1 (肝腎)	1(膵炎)	
CAM	2	1	1	
羊水過多/過少	1/1	1/0	0/1	

出生児267人の身長と体重



出生児267人の身長と体重 〜第4波までと第5波の比較〜



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

第4波までと第5波で発生頻度に特に差は認めず

4) 22週以降分娩の268人の 児に関する情報

新生児の概要 (1)

・ 出生週数・体重 24-41週・580-3984g (-2.6SD~+3.0SD)

· 死産、新生児死亡 1人(37週 死産 2530g)

· 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)

三尖弁閉鎖 1例(29週感染・軽症)

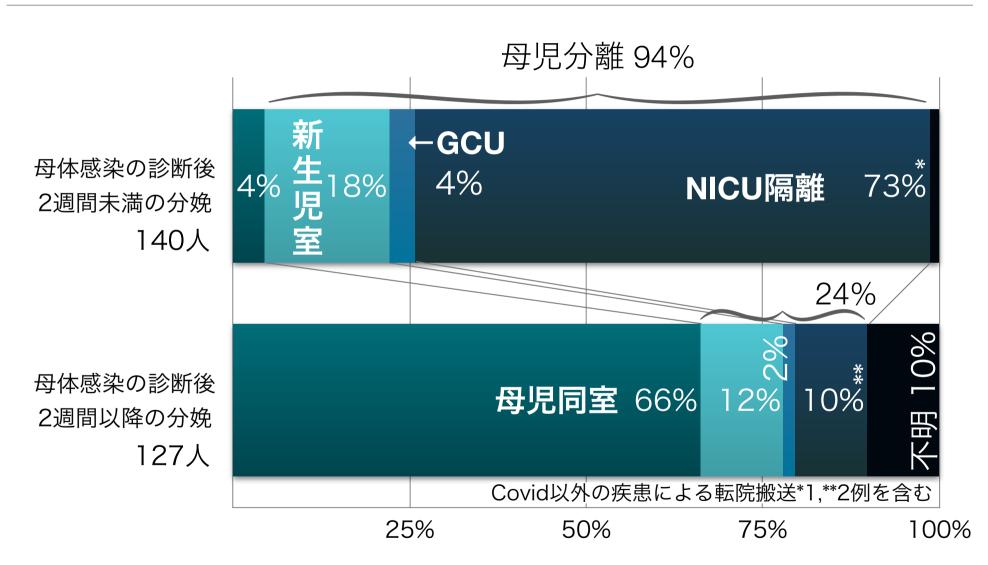
鎖肛 1例(25週感染・軽症)

臀裂 1例(30週感染・軽症)

新生児の概要 (2)

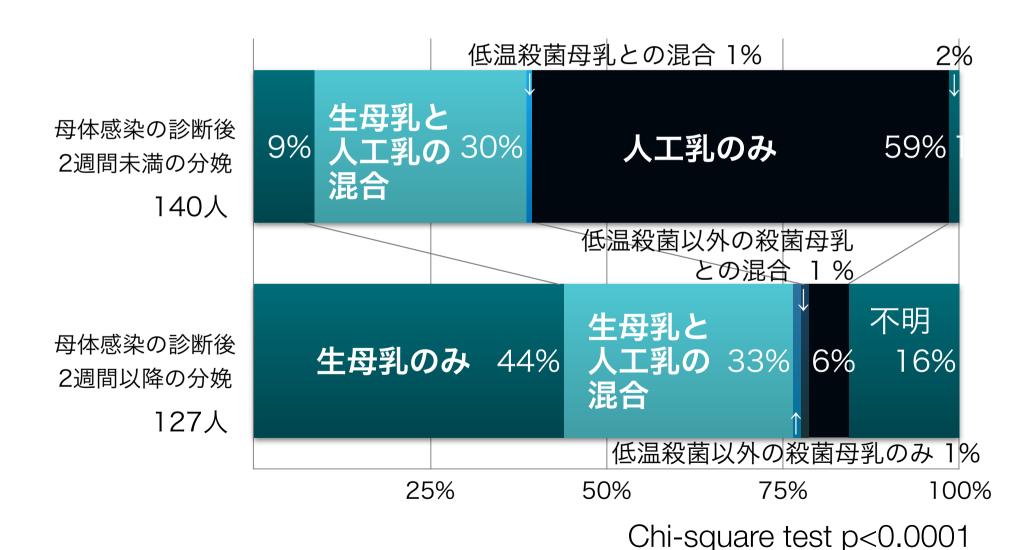
- · 新生児感染 軽症 2人 (0.75%)
 - * 中等症 || 母体から診断後5日(36週)でのCovid適応帝切分娩例 母児接触なし、感染予防策実施も**日齢2,4陽性**(日齢1は陰性) ... 胎内感染を否定できない
 - * 中等症 || 母体から診断後8日(33週)でのCovid適応帝切分娩例分娩時羊水陽性、出生直後の鼻咽頭、日齢4の児血液で陽性(母児接触なし、感染予防策実施も)
 - ... 胎内感染と考えられる
 - * 偽陽性1例:日齢1の鼻腔PCR検査で、2領域のうち片方のみボーダーライン陽性だが、以後日齢2、7、8 は陰性で、児にも症状なし

