

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

コロナ禍における周産期診療

獨協医科大学病院 総合周産期母子医療センター 産科部門
獨協医科大学 産科婦人科学

宮下 進

概 要

- ・妊産婦における、SARS-CoV-2 ウイルス重症感染症である COVID-19 への対処には、呼吸器系の症状だけではなく、妊娠による全身の生理学的変化および胎児、胎盤、乳腺の存在と機能に留意する必要がある。
- ・妊産婦の COVID-19 は重症化しやすく高リスクである。妊娠中の免疫系は modulation され胎児への免疫寛容が生じており、非妊娠時と同様ではない。
- ・妊娠第 3 三半期の発症が多いとされている。全体での死亡率は低いが産褥期に重症化したものの死亡率は SARS, MERS に匹敵する。
- ・妊娠中に肺炎、ARDS など母体低酸素となった場合は胎盤のガス交換も阻害されるため、胎児機能不全となり得る。母体低酸素では子宮収縮が誘発される懸念や、胎児死亡の可能性も考えられる。
- ・分娩様式として満期の経膈分娩は不可能ではないが、COVID-19 の病勢や施設の感染拡大防止の観点から帝王切開による分娩が結果として選択されるケースが多い。
- ・胎児への垂直感染の頻度は小さい。しかし母体が重症化した場合の胎児・新生児予後は悪い可能性がある。重症例では免疫寛容の破綻、アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 活性低下による母児への影響が懸念される。
- ・母乳を避ける根拠はないが、感染予防処置は必要である。
- ・妊産婦へのワクチン投与は初期をふくめて禁忌ではないが、いまだに安全性を確認するデータは得られていない。

1. COVID-19 と母体・胎児・新生児

1.1 母体の生理学的変化

妊産婦における、SARS-CoV-2 ウイルス重症感染症である COVID-19 への対処には、呼吸器系の症状だけではなく、妊娠による全身の生理学的変化および胎児、胎盤、乳腺の存在と機能に留意する必要がある (図 1)¹⁾。

妊娠後期は増大した子宮による横隔膜挙上のため、一回換気量は 30% 増加するが機能的残気量が約 20% 減少し、気道分泌物の排出も不十分となる²⁾。妊産婦の COVID-19 は第 3 三半期の発症が多いとされるが、これらの生理学的変化との関連が考えられる。

妊娠中は胎児への免疫寛容のため免疫系バランスが変化する。妊娠黄体や胎盤から分泌されるプロゲステロンには、B 細胞活性化を抑制し細胞傷害性サイトカインである IFN- δ , TNF- α , IL-2 の分泌が抑制され、結果と

して NK 細胞や LAK 細胞への分化が抑制される³⁾。Th2 すなわち液性免疫が優位となる。末梢血中の NK 細胞や pDC (形質細胞様樹状細胞) も減少し、ウイルスに対する細胞性免疫は抑制される。インフルエンザウイルス感染症で肺炎となった場合などは重症化しやすいことが知られている。妊娠中の免疫寛容には CD71+erythroid cells (CECs) による免疫調節が、母体側でも胎児側でも重要な役割をもつことが判明しつつある⁴⁾。後述する SARS や MERS では妊娠中の免疫寛容破綻が重症化に関連しているという推測があるが、COVID-19 でも同様である。

妊娠後期では子宮灌流の必要から循環血液量、心拍数および 1 回拍出量が増加し、その結果、心拍出量は非妊娠時より 30-50% 増加する。一方で末梢血管は拡張し血圧と血管抵抗は低下する。この生理学的変化には血管内皮細胞が関わるが、妊娠中に高血圧を呈する妊娠高血圧

