

chapter 3 予防・治療

D 妊婦のインフルエンザ、
COVID-19の予防・治療

Keyword

- ▶ 妊娠分娩予後
- ▶ ワクチン
- ▶ 母児への影響
- ▶ 早期治療

1 インフルエンザ

1 インフルエンザの妊婦への影響

(1) 妊娠中のA (H1N1) pdm09感染の概要

2009年4月、インフルエンザA (H1N1) pdm09に罹患した健常妊婦の死亡例が報告されたことを契機に、米国疾病予防管理センター (CDC) はA (H1N1) pdm09発生に関する国内サーベイランスを行った¹⁾。まず、4月中旬からの1カ月でA (H1N1) pdm09の罹患が確認された38名の妊婦のうち11名が入院管理となったことが判明した。また、2009年6月中旬までに6名の妊婦死亡例が報告され、CDCは「妊婦は基礎疾患を有する者と同等以上にインフルエンザ重症化ハイリスク群であり、罹患の際には適切な管理を要する」との勧告を発表した。

(2) インフルエンザ罹患妊婦の妊娠分娩予後

米国では、2009年4～8月にA (H1N1) pdm09に罹患した妊婦788名のうち、分娩転帰判明例169名中51名(30%)が早産(妊娠22～36週の分娩)に至った²⁾。また、わが国では2010年5月までのA (H1N1) pdm09罹患妊婦の妊娠分娩経過が検討され、A (H1N1) pdm09罹患例では早産率が高く、特に肺炎発症例は早産のハイリスク群であることが明らかとなった(表1)³⁾。過去のパンデミック(1918-19シーズン:スペインかぜ, 1957-58シーズン:アジアかぜ, 1968-69シーズン:香港かぜ)における臨床経験により、妊娠中のインフルエンザ罹患は肺炎や呼吸不全などの重篤な母体合併症につながるとされてきた。しかしながら、健常妊

表1 A (H1N1) pdm09 罹患妊婦と流・早産発症の関連

| | 罹患妊婦 | | | コントロール群 (2008年) |
|--------|----------|--------------------|-------------------|----------------------|
| | | 肺炎発症なし | 肺炎発症あり | |
| 症例数(名) | 181 | 164 | 17 | 109万1,156 |
| 流産(%) | 1.7 | 1.2 | 5.9 | NA |
| 早産(%) | 妊娠22~31週 | 2.8 ^{*1} | 3.1 ^{*1} | 0 |
| | 妊娠32~36週 | 11.8 ^{*1} | 9.8 ^{*1} | 29.4 ^{*1*2} |

NA: not available

*1: $p < 0.01$ vs コントロール群, *2: $p < 0.05$ vs 肺炎非発症例

わが国において入院管理を要したA (H1N1) pdm09 罹患妊婦181名(2009年5月~2010年5月)の流・早産率を2008年の人口動態統計から得た参照値(コントロール群)と比較検討した

(文献3より作成)

婦の季節性インフルエンザ罹患に関連した死亡例は稀であったため、妊娠中のインフルエンザ罹患の重篤性に関する認識は不十分であった。結果的に、A (H1N1) pdm09の流行により、インフルエンザ罹患妊婦は重症化しやすく、かつ早産のハイリスク群であることが再認識された。

2014年にはインフルエンザ罹患と児の先天異常に関する興味深い報告が発表された。Luteijnらのシステマティックレビュー/メタ解析では、妊娠初期のインフルエンザ罹患は神経管欠損[OR:3.33, 95%CI:2.05-5.40], 口唇裂[OR:3.12, 95%CI:2.2-4.42], 心室中隔欠損[OR:1.59, 95%CI:1.24-2.14]および大動脈弁閉鎖・狭窄[OR:2.59, 95%CI:1.21-5.54]の発症と有意な関連を認めた⁴⁾。従来、妊娠初期における母体高熱の神経管欠損発症への関与も指摘されている⁵⁾。妊娠初期のインフルエンザ罹患における形態異常発生機序は不明であるが、妊娠初期にインフルエンザに罹患し高熱を呈した場合には、神経管欠損、心疾患および口唇裂の発症リスクが上昇するものと推測される。