出生した児の管理状況(同室の状況)



Chi-square test p<0.0001

出生した児の管理状況(栄養の状況)

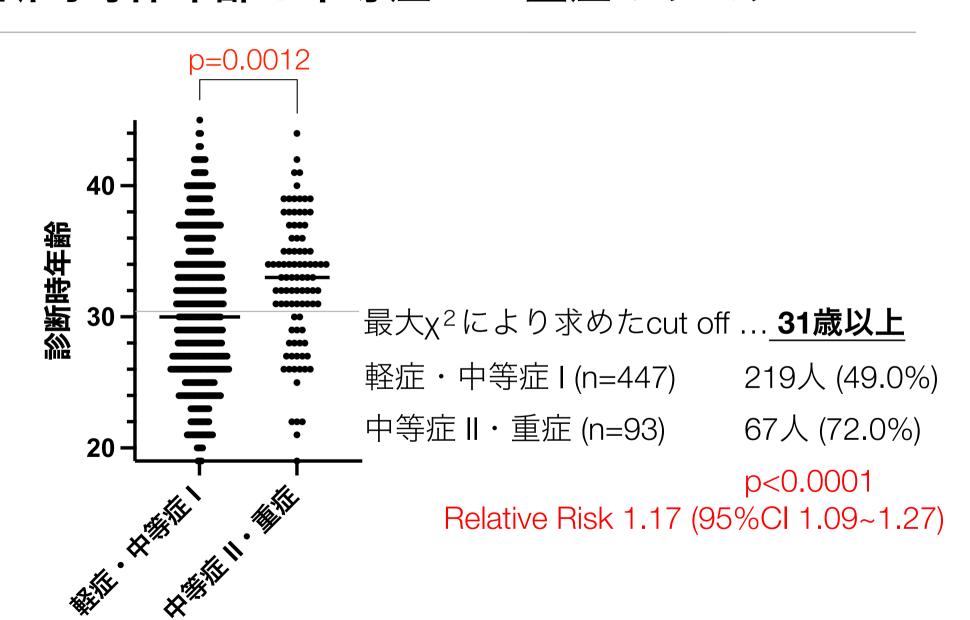


小括4) 22週以降分娩の268人の児に関する情報

- ・新生児感染は2人(0.75%)
 - … 胎内感染 1例、胎内感染を否定できない 1例 ともに軽症で合併症なく退院
- ・ 死産 1件(0.37%)、新生児死亡なし
- ・ 感染後2週間以内の新生児の多く(94%)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



診断時母体年齢と中等症 II・重症のリスク 〜第4波までと第5波の比較〜

《第4波まで》

最大x²により求めた

cut off ... 31歳以上

軽症・中等症 I (n=232)

109人 (47.0%)

中等症 II・重症 (n=34)

28人 (82.4%)

p<0.0001

RR 1.20 (95%Cl 1.10~1.33)

《第5波》

最大x²により求めた

cut off ... **31歳以上**

軽症・中等症 I (n=211)

