May 28, 2022

学術フォーラム　コロナ禍を共に生きる#7

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の克服に向けたレジストリ研究の現状と今後の方向性：医療情報の収集と活用による対策について

妊婦COVID-19 レジストリ

手稲渓仁会病院　不育症・ゲノム医療センター長
日本産婦人科感染症学会理事長

山田　秀人

COVID-19妊婦レジストリ

目的: 妊婦の新型コロナウイルス感染の実態を明らかにして、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、出生児の予後を調査し解析する。

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2-4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

妊婦の新型コロナウイルスワクチン接種に関するWEBアンケート調査

日本大学　相澤志保子、早川　智

調査期間：2021年10月5日～11月22日

手法：

Babyプラスアプリを用いたWebアンケート

対象：調査期間中に妊娠中の女性

参加者　6,576人

ワクチン1回以上接種　5,397人（82.1%）

ワクチン2回接種済み　4,840人（73.6%）

未接種　1,179人（17.9%）

結果のまとめ

- 20歳以下に比べて、年齢が高い妊婦で接種率が高かった。
- 専業主婦に比べて、公務員や医療関係者で接種率が高く、自営業では低かった。
- 妊娠初期に比べて、中期と後期のワクチン接種率が高かった。
- 副反応の出現は、同年代の非妊娠女性とほぼ同等であった。
- ワクチン接種後 3%弱の妊婦に腹緊（お腹の張り）が見られた。
- しかし、出血、胎動減少、浮腫、血圧上昇、破水のような重篤な症状出現は、1%以下であった。