2 予防および治療法

(1) 予防

①インフルエンザワクチン接種

ワクチン接種は、インフルエンザ発症予防および重症化防止に有効である。インフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり、妊娠全期間および授乳中の接種が可能である。接種にあたっては妊婦自身のアレルギー歴に注意が必要である。なお、インフルエンザワクチンに含まれる鶏卵蛋白は、きわめて微量である。本剤や鶏卵によるアナフィラキシー既往者への接種

は不適当だが、日常的に鶏卵が含まれる食品を摂っている妊婦への本ワクチン接種は可能である。

これまで、妊娠中のワクチン接種の安全性や有効性が検討されており、ノルウェーにおけるA(H1N1)pdm09流行時の妊娠分娩予後に関するレトロスペクティブな検討では、妊娠中のワクチン接種がインフルエンザ罹患のリスク軽減に寄与することが明らかとなった⁶⁾。また、カナダ・オンタリオ州の検討では、妊娠中のワクチン接種群(2万3,340名)と非接種群(3万2,230名)において、胎児発育不全や妊娠20週以降の胎児死亡の発症頻度に有意差は認められなかった⁷⁾。

わが国からは、A(H1N1)pdm09の流行時にワクチン接種を受けた妊婦(単回投与81名, 2回投与124名)を対象とした免疫獲得に関する研究成果が報告された⁸⁾。具体的には、ワクチン接種後3週間および分娩時の母体血清抗体価が比較検討された。まず、有効免疫獲得率は単回投与例で約88%, 2回投与例で約90%であり、単回および2回投与は同等の効果を示した。また、抗体価は徐々に低下傾向を示すものの、ワクチン接種時の妊娠時期に関係なく、分娩時まで獲得免疫が持続することが明らかとなった。

②抗インフルエンザ薬の予防投与

インフルエンザ罹患者と濃厚接触した場合(例:同居家族がインフルエンザに罹患)には、抗インフルエンザ薬の予防的投与が推奨される(表2)。抗インフルエンザ薬のうちオセルタミビル(タミフル[®])の副作用として、消化器症状(吐気や下痢)を生じることが多い。そのため、予防目的の投薬であれば、吸入薬であるザナミビル(リレンザ[®])やラニナミビル(イナビル[®])が適切である。処方の際には、予防薬は自費扱いとなること、予防期間は薬剤服用中に限られ、かつ予防効果は100%ではないこと、予防的服用中であっても発熱などにより全身状態が悪化した場合には医療機関(産科でなく内科)を受診するよう、妊産婦に説明する。

表2 抗インフルエンザ薬の投与方法

| | 予防投与 | 治療のための投与 |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| タミフル [®] (75mg/カプセル) | 1回1錠, 1日1回, 10日間 | 1回1錠, 1日2回, 5日間 |
| リレンザ [®] (5mg/1プリスター×2) | 1回1吸入, 1日1回, 10日間 | 1回1吸入, 1日2回, 5日間 |
| イナビル [®] (20mg/1キット) | 1回1吸入, 1日1回, 2日間 | 1回2吸入, 1日1回, 1日のみ |

- ・抗インフルエンザ薬は胎児に有害事象を起こさないとされている
- ・喘息など慢性呼吸器疾患を有する場合にはタミフル[®]を投与する

③抗インフルエンザ薬の母児への影響

国立成育医療研究センターの情報 (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) (2021年8月16日閲覧)によると、オセルタミビルおよびザナミビルの催奇形性および有害事象^{info}はほぼ否定されており、妊娠全期間ならびに授乳中も投与可能である。わが国におけるレトロスペクティブな検討によると、妊娠中のラニナミビル服用例 ($n = 112$) において形態異常や胎児発育不全の発症率上昇は認められなかった⁹⁾。カナダ・オンタリオ州のA (H1N1) pdm09流行時のデータベース解析においても、妊娠中のオセルタミビル服用と胎児発育不全および早産との因果関係は認められなかった¹⁰⁾。

