

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（総合）研究報告書

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

研究代表者 山田 秀人

国立大学法人神戸大学大学院 医学研究科産科婦人科学分野 非常勤講師

医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 不育症センター長 兼オンコロジーセンター ゲノム医療センター長

研究要旨

1) 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム（患者レジストリ）の構築

① 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム

2020年9月よりレジストリ登録を開始し、2020年1月以降の新型コロナウイルス感染妊婦の登録を行っている。2021年4月20日までに全国221施設から403人のCOVID-19妊婦が報告され、倫理委員会承認と同意のうえ61人のレジストリ登録が完了した。人工呼吸器やECMOを使用した重症2人、酸素投与をした中等症6人、軽症48人、無症候性感染5人であった。61人全員が軽快し、母体死亡の報告はなかった。重症化リスクとしては診断時の年齢、妊娠週数が挙げられ、中等～重症者では有意に年齢が高く、妊娠週数が進んでいた。また、BMIが高い方が重症となる傾向があり、糖尿病や妊娠糖尿病にも注意が必要と考えられた。分娩については軽症では治癒後の経膈分娩となった症例も多く、症状が悪化しなければ、診断から2週以降の自然経膈分娩を目指しても良いかも知れない。感染妊婦からの出生児の管理については、日本新生児成育医学会の指針に則った母児分離（新生児の飛沫・接触感染予防）が行われ、レジストリ登録例では新生児COVID-19感染は認めなかった。

② 姫路市の妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングの有効性についての調査

姫路市内の全出産施設、12施設で、妊娠37週以降の妊婦と切迫早産などで分娩が近いと医師が判断した妊婦とその育児関係者（主に夫やパートナー）より同意を得て、早朝に自宅で採取した唾液検体を用いたSARS-CoV-2 PCR検査を行なった。検査を実施したのは2020年5月29日から9月5日までの100日間（期間中12施設のうち11施設で立ち合い分娩を実施）で合計2,818人、妊婦1,475人とパートナー1,343人であった。対象となった妊婦の87.8%が検査を受けた。結果は、全例がPCR陰性であり、偽陽性や偽陰性はなかった。なお、この期間に人口52万人の姫路市でのPCR検査の陽性者は74人（0.014%）であったが、分娩施設職員のCOVID-19は1人もいなかった。この唾液を用いたCOVID-19 PCRスクリーニングは、妊婦と家族、医療従事者に精神的安心感を与え、産婦人科医療の維持に役立った。

2) 感染予防対策の現状把握のためのアンケート調査

① 2020年9月の1ヶ月間に、K6（過去30日の抑うつ症状）、エジンバラ産後うつ病自己評価票（EPDS）（過去1週間の状況）のWEBアンケートを実施し、妊婦約5000人と産後女性約3000人を解析した。そこ結果、妊婦の不安障害（K6 5点以上）が40%、EPDS 9点以上は34%であった。里帰り分娩を希望した妊婦の30%が叶わなかった。これらの妊婦では不安障害とうつ傾向が有意に多かった。感染者数が多い地域では、妊婦の不安障害が有意に多かった。妊婦は新型コロナウイルス感染の不安を感じ、産後うつ病のリスクが高かった。妊婦や出産後女性の支援（電話やWEBによる感染予防、育児や不安の相談、母親学級など）が必要である。

② 我が国の新型コロナウイルス感染またはその疑いの妊婦から出生した新生児の陽性率およびその新生児の診療・管理体制を初めて明らかにした。新型コロナウイルス流行の第2波収束頃の2020年9～10月において、全国の総合周産期母子医療センターの約80%、地域周産期母子医療センターの約70%の施設で新型コロナウイルス感染の妊婦および出生新生児の受け入れの準備が進んでいた。また、新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の陽性率は1.9%であった。新生児の管理において、分娩の立ち合い時のスタッフの防護具、母子分離での隔離管理、新型コロナウイルス検査方法、隔離中の保育器の使用は、ほぼ統一した管理が提供されている一方、呼吸障害発生時の人工呼吸管理法、母親が隔離中の授乳方法、新生児の隔離解除基準と退院基準が施設によって異なる現状が明らかになった。

3) 新型コロナウイルスの妊婦感染予防と医療サステナビリティのためのウェブサイトとパンフレット等に

よる啓発

① 学会ホームページ等を用いて、医療者向けの「新型コロナウイルス感染症への対応 三学会共同 令和 2 年 3 月 5 日第 1 版～9 月 2 日第 5 版」、「新型コロナウイルス感染症について 妊婦・妊娠を希望される方へ 日本産婦人科感染症学会 令和 2 年 2 月 1 日第 1 版～令和 3 年 4 月 20 日第 13 版」、「ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ 日産婦感染症学会、日産婦学会 令和 3 年 1 月 25 日第 1 版～5 月 12 日第 2 版」などを公表した。一般の方と医療従事者への的確な情報提供によって、新型コロナウイルス感染症流行下において、不安の軽減と医療の維持に貢献した。

② 実際の臨床現場において実行可能で、現在利用可能な最善のエビデンスを利用した妊産婦ケアにおける COVID-19 感染予防策のガイドを作成した。助産師は、妊産婦に協力してもらう感染予防策、助産師の助産院/訪問におけるケア別での感染予防策、高頻度接触面の清掃とリネンの取り扱い、家族の面会制限と家族発達支援の工夫、集団指導の指導法の工夫、助産師自身の体調管理の工夫を行っていた。これらは、母子関係の促進も考慮した上で、感染予防対策を講じ従来のケアに代わる方法や工夫点を考え、実践していたことが明らかになった。

4) 新型コロナウイルス母子感染の検査・診断方法の確立と中央検査体制の構築

COVID-19 感染妊婦の一部しか子宮内感染しないことから、胎盤には有効な関門が存在することが想定できる。胎盤の病理学的解析と in vitro の実験系を用いて、推定される胎盤関門の本態と分子機序を明らかにすることを目的とした。新型コロナウイルス感染妊婦の多くで、胎盤組織に SARS-CoV-2 RNA もしくはウイルスタンパクが局在することが明らかになった。しかし、検索した範囲では一例も子宮内感染は認められなかった。次に、培養絨毛細胞における SARS-CoV-2 の感染性を検討した。ヒト絨毛癌細胞株、JEG-3、JAR、BeWo、不死化初期絨毛細胞株 HTR8 はいずれも SARS-CoV-2 に感受性を示さなかった。Forskolin で分化誘導した BeWo のみは極めて低頻度の感染がみられたが、培養液中へのウイルスの放出は見られなかった。TNF- α や小胞体ストレスによる複製増強は見られず、抗体依存性の感染増強も見られなかった。

A. 研究目的

新興感染症である新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2019年末以降全世界に拡散し、国内でも流行が続いている。これまでの海外の報告では妊婦は重症化のリスクが高く、併存疾患、高齢、高BMIが重症化のリスク因子であるとされる。

新型コロナウイルス感染流行下における、国内の感染妊婦症例について、感染者数や臨床経過、胎児への影響等に関する情報を網羅的に集積し解析することは、今後感染の再流行が懸念される中で、重要な課題である。また、感染妊婦等に対して実施した様々な行政施策、支援等の効果についても評価、検証が必要である。

本研究は、以下の4つの分担研究を実施し、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の構築に必要な知見を得ることを目的とする。

- 1) 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム（患者レジストリ）の構築
- 2) 感染予防対策の現状把握のためのアンケート調査
- 3) 新型コロナウイルスの妊婦感染予防と医療サステナビリティのためのウェブサイトとパンフレット等による啓発
- 4) 新型コロナウイルス母子感染の検査・診断方法の確立と中央検査体制の構築

B. 研究方法

- 1) 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム（患者レジストリ）の構築

① 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム

2020年1月以降に日本で妊娠中にSARS-CoV-2に感染した妊婦の臨床情報を収集し解析を行うため、倫理委員会承認を得て新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システムを構築した。研究計画書、症例登録票、オプトアウトのための情報等の必要書類を研究班ホームページ (<https://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/covid/>) からダウンロードできるようにし、あわせて妊婦さんならびに産婦人科医師への情報提供もホームページで行えるようにした。