COVID-19妊婦レジストリの解析結果

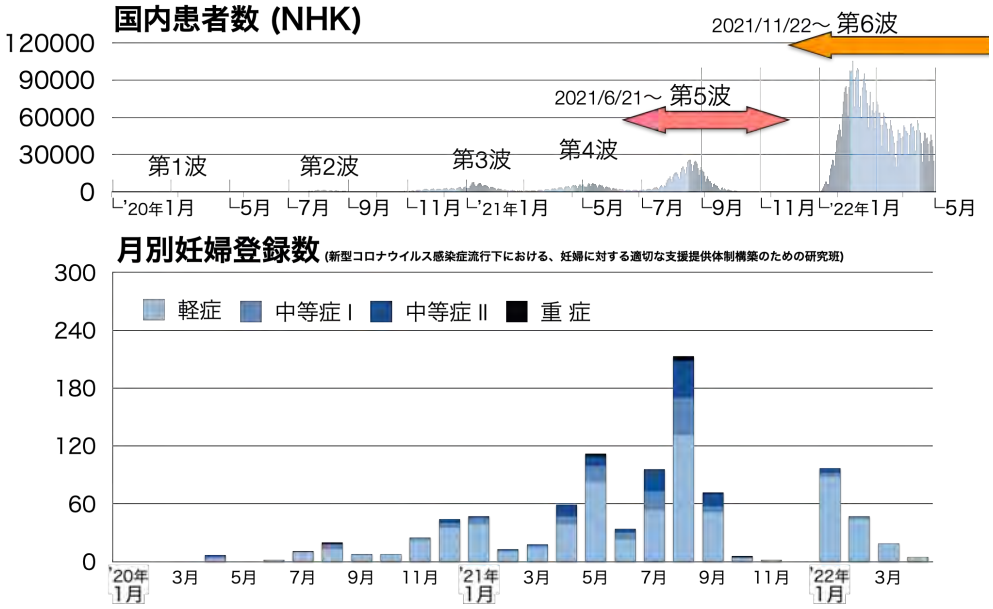
2022年5月24日現在

2020年9月から、全国の総合・地域周産期母子医療センター407施設に、さらに学会HPや学会誌を通じて、症例の問合せと登録を依頼した。

2022年5月5日までに90施設でオプトアウトないし倫理申請を完了。66施設から感染妊婦967人を登録、解析した。

登録患者の概要

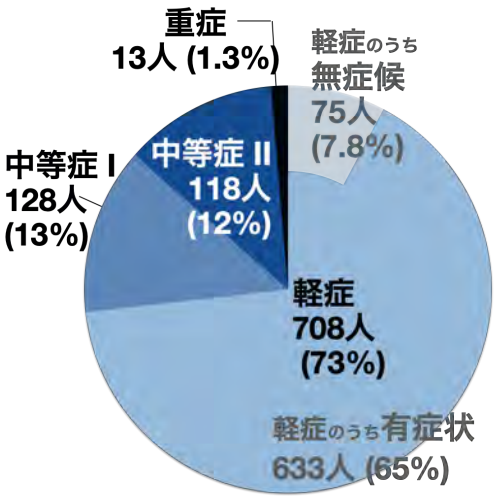
COVID-19国内発生状況 (2022/5/5登録迄集計)



COVID-19妊婦 967人の重症度別割合（22/5/5迄集計）

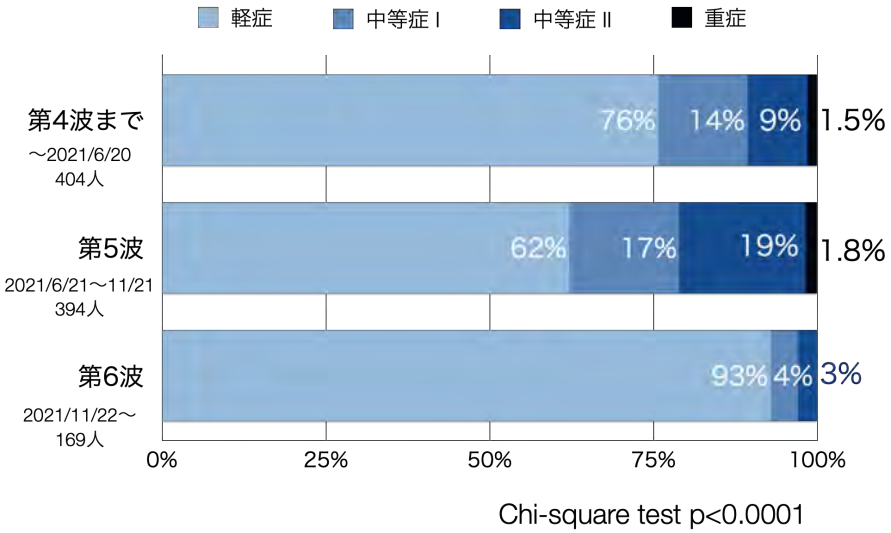
新型コロナウイルス感染症
COVID-19
診療の手引き 第7.2版

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽　症	$SpO_2 \geq 96\%$	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	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要
重　症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要