妊娠中の抗インフルエンザ薬服用例の母児予後は、わが国からも発表されている (表3)¹¹⁾。2009年10月～2010年12月に抗インフルエンザ薬を服用した妊婦669名 (単胎664名、双胎5名。うち予防的投与252名) の妊娠分娩経過、児674名の1歳6カ月時までの予後調査の結果、一般集団と比較して抗インフルエンザ薬服用例における先天異常、流産、早産、胎児発育不全の各事象について有意な増加は認められなかった。英国においてもA (H1N1) pdm09流行時の抗インフルエンザ薬服用例 (オセルタミビル: 27名、ザナミビル: 180名) の母児予後が解析され、投与時の妊娠時期に関係なく抗インフルエンザ薬と形態異常、早産、胎児発育不全に関連を認めなかった¹²⁾。

(2) 治療

妊婦に38℃以上の発熱や急性上気道炎症状 (咽頭痛、咳、鼻汁もしくは鼻閉) を認め、周囲の状況 (例: 同居家族がインフルエンザに罹患) からイ

info

国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター

<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/> (2021年8月16日閲覧)

表3 わが国における抗インフルエンザ薬を服用した妊婦の母児予後

| | | タミフル® | リレンザ® |
|----------------|--------|----------|----------|
| 児の総数 (名) | | 624 | 50 |
| 流産 | | 3 (0.48) | 0 |
| 早産 | <妊娠37週 | 29 (4.6) | 4 (8.0) |
| | <妊娠28週 | 0 | 1 (2.0) |
| 出生体重<2,500g | | 53 (8.5) | 5 (10.0) |
| 出生体重<10パーセントイル | | 54 (8.7) | 2 (4.0) |
| 先天異常 | 先天性心疾患 | 11 (1.8) | 0 |
| | その他 | 5 (0.8) | 1 (2.0) |

カッコ内は%

(文献11より作成)

インフルエンザ感染が疑われる場合には、できる限り早期（症状発現後48時間以内）に抗インフルエンザ薬を服用する（表2）。CDCは全身投与という観点から、治療にはオセルタミビルを推奨している。一般に妊産婦は重症化ハイリスク群であるため、インフルエンザ迅速検査が陰性であっても、感染が疑われる場合には積極的にオセルタミビルの内服を開始することが望ましい。なお、予防時と同様に妊産婦へのラニナミビル投与に関する知見は少ない。また、高熱が持続し全身状態が悪化する際には、十分な補液ならびにアセトアミノフェンによる解熱を図ることが望ましい。前述のように、妊娠初期の高熱は胎児神経管欠損の危険因子とされる。

(3) 母子の接触、授乳

インフルエンザ発症後7日以上が経過し、発熱などの症状が消失している場合には、通常に近い母子接触が可能である。一方、特に分娩前7日以内もしくは分娩直後に発症した場合には、直ちに治療を開始するとともに、分娩後より母子で個室隔離とする。個室がない場合は、母子を他の母子と離して管理することが望ましい。この際、飛沫・接触感染予防策を講ずる必要がある。なお、児への抗インフルエンザ薬の予防投与はせず、児の症状の観察とバイタルサインのモニタリングを行う。