108人 (51.2%)

中等症 II・重症 (n=59)

39人 (66.1%)

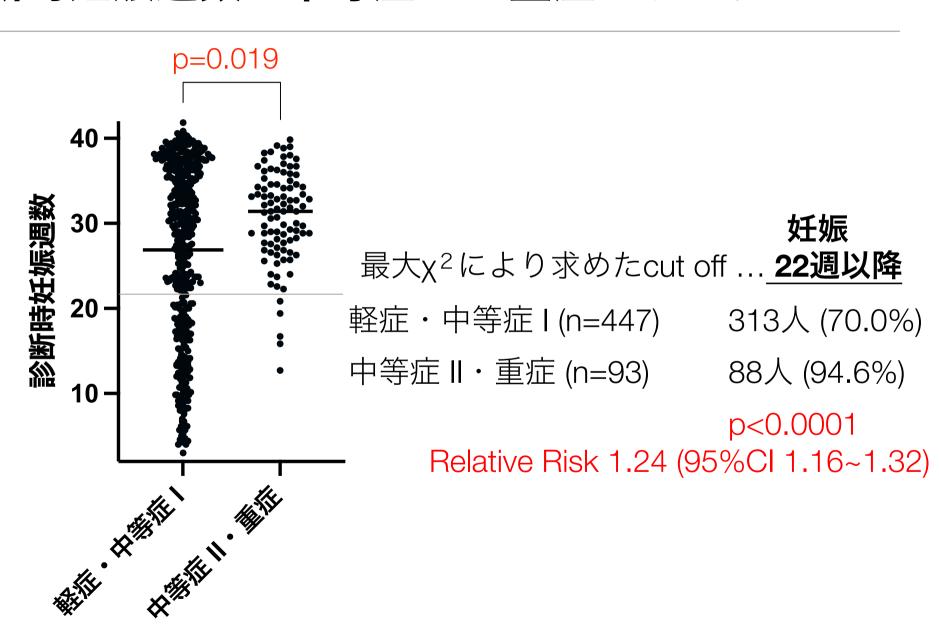
p=0.054

RR 1.14 (95%Cl 1.01~1.30)

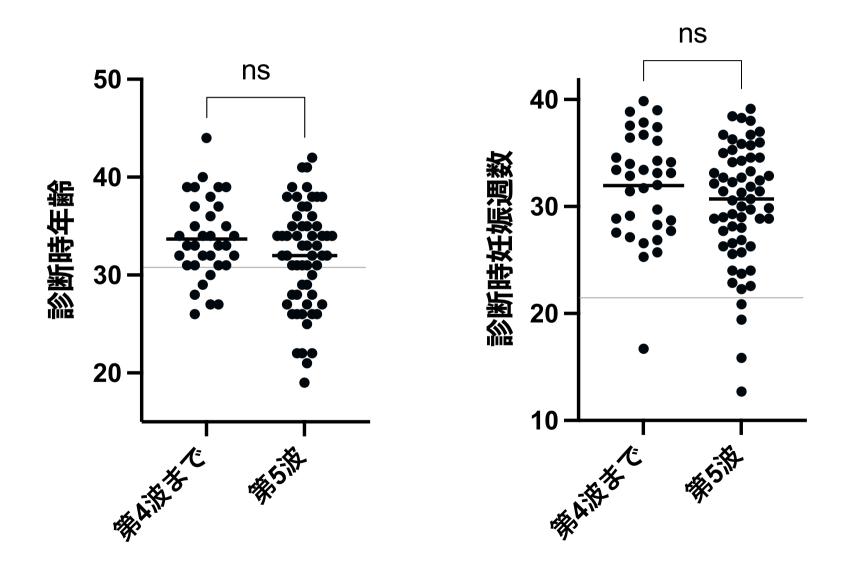
30歳未満 / 30歳以上での第4波までと第5波における中等症 II ・重症例の頻度の比較

	30歳未満		30歳以上	
	第4波まで	第5波	第4波まで	第5波
軽症・中等症 I n=447	109	93	123	118
中等症 II・重症 n=93	5 (4.3%)	19 (17.0%)	29 (19.1%)	40 (25.3%)
計	114	112	152	158
Fisher's exact test	p=0.002		p=0.219	