9月1日よりレジストリ登録の受け付けを開始するとともに、症例リクルートとして9月中旬（いわゆる第2波の収束の兆しが見られた期間）と2021年1月中旬に全国の総合周産期施設に2020年1月以降に診断した新型コロナウイルス感染妊婦の数について報告を求め、合わせて症例登録を依頼した。9月には日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会のホームページのニュースにレジストリについて掲載し、広く症例登録を呼びかけた。

さらに、2021年3月初旬に全国の総合周産期施設に加えて地域周産期施設にも範囲を広げ、診断した新型コロナウイルス感染妊婦の数について報

告を求め、合わせて症例登録を依頼した。3月下旬より登録内容の解析を開始し、2021年4月20日締め切りで集計した。なお、症例登録票で把握する主たる項目は以下のとおりである。

患者の年齢、既往歴、診断時妊娠週数、診断時の症状、診断の方法、診断時の産科合併症の有無、感染経路の概要、診断時の重症度（酸素投与、呼吸器管理の有無）、診断後の経過、診断時と入院中の採血検査所見、CTやX線撮影による肺の所見、入院中の治療、重症度（酸素投与、呼吸器管理、ECMOの有無）、入院中の新規産科異常の有無、分娩情報、帝王切開例はその理由、新生児の感染に関わる情報、新生児の管理方法、授乳の方法、新生児感染の有無

（倫理面への配慮）

神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会および、日本産科婦人科学会倫理委員会内の臨床研究審査小委員会の承認を受け、実施した。

② 姫路市の妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングの有効性についての調査

姫路市の事業として姫路市産婦人科医会と協力し、妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングを実施した。2020年5月29日～9月5日（いわゆる第1波が収束した頃から第2波の期間）の100日間に、姫路市の全出産施設、12施設で、妊娠37週以降の妊婦と切迫早産などで分娩が近いと医師が判断した妊婦、とその育児関係者（主に夫ないしパートナー）より同意を得て、主に早朝に自宅で採取した唾液検体を用いたSARS-CoV-2 PCR検査を行った。

自己採取検体は出産施設へ持参し、出産施設で検査機関の担当者が検体を回収してRT（Reverse transcription）-PCR法で検査を行った。被検者のCOVID-19 PCR陽性率、受検者の居住地域等について解析した。なお、妊婦健診（受診）、分娩時には適切な感染予防策を行った。

2) 感染予防対策の現状把握のためのアンケート調査

① 2020年1月以降に日本で妊娠し、かつ妊娠継続中または出産後の母親を対象に、日本国内の医療機関や保健センター等に本研究概要及び募集広告のリーフレットの配布、SNS（Social Networking Sites）等を用いて、アンケート調査への参加募集を行い、2020年9月1日～30日の間にアンケート調査を行った。また、日本産科婦人科学会の会員かつ妊婦健診を行っている医療機関に勤務する医師を対象に、日本産科婦人科学会や関連団体のメーリングリスト等を通じてアンケート調査も同時に行った。

妊婦と乳児を抱える母親の心の辛さについてエジンバラ産後うつ病自己評価（以下EPDS）とK6自己記入式調査票の内容を用いた。感染予防の行動

変容・情報入手方法・分娩様式の希望・里帰り分娩の状況・母児分離に対する意識等の調査、産婦人科医師との認識の乖離、分娩取り扱い医療機関における感染予防対策状況、新型コロナウイルス感染患者またはその疑い患者における診療の現状についても調査した。

（倫理面への配慮）

横浜市立大学人を対象とする医学研究倫理委員会および、日本産科婦人科学会倫理委員会内の臨床研究審査小委員会の承認も受け、実施した。

② 全国の小児科標榜 2507 施設の小児科代表責任者に本調査の依頼文書を送付した。依頼文書には、本調査に関する URL と QR コードを記載し、そこから WEB サイトに入り回答を依頼した。調査は、我が国の新型コロナウイルス流行の第 2 波（2020 年 7～9 月）が収束傾向のあった 2020 年 9 月 1 日～10 月 8 日に行われた。

調査項目は、新型コロナウイルス感染または疑いの妊婦から出生した新生児に対する施設としての管理の現状および今後の方針について、具体的には以下の内容であった。施設背景、新型コロナウイルス感染の妊婦および出生した新生児の受け入れ、実際の新型コロナウイルス感染の妊婦からの新生児の症例数と陽性率、新型コロナウイルス感染の妊婦の分娩時の検査と分娩方法、新生児の蘇生、出生後の新生児の管理（管理場所と陰圧室、新生児呼吸障害発生時の対応、新型コロナウイルス検査、沐浴、隔離室での管理とスタッフの防護具、母親が隔離中の授乳、新生児の隔離解除基準と退院基準）であった。

統計学的解析には、エクセル統計 (Social Survey Research Information Co., Ltd.、東京、日本) を用い、 $m \times n$ 表にピアソンの χ^2 乗検定を用いた。また、95%信頼区間は、クロッパーピアソン法を用いた。

（倫理面への配慮）

本調査は、日本小児科学会倫理委員会の承認のもと（番号：2020-12、2020 年 8 月 14 日承認）行われた。調査内容には、個人情報含まれていない。また、調査依頼書で回答者に本調査の説明を行い、調査の冒頭で「同意」の有無を尋ね、調査への回答の同意を得た。

3) 新型コロナウイルスの妊婦感染予防と医療サステナビリティのためのウェブサイトとパンフレット等による啓発

① 学会ホームページ等を用いて、医療者向けの「新型コロナウイルス感染症への対応 三学会共同 令和 2 年 3 月 5 日第 1 版～9 月 2 日第 5 版」、「新型コロナウイルス感染症について 妊婦・妊娠を希望される方へ 日本産婦人科感染症学会 令和 2 年 2 月 1 日第 1 版～令和 3 年 4 月 20 日第 13 版」、「ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠

を希望する方へ 日産婦感染症学会、日産婦学会 令和 3 年 1 月 25 日第 1 版～5 月 12 日第 2 版」などを公表した。

② 本研究は、混合研究法 (mix method) の探索的順次的デザインを用いて行った。

インタビュー調査：分娩を取り扱う助産所所属の助産師 6 名、訪問型保健指導を実施している助産所所属の助産師 5 名の合計 11 名を対象とした。2020 年 10 月～11 月に、日本助産師会より研究参加者を紹介いただき研究参加者への強制力が働くことのないよう、研究の詳細説明と同意取得は研究者が実施した。本研究で収集したデータは研究目的以外には使用しないこと、個人情報、プライバシーの保護、研究への参加は自由意思であることを説明し、書面にて同意を得た。分娩を取り扱う助産所所属の助産師 6 名で 1 グループ、訪問型保健指導を行う助産所所属の助産師 5 名で 1 グループの 2 グループに対し、インタビューガイドを用いて、ウェブ会議システムを用いたオンラインにてフォーカスグループインタビュー (90 分程度、1 回) を実施した。分析は、帰納的テーマ分析を行い、実施している予防策の抽出を行った。

研究計画の段階で東京医療保健大学の研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

アンケート調査：(公社) 日本助産師会、(一社) 日本助産学会、(公社) 日本看護協会に所属し、臨床実践で妊産婦のケアに携わる助産師を対象とした。フォーカスグループインタビューの結果をもとにアンケート調査に含める質問項目を作成した。アンケート調査票の内容は、属性などの基本情報、妊娠分娩産褥の外来や入院、訪問時に実施している感染予防策、退院後の母子のサポート方法の工夫、学生指導の受け入れの有無や方法、物資不足時の工夫や助成金の使用方法、助産師自身の健康管理などについて、合計 54 項目で構成した。2020 年 12 月 2 日～2021 年 1 月 20 日までの期間で、ウェブによる無記名式のアンケート調査を実施した。分析は、記述統計を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、神戸市看護大学の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

