

〈総説〉

妊娠中の新型コロナウイルス感染が胎児，新生児に与える影響

山田 恭聖

Impact of COVID-19 on Pregnancy and on Fetal and Neonatal Health

Yasumasa YAMADA

Department of Perinatal and Neonatal Medicine, Aichi Medical University Hospital

(2022年5月6日受付・2022年7月14日受理)

要 旨

新型コロナウイルスに罹患した妊婦においては周産期予後が懸念される。流行開始から2年半が経過する中で、妊娠合併症や新生児予後を含む多くの報告がなされている。2021年にはいくつかの国レベルの調査（イギリス、スウェーデン、スペイン）が報告された。これらによれば、陽性妊婦から出生した新生児のPCR陽性率は1.6-5%と想定されている。また現時点でSARS-CoV-2の胎盤を通じての胎児への移行は報告されていない。最近新型コロナウイルス感染妊婦やその新生児の健康に対する影響を評価したシステマティックレビューが複数報告されている。これらによれば、新型コロナウイルス感染妊婦は非感染妊婦に比較し妊娠高血圧腎症（オッズ比1.3-1.6倍）、早産（オッズ比1.6-1.9倍）が増加すると報告されている。

小児多系統炎症症候群（MIS-C）は新型コロナウイルス感染後に発症する免疫誘導状況である。新生児多系統炎症症候群（MIS-N）は母体SARS-CoV-2に関連し、MIS-Cに矛盾しない症状を呈する。抗体の経胎盤移行が原因と推定されているが不明な点も多い。新型コロナウイルス感染症既往歴のある妊婦から出生した新生児で、多系統の炎症による異常徴候を説明する鑑別診断としてMIS-Nを検討する必要があると思われる。

最新の知見によれば出生後の新生児が入院中に感染を獲得するリスクは低いと推察されている。さらに、母乳中に明らかに感染性のあるウイルスは検出されていない。最近のこれらデータの蓄積により世界的には母児分離を避けることが推奨されている。しかし国内の多くの施設では新生児はいまだに感染母体と分離されている。これらの厳格な感染管理によって引き起こされる負の影響が懸念される。

Key words：新型コロナウイルス感染，新生児，胎児，SARS-CoV-2，小児多系統炎症症候群（MIS-C）

・はじめに

COVID-19時代において妊婦が感染した場合、本人の健康状態のみならず、胎児や新生児への影響が懸念される。流行発生から2年半が経過し、周産期に与える影響の報告が少しずつ蓄積されつつある。本稿では、妊婦が感染した場合の妊娠合併症に与える影響や胎児、新生児に与える影響、出生した新生児の経過やケアに関わる現時点での知見を総説する。

・感染妊婦の妊娠合併症と胎児，新生児への感染

妊婦の感染と児への影響を最初に報告したのは、武漢の9例で、いずれも母子垂直感染はなかった¹⁾。新生児への垂直感染を初めて報告したのも武漢からであった^{2,3)}。その後多くの報告が蓄積され、陽性妊婦から出生した新生児のPCR検査等の陽性率は0.0-4.7%と推測されている⁴⁾。経胎盤感染や経母乳感染の危険は極めて低いが、母親からの飛沫・接触による水平感染は起こると考えられている。また妊娠初期や中期に新型コロナウイルスに罹患し最終的に満期で出生した新生児に先天異常を認めた

愛知医科大学病院周産期母子医療センター

表1 National Survey まとめ

報告年	国	対象妊婦	期間	新生児 PCR 陽性率	新生児 PCR 採取	その他
2020	UK ⁵⁾	427 陽性妊婦	2020.3.1-2020.4.14	12/265 (5%)	記載なし	6例は12時間以内 (垂直感染:3%) 6例12時間以降
2021	スペイン ⁶⁾	497 陽性妊婦	2020.3.8-2020.5.26	14/469 (3%)	生後12時間以内	初回陽性中13人が2回目で陰性1人未検 初回陰性中4人が2回目陽性
2021	スウェーデン ⁷⁾	陽性妊婦から出生した2323新生児	2020.3.11-2021.1.31	21/2323 (1.6%)	生後12-24時間	先天性肺炎はなく、9例で何らかの診断を受けていたが関連性は不明