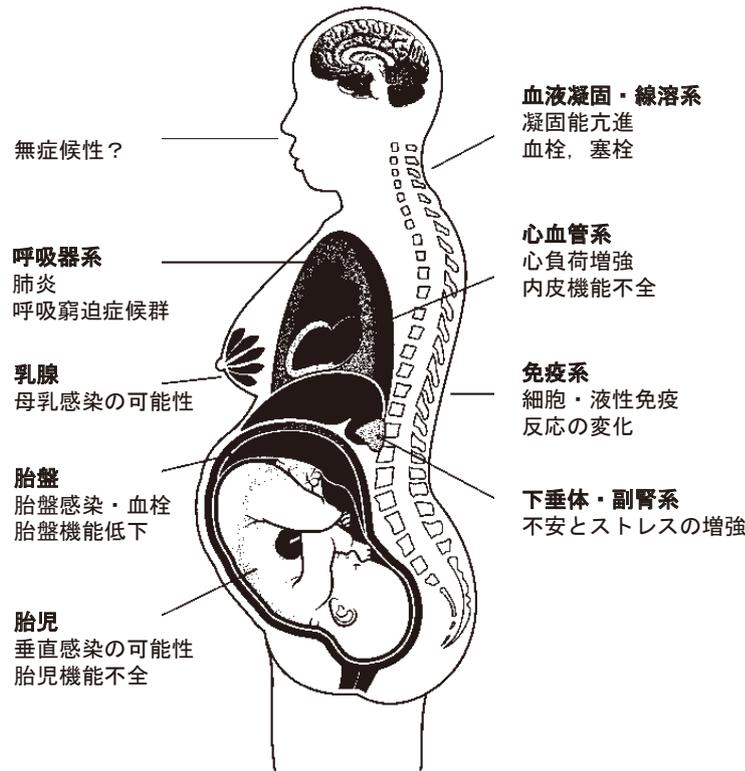


図1 妊娠による生理学的変化とウイルス感染の諸問題
(Wastnedge EAN. et. al, 2021 を改変)

症候群，特にその重症型である妊娠高血圧腎症 (pre-eclampsia) では，病態の一つとして炎症や凝固調節に関わる血管内皮細胞機能不全が推定されている⁵⁾。COVID-19 妊産婦では，重症例ほど慢性高血圧合併の比率が大きいという報告もある⁶⁾。加えて SARS-CoV-2 ウイルス感染ではアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 活性が低下するため，妊娠高血圧腎症の発症が促進される可能性が指摘されている⁷⁾。また COVID-19 での重症肺炎の予後規定因子である ARDS では，その進行に血管内皮細胞機能不全の関与が示唆されており⁸⁾，相互に関連する病態である可能性がある。

妊娠中は分娩時の出血に備えて血液凝固・線溶系は亢進しており，深部静脈血栓症や産褥期の肺血栓塞栓症はよく知られている合併症である。SARS-CoV-2 ウイルス感染による炎症，血小板活性化，内皮機能不全は血栓性疾患を助長すると考えられる。またプラスミンは SARS-CoV-2 ウイルス表面の S タンパクと ACE2 受容体の結合能を増強させる作用がある⁹⁾。線溶系が亢進し，血中プラスミン，プラスミノゲンレベルが高い病態である高血圧，循環器疾患，糖尿病，悪性腫瘍および妊産婦は感染感受性が高いグループである可能性がある。

1.2 SARS, MERS と COVID-19 との相違

SARS-CoV-2 ウイルスと同様のコロナウイルスによるパンデミックであった SARS (2002 年, SARS-CoV ウイルス), MERS (2012 年, MERS-CoV ウイルス) とを比較検討した報告がある¹⁰⁾。SARS での一般患者の死亡は 9-10% とされたが，妊産婦 12 例の報告では母体死亡 25% (3/12 例)，ARDS 33% (4/12)，DIC 25% (3/12)，腎不全 25% (3/12)，妊娠初期に診断された患者では流産 57% (4/7)，24 週以降の罹患では早産 80% (4/5) と明らかに SARS では母体転帰も周産期転帰も不良である。MERS の妊産婦のデータは乏しいが，サウジアラビアを中心に 13 例 (有症状は 11 例) の報告がある^{11,12)}。ICU 収容 64% (7/11)，人工呼吸器 45% (5/11)，母体死亡 27% (3/11)，子宮内胎児死亡 10% (1/11)，死産 10% (1/11)，早産 27% (3/11)，早産の新生児死亡 33% (1/3) とこちらも転帰不良であった。妊産婦においては，同じベータコロナウイルス属による SARS, MERS と比較すれば COVID-19 での妊産婦の重症化率はあきらかに低く，母児とも転帰は比較的良好であり臨床像の相違は興味深い。しかし肺炎による低酸素症，循環抑制，多臓器不全などがおこれば，胎児低酸素，胎児機能不全，胎児死亡や子宮収縮の誘発による早産は理論

