シリーズ COVID-19(5)

妊娠とコロナウイルス感染症

早川 智 相澤 (小峯) 志保子 高田 和秀

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (4): 157–159)

要旨 COVID-19 のパンデミックは、医学のみならず社会経済的に世界的問題となっている。当初、若年者は SARS-CoV-2 に感染しても、無症状あるいは軽症ですむといわれていたが、主な流行株が δ 株に置き換わるにつれて、若年者の感染者が増加し、中には重症化するケースも増えてきた。それに伴い、2021 年 7 月以降、妊婦の感染者数も急増している。幸いなことに SARS-CoV-2 は風疹やジカ熱のような催奇性の報告は無いが、妊娠中に重症化すると、母体の治療のために予定日より前であっても帝王切開で早期に分娩とせざるを得ない場合もある。子宮内での胎児への感染は極めて稀であるが、出生後に水平感染で感染するリスクはある。現在、全世界で新型コロナウイルスワクチンの接種が進められている。妊婦に対するワクチンの有効性や安全性が明らかになったため、妊婦や妊娠を希望する人への接種も推奨されている。しかし、安全性への不安などを理由に接種を希望しない人も多い。COVID-19 に感染した妊婦に対して投与できる薬剤は限られており、ワクチンも含めて厳重かつ積極的な感染予防が重要である。

妊娠と COVID-19

今回のパンデミックが始まって、多くの人々が心配したのは妊婦に及ぼす影響である。10 年前の新型インフルエンザ同様に妊婦がより重症化しやすいのではないかという問題に加えて、数年前のジカ熱子宮内感染による小頭症や、予防接種率の低下による先天風疹症候群の増加は記憶に新しい。当初、妊婦は「免疫力」が低下するから重症化しやすいという不正確な情報が流れたが、そういったことはなく我が国における全体としての生命予後は非妊婦と変わらない。ただ、妊娠後期に感染すると、横隔膜の挙上による肺の圧迫や血液凝固能の亢進によって重症化しやすいことから、母児双方の管理に苦慮することがある。国内外の臨床統計から、妊婦が特に COVID-19 に感染しやすいということはなく、妊娠中に感染しても全体としての重症化率や死亡率は同年齢の女性と変わらないことが明らかになった¹⁾。また、妊娠初期・中期の感染で胎児に先天異常を起こすという報告もない。しかし、妊娠後期に感染すると、早産率が高まり、

患者本人も一部は重症化することが報告されている。日本産科婦人科学会と日本産婦人科感染症学会に 2021 年 4 月 19 日までに登録された COVID-19 と確定診断された妊婦 61 例中、重症 2 例 (3.2%) (人工呼吸器, ECMO 各 1 例)、酸素投与を受けた患者 6 例 (9.8%)、軽症 53 例 (87%) であった。母体死亡や子宮内感染は 1 例も見られなかった。重症化した患者は気管支喘息、妊娠性糖尿病などの合併がみられた。欧米ではこれに加えて、人種や喫煙歴、妊娠高血圧症候群、肥満、血栓傾向などがリスク因子として報告されている。海外からの報告によると、18 か国 43 施設における COVID-19 感染妊婦、新生児の予後解析では、COVID-19 罹患妊婦はそうでない妊婦に比較し、集中治療室入室 (RR, 5.04; 95% CI, 3.13–8.10)、母体死亡率 (RR, 22.3; 95% CI, 2.88–172)、早産 (RR, 1.59; 95% CI, 1.30–1.94)、医学的適応早産 (RR, 1.97; 95% CI, 1.56–2.51)、重度新生児罹患率 (RR, 2.66; 95% CI, 1.69–4.18)、重度周産期罹患率・死亡率 (RR, 2.14; 95% CI, 1.66–2.75) と母児ともに重症化・死亡のリスクがあるとしている²⁾。これらの知見より、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会では妊婦に対して積極的なワクチン接種を推奨している。我が国では 2020 年 5 月という早い時期に与野党の協力で妊婦における感染回避策の徹底と、必要に応じた配置転換や休業が可能となった。興味深いことに多くの COVID-19 感染妊婦では胎盤に SARS-CoV-2 の局在が認められても母子感染は成立せず、有効な胎盤関門が機能していると考えられる³⁾。