4) 新型コロナウイルス母子感染の検査・診断方法の確立と中央検査体制の構築

臨床検体を用いた検討：全国の産婦人科施設に依頼状を送付し、臨床情報とともに胎盤の送付を依頼した。生検体の得られる場合は胎盤標本を生理食塩水で洗浄した後に -80°C で凍結した。標本の一部を解凍して通常の方法で RNA を抽出、国立感染症研究所の指定した RT-PCR プライマーを用いてリアルタイム PCR でウイルス RNA を検出した。パラフィンブロックは $5\text{ }\mu\text{m}$ に薄切し、酵素抗体法あるいは蛍光抗体法で SARS-CoV-2 S タンパクと

N タンパクを染色した。感染リスクの高い RNA 抽出と逆転写, PCT は日本大学医学部感染症ゲノム研究室の BSL3 施設で検討した。

培養細胞を用いた研究：ウイルスの増殖並びに positive control として Vero E6/TMPRSS2 細胞を用いた。胎盤モデルとして、ヒト絨毛癌細胞株, JEG-3, JAR, BeWo, 不死化初期絨毛細胞株 HTR8 を 10^4 cells/well で 96 well プレートにまき, 10%FBS を含む DMEM 培地で 24 時間培養した。次に MOI=0.1 に調整した SARS-CoV-2 ウイルス液により 1 時間室温で感染させたのち, PBS で二回洗浄した。その後 2% FBS を含む DMEM 培地で 24 時間培養し, 上清を回収した (-80°C で保存)。培養上清と細胞内の RNA はリアルタイム PCR で検出した。これらに実験も上記 BSL3 施設を使用した。

蛍光免疫染色：6 well プレートにスライドガラスを入れ, その上で細胞培養を行い, 上記と同様に感染実験を行った。細胞を PBS で一回洗浄した後, -20°C の冷却メタノールで 5 分間固定し, 洗浄液 (1% BSA-PBS) で 5 分間洗浄した後, ブロッキング液 (3% BSA-PBST) で 30 分間ブロッキングした。抗 SARS-CoV-2 スパイク蛋白/ヌクレオカプシド抗体を 1:500 の倍率でブロッキング液に希釈し, 湿潤箱に入れ 4°C で一晚インキュベートした。次に洗浄液で 5 分間洗浄し, ブロッキング液で 1:250 倍に希釈した Alexa Fluor® 488 標識の二次抗体で 30 分間インキュベートした後, 洗浄液で 5 分間洗浄した。最後に Hoechst で対比染色を行い, マウントした。

(倫理面への配慮)

調査は, 日本大学医学部倫理委員会の承認を受けて行われた。調査内容には, 個人情報に含まれていない。また, in vitro の実験は日本大学医学部バイオリスク管理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム (患者レジストリ) の構築

① 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム

全国の総合周産期医療センター107 施設、地域周産期施設 300 施設に対して各医療機関で診断、治療した SARS-CoV-2 感染妊婦数を調査したところ、4 月 20 日までに 53.6% の 218 施設より回答があり、日本産科婦人科学会、産婦人科医会のホームページの案内を見て参加した一般産科施設 3 施設を含め全国 221 施設から 403 例が報告された。都道府県別の症例報告数の分布を図 1 に示す。

施設倫理委員会承認または施設長のオプトアウトでの情報提供許可を経てレジストリ登録が完了したのは 61 例で、都道府県別のレジストリ登録数の分布を図 2 に示す。いまだ、倫理委員会承認やオプトアウトでの情報提供許可の申請中の施設もあり、現時点ではレジストリ登録数は感染妊婦の報

告数とは相関しない。

感染妊婦の症状としては、重複ありで、頻度の多い順に発熱 57%、咳嗽 39%、咽頭痛 30%、鼻汁 26%、味覚障害 25%、嗅覚障害 20%、倦怠感 12%、呼吸苦 9.8%、頭痛 8.2%、関節痛や背部痛 4.9%、食思不振や嘔気嘔吐 3.3%、眩暈 1.6% であった (図 3)。8.2% は無症候性感染であった。重症度の分布は、人工呼吸器や ECMO を使用した重症 2 人、酸素投与をした中等症 6 人、軽症 48 人、無症候性感染 5 人であった。61 人全員が軽快し、母体死亡や新生児 COVID-19 の報告はなかった。妊婦 COVID-19 の診断と分娩の週数を図 4 に示す。

重症者不明は母体状態の悪化のため帝王切開による早産となったが、特に SARS-CoV-2 感染後に産科的異常は認めなかった。1 例は ECMO も導入されたが、2 人とも軽快退院した。

中等症の 1 人は治癒後の転記不明であるが、残る 4 人のうち 1 人が治癒し 41 週に経膈分娩となった。他の 3 人は COVID-19 のため帝王切開となった。36 週で診断、帝王切開となった児 1 人に心奇形を認めているが、COVID-19 との直接の関係はないものと考えられる。SARS-CoV-2 感染後の産科異常の発生は観察されなかった。

無症候から軽症 53 人のうち 23 人が分娩となり、5 人が COVID-19 のため、4 人が子宮手術既往のため帝王切開となった。残りの 14 例が治癒後の分娩となったが、11 人が経膈分娩で 3 人が帝王切開となった。1 人が妊娠 27 週に COVID-19 の診断となり、治癒後に妊娠高血圧症候群と常位胎盤早期剥離のため 30 週に帝王切開での早産となった。また別の 23 週で COVID-19 の診断となった 1 例が、感染時に既に認めていた羊水過多、切迫早産のため、33 週で経膈分娩での早産となった。治癒後の分娩では他の 12 例は正期産で 1 例に妊娠糖尿病の新規出現を認めたほか、産科異常は認めていない。また特徴的な分娩時異常も認めなかった。

母体死亡は無く、胎児感染、新生児感染例はこれまでのところ登録されていない。

妊娠中の感染で中等症から重症となった例について、リスク因子を解析した (図 5)。COVID-19 診断時年齢の中央値 (範囲) は無症候から軽症で 30 (20~43) 歳、中等症から重症で 34.5 (31~39) 歳であり、Mann-Whitney U test による解析で $p=0.025$ と中等症から重症では有意に年齢分布が高く、高年齢は中等症から重症のリスク因子であることが確認された。

COVID-19 診断時週数についても無症候から軽症で 25 (5~41) 週、中等症から重症で 32.5 (25~39) 週、 $p=0.043$ と、中等症から重症では有意に妊娠週数が進んでおり、診断時の妊娠週数もリスク因子であることが確認された。

一方、妊娠前の BMI [無症候から軽症で 21.4 (16.4~33.4)、中等症から重症で 24.35 (19.2~26.6)]

P=0.17]、診断時の BMI〔無症候から軽症で 22.8 (16.4~33.1)、中等症から重症で 25.6 (21.0~31.4) P=0.11〕については両群間で有意差を認めないが、BMI が高い方が重症となる傾向があった。

診断時の合併疾患と重症化リスクに関しては、中等症の 6 人中 1 人に妊娠糖尿病の既往があり、重症の 2 人ともに COVID-19 診断時に妊娠糖尿病の現症があった。一方、無症候から軽症の 53 人中 COVID-19 診断時に妊娠糖尿病があったのは 2 人のみであった。COVID-19 診断時点での妊娠糖尿病の有無と中等症以上の COVID-19 との関係に有意差 (p=0.080, Fisher's exact test) はなかったが、中等症の GDM 既往例は 26 週での COVID-19 診断(以後追跡不能)であり、妊娠糖尿病のスクリーニングが未実施であった可能性がある。

② 姫路市の妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングの有効性についての調査

期間内に姫路市の事業として実施した妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングを受けたものは 2818 人、内訳は妊婦 1,475 人とパートナー 1,343 人で、受検者全例が PCR 陰性であり、偽陽性はなく、偽陰性と考えられる症例も認めなかった。12 施設のうち 11 施設で立ち会い分娩が行われたが、分娩施設職員の COVID-19 も 1 人もいなかった。なお、この期間の人口 52 万人の姫路市での PCR 検査の陽性者は 74 人 (0.014%) であった。