的にあり得るため、重症例の予後がよいとは結論できない。

1.3 COVID-19 と妊産婦、褥婦の転帰

英国での427例を対象とした前方視的コホート研究では¹³⁾、集中治療10% (41/427例)、ECMO 1% (4例)、母体死亡1% (5例)、流産1% (4例)、死産1% (3例)、早産26% (69/265例)、SARS-CoV-2による母体適応帝王切開16% (42例)、他の適応での帝王切開44% (114例)であった。また推計値として1000妊産婦あたり4.9人が入院となっており、35歳以上およびBMI 30以上の肥満が入院治療のリスクとして挙げられた。フランスでの617例の解析では、母体死亡となったのは全体の0.2% (1/617例)、重症例のうち2.9% (1/35例)であった⁶⁾。また重症化のリスクとして、35歳超の年齢および30超のBMIが挙げられている。米国での妊産婦8,207例と非妊娠女性83,205例を対象とした解析では、ICU収容(1.5% vs 0.9%, aRR 1.5 (1.2-1.8)), 人工呼吸器(0.5% vs 0.3%, aRR 1.7 (1.2-2.4))と妊産婦では有意な重症化リスクを認めたと、母体死亡(0.2% vs 0.2%, aRR 0.9 (0.5-1.5))には差はなかった¹⁴⁾。

上記のように欧米からの報告では妊産婦は重症化するリスクが高いが母体死亡率は1%未満である。また年齢、肥満が重症化関連因子として推定される。重症例に特化したブラジルからの報告では、ARDSと診断された妊産婦・褥婦の12.7% (124/978例)が死亡したとされている¹⁵⁾。妊娠中に診断されたものの死亡率は9.8% (74/754)であったが、産褥期の診断例の死亡率は22.3% (50/224)とより高率であった。産褥期の重症例のみを対象とすれば、死亡率は前述のSARS, MERSに匹敵している。

1.4 COVID-19 の胎児・新生児への影響

母体SARS-CoV-2感染の初期胎児への影響(流産、胎児形態異常など)についての系統的なデータは本稿執筆時点ではみつからない。SARSでは流産や胎児発育不全が増加するとされているが、母体が重症化しやすいことと関連している可能性が大きい。

Lancetに掲載された武漢からの最初の9例の報告¹⁶⁾では、羊水、臍帯血、新生児咽頭、母乳からはウイルス核酸は検出されなかったという。垂直感染については新生児の検体でウイルス核酸が陽性となった症例はなかったという報告^{11,17)}が続き、まれであると考えられてきた。しかし英国における前方視的コホート研究では、生産児265例中、新生児死亡1% (2/265例)、NICU入院25% (67例)、SARS-CoV-2ウイルスRNA陽性5% (12

例)であったとされる¹³⁾。他にも10%未満の低頻度であるが新生児検体でのSARS-CoV-2ウイルスRNA陽性例の報告が帝王切開例でもあり¹⁸⁻²⁰⁾、疑陽性を考慮しても、垂直感染は低頻度であっても起こらないとは結論できない。

垂直感染がなくとも、母体へのSARS-CoV-2ウイルス感染による免疫寛容の破綻の可能性とともに、母体重症例ではSARS-CoV-2ウイルスの受容体であるACE2の活性低下により、子宮・胎盤血流減少、胎児発育不全、胎児死亡、早産、妊娠高血圧症候群、新生児呼吸障害や免疫不全の可能性が指摘されている²¹⁾。またZikaウイルス、HerpesウイルスやParvoウイルス感染でみられる母体の免疫系活性化の影響として、小頭症などの神経系発生異常、網脈絡膜炎、小眼球、難聴、発達障害が知られており²²⁾、とくに初期妊娠の重症例では注意を要する。