表2 システマティックレビューまとめ

報告者. 報告年	レビュー論文数	COVID-19 陽性妊婦の増大リスク OR (95%CI)	COVID-19 陽性妊婦から出生の新生児増大リスク OR (95%CI)	その他
Wei SQ, et al. 2021 ⁸⁾	42論文, 438548妊婦 COVID-19 vs No COVID-19 妊婦の比較	妊娠高血圧腎症 1.33 (1.03-1.73)	早産 1.82 (1.38-2.39) 死産 2.11 (1.14-3.90)	症候性や重症 COVID-19 はリスクをさらに増大する
Villar J, et al. 2021 ⁹⁾	COVID-19 (+) 妊婦 706例 COVID-19 (-) 妊婦 1424例 多施設共同前向き比較研究	HELLP 症候群 1.76 (1.27-2.43) ICU 入院日数 3.73 (2.37-5.86) 胎児ジストレス 1.70 (1.06-2.75) 帝王切開 1.28 (1.16-1.40)	在胎週数 -0.61 (-0.90--0.32) 早産 1.59 (1.30-1.94) 出生体重 -0.11 (-0.18--0.04)	母体予後, 新生児予後を共に悪くする
Marchand G, et al. 2022 ¹⁰⁾	111論文 42754陽性妊婦	早産 1.48 (1.22-1.8) 妊娠高血圧腎症 1.6 (1.2-2.1) 母体死亡 3.08 (1.5-6.3)	死産 2.36 (1.24-4.462) 新生児死亡 3.35 (1.07-10.5)	限られたデータで, 完全な調整ができていないので, 解釈は慎重にする必要があるが, 低体重と早産のリスクは高い
Pathirathna ML, et al. 2022 ¹¹⁾	21論文 陽性 14131, 陰性 585376 妊婦	母体死亡 7.05 (1.29-2.15) 妊娠高血圧腎症 1.39 (1.29-1.50) 帝王切開 1.67 (1.29-2.15) 胎児ジストレス 1.66 (1.35-2.05)	早産 1.86 (1.34-2.58) 低出生体重 1.69 (1.35-2.11) 死産 1.46 (1.16-1.85) 5分 Apgar <7 1.44 (1.11-1.86) NICU 入院 2.12 (1.36-3.32)	COVID-19 陽性妊婦は特別な配慮が必要である

報告は現時点までない。

2021年となり国規模のサーベイランスが報告されるようになり⁵⁻⁷⁾, 垂直感染率は1.6-3%程度と推定されている。生後12時間以内に陰性であったPCRがその後陽性になる新生児も含まれており, 水平感染も含んだ頻度と考えられる。また陽性妊婦から出生する新生児の早産率は上昇するが, 先天肺炎はほとんどないことがわかってきた(表1)。その後2022年にかけてシステマティックレビュー(メタアナリシス)が報告されるようになり⁸⁻¹¹⁾, 妊婦の新型コロナウイルス感染は, 妊娠高血圧腎症をオッズ比で1.3-1.6程度増加させ, 新生児予後と

しては, 早産率を1.6-1.9増加させることもわかってきた(表2)。

・新型コロナウイルスに感染した母親から出生した国内での登録

新型コロナウイルスに感染した妊婦から出生する新生児は第6波以降日常的になったが, 流行当初は多くなかったため, 日本新生児育成医学会では2020年5月より, 管理経験の報告を募集し, 学会の会員に公開することにした。新型コロナウイルス陽性妊婦から出生した新生児の報告は2021年6月17日時点までに11例で¹²⁾,

表 3A) 国内症例登録 (母体の背景)

No.	母体初発症状	母体 PCR	母体肺炎
1	気道症状	SS38+4 唾液 PCR (+)	肺炎なし
2	咽頭痛	SS37+1 PCR (+) 抗原 (+)	肺炎
3	発熱 咳嗽 味覚異常	SS34+3 鼻咽頭 PCR (+)	肺炎
4	発熱 咳嗽 筋肉痛	SS36 週後半鼻咽頭 PCR (+)	肺炎なし
5	無症状 (濃厚接触者)	SS39+1 抗原検査 (+)	肺炎なし
6	無症状 (帝王切開術前検査)	SS36 週台? PCR (+)	肺炎なし
7	味覚・嗅覚異常	SS36+1 PCR (+)	肺炎なし
8	発熱	SS38 週台 PCR (+)	肺炎
9	発熱・頭痛・倦怠感	分娩前日 PCR (-) CT で診断	肺炎
10	発熱・咳嗽	SS36 週台 PCR (+)	肺炎 (人工呼吸管理)
11	発熱	分娩 2 日前 PCR (+)	肺炎 (中等症)