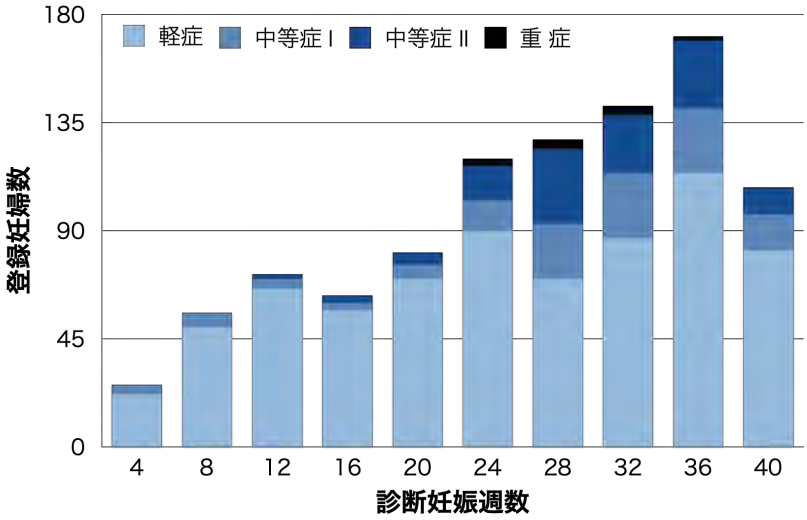
重症度別割合：第4波までと第5波、6波の比較

（22/5/5迄集計）

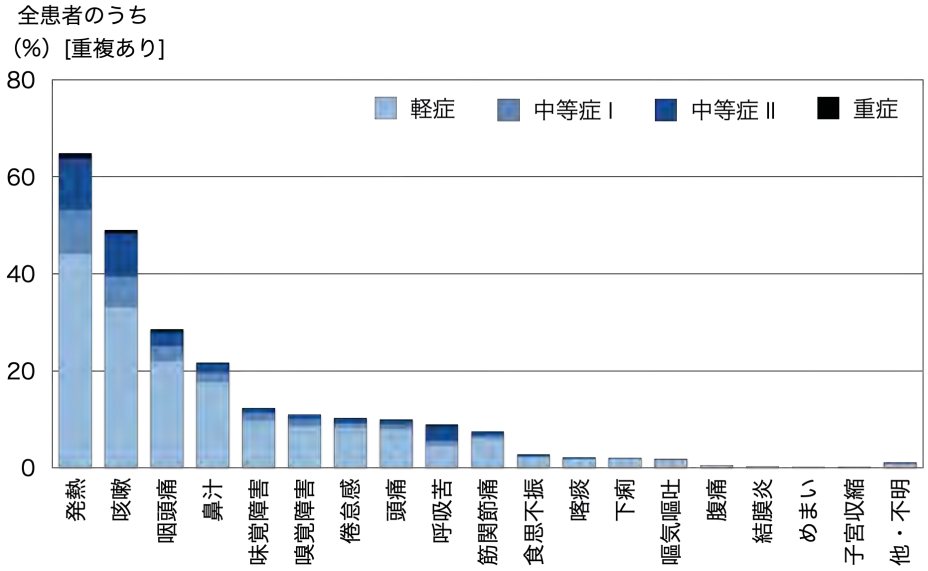


Chi-square test p<0.0001

COVID-19妊婦 967人の診断妊娠週数と重症度
（22/5/5迄登録）



COVID-19妊婦 有症状892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=700 (不明8)	中等症 I n=128	中等症 II n=116 (不明2)	重症 n=13
COVID-19に対する薬物治療あり	16.9%	44.5%	93.1%	100%
レムデシビル	10 (1)	28 (8)	28(16)	4(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/低分子量ヘパリン	57 (22)*	24 (8)*	51 (17)*	7 (4)*
ナファモスタット	0	0	0	0 (2)

* 未分画ヘパリン、低分子量ヘ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=700 (不明8)	中等症 I n=128	中等症 II n=116 (不明2)	重症 n=13
シクレゾニド / ブデソニド (気道内投与)	2	0	0	0
抗ヒトIL-6レセプター抗体製剤	0	0	5 (2)	2 (3)
バリシチニブ (選択的JAK1／2阻害剤)	0	0 (1)	0 (1)	0
中和抗体薬 (カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ)	29	4	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
※ ヒドロキシクロロキンの使用例無し

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=700 (不明8)	中等症 I n=128	中等症 II n=116 (不明2)	重症 n=13
ステロイド（吸入以外の全身投与）		1	5 (3)	77 (13)	9 (1)
ステロイド	PSL/mPSL	1	4	62 [a,b,c] (3 [d])	6 [c]
	デキサメタゾン (DXS)	0	1 (3)	17 [b,d,e] (14 [c])	3 (2 [c])
	ヒドロコルチゾン (HDC)	0	0	(1 [e])	0

妊娠中に [a] PSLからDXSへの変更1人、 [b] DXSからPSL/mPSLへの変更2人

産後の [c] 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→HDC への変更 1人

妊娠帰結が得られた420人の分娩状況

妊娠帰結		軽症 n=291	中等症 I n=60	中等症 II・重症 n=69	合計 n=420
人工妊娠中絶		1	1	0	2 (0.48%)
流産	（12週未満）	6	3	0	13 (3.1%)
	（12週以降）	4	0	0	
死産（22週以降）		1	1	0	2 (0.48%)
生産		279	55	69	403 (96%)