母乳中にインフルエンザウイルスは分泌されないため、原則として母乳栄養が可能である。母親がインフルエンザを発症し重症で児のケアが不可能な場合には、出生後児を直ちに預かり、別室でケアし、搾母乳を健康な第三者に与えてもらうこととする。母親が児をケア可能な状況であれば、マスク着用・清潔ガウン着用と、しっかりした手洗いを厳守すれば、直接母乳を与えてもよい。薬剤添付文書には、抗インフルエンザ薬投与中は授乳回避と指示されているが、母乳中への薬剤移行は少量であり、抗インフルエンザ薬投与中の授乳は可能である。投薬の有無よりも、飛沫感染の可能性および母親の病状により、搾母乳とするか直接母乳とするかを判断する。

インフルエンザ罹患妊産婦は重症化しやすく、主な死因は肺炎による呼吸不全である。特に、妊娠後期には妊娠子宮により胸郭が圧迫され生理的に浅い呼吸となることがある。そのため、肺炎による呼吸障害を看過することのないように罹患妊婦の呼吸状態には十分に注意する。

3 早期治療の重要性

2010年4月、Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Groupより、米国における罹患妊婦の臨床経過が報告された²⁾。ICU管理例280名の大部分が妊娠中期以降の罹患であり、56名が死亡の転帰となった。特に、発症後48時間以内に抗インフルエンザ薬投与を受けていない妊婦の予後は不良であった。

発症時期と抗インフルエンザ薬内服開始時期が判明しているA(H1N1)pdm09罹患妊婦267名(2009年9月～2010年4月)を対象とした米国の解析では、発症48時間以内の抗インフルエンザ薬治療開始群の重症化率は有意に低値であった¹³⁾。わが国の調査において、A(H1N1)pdm09罹患妊婦を、発症48時間以内治療群(105名)および発症48時間以降治療群(9名)に分類したところ、発症48時間以降治療群では肺炎発症リスクが高いことが明らかとなった(表4)³⁾。以上より、早期治療が肺炎の発症予防に有効と考えられる。

2009年のわが国の総妊婦数は約107万人であったが、A(H1N1)pdm09罹患妊婦の死亡例は発生しなかった。Nakaiらの検討によると、4～5万人が抗インフルエンザ薬の予防的投与を、60%以上の妊婦がA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受けたものと推定される¹⁴⁾。また、入院管理例のほぼ全例に抗インフルエンザ薬が投与され、早期投与率は90%であった。

わが国では医療機関へのアクセスが整備されていること、A(H1N1)pdm09疑い例に対して早期より積極的に抗インフルエンザ薬投与を開始したこと、妊産婦を優先接種対象としワクチン接種を推奨したことなど、医療従事者および行政の積極的な取り組みが重症化防止につながったと考えられる。

表4 わが国のA(H1N1)pdm09罹患妊婦における抗インフルエンザ薬投与と肺炎発症との関連

| | | 肺炎なし | 肺炎あり | relative risk [95%CI] |
|--------|---------|------|------|-----------------------|
| 症例数(名) | | 164 | 17 | — |
| 治療開始時期 | <発症48時間 | 99 | 6 | reference, 1.0 |
| | >発症48時間 | 6 | 3 | 5.83 [1.74–19.5] |
| 無治療 | | 3 | 1 | 4.38 [0.68–28.3] |
| 詳細不明 | | 56 | 7 | — |

(文献3より作成)

4 まとめ：インフルエンザ

妊娠・授乳中のワクチン接種および抗インフルエンザ薬服用は母児にとって安全である。ワクチン接種の有無にかかわらず、家族内感染にも注意が必要である。また、米国産科婦人科学会では、妊産婦のみならず、インフルエンザ流行期に妊娠を試みる女性や産婦人科医療機関に勤務するスタッフ全員へのインフルエンザワクチン接種も勧奨している¹⁵⁾。妊産婦および医療従事者の双方が正確な知識を持ち、インフルエンザの予防・治療に努めることが大切である。