表 3B) 国内症例登録 (出生児の状況)

No.	在胎週数	分娩方法	出生時状況	新生児の病室	閉鎖型保育器
1	GA39+2	V	8 (1), 9 (5)	非陰圧 (ファミリールーム)	保育器内隔離
2	GA37+1	C/S	8 (1), 9 (6)	陰圧室	保育器内隔離
3	GA35+2	C/S	5 (1), 8 (7)	産科病棟の非陰圧個室	保育器内隔離
4	GA38 週前半	C/S	9 (1), 10 (5)	等圧室 (ファミリールーム)	保育器内隔離
5	正産	V	ルチンケア	産科病棟個室	保育器内隔離
6	GA37 週台	C/S	ルチンケア	NICU 陰圧個室	保育器内隔離
7	GA40+4	C/S	8 (1), 9 (5) 挿管	NICU 等圧隔離室	保育器内隔離
8	GA38 週後半	C/S	8 (1), 9 (5)	産科病棟個室	保育器内隔離
9	正産	C/S	8 (1), 9 (5) CPAP	新生児室内隔離室 (非陰圧)	保育器内隔離
10	GA36 週後半	C/S	8 (1), 8 (5)	陰圧個室	保育器内隔離
11	正産	C/S	8 (1), 8 (5) CPAP	産科病棟個室	保育器内隔離

報告時期は 2020 年 5 月より 2021 年 6 月の間で全て第 5 波以前である。母体の PCR 陽性は全例妊娠第 3 期であり、妊娠 35 週以降で母体の症状は肺炎が半数にあった。出生新生児はほとんどが正産で 2 例が早産、分娩方法は 9 例で帝王切開、出生時に強い蘇生を必要とした例はない。全例で母児分離が行われ、新生児は全例保育器内隔離されている。児の PCR は 1 例で初回陽性、日齢 2 で陰性化している。それ以外の症例ではいずれのタイミングでも陰性であった。母乳栄養を行なった症例は搾母乳による 1 例で、他は全て人工栄養が行われている。児の隔離期間は 2-14 日で中央値は 5 日であった。児の症状としては、1 例で人工換気を必要とする呼吸障害、2 例で酸素投与を必要とする酸素飽和度の低下があるが、新型コロナウイルス感染症との因果関係は不明である (表 3)。これらの症例登録はいずれも全て第 5 波以前のものであり、現状を反映していない可能性があり、同学会では 2 次調査を予定している。

・新型コロナウイルスに感染した母親から出生した新生児の国内での管理指針

日本新生児成育医学会では、新型コロナウイルスに感染した母親から出生した新生児への対応について、その

時点での最新の知見を集約し、管理指針を適宜公表している。第 1 版は 2020 年 2 月 26 日に公開しており、その後改訂を繰り返し最新版は 2021 年 12 月 8 日に第 5 版を公開している⁴⁾。

これによれば、以下のような管理が推奨されている。母親が新型コロナウイルス感染症を発症し分娩に至った、あるいは感染症症状消失後まもなく分娩に至った (隔離期間内に分娩に至った) 場合、さらにユニバーサルスクリーニングで見つかった陽性の母親が分娩に至った場合は、母親から新生児へのウイルスの飛沫・接触感染を防ぐために、分娩後より一時的に母親と新生児は分離し、母親は個室隔離、新生児は保育器隔離またはコホート隔離 (他児と 2 m 以上の距離) を行う。新生児の陰性確認の検査は出生後 24 時間以内と 48 時間以降の 2 回検査をし、陰性確認で隔離解除とする。新型コロナウイルス陽性母体の新生児の接触は、母体の隔離期間終了後とする。

国際的にも新型コロナウイルス罹患妊婦は、当初厳格な母子分離のうえ人工栄養が強いられていたが、2020 年 10 月に 49 論文システマティックレビューが報告され、経膈分娩、母乳育児、母児同室による新生児感染症率の上昇は認められなかった¹³⁾。海外ではこれらの報告を踏

表 3C) 国内症例登録 (出生後の児の管理)