分娩情報が得られた420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（特に26週以降の場合）

36週以降に感染診断された場合

軽症・中等症 I

・約6割が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

・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 II・重症例で26週未満の分娩なし）

COVID-19妊婦における産科異常の発生

妊娠帰結418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=418 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 I n=349 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=69 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
早産	66(15.8)	34 (10.2)	**32 (46.4)**	p<0.001
切迫流早産	21 (5.0)	13 (3.7)	**8 (11.6)**	p=0.012
胎児機能不全	15 (3.6)	10 (3.0)	5 (7.2)	p=0.151
流・死産	15 (3.6)	15 (4.3)	0	p=0.147
妊娠高血圧症候群	14 (3.3)	12 (3.6)	2 (2.9)	p>0.999
妊娠糖尿病	8 (1.9)	5 (1.4)	3 (4.3)	p=0.130
胎児発育不全	5 (1.2)	5 (1.5)	0	p=0.593
羊水過少	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (2.9)	p=0.072
常位胎盤早期剥離	2 (0.5)	2 (0.6)	0	
臓器障害	2	1（肝腎）	1（膵炎）	
絨毛膜羊膜炎	2	1	1	

妊娠22週以降分娩の出生児405人の情報

新生児の概要 (1)

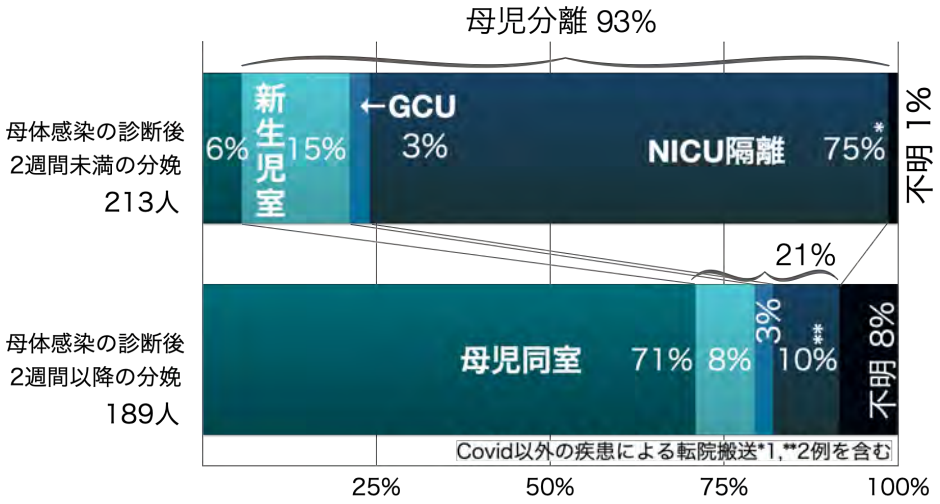
- 出生週数・体重　　23週0日-41週6日
  499-4492g（-2.6SD～+3.1SD）
- 死産、新生児死亡　2人（23週 412g SGA, 37週 2530g ）
- 新生児奇形

心室中隔欠損	2例（22週･重症, 36週･軽症）
両側小耳症、外耳道閉鎖	1例（21週感染･軽症）
尿道下裂	1例（25週感染･中等症 II）
鎖肛	1例（25週感染･軽症）
三尖弁閉鎖	1例（29週感染･軽症）
左肺無形成、先天性気管狭窄	1例（30週感染･軽症）
臀裂	1例（30週感染･軽症）
右心系単心室	1例（36週感染･中等症 II）
多発奇形（口唇裂, VSD, ASD, PS）	1例（41週感染･軽症）

新生児の概要 (2)