2) 感染予防対策の現状把握のためのアンケート調査

① 2020 年 9 月の 1 ヶ月間に、K6 (過去 30 日の抑うつ症状)、エジンバラ産後うつ病自己評価票 (EPDS) (過去 1 週間の状況) の WEB アンケートを実施し、妊婦約 5000 人と産後女性約 3000 人を解析した。そこ結果、妊婦の不安障害 (K6 5 点以上) が 40%、EPDS 9 点以上は 34% であった。里帰り分娩を希望した妊婦の 30% が叶わなかったが、不安障害とうつ傾向が有意に多かった。感染者数が多い地域では、妊婦の不安障害が有意に多かった。妊婦は新型コロナウイルス感染の不安を感じ、産後うつ病のリスクが高かった。妊婦や出産後女性の支援 (電話や WEB による感染予防、育児や不安の相談、母親学級など) が必要である。

② 我が国の新型コロナウイルス感染またはその疑いの妊婦から出生した新生児の陽性率およびその新生児の診療・管理体制を初めて明らかにした。新型コロナウイルス流行の第 2 波収束頃の 2020 年 9~10 月において、全国の総合周産期母子医療センターの約 80%、地域周産期母子医療センターの約 70% の施設で新型コロナウイルス感染の妊婦および出生新生児の受け入れの準備が進んでいた。また、新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の陽性率は 1.9% であった。新生児の管理において、分娩の立ち合い時のスタッフの防護具、母

子分離での隔離管理、新型コロナウイルス検査方法、隔離中の保育器の使用は、ほぼ統一した管理が提供されている一方、呼吸障害発生時の人工呼吸管理法、母親が隔離中の授乳方法、新生児の隔離解除基準と退院基準が施設によって異なる現状が明らかになった。

3) 新型コロナウイルスの妊婦感染予防と医療サステナビリティのためのウェブサイトとパンフレット等による啓発

① 学会ホームページ等を用いて、医療者向けの「新型コロナウイルス感染症への対応 三学会共同 令和 2 年 3 月 5 日第 1 版~9 月 2 日第 5 版」、「新型コロナウイルス感染症について 妊婦・妊娠を希望される方へ 日本産婦人科感染症学会 令和 2 年 2 月 1 日第 1 版~令和 3 年 4 月 20 日第 13 版」、「ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ 日産婦感染症学会、日産婦学会 令和 3 年 1 月 25 日第 1 版~5 月 12 日第 2 版」などを公表した。一般の方と医療従事者への的確な情報提供によって、新型コロナウイルス感染症流行下において、不安の軽減と医療の維持に貢献した。

② 実際の臨床現場において実行可能で、現在利用可能な最善のエビデンスを利用した妊産婦ケアにおける COVID-19 感染予防策の手引き (左) および感染症予防のための Q&A を作成した (図 6)。助産師による妊産婦の COVID-19 感染予防ケアの実態を把握した。助産師は、妊産婦に協力してもらう感染予防策、助産師の助産院/訪問におけるケア別での感染予防策、高頻度接触面の清掃とリネンの取り扱い、家族の面会制限と家族発達支援の工夫、集団指導の指導法の工夫、助産師自身の体調管理の工夫を行っていた。これらは、母子関係の促進も考慮した上で、感染予防対策を講じ従来のケアに代わる方法や工夫点を考え、実践していたことが明らかになった。

4) 新型コロナウイルス母子感染の検査・診断方法の確立と中央検査体制の構築

COVID-19 感染妊婦の一部しか子宮内感染しないことから、胎盤には有効な関門が存在することが想定できる。胎盤の病理学的解析と in vitro の実験系を用いて、推定される胎盤関門の本態と分子機序を明らかにすることを目的とした。新型コロナウイルス感染妊婦の多くで、胎盤組織に SARS-CoV-2 RNA もしくはウイルスタンパクが局在することが明らかになった。しかし、検索した範囲では一例も子宮内感染は認められなかった。次に、培養絨毛細胞における SARS-CoV-2 の感染性を検討した。ヒト絨毛癌細胞株、JEG-3、JAR、BeWo、不死化初期絨毛細胞株 HTR8 はいずれも SARS-CoV-2 に感受性を示さなかった。Forskolin で分化誘導した BeWo のみは極めて低頻度の感染がみられたが、培養液

中へのウイルスの放出は見られなかった。TNF- α や小胞体ストレスによる複製増強は見られず、抗体依存性の感染増強も見られなかった。

D. 考察

1) 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム（患者レジストリ）の構築

① 新型コロナウイルス感染妊婦の疾患登録システム

COVID-19 妊婦は東京、名古屋、大坂、北九州・福岡大都市圏を中心に全国に広く分布していた。概ね都道府県別の累計患者数の多い都道府県では、感染妊婦も多いことがうかがえた。

妊婦 COVID-19 の診断と分娩の週数を図 4 に示す。診断時妊娠週数は妊娠初期から分娩直前まで、広汎に分布し、特に罹患しやすい時期はないものと思われる。また、COVID-19 により特定の産科異常が発生する徴候は今のところないと考えられる。世界的にも早産リスクは高いが、胎児異常、流産、死産のリスクは高くはないとされている。

当初は、妊婦の症状は非妊婦と変わらないとの報告が多かったが、2020 年 11 月 6 日に、米国疾病予防センター（CDC）の Morbidity and Mortality Weekly Report（MMWR）¹⁾ で 3 月 29 日から 10 月 14 日までに報告された SARS-CoV-2 陽性の妊婦 5,252 人のうち、妊娠週数が確かな生産は 3,912 人で、うち 12.9% が妊娠 37 週未満早産で、一般米国人の早産率 10.2% に比べて有意に多かったことが報告された。さらに、有症状の COVID-19 女性の解析では、妊婦（23,434 人）は非妊娠女性に比べて、ICU 入院（相対危険度 3.0）、人工換気（同 2.9）、ECMO（同 2.4）、死亡（同 1.7）のリスクが有意に高いことも報告された²⁾。BMJ のメタアナリシスでも、COVID-19 妊婦（11,432 人）は、ICU 入院（オッズ比 1.62）、人工換気（同 1.88）、早産（同 1.16）が多く、併存疾患、高齢、高 BMI が重症化のリスク因子であるとされる³⁾。また、2020 年 3 月～6 月の米国ワシントン州での解析で妊婦は同年代の成人より 70% 感染しやすかったとの報告もあり⁴⁾、妊婦の SARS-CoV-2 感染と重症化には引き続き注意が必要である。

今回の解析で、日本の妊婦の COVID-19 重症化リスクは高齢と妊娠週数の進行と考えられた。登録例では肥満の強い者はわずかであったが、BMI が高い方が重症となる傾向があり、妊娠糖尿病についても悪化傾向を認めることから、高 BMI、妊娠糖尿病について日本でも注意が必要と考えられた。

重症や中等症で分娩まで経過を追えた 7 人のうち 6 人は、COVID-19 の適応で帝王切開となった。重症や中等症でも悪化傾向の症例では、よほど経膣分娩が迫っている状況で無ければ帝王切開による分娩はやむを得ないと考えられる。中等症でも重症化傾向なく、治癒後の分娩となった例も 1 例

あり、母児の well being が良好であれば待機してその後の経膣分娩を目指すことは、各施設の状況により考えられる。

一方、軽症でも 36 週以降に診断された 4 人が COVID-19 の適応で帝王切開となった。しかし、軽症では治癒後に経膣分娩となった症例も多く、一部は 37 週で COVID-19 感染と診断されるも治癒後に経膣分娩した例もあり、一般的に症状が悪化しなければ、診断から 2 週以降の自然経膣分娩を目指しても良い。ただし、正期近くでの診断となった例では経過観察中（治癒前）に陣痛発来した際の分娩方針も考慮した上での施設個別の対応が必要である。

参考資料:

1) Woodworth KR, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1635-1640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2e>

2) Zambrano LD, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1641-1647. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>

3) Allotey J, et al. The BMJ. 2020;370. doi: 10.1136/bmj.m3320

4) Lokken EM, et al. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Published online February 2021. doi:10.1016/j.ajog.2021.02.011

② 姫路市の妊婦 COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングの有効性についての調査

陽性者が出なかったため、居住地域差などを比較検討する事は的なかったが、立ち会い分娩の実施など、唾液を用いた COVID-19 PCR ユニバーサルスクリーニングは妊婦と家族、医療従事者に精神的安心感を与え、産婦人科医療の維持に役立った。ただし、本調査は比較的感染者が少なく、陽性率が低い地域での調査である点を認識しておく必要がある。

2) 感染予防対策の現状把握のためのアンケート調査

① 先行研究としては、東京都助産師会の調査として、新型コロナウイルス感染のアウトブレイク下のオンラインアンケート調査（都内在住の 2872 人の妊婦）がある¹⁾。この調査では、91% の妊婦が新生児への感染を懸念し、東京都では第一波の中で、妊婦健診受診のためのタクシーチケットの配布や電話相談、WEBでの母親教室などが実際に行われていた。また、上記調査では日本産科婦人科学会などが妊婦の東京から他県への里帰り分娩をやめるようにアナウンスしたことで、妊婦の不安に影響を及ぼしたとしているとされ、本研究結果がそれを追試する形となった。

また、SARS あるいは MARS 流行時の妊婦と同様に、新型コロナウイルス感染妊婦についても、うつ病、不安神経症、PTSD の発症への注意喚起を促した報

告がある^{2,3)}。新型コロナウイルス感染拡大下のイタリアトリノのロックダウンの間の妊婦の EPDS では、44.2%がEPDS 11点以上という結果で、うつや不安の拡大が懸念された³⁾。

新型コロナウイルスの流行の収束が見通せない中、産後うつのハイリスク群に対する対応の整備が妊婦や子育て中の母の目線で求められる。調査研究を活用した実効性のある対策を構築すべきである（妊婦健診タクシーチケット、WEB両親学級、WEB育児相談など）。

また、コロナ禍で長時間妊婦との接触がある周産期医療の現場では、感染予防を施しながらの参加医療が負担がとなっていることも、今回の調査で示すことができた。また、新型コロナウイルス感染のPCR検査に対する医師と妊産婦の意識の乖離の背景には、入院前のPCR検査陰性も、院内感染を生じた事例などにより、たとえ直前の検査であっても信頼できない現状があると考えられた。

参考資料

- 1) Haruna M, et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2020;10.1111/pcn.13091.)
- 2) Takegata M, et al. Midwifery. 2017; 44: 14-23.
- 3) Rogers JP, et al. Lancet Psychiatry. 2020; 7: 611-627.
- 4) Ostacoli et al. BMC Pregnancy and Childbirth 2020; 20: 703.

② 日本での新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の陽性率およびその新生児の診療・管理体制を初めて明らかにした。新型コロナウイルス流行の第2波収束頃の2020年9～10月において、総合周産期母子医療センターの約80%、地域周産期母子医療センターの約70%の施設で新型コロナウイルス感染の妊婦および出生新生児の受け入れの準備が進んでいた。また、新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の陽性率（垂直感染率）は1.9%であった。新生児の管理において、分娩の立ち合い時のスタッフの防護具、母子分離での隔離管理、新型コロナウイルス検査方法、隔離中の保育器の使用は、ほぼ統一した管理が提供されていた一方で、呼吸障害発生時の人工呼吸管理法、母親が隔離中の授乳方法、新生児の隔離解除基準と退院基準が施設によって異なる現状が明らかになった。

多くの周産期母子医療センターでは、新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の受け入れが可能であった。これは、周産期母子医療センターの多くが地域での中核大規模病院に併設され新型コロナウイルス感染症の成人も受け入れていることや周産期母子医療センターとしての使命がその要因と考えられた。

米国疾病管理予防センターは、新型コロナウイルス感染の妊婦から新生児への垂直感染は稀で、

感染しても無症状か、呼吸サポートを必要としない程度の軽微な症状であると報告している¹⁾。垂直感染率について、米国小児科学会はレジストリーデータから約1～3%²⁾、日本新生児成育医学会は文献レビューを行い、0～4.7%と報告している³⁾。世界の各国のケースレポートやケースシリーズを用いたシステマティックレビューでは、3～4%と報告している^{4,5)}。本調査では1.9%であり、我が国の第1～2波でも同程度であると考えられた。

本調査で、呼吸障害発生時の人工呼吸管理法で、積極的に気管挿管を行う場合と非侵襲的陽圧換気をまず行う場合に対応が分かれた。これは新型コロナウイルスがエアロゾル感染を起こすことによると考えられる。前述のように、垂直感染率は低いものの、どちらもエアロゾルを惹起する治療法であり⁶⁾、保育器収容ではエアロゾルを遮断できない。そのため、陰圧個室でN95マスクや眼保護を含む防護具を装着の上、治療やケアを行うことが必要である。呼吸障害を発症した新生児は、新型コロナウイルス感染による症例ではなく、早産に起因している¹⁾。新型コロナウイルス感染による呼吸障害は極めて少ないとはいえ、総合周産期母子医療センターの約70%の施設で陰圧個室を保有しており、現時点では早産で出生する場合は、陰圧個室を有する総合周産期母子医療センターへの搬送が望ましいであろう。

本調査時点において、母親が隔離中の授乳方法は、搾母乳を与える施設と母親が隔離中は人工乳を与える施設に分かれ、直接母乳を行うという施設は少なかった。同時に母子同室を行う施設も極めて限定的であった。米国小児科学会は新型コロナウイルスが流行開始直後は事態がわからないため母子分離での管理を勧めていたものの、現在は彼らのレジストリーデータで適切な感染対策を行えば水平感染率が増加していないことを報告している²⁾。米国小児科学会や日本新生児成育医学会も、母乳中から新型コロナウイルスRNAを検出した報告はあるものの^{5,7,8)}、経母乳感染が発症した報告はなく、母乳を中止する必要はないとしている^{2,3)}。また、Walker KFらのシステマティックレビューにおいても、母乳と人工乳、母子同室と母子分離での管理で、新生児への感染率は変わらないとしている⁴⁾。現在のところ我が国では、新型コロナウイルスに感染している母親は隔離が必要であり、産科病棟を離れることが余儀なくされることが多いため、母子同室管理や直接母乳が進んでいないと考えられる。今後、ワクチン接種の普及などにより、我が国の新型コロナウイルスに感染者の対応が変わり、医療従事者のみならず母親や家族の感染対策が成熟することで、新生児にとって必要な母子同室や直接母乳ができる体制となることが望まれる。

本調査で新生児の隔離解除基準と退院基準に新

型コロナウイルス検査での陰性確認のみならず健康観察期間（10～14日）を経過することを採用している施設が一定数存在した。これは、新型コロナウイルス感染の妊婦から新生児は、濃厚接触者と考え、現在の我が国で行われている成人などの濃厚接触者と同じようにしていると考えられた。

本調査の限界として、全国の小児科標榜2507施設に依頼し、解析施設は1124施設であったことがある。しかしながら、この中には総合周産期母子医療センターが102施設、地域周産期母子医療センターが207施設含まれた。これは現在の我が国の総合周産期母子医療センターの94%（102/108施設）、地域周産期母子医療センター69%（207/298）であり、分娩や新生児、特にハイリスク新生児を扱う小児科標榜施設は多くカバーしているものと推測される。

参考資料

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19 (Updated Dec. 8, 2020). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
- 2) American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>
- 3) 日本新生児成育医学会. 新型コロナウイルス感染症に対する出生後早期の新生児への対応について 2020年10月19日（第4版）. <http://jsnhd.or.jp/pdf/20201019COVID-19.pdf>
- 4) Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. BJOG. 2020;127(11):1324-36.
- 5) Rodrigues C, Baía I, Domingues R, et al. Pregnancy and breastfeeding during COVID-19 pandemic: A systematic review of published pregnancy cases. Front Public Health. 2020;8:558144.
- 6) 日本周産期新生児医学会新生児蘇生法委員会. SARS-CoV-2感染が証明されるか疑われる母体からの分娩での新生児蘇生に係る指針 第2版. <https://www.jsnhd.com/Teigen/docs/teigen200611.pdf#zoom=100>
- 7) Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. 2020;395(10239):1757-8.
- 8) Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA. 2020;324(13):1347

-8.