No.	児の初回検査	児のその後の検査	児の栄養 (開始時)	児の隔離期間	児の症状	児の治療
1	日齢 1 PCR (+)	日齢 2, 6, 7 PCR (-)	母乳	日齢 7	なし	なし
2	生後 1 時間 PCR (-)	生後 36 時間 PCR (-)	人工乳	日齢 2	なし	なし
3	生後間も無く PCR (-)	日齢 2, 5, 10 PCR (-)	人工乳	日齢 10	呼吸障害	MV
4	入室時 PCR (-)	日齢 6 PCR (-)	人工乳	日齢 6	なし	なし
5	出生時 LAMP (-)	日齢 3 LAMP (-)	人工乳	日齢 3	なし	なし
6	出生日 抗原検査 (-)	日齢 3 PCR (-)	母内服のため人工乳	日齢 3	lowSpO ₂	O ₂ (30 分間)
7	出生時 PCR (-)	日齢 2 PCR (-)	人工乳	日齢 2	なし	なし
8	出生時 PCR (-)	日齢 2, 3, 4, 7, 10 PCR (-)	人工乳	記載なし	なし	なし
9	出生時 PCR (-)	生後 40 時間, 日齢 5 PCR (-)	人工乳?	日齢 5 (乳児院へ)	lowSpO ₂	O ₂ (2 日間)
10	出生時 PCR (-)	日齢 2 PCR (-)	母内服のため人工乳	日齢 14	なし	なし
11	生後 8 時間 PCR (-)	日齢 1, 4 PCR (-)	母内服のため人工乳	日齢 5	なし	なし

まえ, 母児同室や直接授乳など通常のケアへ戻りつつあり, WHO¹⁴⁾ は出生直後から昼夜を問わず母児同室を推奨しており, 直接授乳も推奨している. CDC¹⁵⁾ では, 同室の利点と欠点の情報共有をした上で母親の希望を重視し, 感染予防策を講じた上で同室可能としており, 直接母乳も搾母乳も選択可能としている. 米国小児科学会¹⁶⁾ でも同室可能の立場をとっており, 感染後やワクチン接種後の母乳には, SARS-CoV-2 抗体が IgG も A も含まれており, 母乳授乳は可能であり, 直接授乳も推奨の立場である.

しかし国内では, 法律上指定感染症であること, 患者さん自身も望まないこともある国民性である理由などから, 現時点では出生後の感染対策を緩和できる状況や雰囲気は乏しい. しかし国際的なエビデンスや風潮を受け, 日本新生児育成医学会の推奨文⁴⁾ では, 母子同室の希望がある場合は, 母親や家族に嚴重な感染予防策を指導し, 「母子同室を検討する」という一文を加えている. 母子同室する際の具体的な条件としては, 1. 母が無症状もしくは軽症であること, 2. 感染予防策を徹底する, 具体的にはマスク着用, 手指衛生, ケアしない時の保育器の使用, あるいは物理的距離を確保する (2 m 以上) こととしている. さらに母乳に関しても, 具体的な搾母乳や直接母乳時の感染予防策に言及した上で, 一律に中止すべきとするエビデンスはないとしているが, 最終的には施設判断となり人工栄養の選択も止むを得ないとしている.

・新型コロナウイルスに感染した母親から出生した新生児の国内での管理の現状と実態

小児科学会新生児委員会では, 2021 年 9-10 月に施設における新型コロナ陽性母体から出生した新生児の管理

の国内実態調査を行ない報告している¹⁷⁾. 調査した流行期としては第 2 波収束時点であり, 現在ほど経験している施設も多くないため, 施設ポリシーも含まれる結果である. 624 の分娩取り扱い施設 (総合周産期母子医療センター 102, 地域周産期母子医療センター 207, その他 315) に調査を行なった. 調査期間までに経験した新型コロナウイルスの母親からの新生児は 52 例で, 陽性となったのは東京都の 1 例であり, わが国における陽性率は 1.9% であった. 母児の管理は 93% が母児分離で, 新生児の管理場所は 48% が NICU/GCU, 34% が産科新生児室であり, 18% が小児病棟であった. 栄養方法は 52% が人工栄養, 48% が母乳栄養, そのうち直接授乳は 6% でドナーミルクが 1% であった. 新生児の隔離期間は陰性確認後健康観察期間までが 40%, 陰性確認で解除が 37%. 退院基準に関しては陰性確認で可能とする施設が 61% で, 健康観察期間まで入院が 39% であった. 同委員会では今年度 (2022 年度) も同様の調査を予定している.