1.5 COVID-19 と母乳

授乳婦のCOVID-19ではSARS-CoV-2ウイルスが母乳中に検出されるという報告²³⁾とされないという報告²⁴⁾がある。経母乳感染については不明である。したがってCOVID-19では母乳を避けるという根拠は乏しく、母乳には特異的な免疫物質が含まれ感染への有利な効果も期待される。また母乳栄養の利点を考えるとこれを一律に中止すべきというエビデンスはない²⁵⁾。ただし重症肺炎など病勢が高度な場合は、母体側の理由や施設管理上の理由で人工乳を使用せざるを得ない状況はあり得る。搾母乳による授乳を行う場合、搾乳に際して母親の触れた搾乳器具や容器を介した感染に対する注意が必要となる。直接授乳では母親から新生児への接触や飛沫を介した感染の危険性があるため、母の手洗い、消毒、マスク着用などの対策が必要となる²⁶⁾。

2. 妊産婦、褥婦、新生児の診療上の注意点

妊産婦、褥婦で発熱がある場合、尿路感染症、子宮内感染症、乳腺炎をまず鑑別する。呼吸器症状があるなど、必要があれば躊躇せずにX線検査、胸部単純CTスキャンをおこなってよい。劇症型A群溶連菌感染症は、呼吸器症状を契機として発症する症例も多く、抗菌剤投与が遅れると致命的となる疾患であるため全身の診察をおこなう必要がある。画像で肺炎所見がある場合でもインフルエンザウイルス感染症、アデノウイルス感染症などを鑑別する必要がある。

公式な情報源としては厚生労働省による「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き第5.2版」²⁶⁾や「日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦

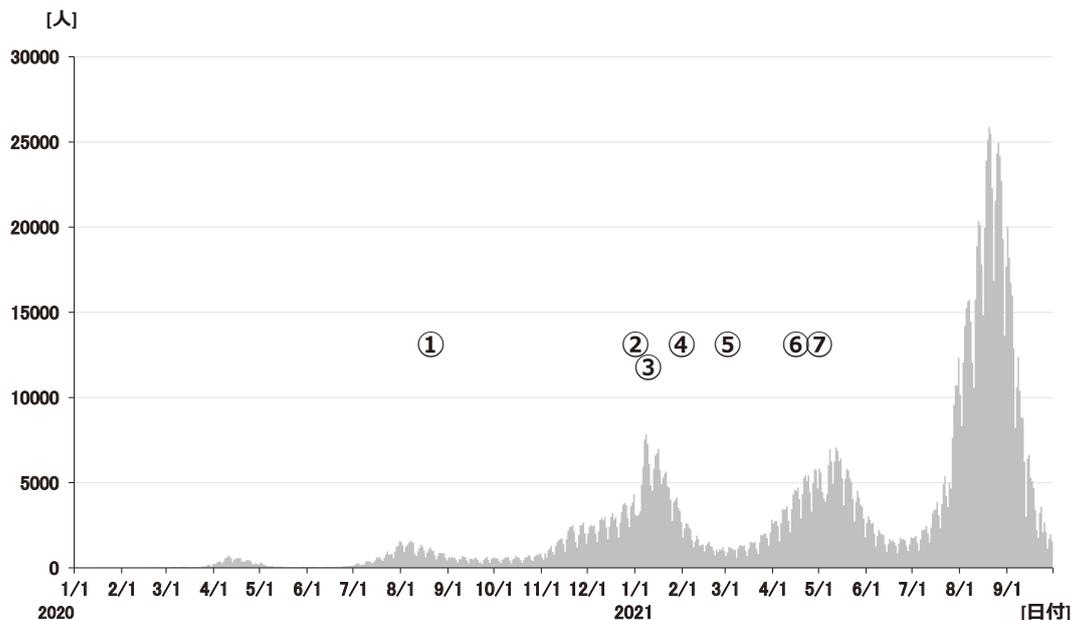


図2 PCR新規陽性者数(全国)および獨協医科大学病院での妊婦患者収容状況
丸数字は個々の症例の入院日を日付順に示す。全例が軽症。分娩となったのは④のみ(帝王切開)。

人科感染症学会による合同ガイドライン²⁷⁾が利用できる。感染対策として標準予防策が強調されているが診療上の具体的な記述ではないので、実際には地域あるいは施設毎に検査方法や感染患者の収容先を検討する必要がある。