3) 新型コロナウイルスの妊婦感染予防と医療サステナビリティのためのウェブサイトとパンフレット等による啓発

① 一般の方と医療従事者への的確な情報提供によって、新型コロナウイルス感染症流行下において、不安の軽減と医療の維持に貢献した。

② COVID-19の情報は日々アップデートされるため、常に情報収集を行い試行錯誤しながら感染予防策を講じていた。感染予防策を講じる際にも、家族の形成支援や、母子の愛着形成の視点も考慮した上で、新たなケアの方法を見出し、実践していた。特に、小規模な助産院においては、臨機応変に感染対策を工夫しながら行い、妊娠分娩期が育児につながることを見据えた対応を考えていた。また、小規模がゆえに自分自身の健康保持が対象者の受け入れと直結することを念頭に対応していた。このような、助産師一人ひとりの工夫を分かち合う機会をもつことが、必要な感染対策を講じたより良いケアにつながると考えられる。

学生の受け入れが否定的ではなかったのは、感染対策への考慮はしつつも、後輩育成の観点と看護職者としての学生自身の感染対応が可能と判断したと考えられる。

アンケート調査の対象は同一施設からの回答も含まれることから、回答の解釈には注意が必要となる。「助産所または母子訪問活動におけるCOVID-19感染予防策のガイド」の作成の際に、内容の表現に考慮が必要である。

4) 新型コロナウイルス母子感染の検査・診断方法の確立と中央検査体制の構築

本研究は、COVID-19感染妊婦における胎盤関門の存在を国内症例並びに培養細胞を用いて明らかにしたものである。COVID-19は2019年末に中国で初めて報告されたが、瞬く間にパンデミックとなった。高齢者や糖尿病、肥満、高血圧など合併症のある患者で予後不良であることが知られているが、妊婦にも一定頻度で感染が生じ、妊娠後期に重症化することがある。現時点では明らかな催奇形性の報告は無いが、一部は母子感染を来し、早産率の上昇や母体感染による周産期死亡の報告もある。

2020年10月12日、WHOは世界で年間20万人以上の死産の原因となる可能性を警告している。重要なことは、子宮内感染は必ずしも母体の重症度に相関せず、母体が軽症あるいは無症状でも一定の頻度で生じることである。我々は今までにHIV、風疹、ジカ熱における胎盤関門の研究を通じて、ウイルス側の変異や多型、細胞内ストレスによるウイルス感受性の変化、母体脱落膜リンパ球や抗体によるウイルス感染細胞の破壊を検討してきた。

我々は厚生労働省科学研究費を受けて全国の

COVID-19感染妊婦の臨床調査にあたり、ガイドラインを策定した。しかし、COVID-19患者の増加とともに妊婦感染の増加も著しい。そこで、我国におけるCOVID-19感染妊婦の頻度と予後、重症化や母子感染リスクの抽出、胎盤関門と母体免疫応答の解明を目的とした。

本研究期間で解析し得た臨床検体は少ないが、現時点で言えることは、妊娠初期、中期の感染で分娩時まで胎盤にSARS-CoV-2が持続感染することはない。妊娠行為に感染した患者の多くで胎盤にSARS-CoV-2が存在し、特にSyncytial trophoblastに局在する。胎盤に感染していても胎児への感染は生じない。培養胎盤細胞はSARS-CoV-2に対する感受性が低く、一部は感染してもabortive infectionとなってウイルス粒子を放出しない。という4つの知見である。

当初、SARS-CoV-2は呼吸器粘膜から感染するので、ウイルス血症を来さないのではないかという見解があった。しかしながら実際のところ、中枢神経における感染や全身の血管炎や血栓形成は一過性にせよウイルス血症が生じないと説明できない。我々の知見から、COVID-19感染妊婦の多くで胎盤にウイルスの局在を認めたことから、ウイルス血症が起きていることが証明できたと考えられる。従って、妊婦においても感染をさけるためには従来と同じく、マスク着用、三密回避、手洗いそして可能であればワクチンの接種である。

興味深いことに今回検討した症例において、胎盤にウイルスの局在がみられても胎児への子宮内感染がみられた症例はなかった。すなわち、ヒトの胎盤には有効な関門が存在してSARS-CoV-2の侵入を防いでいると考えられる。胎盤は多くのウイルス感染症で有効な関門となっている。我々はHIV-2が胎盤で複製しない要因としてH11/HSPB8 とVpxの相互作用を報告したが(Front Microbiol. 2016), 同じRNAウイルスとはいえ、HIVとコロナウイルスでは構造や複製機構が全く異なるためこの場合は当てはまらない。本研究ではトロホブラストにおいてSARS-CoV-2の増殖が抑制されているが、各種細胞ストレスがウイルス増殖に対しどのような影響を与えるのかを合わせて検討した。分化誘導によって合胞体化した絨毛癌細胞株BeWoでは極めて低効率ではあるが、ウイルスの複製がみられた。我々は現在までに唯一報告のあるコロナウイルス複製関連因子ZC3HAV1とその補助蛋白KHININのmRNA発現が、酸化ストレス下において、減少することを明らかにしたので、現在そのような条件下での感染を検討しているが現時点では関与を証明するには至っていない。今回検討した臨床検体では、分娩前の感染では多くの症例で広範にsyncytial trophoblastに感染がみられたが、in vitroでは感染性が低く、ACE-2以外の感染経路についても検討を要すると考えられる。

現在、わが国において妊婦も含めてCOVID-19ワクチン接種が進められている。ワクチン接種の最大の問題はワクチンによって誘導される抗体が抗体依存性感染増強(ADE)を示すかどうかである。現在我々はワクチン接種後のボランティア血清を用いてSARS-CoV-2とともに絨毛に処理することでADEの検討を行っているが、現時点ではこれを示す所見はなく、被接種者の血清が絨毛癌細胞株を傷害することもない。従ってワクチンによって不妊になるとか胎児胎盤に対する免疫応答を誘導するといった迷信は根拠がない。

E. 結論

1) 世界的にCOVID-19による胎児異常、流産、死産のリスクは高くはない。61例のレジストリ登録例でも同様である。レジストリ登録61例では母子感染は確認されていない。母体死亡もなかった。米国を中心に母体重症化のリスクは、肥満、糖尿病、喘息、高齢であると報告されているが、これまでレジストリに登録された61例では高齢と妊娠週数の進行がリスク因子と考えられた。肥満、妊娠糖尿病については悪化の傾向を認め、注意すべき因子と考えられる。

感染妊婦の分娩方針については、症状が悪化しなければ、診断から2週以降の自然経膣分娩を目指す施設が多い。ただし、満期近くでの診断となった例では経過観察中(治癒前)に陣痛発来した際の分娩方針も考慮した上での対応が必要となる。

妊婦とそのパートナーのCOVID-19 PCRユニバーサルスクリーニングは妊婦と家族、医療従事者に精神的安心感を与え、産婦人科医療の維持に役立つ。

2) 今回の調査結果に基づき、行政と周産期医療現場が連携しながら、妊産婦と医療従事者双方にとって安心かつ安全な周産期医療体制を構築し、適切な産後ケアも含めて日本の実情にあった施策に反映されることを期待する。