・新生児の多系統炎症症候群

小児では感染一定期間後, 川崎病類似症状を呈する多系統炎症性症候群 (MIS-C) が報告されていて, 1 歳未満の乳児の報告もまとめられている¹⁸⁾. CDC や WHO から診断基準が提示されていて, 国内でも報告されているが, 比較的年長児に多い.

新生児においても陽性妊婦から出生した児が生後しばらくしてから同様の症状を呈する報告 Neonatal Multi-system Inflammatory Syndrome (MIS-N, neonatal MIS-C) がインドを中心として報告されている¹⁹⁻²³⁾ (表 4). 20 例の MIS-N をまとめたケースシリーズの報告があり²⁴⁾, それによれば, 母体は 83.3% が妊娠第 3 期に感染して

表 4A) MIS-N 報告まとめ 1

報告者 (年)	報告国	発症	皮膚粘膜	心機能障害, 冠動脈異常	凝固障害	胃腸障害, その他
Kappanayil M (2021) ¹⁹⁾	インド	日齢 24	後頭部, 臀部の発疹	両室不全, 冠動脈高輝度	D-dimer 20µg/mL	記載なし
Shaiba LA (2021) ²⁰⁾	サウジアラビア	生後 15 分	記載なし	左室拡大, 収縮力低下	汎血球減少 PT 延長	記載なし
	サウジアラビア	日齢 3	記載なし	BNP 5610	D-dimer 1.06µg/mL	記載なし
Diggikar S (2021) ²¹⁾	インド	日齢 7	記載なし	冠動脈瘤	D-dimer 5000	痙攣
Khaund BR (2021) ²²⁾	インド	日齢 12	血管炎様発疹	PPHN	D-dimer >10000	NEC
Saha S (2021) ²³⁾	インド	日齢 8	紅斑, 丘疹	心原性ショック (心筋炎) EF<40% NT-proBNP 33000g/L	血小板減少 D-dimer 16500µg/L	水様性下痢 腎不全 痙攣

おり 61.2% が無症候性である。新生児の発症は日齢 1-5 で中央値は 2, 臓器症状は心臓血管系 90%, 凝固異常 10%, 消化器系 10%, 呼吸障害 55%, 消化器系 10%。検査所見は CRP 9-62 mg/L (中央値: 24), D-dimer 2820-12000 ng/mL (5932), LDH 793-6424 U/L (1315), NT-ProBNP 7361->30000 pg/mL (24300) であった。

SARS CoV-2 の抗体価に関しては, IgM SARS CoV-2 0.0 COI と上昇なく IgG SARS CoV-2 0.07-74.39 (3.49) と上昇を示していた。死亡率は 10% 程度と報告されている。母体からの胎児期の胎盤を介した抗体移行と出生後発症の多系統炎症性症候群と考えられている。2022 年 6 月時点で国内での MIS-N および neonatal MIS-C は報告されていない。

・デルタ前, デルタ株, オミクロン株の感染性と重症度の違い

単施設のデータではあるが, 2641 名の感染妊婦を対象とした調査において, 感染率, 重症度, 新生児の PCR 陽性率に関して株による比較の報告がされている²⁵⁾。デルタ前, デルタ株, オミクロン株で妊婦への感染率を比較すると, デルタ前 [1: Reference] に比較し, デルタ株 [Odds ratio 3.07 (99% CI: 2.46-3.82)], オミクロン株 [10.09 (7.42-13.69)] の感染率は有意に高かった。妊婦重症度に関しては, ワクチン接種歴を調整しても, デルタ前 [1: Reference] に比べてデルタ株では重症者の割合が有意に高く [2.93 (1.18-7.69)], オミクロン株ではデルタ前に比較して重症者割合が有意に減少していた [0.20 (0.05-0.83)]。出生したうち 1015 名の新生児に検査を行い, 3.1% で SARS-CoV-2 PCR 陽性であり, デルタ前, デルタ株, オミクロン株で陽性率に有意差はなかった。ワクチンが接種可能となった後に出生した陽性新生児の 90% で母体のワクチンが未接種であった。オミクロン株での重症度の低下は, 妊婦がすでに感染していたからか, ワクチンの影響か, ウイルス自体の問題かは不