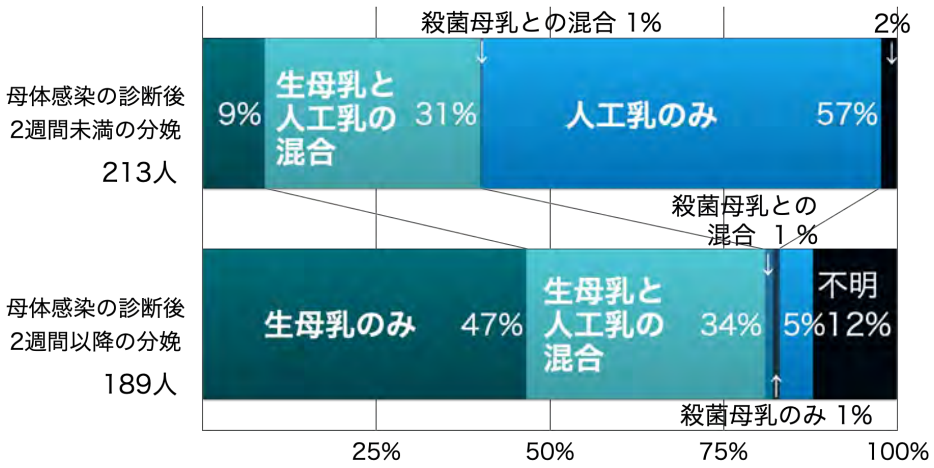
- **新生児感染　　軽症 2人（0.50%）**
  - ※ 中等症 II 母体から診断後5日（36週）にCovid適応で帝切
    母児接触なし、感染予防策実施、**日齢2と4にPCR陽性**
    … 胎内感染の可能性
  - ※ 中等症 II 母体から診断後8日（33週）みCovid適応で帝切
    母児接触なし、感染予防策実施
    分娩時羊水、出生直後の鼻咽頭、日齢4の児血液で陽性
    … 胎内感染と考えられる
  - ※ 偽陽性1例
    日齢1の鼻腔PCR検査で、2領域のうち片方のみボーダーライン陽性、日齢2、7、8 は陰性で児に症状なし

出生した児の管理状況（同室の状況）



Chi-square test p<0.0001

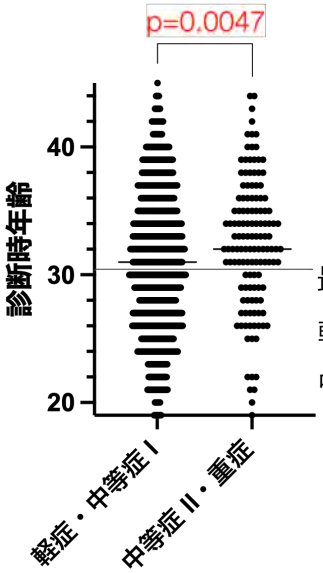
出生した児の管理状況（栄養の状況）



Chi-square test p<0.0001

中等症 II ～重症に
関連する因子

診断時母体年齢と中等症 II ・重症のリスク



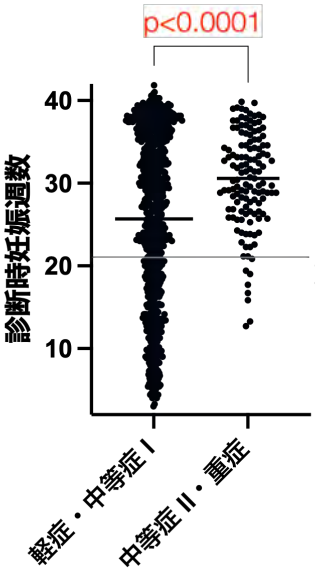
最大χ^2により求めたcut off … **31歳以上**

軽症・中等症 I (n=836)	441人 (52.8%)
中等症 II・重症 (n=131)	92人 (70.2%)

p<0.001

Relative Risk 1.10 (95%CI 1.05~1.16)