我が国の新型コロナウイルス感染またはその疑いの妊婦から出生した新生児の陽性率およびその新生児の診療・管理体制を初めて明らかになった。新型コロナウイルス流行の第2波収束頃の2020年9～10月において、全国の総合周産期母子医療センターの約80%、地域周産期母子医療センターの約70%の施設で新型コロナウイルス感染の妊婦および出生新生児の受け入れの準備が進んでいた。また、新型コロナウイルス感染の妊婦から出生した新生児の陽性率は1.9%であった。新生児の管理において、分娩の立ち合い時のスタッフの防護具、母子分離での隔離管理、新型コロナウイルス検査方法、隔離中の保育器の使用は、ほぼ統一した管理が提供されている一方、呼吸障害発生時の人工呼吸管理法、母親が隔離中の授乳方法、新生児の隔離解除基準と退院基準が施設によって異なる現状が明らか

になった。

3) 一般の方と医療従事者への的確な情報提供によって、新型コロナウイルス感染症流行下において、不安の軽減と医療の維持に貢献した。

助産師は、母子関係の促進も考慮した上で、感染予防対策を講じ従来のケアに代わる方法を考え、工夫して実践していた。本研究結果を踏まえ、今後、新型コロナウイルスの妊婦感染予防のための工夫や情報提供について、ウェブサイトとパンフレット等による啓発活動を行う。

4) 我が国の新型コロナウイルス感染妊婦の胎盤を病理学的、分子生物学的に解析した。その結果、妊娠の後半期に感染した症例では多くに胎盤、特にsyncytial trophoblastsにウイルスの局在を認めた。しかしながら、全ての症例で子宮内感染は見られず、有効な胎盤関門が働いていることが推定された。培養絨毛細胞株、不死化絨毛細胞ではSARS-CoV-2の有効な感染とウイルスの複製は見られず、何らかの複製制御機構が働いている可能性が示唆された。しかしながら米国では、約4%の垂直感染が報告されていることから、子宮内感染を来す症例もあることを念頭において臨床的並びにウイルス学的検討から胎盤バリアを破綻させる条件を明らかにしてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura S, Akamatsu N, Kitajima T, Nakabayashi K, Fukumoto S, Katayama T, Mizutani Y, Kiyomoto H, Yamada H. Screening of COVID-19 polymerase chain reaction tests using saliva for pregnant women and their partners in Himeji city. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Apr; 47(4):1253-1255. doi: 10.1111/jog.14591. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33354868.
- 2) Umazume T, Miyagi E, Haruyama Y, Kobashi G, Saito S, Hayakawa S, Kawana K, Ikenoue S, Morioka I, Yamada H. Survey on the use of personal protective equipment and COVID-19 testing of pregnant women in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Oct; 46(10): 1933-1939. doi: 10.1111/jog.14382.
- 3) 山田秀人. 妊産婦COVID-19の最新知見と対策. *日産婦誌* 73(5), 605-612, 2021
- 4) 山田秀人. 妊産婦におけるCOVID-19に関する最新知見と対策. *産婦人科の実践* 70(2), 181-187, 2021
- 5) 山田秀人、出口雅士: 妊娠とCOVID-19、母性衛生, 62 (2) , 印刷中, 2021
- 6) 出口雅士、山田秀人: 感染症パンデミックへの

- 対応～新型コロナウイルス感染症を踏まえて、*臨床婦人科産科* 75 (6), 印刷中, 2021
- 7) 出口雅士, 施裕徳, 山田秀人: 国内での新型コロナウイルス感染妊婦の現状～妊婦レジストリ研究, *日本産婦人科感染症学会誌*, 5 (1), 8-15, 2021
 - 8) Morioka I, Toishi S, Kusaka T, Wada K, Mizuno K. Medical care of newborns born to mothers with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in Japan. Submitted.
 - 9) 森岡一朗: 巻頭言: 新型コロナウイルス感染症と新生児、*東京小児科医会報*39 (2)、1、2020
 - 10) 森岡一朗: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と新生児、糖尿病と妊娠、21 (2)、印刷中、2021
 - 11) 森岡一朗: 新生児における新型コロナウイルス感染対策、*日本母乳哺育学会雑誌*、印刷中、2021
 - 12) 森岡一朗: 【新生児編】 コロナウイルス (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) 感染症、*周産期医学必修知識 第9版*、印刷中、2021 (東京医学社)
 - 13) 森岡一朗、土方みどり: 【新興再興感染症, 輸入感染症と周産期医学】 新型コロナウイルスCOVID-19が疑われるか診断された妊婦から新生児の管理退院までの管理 *小児科、周産期医学*、51、印刷中、2021 (東京医学社)
 - 14) 森岡一朗: 【小児科医の疑問に答える！子どもと新型コロナウイルス】 診療の疑問に答える 新生児への影響は？*小児科診療*、84、515-519、2021 (診断と治療社)
 - 15) Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020 Jul 25;99:45-49.
 - 16) Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Mor GG. Covid-19 pandemic and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Aug 10; doi: 10.1111/jog.14384.
 - 17) Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Takada K, Kimura T, Yamada H. Anti-SARS-CoV-2 vaccination strategy for pregnant women in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Mar 23. doi: 10.1111/jog.14748.
 - 18) Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, Morishita E, Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y. The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. *JMA J.* 2021 Apr 15;4(2):148-162.
 - 19) 橋井康二・関沢明彦編 産科の感染防御ガイ

ド 新型コロナウイルス感染症に備える指針 早川 智 分担執筆 第1章 新型コロナウイルス感染症概論 メディカ出版 18-27 2020/10/01
20) 藤井知行総編集 産科婦人科臨床3 分娩・産褥期の正常と異常/周産期感染症 早川 智 分担執筆 第5章 周産期感染症 総論 子宮内膜・胎盤の感染防御機構 中山書店 272-278 2021/05/06

2. 学会発表

山田秀人：母子感染の現状と新型コロナウイルス。第44回日本女性栄養・代謝学会学術集会（特別講演），2020年9月3日，津（WEB開催）

山田秀人：最新の母子感染対策：COVID-19、CMV、トキソプラズマほか。第36回日本糖尿病・妊娠学会学術集会 COVID-19 Update（指定講演），2020年11月13日，松山（WEB開催）

山田秀人：最新の母子感染対策：COVID-19、CMV、トキソプラズマほか。令和2年度岡山県周産期医療従事者研修会（特別講演），2021年1月17日，岡山（WEB開催）

山田秀人：最新の母子感染対策：サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、COVID-19ほか。溪仁会病院セミナー（指定講演），2021年1月27日，札幌（WEB開催ライブ配信）

山田秀人：最新の母子感染対策：トキソプラズマ、サイトメガロウイルスほか。令和2年度広島県産婦人科研修会（特別講演），2021年2月7日，広島（WEB開催ライブ配信）

山田秀人 ほか：周産期における新型コロナウイルス感染症の知見と対策。第73回日本産科婦人科学会学術講演会 周産期委員会企画 周産期の現状と新しい知見。2021年4月 新潟

宮城悦子：新型コロナウイルス感染に対する妊婦および産婦人科医師の意識と行動に関する大規模WEB調査。第35回日本助産学会学術集会 シンポジウム 1「ウィズコロナ時代の助産師のヒューマンケア」2021年3月WEB開催

森岡一朗：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と新生児、第36回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、Web開催（オンデマンド配信）、2020/11/13-26
森岡一朗：新生児における新型コロナウイルス感染対策、口演発表、第24回日本母乳哺育学会勉強会、

Web開催（オンデマンド配信）、2021/2/11

増澤祐子：第35回日本助産学会シンポジウム「ウィズコロナの時代の助産師のヒューマンケア」、2021/3

柳村直子：第35回日本助産学会シンポジウム「ウィズコロナの時代の助産師のヒューマンケア」、2021/3

早川 智：災害対策としての新興感染症、再興感染症診療 第73回日本産科婦人科学会災害対策・復興委員会企画 新型コロナウイルス感染症を踏まえた災害対応 2021. 24. Apr

Shihoko Komine-Aizawa, Satoshi Hayakawa: SARS-CoV-2 infects human trophoblasts but proliferate limitedly. 第73回日本産科婦人科学会2021. 23. Apr