COVID-19重症の妊婦の分娩方法は、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き²⁶⁾」に「分娩第II期短縮のため原則的に帝王切開とすることもやむを得ないが、経産婦で経陰的分娩が早い場合もあるので、産婦人科主治医の判断による」と記述されている。なお「母児双方ともPCR検査で陰性となるまで母体との接触は避ける」「感染が否定できない場合は個室でクベース管理とする」ことも記述されている。「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による合同ガイドライン²⁷⁾」には、「COVID-19妊婦から出生した新生児は完全な人工栄養とする」とされており、日本小児科学会や日本新生児育成医学会による提言や対応案^{25,28)}と相違ある状況が続いている。

妊婦へのmRNA COVID-19ワクチン投与は、妊娠初期をふくめて禁忌ではないが安全性は確立していない。ファイザー社製およびモデルナ社製のワクチンを投与した妊婦3,958例での検討では、流産、死産、早産、不当軽量児(SGA)、先天奇形、新生児死亡について一般妊婦と差はみとめられなかったと報告されている²⁹⁾。妊娠はそれ自体がCOVID-19重症化のリスクであり、重症化した場合の転帰はかならずしもよくないことが推定

されるため、現在のところ妊婦へのCOVID-19ワクチン接種を推進することには合理性がある。

3. 国内のCOVID-19妊婦の発症・管理状況

日本産科婦人科学会では、2020年1月以降、国内で妊娠中にSARS-CoV-2感染が明らかとなった妊婦の症例登録をおこなっている(日本における新型コロナウイルス感染妊婦の実態把握のための他施設共同レジストリ研究、代表研究者 山田秀人)。2021年9月15日の中間報告³⁰⁾によるとCOVID-19妊婦は180例登録され、全患者数に比例して一定程度発生していた。重症度は軽症74%(133/180)、中等症I(呼吸不全なし)11%(19/180)、中等症II(呼吸不全あり)14%(25/280)、重症1.7%(3/180)で多くは軽症であった。死亡例は登録されていなかった。診断時の妊娠週数は着床直後から分娩まで幅広く分布していた。妊娠中の治療は抗凝固+レムデシビルを軽症例から用いる施設もあった。重症例ではそれらに加えて抗ヒトIL-6モノクローナル抗体製剤やステロイドも使用されていた。

85例では分娩情報が得られた。おおむね以下のような方針で管理されていた。なお、中等症II・重症となっても流産、HDPや胎児発育不全は増加しなかった。中等症II・重症では、おそらく人工早産の影響のため早産の増加、妊娠糖尿病の増加がみられた。

・36週未満に感染が診断された場合

軽症・中等症Iでは待機して軽快後に産科的適応に基

づく分娩管理。中等症 II も軽快すれば同様だが増悪傾向があれば早期に帝王切開

・36週以降に感染が診断された場合

軽症・中等症 I では施設の方針に従い半数強が COVID-19 適応での帝王切開、残りは産科適応での管理、中等症 II は COVID-19 適応での帝王切開

・重症例、重症化例で週数にかかわらずその時点で帝王切開

上記の管理で死産、新生児死亡、新生児感染例は登録されなかった。母体感染の診断後2週間未満の出生42例では、90%が母児分離となり、64%で人工乳が選択されていた。

中等症 II・重症のリスクとして以下の因子が挙げられた。診断時母体年齢 31 歳以上 RR 1.26 (95% CI 1.12~1.45)、診断時 25 週以降 1.32 (1.19~1.50)、BMI 26.3 以上 1.23 (1.04~1.58)、呼吸器疾患合併 1.34 (1.02~2.23) およびアレルギー歴 1.33 (1.09~1.83)。高血圧などの心血管疾患との関連は認められなかった。

4. 地域の状況と周産期医療への影響

全国の新規陽性者数の推移³¹⁾と獨協医科大学病院での COVID-19 妊婦の収容状況を示す(図2)。丸数字は個々の症例の入院日を日付順に示す。2021年7月中順以降の「第5波」終息まで収容した7例全例が軽症であり中等症 I 以上の患者はなかった。分娩となったのは症例④のみで COVID-19 を適応とした39週での帝王切開であった。診断週数は6-39週で全例が略治退院となった。「第5波」に対応する入院はなかった。第5波は一般への COVID-19 ワクチン接種が加速した時期と重なっているが、妊婦症例が増加しなかったことを説明することはできない。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第2版(厚生労働省)には、軽症の場合でも65歳以上の高齢者、基礎疾患(悪性腫瘍、COPD、慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満(BMI 30以上)、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期などの重症化のリスク因子がある場合、入院の適応となると記述されている。栃木県では妊産婦を含めて COVID-19 と診断され、入院が必要な患者は二次医療圏内で収容するよう行政が振り分けをおこなっている。そのため MFICU や NICU を保有する総合周産期母子医療センターである獨協医科大学病院や、自治医科大学病院に COVID-19 妊産婦が集中するような状況にはなっていない。また本県は入院が必要な妊婦が自宅療養せざるを得ないという状況でもなく、いまのところ必ず収容できている。しかしもともと周産期医療システムに人的・設備的な余