診断時妊娠週数と中等症 II ・重症のリスク

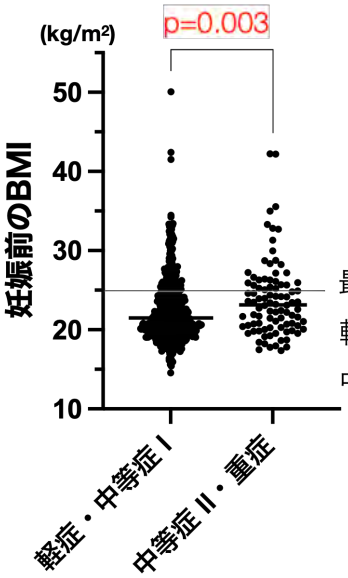


	妊娠
最大χ^2により求めたcut off …	**21週以降**
軽症・中等症 I (n=836)	563人 (67.3%)
中等症 II・重症 (n=131)	123人 (93.9%)

p<0.0001

Relative Risk 1.18 (95%CI 1.14~1.23)

妊娠「前」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 …	**25以上**
軽症・中等症 I (n=550)	121人 (22.0%)
中等症 II・重症 (n=92)	30人 (32.6%)

p=0.033

Relative Risk 1.09 (95%CI 1.01~1.20)

併存疾患（既往・現症）と中等症 II・重症のリスク

	全体 n=936 * 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 I n=814 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=122 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
呼吸器疾患	74 (7.9)	59 (7.2)	15 (12.3)	p=0.07
精神神経疾患	37 (4.0)	34 (4.2)	3 (2.5)	p=0.427
消化器疾患	31 (3.3)	27 (3.3)	4 (3.3)	p>0.999
甲状腺機能異常	29 (3.1)	24 (2.9)	5 (4.1)	p=0.571
心血管疾患	24 (2.6)	20 (2.5)	4 (3.3)	p=0.540
自己免疫疾患	15 (1.6)	12 (1.5)	3 (2.5)	p=0.430
悪性腫瘍	10 (1.1)	8 (1.0)	3 (2.5)	p=0.628
耐糖能障害	11 (1.2)	8 (1.0)	3 (2.5)	p=0.163
肝胆道疾患	7 (0.75)	6 (0.74)	1 (0.82)	p>0.999
慢性腎疾患	4 (0.43)	3 (0.37)	1 (0.82)	p=0.429
その他	62 (14)	107 (13)	24 (20)	p=0.07

* 計31名については既往歴不明

感染診断前のワクチン接種と中等症 II・重症のリスク

	全体 n=967 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 I n=836 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=131 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
ワクチン歴不明	303 (31.3)	253 (30.3)	50 (38.1)	
接種無し	566 (58.5)	485 (58.0)	81 (61.8)	p<0.001 RR 0.86 (95%CI 0.83~0.89)
1回以上接種 *	98 (10.1)	98 (11.7)	0	

* SARS-CoV-2 既往感染（2回目以降の感染例）3例を含む

中等症 II ・重症との関連因子

- 診断時母体年齢**31歳以上**　1.10倍
- 診断時妊娠週数**21週以降**　1.18倍
- 妊娠前**BMI 25**以上　1.09倍
- 診断時**BMI 30**以上　1.23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=0.07で関連の傾向があり、最も注意すべき併存疾患である**と考えられる。
- **ワクチン接種例ではこれまでのところ中等症 II 以上の報告無し**

感染妊婦レジストリ解析のまとめ 2022年5月24日

- 5月5日までに登録された感染妊婦 967人を解析した。
  軽症73%、中等症 I 13%、中等症 II 12%、重症1.3%。
  第5波で中等症II・重症が多かった。
- 治療は、主に抗凝固、レムデシビルや中和抗体、重症にはステロイド
- 36週未満での感染では軽快後の分娩を待機し、36週以降の感染は、施設の状況で分娩法を選択。新生児感染は2人
- 感染後2週間以内の出生では、母児分離と人工乳栄養が多い
- 中等症II・重症では、診断後の切迫早産と早産が多い
- 31歳以上、BMI 25以上、妊娠21週以降の感染は重症化リスク
  呼吸器疾患など併存疾患は重症化リスク
- ワクチン接種歴が明らかな感染妊婦 664人のうち、85%が未接種。
  中等症II・重症81人の100%が未接種であった。