COVID-19 と生殖医療

産婦人科診療においてコロナ流行下でも妊娠出産は待つことができず、また悪性腫瘍の患者さんも治療の遅れは生命予後に繋がるので待つ事は出来ない。その点、不妊症は直接本人の生命予後に関わらない。2020 年 3 月 17 日、米国生殖医療学会 (ASRM) は、妊娠を目的とした新たな治療サイクルの開始を停止することを勧告し、日本生殖医学会も同様の勧告を行った。しかしながら、数か月から年余にわたる生殖医療の遅れは貴重な妊娠機会を奪うことになる。現在では、不妊治療を受ける患者

さんのなかで妊娠可能な残り時間の限られた方や卵巣予備能の低い方から優先順位をつけて治療が行われている⁴⁾。

妊婦、妊娠を希望する女性へのワクチン接種

COVID-19 パンデミック制圧への切り札となるのはワクチン接種である。わが国では2021年3月から、まずは医療従事者へ、ついで65歳以上の高齢者、基礎疾患を有する方・高齢者施設等と接種が進められた。5月下旬には自衛隊や自治体における大規模接種会場での接種が始まり、6月下旬から企業や大学などでの職域接種がスタートした。しかし、2021年8月16日現在、2回のワクチン接種が完了したのは日本の総人口の37.4%にとどまっており、さらなるワクチンの普及が急がれる。妊婦に対しては、当初安全性が確立していないことから、積極的な対象から除外されてきた。しかしながら、諸外国で多数の妊婦に接種が行われ、副反応の程度や頻度が非妊婦と変わらないこと、胎児や母体に対する致命的な有害事象がないことから、ワクチン接種のメリットがデメリットを上回ると考えられるに至った。日本産科婦人科学会と日本産婦人科感染症学会は妊産婦さん向けに、「COVID-19 ワクチン接種についてのお知らせ」を2021年1月に公開し、5月に改訂第2版を出した⁵⁾。その後の感染状況から、日本産婦人科医会を加えた3学会合同で新たなお知らせを6月17日に公開し、8月14日に改訂第2版を公開した⁶⁾。諸外国でも、当初は慎重な意見があったが、米国産科婦人科学会 (ACOG) と母体胎児医学会 (SMFM) は、7月30日付で感染、重症化、死亡のリスクを避けるため妊娠の時期、出産後を問わず、すべての妊婦に COVID-19 ワクチンを接種することを強く推奨するというコメントを出した⁷⁾。現時点では日本国内で接種されているのは mRNA ワクチン (ファイザー社、モデルナ社) のみであるが、諸外国でこれらのワクチンの接種後に流産・早産、胎児発育遅延、先天奇形、新生児死亡が起きる確率はワクチン非接種者と変わらなかった。さらに、mRNA ワクチン接種後には母体の血中で中和抗体価が上昇し、IgG が胎盤を介して胎児に移行するため、出生した時の早期の感染防御に有効である。米国の単一施設で、合計131名 (妊婦84名、授乳中31名、非妊婦16名) の女性接種者のワクチン応答 (抗体価) を検討したところ、妊婦か非妊婦に関係なく、全ての群で抗体価には有意差なく、いずれの場合でも自然感染例より抗体価は有意に上昇し、全例で臍帯血および母乳中に中和抗体が存在したという⁸⁾。当初、3学会では器官形成期の妊娠12週までは、偶発的な胎児異常の発生との識別に混乱をきたす恐れがあるため接種を避けるようにとしていたが、催奇形性がないことが判明したため、6月以降、この制限は撤廃している。一方では、SNSを中心に mRNA ワクチンで不妊になる、というデ

マが拡散している。これまでも、ワクチンと不妊の関連はしばしば騒がれることがあったが、既存のワクチンでも接種によって不妊となった例はない。ラットを用いた動物実験で COVID-19 mRNA ワクチン接種群と非接種群で妊娠率、胎仔数、胎仔の大きさに差はなかった⁹⁾。ファイザー社の元社員が、胎盤形成に必須のタンパク synsytin-1 と SARS-CoV-2 の spike protein のアミノ酸配列が類似しているため、抗体が synsytin-1 を認識し、胎盤形成を阻害する可能性がある、と主張したが、両者のアミノ酸配列を比較すると、相同性は全くのデマである。これらの誤った情報に答えるために、日本産婦人科感染症学会では一般の人向けに Q&A 「女性のみなさまへ 新型コロナウイルスワクチン (mRNA ワクチン) Q&A」を作成し、ホームページ上で公開している¹⁰⁾。