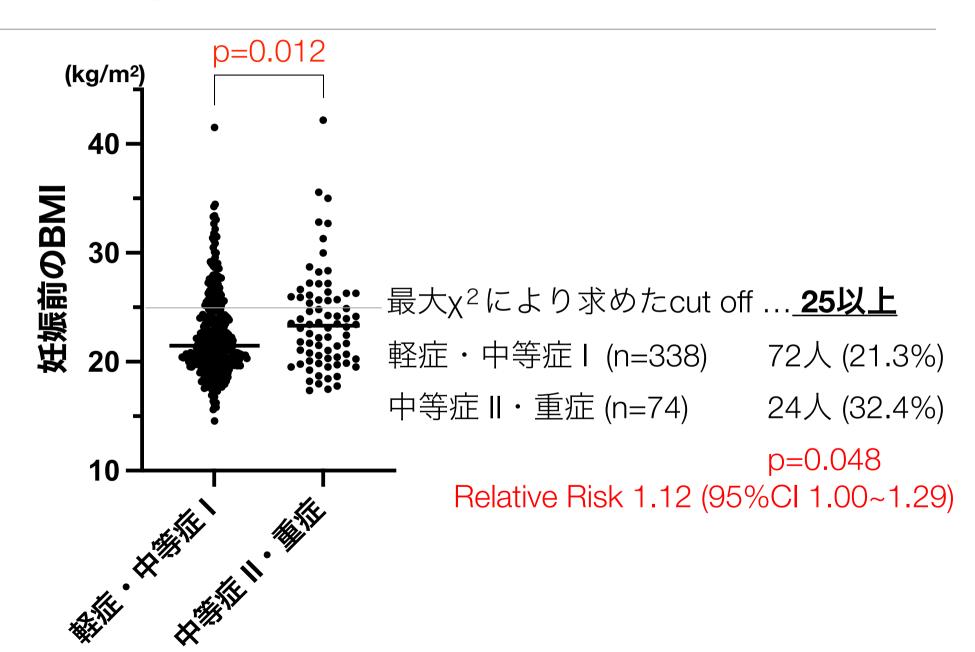
診断時妊娠週数と中等症 II・重症のリスク



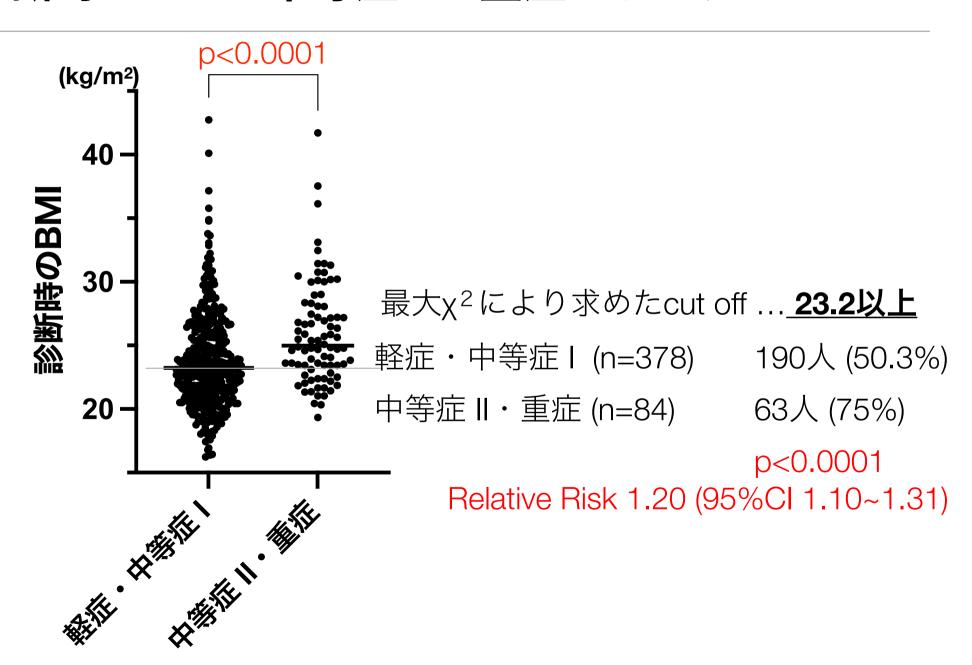
第4波までと第5波での 中等症 II・重症の年齢、週数分布



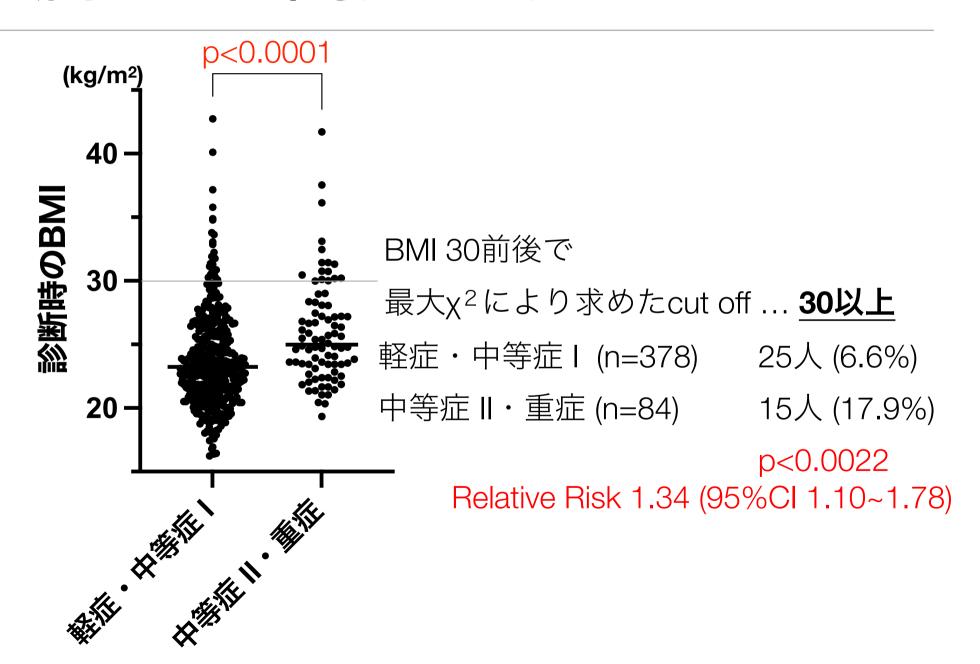
妊娠「前」のBMIと中等症 II・重症のリスク



診断時のBMIと中等症 II・重症のリスク



診断時のBMIと中等症 II・重症のリスク



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=540 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 n=447 〔人数 (%)〕	中等症 ・重症 n=93 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
切迫早産	36 (6.7)	28 (6.3)	8 (8.6)	p=0.370
妊娠糖尿病	18 (3.3)	13 (2.9)	5 (5.4)	p=0.214
切迫流産	12 (2.2)	11 (2.5)	1 (1.1)	p=0.701
妊娠悪阻	7 (1.3)	6 (1.3)	1 (1.1)	p>0.999
頸管無力症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	p=0.315
前置胎盤	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	p=0.315
羊水過少	4 (0.7)	4 (0.9)	0	
妊娠高血圧症候群	3 (0.6)	3 (0.7)	0	
多胎	2 (0.4)	2 (0.4)	0	p>0.999
羊水過多	1 (0.2)	1 (0.2)	0	
FGR	1 (0.2)	1 (0.2)	0	

併存疾患(既往・現症)と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=540 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 l n=447 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=93 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
呼吸器疾患	42 (7.8)	31 (6.9)	11 (11.8)	p=0.134
消化器疾患	24 (4.4)	21 (4.7)	3 (3.2)	p=0.782
精神神経疾患	21 (3.9)	19 (4.3)	2 (2.2)	p=0.554
心血管疾患	14 (2.6)	11 (2.5)	3 (3.2)	p=0.685
自己免疫疾患	10 (1.9)	8 (1.8)	2 (2.2)	p=0.685
甲状腺機能異常	10 (1.9)	8 (1.8)	2 (2.2)	p=0.685
悪性腫瘍	9 (1.7)	7 (1.6)	2 (2.2)	p=0.657
耐糖能障害	6 (1.1)	4 (0.9)	2 (2.2)	p=0.276
肝胆道疾患	5 (0.9)	4 (0.9)	1 (1.1)	p>0.999
慢性腎疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	p=0.315
その他	62 (11.5)	46 (10.3)	16 (17.2)	p=0.072