明としている。

・妊婦のワクチン接種の意義について

日本産科婦人科学会では, 2020 年 1 月 1 日以降, 日本における COVID-19 妊婦の登録制度を開始し, 2022 年 5 月までの解析を報告している²⁶⁾。全登録妊婦は 967 例であり, 妊娠結判明例数は 420 例である。ワクチン接種歴が明らかな感染妊婦 661 人のうち, 86% が未接種であった。中等症 II (酸素投与が必要), 重症 (ICU 入院か人工呼吸管理が必要) 81 人の 100% が, 中等症 I (呼吸困難, 肺炎所見) の 95% が未接種であったことから, ワクチン接種が重症化を抑制した可能性があると考えしており, 妊婦に向けて接種を推奨している。

・おわりに

新型コロナウイルス感染が周産期に与える影響が明らかになりつつあり, 国際的には母子同室が推奨されるようになってきた。しかし国内では未だ嚴重な母児分離が行われており, 新生児が隔離解除になっても養育者が健康観察中であると退院先がない問題もある。これらが児の発達に与える影響や病床逼迫に与える影響が懸念される。小児科学会新生児委員会では, 施設における新型コロナ陽性母体から出生した新生児の管理の 2 回目の国内実態調査を 2022 年 7 月から行う予定であり, 母児分離に伴う母児愛着形成不全, 虐待, ネグレクトのリスク, 児の情緒の発達に関する調査項目も含まれており, これらの結果を踏まえて少しでも早く通常の母児愛着形成支援が可能になることを期待している。

謝 辞: 本総説作成にあたり多大なるご指導を賜りました日本大学医学部小児科学系小児科学分野森岡一朗先生に深謝申し上げます。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

表 4B) MIS-N 報告まとめ 2

報告者 (年)	フェリチン (ng/mL)	CRP (mg/L)	LDH (U/L)	COVID-19 PCR	血清学的診断	出生週数	出生体重 (g)	出生時の状況	母体の COVID	分娩時母体 PCR
Kappanayil M (2021) ¹⁹⁾	59400	6.5	6280	鼻咽頭, 直腸 (-)	SARS-COV-2 IgG (+)	正期産	3750	TTN	SS31 週に罹患	PCR (-)
Shaiba LA (2021) ²⁰⁾	384.4	15	2696	鼻咽頭 (-)	SARS-COV-2 IgG (+)	GA36	3004	蘇生不要 Ap8/9	second trimester PCR (+) → 14 日後に陰性 (無症状) → 分娩 19 日前 PCR (+) 陽性 (上気道症状) → 分娩後 10 日まで陽性	PCR (+)
Diggikar S (2021) ²¹⁾	623	60	未記載	鼻咽頭 (+)	SARS-COV-2 IgG (+) IgM (-)	正期産	未記載	記載なし	分娩一日前 PCR (+)	PCR (+)
Khaund BR (2021) ²²⁾	1432	39.1	869	気道分泌物 (-)	IgG (+) IgM (-)	GA38+3	4840	Ap7/9 PPHN	分娩 3 週間前 発熱, 咳	PCR (-)
Saha S (2021) ²³⁾	16500	99.6	未記載	入院時 スクリーニング (+)	未記載	正期産	未記載	イベントなし	分娩直前 スクリーニング PCR (+)	negative

文 献

- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.*: Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809-15.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, *et al.*: Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 722-5.
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, *et al.*: Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020; 323: 1846-8.
- 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 2021 年 12 月 8 日 (第 5 版): 2022 年 4 月 18 日現在.
- Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, *et al.*: Characteristic and outcome of pregnant women admitted to Hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020; doi: 10.1136/bmj.m2107: 10.1136/bmj.m2107; published online 2020 Jun 8.
- Sánchez-Luna M, Fernández Colomer B, de Alba Romero C, Alarcón Allen A, Baña Souto A, Camba Longueira F, *et al.*: Neonates born to mothers with COVID-19: Data from the Spanish society of neonatology registry. *Pediatrics* 2021; 147: e2020015065.
- Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, *et al.*: Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcome. *JAMA* 2021; 325: 2076-86.
- Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N: The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021; 193: E540-8.
- Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, *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: 817-26.
- Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Rutherford S, *et al.*: Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep* 2022; 2: 100049.
- Pathirathna ML, Samarasekara BPP, Dasanayake TS, Saravanakumar P, Weerasekara I: Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)* 2022; 10: 203.
- 日本新生児成育医学会: 新型コロナウイルス感染症の母親から出生した新生児の出生後早期の管理経験の報告: http://jsnhd.or.jp/member/info/covid19_casereport.php: 2022 年 4 月 22 日現在.
- Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, *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: 1324-36.
- WHO: Breastfeeding and COVID-19: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>, accessed April 18, 2022.
- CDC: Breastfeeding and caring for newborns if you have COVID-19: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F20