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

日本医学会連合 エキスパートオピニオン 第2版 2021年1月2日http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210125_shuuchiirai3.pdf

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 4.2版 <https://anshin.pref.tokushima.jp/med/experts/docs/2021022200016/files/2.pdf>

日本産婦人科感染症学会，日本産科婦人科学会 COVID-19 ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ第2版 令和3年5月12日 http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf

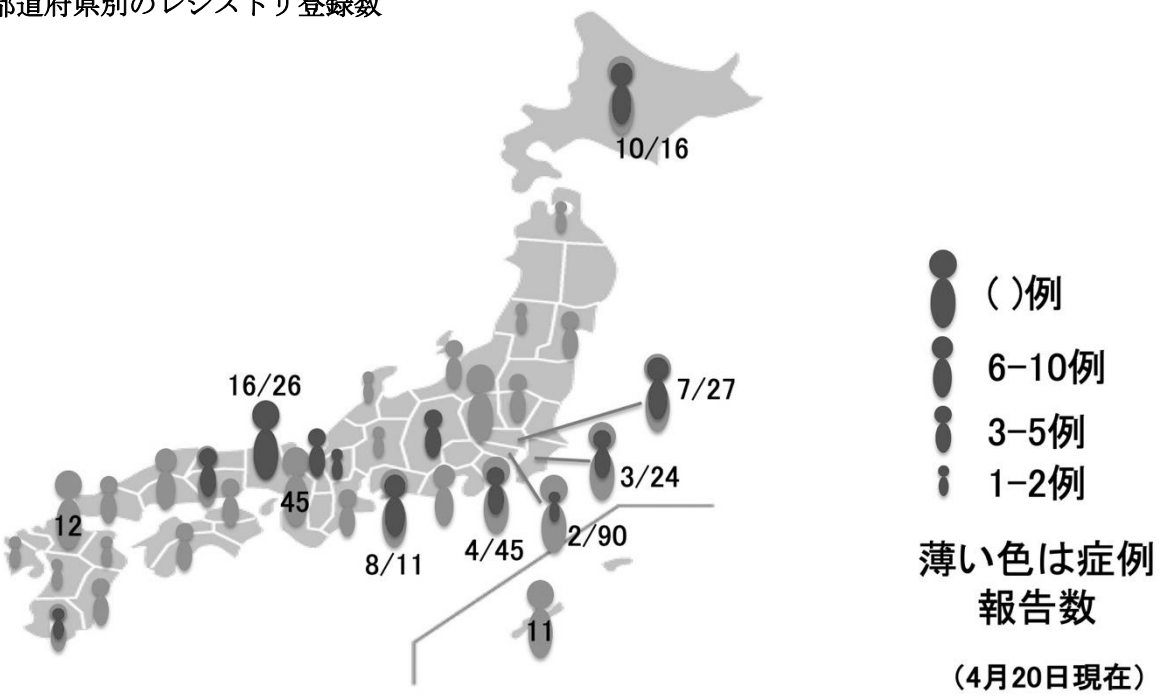
日本産婦人科感染症学会 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）について妊娠中ならびに妊娠を希望される方へ（2021/4/20 更新）<http://jsidog.kenkyukai.jp/images/sys/information/20210420223249-CCC614967F54464AB3F985BF0EBFB4C5A903A5C620C6B34CFB911297A955D674.pdf>

日本臨床免疫学会 新型コロナウイルス対策（COVID-19）免疫療法を受けている方々へ<http://www.jsci73.net/information/covid19.php>

図1 都道府県別のレジストリへの感染妊婦の報告数



図2 都道府県別のレジストリ登録数



症状 (Symptom)	割合 (Percentage)
発熱 (Fever)	57%
咳嗽 (Cough)	39%
咽頭痛 (Sore throat)	29%
鼻汁 (Nasal discharge)	26%
味覚 (Taste)	24%
嗅覚 (Smell)	19%
倦怠感 (Fatigue)	11%
呼吸苦 (Breathlessness)	9%
頭痛 (Headache)	8%
関節痛・背部痛 (Joint pain/Back pain)	5%
食思不振・嘔気嘔吐 (Loss of appetite/Nausea/Vomiting)	3%
めまい (Dizziness)	1%
無症状 (Asymptomatic)	8%

[illegible]

図 5 新型コロナウイルス感染症の重症化に関係する母体因子

無症状と軽症 53人 vs. 中等症と重症 8人

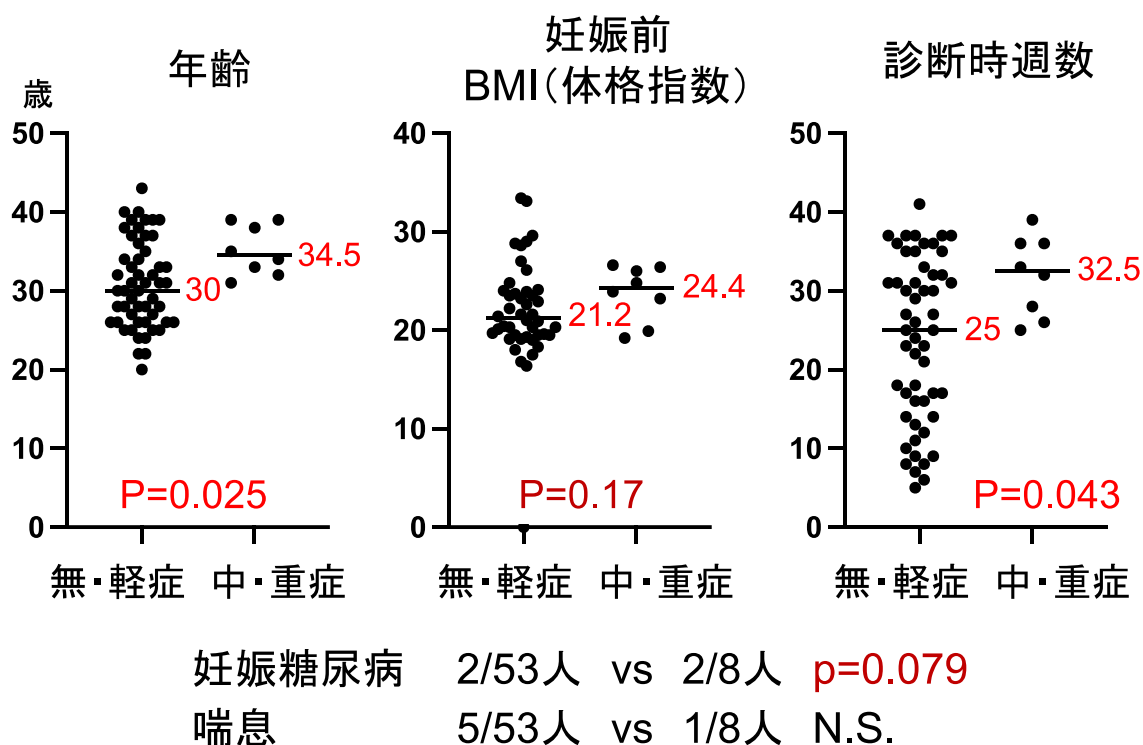


図 6 妊産婦ケアにおけるCOVID-19感染予防策のガイド（左）および感染症予防のためのQ&A（右）

令和2年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
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

**助産所または母子訪問活動における
COVID-19 感染予防策のガイド**

Midwifery care
with COVID-19

WEBで見る

**妊婦さんとお母さんのための
新型コロナウイルス
感染症予防のためのQ&A**

令和2年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
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

Midwifery care
with COVID-19

新型コロナウイルス感染症って？
赤ちゃんのお世話って？
相談窓口ってありますか？
感染防止のために気をつけることは？
妊娠中の生活にはどう影響する？
メンタルをどうやって保つ？
分娩・入院中の生活・産後は？

新型コロナウイルス感染症
予防策からお悩み解決Q&Aまで、
知りたいことがすぐわかる！
妊婦さんとお母さんのためのハンドブックです。
<https://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/covid/public.html>

こちらにアクセス！