アレルギー歴、喫煙歴、妊娠方法と 中等症 II・重症のリスク

	全体 n=540 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 l n=447 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=93 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
アレルギー歴	81 (15.3)	63 (14.4)	18 (19.8)	p=0.202
喫煙歴	72 (14.9)	60 (15.2)	12 (14.1)	p>0.999
今回妊娠中の喫煙	15 (3.1)	14 (3.5)	1 (1.2)	p=0.488
生殖補助医療 (ART)での妊娠	23 (4.4)	15 (3.5)	8 (8.7)	p=0.045

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** 1.17倍
- · 診断時妊娠週数**22週以降** 1.24倍
- 妊娠前BMI 25以上 1.12倍
- · 診断時BMI 23.2 / 30以上 1.20 / 1.34倍
- ・高血圧などの心血管疾患を併存疾患(既往・現症)との関連は認めず。**喘息を中心とする呼吸器疾患が、p=0.134で最も注意すべき併存疾患である**と考えられる。
- ・ 生殖補助医療での妊娠も多かったが、母体年齢との交絡大か

まとめ(1)

- ◆ COVID-19妊婦レジストリには、2022年1月31日までに感染妊婦540人の登録があり、重症度別の内訳は、軽症 67%、中等症 I 16%、中等症 II 15%、重症 1.9%であった。
- ◆ 妊娠中の治療は全重症度で抗凝固がなされていたが、重症度が高いほど多かった。 主としてレムデシビルは中等症 I〜II、中和抗体薬は軽症〜中等症 I に投与され、 中等症 II〜重症例では加えて抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体製剤やステロイドも使用され、概ね治療ガイドに沿った治療が妊婦にも行われていた。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(中和抗体薬)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(99人)、半数超 (56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、2人(0.75%)で、ともに軽症で合併症なく退院した。
- ◆ 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、妊娠前のBMI 25以上、診断時のBMI 30以上は重症化のリスクであった。
- ◆ 前回の解析で喘息を中心とする呼吸器疾患の併存疾患は重症化リスクとして 抽出されたが、今回は有意差はなかった。しかし、なお最も注意すべき併存 疾患であった。自宅療養が増え、既往歴などの情報は得にくくなっていた可 能性もある。

まとめ (3: 第4波までと第5波の比較)

- 第4波までと比べ第5波では重症例が多く(重症 1.5%→2.3%, 中等症 || 以上は 13%→22%)、25歳以下でも酸素投与や呼吸管理を要する妊婦がみられた。
- ・ 第5波では30歳未満の中等症 II ・重症例が増加し、第4波までの31歳以上の重症化リスク因子は明確でなくなった
- ・診断時妊娠週数については分布に大きな変わりはなく、第4波までと第5波で変わりなく、妊娠後半期(最大x²により求めたcut off 22週以降)は中等症 II・重症のリスクである。
- ・ 感染後の産科異常の発生頻度に変化はみられなかった。
- ・ 新生児の管理状況にも変化なし

COVID-19妊婦レジストリの今後

- ◆ 妊娠帰結判明例が100人を超えて初めて流死産、新生児感染の 報告が入った
 - →頻度の低い合併症の解析にはさらなる症例の蓄積が必要
- ◆ 第5波の症例登録が落ち着き、第6波の登録が始まったところ
- ◆ 第4波までと、5波、6波の特徴の違いも今後解析していきたい 6変異、o変異やワクチンの普及と妊婦患者数、妊婦の重症 化頻度の解析はこれからの重要な課題

(まだワクチン2回接種例の登録は5人のみ、1回接種のみを含めても7人)

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。