- 19-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fpregnancy-breastfeeding.html. accessed April 18, 2022.
- 16) AAP: FAQs: Management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>. accessed April 18, 2022.
 - 17) Morioka I, Toishi S, Kusaka T, Wada K, Mizuno K; Committee of Neonatal Medicine in Japan Pediatric Society: Medical care of newborn to mother with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in Japan. *Pediatr Int* 2022; 64: e14855.
 - 18) Godfred-Cato S, Tsang CA, Giovanni J, Abrams J, Oster ME, Lee EH, *et al.*: Multisystem Inflammatory Syndrome in Infants <12 months of Age, United States, May 2020-January 2021. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 601-5.
 - 19) Kappanayil M, Balan S, Alawani S, Mohanty S, Leeladharan SP, Gangadharan S, *et al.*: Multiple inflammatory syndrome in a neonate temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 304-8.
 - 20) Shaiba LA, Hadid A, Altirkawi KA, Bakheet HM, Alherz AM, Hussain SA, *et al.*: Case Report: Neonatal Multi-System Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Exposure in Two Cases From Saudi Arabia. *Front Pediatr* 2021; 9: 652857.
 - 21) Diggikar S, Nanjegowda R, Kumar A, Kumar V, Kulkarni S, Venkatagiri P: Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection. *J Paediatr Child Health* 2021; doi: 10.1111/jpc.15696.
 - 22) Khaund Borkotoky R, Banerjee Barua P, Paul SP, Heaton PA: COVID-19-related potential multisystem inflammatory syndrome in childhood in a neonate presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: e162-4.
 - 23) Saha S, Pal P, Mukherjee D: Neonatal MIS-C: Managing the Cytokine Storm. *Pediatrics* 2021; 148: e2020042093.
 - 24) Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, *et al.*: Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series. *Childen (Basel)* 2021; 8: 572.
 - 25) Adhiraki EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszyński J, Spong CY: COVID-19 cases and disease severity in pregnancy and neonatal positivity associated with Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variant predominance. *JAMA* 2022; 327: 1500-2.
 - 26) 日本産科婦人科学会：日本における COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果 (2022 年 6 月 7 日付報告) : https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20220607_COVID19_summary.pdf : 2022 年 7 月 5 日現在.
- [連絡先 : 〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1
愛知医科大学病院周産期母子医療センター 山田恭聖
E-mail: yamasan@aichi-med-u.ac.jp]

Impact of COVID-19 on Pregnancy and on Fetal and Neonatal Health

Yasumasa YAMADA

Department of Perinatal and Neonatal Medicine, Aichi Medical University Hospital

Abstract

For a pregnant woman with a confirmed case of COVID-19, there is concern about a perinatal outcome. Two and a half years since the onset of the pandemic, many reports including pregnancy complications and neonatal outcomes have been accumulated. In 2021, several national surveillances (from the UK, Sweden, and Spain) have been published. These reports indicated that the positive rates of polymerase chain reaction (PCR) tests in infants born to mothers tested positive for COVID-19 are supposed to be 1.6%-5%. There is no evidence for intrauterine placental transmissions of COVID-19 to fetuses. Recently, multiple systematic reviews evaluating the impact of COVID-19 on maternal and newborn health have been reported. These reports suggested that pregnant women with COVID-19 have a higher risk of preeclampsia (OR 1.3-1.6) and preterm birth (OR 1.6-1.9) compared with those with no SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is an immune-mediated condition occurring weeks after a COVID-19 infection. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) presents symptoms consistent with MIS-C related to maternal SARS-CoV-2. It is speculated that transplacental antibodies cause MIS-N. In neonatal patients born to mothers with a history of COVID-19, MIS-N is considered in the differential diagnosis to explain unusual signs of multisystem inflammation.

The current evidence suggests that the risk of newborns acquiring infection during birth hospitalization is low when precautions are consistently taken. Moreover, a viable infectious virus has not been detected yet in breast milk. Recently, it has been recommended globally to avoid separating the mother from the baby. However, in most Japanese hospitals, newborns are still separated from their infected mothers. There is some concern about the negative impact induced by these strict precautions.

Key words: COVID-19, neonates, fetus, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)