2 COVID-19 (SARS-CoV-2)

1 COVID-19 罹患妊婦の第一報

2019年2月、中国・武漢における妊婦9名の2019 novel coronavirus disease (COVID-19) 症例が報告された。臨床像としては、発熱(7例)、咳(4例) および咽頭痛(2例) などであり、重篤例は認められなかった。全例妊娠36週以降であったことから、COVID-19を適応として帝王切開分娩に至り、母児ともに経過良好であった¹⁶⁾。

2 SARS-CoV-2感染の妊婦への影響

中国からのCOVID-19合併妊娠の第一報以降、妊産婦罹患例の報告が集積した。Turanらのシステムティックレビュー/メタ解析(対象:2020年5月までに発表された63報告)では637名が抽出された¹⁷⁾。入院時の妊娠週数は妊娠第1三半期が32名、妊娠第2三半期が55名、妊娠第3三半期が539名であった。637名中487名(76.5%)は軽症であった。また、症状が判明した515名の内訳は、発熱273名(53%)、咳224名(43.5%)、倦怠感79名(15.3%)、呼吸苦64名(12.4%)、下痢18名(3.5%)、咽頭痛18名(3.5%)であった。なお、68名(13.2%)は無症状であった。母体経過について、ICU管理となった妊婦は61名(9.6%)、このうち10名(1.6%、10/637名)が死亡の転帰となった。また、637名中485名が調査期間に分娩に至った(479名:生産、6名:死産)。分娩様式として、帝王切開術は403名(84.1%、403/479名)、経膈分娩は76名(15.9%、76/479名)

であった。

また、Alloteyらのシステマティックレビュー/メタ解析(対象:2019年12月~2020年10月に発表された192報告)によると、妊産婦のsevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)感染率は10%(有症状例:28%,無症状例:7%)であった¹⁸⁾。臨床像として発熱および咳嗽の頻度は40%および41%であり、非妊産婦に比べて乏しい症状であった。しかしながら、非妊産婦に比べてICU管理,人工呼吸器管理およびECMO導入のリスクが高く(オッズ比[95%CI]:ICU管理;2.13[1.53-2.95],人工呼吸器管理;2.59[2.28-2.94],ECMO導入;2.02[1.22-3.34]),高齢・肥満・糖尿病・高血圧合併が重症化のリスク因子であった。また,SARS-CoV-2感染妊娠は早産(妊娠37週以前の分娩)ハイリスクであった(早産率:感染妊婦 vs 非感染妊婦,12.4% vs 7.8%)。

GalangらのMiddle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)($n=12$),SARS-CoV($n=17$)およびSARS-CoV-2($n=98$)の母体予後を比較した報告では,ICU管理率は各々64%,50%および14%,人工呼吸器管理率は各々56%,50%および12%,そして死亡率は各々27%,18%および1%であった¹⁹⁾。これまでの報告をまとめると,SARS-CoV-2感染の妊婦のICU管理率および死亡率は各々約10%および1%と推測される¹⁷⁾²⁰⁾。

3 SARS-CoV-2感染母体から生まれた新生児の臨床像

Turanらのシステマティックレビュー/メタ解析では,新生児479名のうち54名がNICU管理を要した(早産児52名,正期産児2名)¹⁷⁾。新生児5名(1.0%)が死亡の転帰となり,すべて重症母体からの出生児であった。全例日齢1までに死亡となったが,その内訳は敗血症・多臓器不全児1名,在胎28週・胎児機能不全の適応で帝王切開にて出生した双胎児2名,胎児機能不全の適応で帝王切開にて出生した児2名であった。なお,児の鼻咽頭スワブを用いたSARS-CoV-2検査は陰性であった。したがって,新生児死亡の原因としては,SARS-CoV-2感染ではなく,未熟性や胎児機能不全(新生児仮死)が主因と推測された。

一方,Kotlyarらのシステマティックレビュー/メタ解析によると,妊娠第三三半期のCOVID-19合併例ではSARS-CoV-2の垂直感染の可能性が指摘されている²¹⁾。具体的には,妊娠第三三半期にCOVID-19