妊婦における治療薬

妊婦における COVID-19 感染者の管理は、通常の成人に準ずるが、アビガン[®] (ファビピラビル) は催奇形性があるため、妊婦に対しては使用禁忌である。服用終了後も生殖毒性があるため、生殖医療を受けている患者さんのみならず、生殖年齢にある男女とも服用終了後2週間は避妊を要する。ベクルリー[®] (レムデシビル) とロナプリーブ[®] (カシリビマブ/イムデビマブ) は、有益性投与であるが、オルミエント[®] (バリシチニブ) は催奇性があり禁忌である¹¹⁾。イベルメクチンには催奇性があるため予防あるいは治療投与は妊娠の有無に関係なく推奨されない。妊婦では凝固傾向が強いので COVID-19 感染者には積極的に抗凝固療法を行うが、抗リン脂質抗体症候群や妊娠高血圧症候群では特に注意を要する。

感染終息と今後の見通し

COVID-19 の発生は社会的経済的に全世界に大打撃を与え、いまだ世界は回復の途上にある。しかし、短い期間に病原体の同定から免疫病態の解明、さらにワクチンやモノクローナル抗体カクテル療法などの開発がなされたことは、現代医学に対する社会の信頼を強固にしてくれる。感染が終息すれば経済活動は回復するはずだが、時差出勤や在宅勤務、オンライン会議やオンライン授業などの三密回避はこのまま社会のスタンダードとなり、回し飲みや自分の箸で大皿をつつく、よく知らない相手との casual sex などは廃れてゆくであろう。社会におけるグローバル化の流れ自体は変わらないが、実際の人の行き来よりもオンラインによる情報交換が一般的となる。産婦人科診療では、感染妊婦の入院管理や分娩、新生児管理、病床逼迫への対応など、施設・人員ともに余裕のない現状が浮き彫りになってきた。特に医療体制の脆弱な地方では COVID-19 以外の疾患も含めた「医療崩壊」が現実のものとなっている。(2021年8月、千葉県で中等症の COVID-19 感染で自宅療養中の妊婦が早産し、新

生児が死に至るという痛ましい事例があった。) 今後、いつ何時新型コロナウイルス感染症よりもさらに致死性や感染性が高い新興感染症が発生するかもわからない。我々医学者は今回のパンデミックの教訓をもとに「備えよ 常に (Be prepared)」という Robert Stephenson Smyth Baden-Powell 卿 (ボーイスカウトの創設者) のモットーを念頭に置きたいものである。

文 献

- 1) Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Mor GG. Covid-19 pandemic and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; **46**(10): 1958–1966.
- 2) Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021; **175**(8): 817–826.
- 3) Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta* 2020; **99**: 45–49.
- 4) 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・第 5.2 版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf>.
- 5) Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Takada K, et al. Anti-SARS-CoV-2 vaccination strategy for pregnant women in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2021, doi:10.1111/jog.14748.
- 6) 妊産婦のみなさまへ 新型コロナウイルスワクチンについて. <http://jsidog.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20210618085642-AA2AB263D1579515C925BB40A60A311585CF581972A6A250A9791298AF8EF189.pdf>.
- 7) <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/07/acog-smfm-recommend-covid-19-vaccination-for-pregnant-individuals>.
- 8) Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021, S0002-9378(21)00187-3.
- 9) Bowman CJ, Bouressam M, Campion SN, et al. Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. *Reprod Toxicol* (IF: 3.121; Q2) 2021; **103**: 28–35, doi:10.1016/j.reprotox.2021.05.007.
- 10) 女性のみなさまへ 新型コロナウイルスワクチン (mRNA ワクチン) Q & A. <http://jsidog.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20210721190701-57649255BD0A756A3E48F8FEB3D9AC5B55FDB9F89BB2D2EFC9C5AA308C98CC3D.pdf>.
- 11) 日本医学会連合 COVID-19 expert opinion 第 3 版 (2021 年 8 月) 印刷中.