裕があるわけではなく、分娩例が1例でもあると、他のハイリスク患者に提供できる医療資源に制限が生じることになる。

まとめ

妊産婦の COVID-19 は重症例の頻度は小さいが、妊娠そのものの生理学的変化が重症化のリスクであり注意を要する。妊婦への COVID-19 ワクチン接種は現在のところ推奨される。新生児および母乳についても感染予防が必要であり、COVID-19 パンデミックに対して獨協医科大学病院のような総合周産期母子医療センターではその専門性を発揮した対応、さらには周産期医療システム全体で対応していくことが今後とも望まれる。

参考文献

- 1) Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al : Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* **101** : 303-318, 2021. doi : 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID : 32969772 ; PMCID : PMC7686875.
- 2) Goodnight WH, Soper DE : Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* **33** : S390-S397, 2005. doi : 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66. PMID : 16215363.
- 3) Druckmann R, Druckmann MA : Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* **97** : 389-396, 2005. doi : 10.1016/j.jsbmb.2005.08.010. Epub 2005 Sep 29. PMID : 16198558.
- 4) Grzywa TM, Nowis D, Golab J : The role of CD71erythroid cells in the regulation of the immune response. *Pharmacol Ther* **28** : 107927, 2021. doi : 10.1016/j.pharmthera.2021.107927. Epub ahead of print. PMID : 34171326.
- 5) Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al : Pre-eclampsia : pathophysiology and clinical implications. *BMJ* **366** : 12381, 2019. doi : 10.1136/bmj.12381. PMID : 31307997.
- 6) Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, et al : A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **49** : 101826, 2020. doi : 10.1016/j.jogoh.2020.101826. Epub 2020 Jun 4. PMID : 32505805 ; PMCID : PMC7270811.
- 7) Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, et al : SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy : A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc* **95** : 1750-1765, 2020. doi : 10.1016/j.mayocp.2020.

- 05.011. Epub 2020 May 30. PMID : 32753148 ;
PMCID : PMC7260486.
- 8) Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al : COVID-19 : the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* **20** : 389-391, 2020. doi : 10.1038/s41577-020-0343-0. Erratum in : *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun 4 ; : PMID : 32439870 ; PMCID : PMC7240244.
- 9) Ji HL, Zhao R, Matalon S, et al : Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev* **100** : 1065-1075, 2020. doi : 10.1152/physrev.00013.2020. Epub 2020 Mar 27. PMID : 32216698 ; PMCID : PMC7191627.
- 10) Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al : Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **191** : 292-297, 2004. doi : 10.1016/j.ajog.2003.11.019. PMID : 15295381 ; PMCID : PMC7137614.
- 11) Castro P, Matos AP, Werner H, et al : Covid-19 and Pregnancy : An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet* **42** : 420-426. 2020 English. doi : 10.1055/s-0040-1713408. Epub 2020 Jun 19. PMID : 32559801.
- 12) Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy : what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* **222** : 415-426, 2020. doi : 10.1016/j.ajog.2020.02.017. Epub 2020 Feb 24. PMID : 32105680 ; PMCID : PMC7093856.
- 13) Knight M, Bunch K, Vousden N, et al : UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK : national population based cohort study. *BMJ* **369** : m2107, 2020. doi : 10.1136/bmj.m2107. PMID : 32513659 ; PMCID : PMC7277610.
- 14) Ellington S, Strid P, Tong VT, et al : Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69** : 769-775, 2020. doi : 10.15585/mmwr.mm6925a1. PMID : 32584795 ; PMCID :
- 15) Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, et al : The tragedy of COVID-19 in Brazil : 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet* **151** : 154-156, 2020. doi : 10.1002/ijgo.13300. Epub 2020 Jul 29. PMID : 32644220.
- 16) Chen H, Guo J, Wang C, et al : Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *Lancet* **395** : 809-815, 2020. doi : 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. Epub 2020 Feb 12. Erratum in : *Lancet*. 2020 Mar 28 ; 395 (10229) : 1038. Erratum in : *Lancet*. 2020 Mar 28 ; 395 (10229) : 1038. PMID : 32151335 ; PMCID : PMC7159281.
- 17) Zhu H, Wang L, Fang C, et al : Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* **9** : 51-60, 2020. doi : 10.21037/tp.2020.02.06. PMID : 32154135 ; PMCID : PMC7036645.
- 18) Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, et al : A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr* **180** : 733-742, 2021. doi : 10.1007/s00431-020-03767-5. Epub 2020 Aug 10. Erratum in : *Eur J Pediatr*. 2020 Aug 22 ; : PMID : 32776309 ; PMCID : PMC7416592.
- 19) Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, et al : Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy : a retrospective analysis. *BJOG* **127** : 1116-1121, 2020. doi : 10.1111/1471-0528.16278. Epub 2020 May 28. PMID : 32339382 ; PMCID : PMC7267664.
- 20) Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, et al : Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr*. **109** : 2302-2308, 2020. doi : 10.1111/apa.15474. Epub 2020 Jul 28. PMID : 32649784 ; PMCID : PMC7404522.
- 21) Dang D, Wang L, Zhang C, et al : Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. *J Obstet Gynaecol Res*. **46** : 1951-1957, 2020. doi : 10.1111/jog.14406. Epub 2020 Aug 10. PMID : 32779309 ; PMCID : PMC7436741.
- 22) Granja MG, Oliveira ACDR, de Figueiredo CS, et al : SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women : Neuro-immune-Endocrine Changes at the Maternal-Fetal Interface. *Neuroimmunomodulation* **28** : 1-21, 2021. doi : 10.1159/000515556. Epub 2021 Apr 28.

- PMID : 33910207 ; PMCID : PMC8247841.
- 23) Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al : Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet* **395** : 1757-1758, 2020. doi : 10.1016/S0140-6736 (20) 31181-8. Epub 2020 May 21. Erratum in : *Lancet*. 2020 Sep 12 ; 396 (10253) : 758. PMID : 32446324 ; PMCID : PMC7241971.
- 24) Chen H, Guo J, Wang C, et al : Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *Lancet* **395** : 809-815, 2020. doi : 10.1016/S0140-6736 (20) 30360-3. Epub 2020 Feb 12. Erratum in : *Lancet*. 2020 Mar 28 ; 395 (10229) : 1038. Erratum in : *Lancet*. 2020 Mar 28 ; 395 (10229) : 1038. PMID : 32151335 ; PMCID : PMC7159281.
- 25) 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. <http://jsnhd.or.jp/pdf/20201019COVID-19.pdf>, 2021/9/20 アクセス
- 26) 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>, 2021/9/20 アクセス
- 27) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応 (第 5 版). <http://jsidog.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20200903101531-C4A194F30B5A775296238B9C0D16F93F826E5DC74886AA3260F7D7508631DAB8.pdf>, 2021/9/20 アクセス
- 28) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会 : 新型コロナウイルス感染症に関する Q&A. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20200827_corona_q_a.pdf, 2021/9/20 アクセス
- 29) Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al : Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* **384** : 2273-2282, 2021. doi : 10.1056/NEJMoa2104983. Epub 2021 Apr 21. Erratum in : *N Engl J Med*. 2021 Sep 8 ; : PMID : 33882218 ; PMCID : PMC8117969.
- 30) 国内での COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/COVID-19_20210915b.pdf, 2021/9/20 アクセス
- 31) 厚生労働省. 新規陽性者数の推移 (日別). <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html#:~:text=%E2%97%8B-,%E6%96%B0%E8%A6%8F%E9%99%BD%E6%80%A7%E8%80%85%E6%95%B0%E3%8-1%AE%E6%8E%A8%E7%A7%BB%EF%BC%88%E6%97%A5%E5%88%A5%EF%BC%89-,%E2%97%8B%E5%85%A5%E9%99%A2%E6%B2%BB%E7%99%82%E7%AD%89>, 2021/9/30 アクセス