

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 多施設共同レジストリ研究に対するご協力をお願い

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野 教授
山田 秀人

このたび、日本産婦人科学会 周産期委員会 周産期における感染に関する小委員会の事業として下記の医学系研究を、日本産科婦人科学会倫理委員会臨床研究審査小委員会の承認ならびに理事長の許可のもと、倫理指針および法令を遵守して実施しますので、ご協力をお願いいたします。この研究を実施することによる、患者さんへの新たな負担は一切ありません。また患者さんのプライバシー保護については最善を尽くします。

本研究への協力を望まれない患者さんは、その旨を診療を受けた施設までお申し出下さいますようお願いいたします。

1 対象となる方

西暦 2020 年 1 月 1 日より 2023 年 3 月 31 日までの間に、妊娠中に新型コロナウイルスに感染したと診断された方

2 研究課題名

承認番号 103 (受付番号 2020-5)

研究課題名 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多施設共同レジストリ研究

3 研究実施機関

代表研究機関

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 (研究代表者: 山田 秀人)

主たる協力研究機関

横浜市立大学附属病院 産婦人科 研究分担者: 宮城 悦子

富山大学 学長 研究分担者: 齋藤 滋

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 研究分担者: 森岡 一朗

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野 研究分担者: 早川 智

新型コロナウイルスに感染妊婦を診療した全国の産科、周産期、新生児診療施設

4 本研究の意義、目的、方法

2019 年末に発生した新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) による新しい感染症である新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は全世界に拡散し、2020 年 3 月 11 日に WHO はパンデミックを宣言、感染者の増加に対し、日本国政府も 2020 年 4 月 7 日に新型コロナウイルス非常事態宣言を発出しました。妊婦の感染予防対策、ならびに胎児・新生児への母子感染の可能性があるため、周産期管理法の確立は産婦人科医と新生児科医にとって喫緊の課題です。新たに出現した感染症であるため、妊婦感染のリスクと胎児・新生児への影響について科学的エビデンスが乏しいのが現状です。妊婦以外の集団でも感染率や重症化率の報告は国や地域によりかなりの差があります。我が国における、妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦の頻度と重症度、感染妊婦からの出生児のうち、先天性新型コロナウイルス感染の頻度と症状および重症度は明らかではありません。また、どのような臨床症状、検査所見が先天性感染のリスク因子となるかは不明です。

本研究では全国多施設研究として、妊娠中に新型コロナウイルスに感染した妊婦さん (新型コロナウイルス RNA が陽性ないし特異的 IgG、IgM 陽性の方など) の臨床情報を収集し、解析を行

います。我が国における妊娠中の新型コロナウイルス感染の頻度と重症化の要因、先天性感染の頻度と重症度など、妊娠に関わる新型コロナウイルス感染の実態を明らかにし、妊婦感染と母子感染の予防のための対策を講じること、ならびに周産期管理指針を作成することを目的とします。匿名化された情報を代表研究期間において集積し、主たる協力研究機関と共に情報の解析を行います。

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

5 協力をお願いする内容

本研究に用いる試料・情報の種類は以下の通りです

母体の基本情報：診断時年齢、妊娠歴、既往歴など。体重、身長、その他の身体所見。

母体検査所見

血液学的検査：白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画など

生化学的検査：肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン、補体など

凝固線溶系検査

血清学的検査：新型コロナウイルス IgG、IgM など

ルーチンの妊娠初期・中期採血検査

画像検査：胸部 X 線検査、胸部 CT など

母体の新型コロナウイルス感染症の治療に関する情報：

使用薬剤、呼吸器管理法、経皮的酸素飽和度の推移など、呼吸に関する症状

妊娠期結：流産、早産、分娩様式、出血量、週数、産科異常、妊娠合併症など

出生児・死産児の情報：

体重・身長・頭囲、アプガースコア、臍帯血 pH、炎症所見、

コロナウイルス感染の有無と症状

母体血、唾液、羊水、臍帯血、胎盤、児の鼻咽頭拭い液または吸引液などを用いた

検査の結果

胎盤の病理学検査結果

6 本研究の実施期間

西暦 2020 年 9 月 2 日～2024 年 4 月 30 日

7 プライバシーの保護について

本研究で取り扱う患者さんの情報は直ちに識別することができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野の研究室の鍵のかかる保管庫に保管します。

8 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。

また本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、情報の利用や他の研究機関への提供の停止を求める旨のお申し出があった場合は、適切な措置を行いますので、その場合は診療のために受診された施設へのご連絡をお願いいたします。なお、同意を取り消した時、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、結果を廃棄できない場合もあります。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

神戸大学大学院医学研究科 産科婦人科学分野 出口 雅士
神戸市中央区楠町 7-5-2
TEL：078-382-6000
FAX：078-382-6019

留萌市立病院 産婦人科
北海道留萌市東雲町 2 丁目 16 番地
TEL：0164-49-1011
FAX：0164-43-0337

研究代表者・研究責任者：

神戸大学大学院医学研究科 産科婦人科学分野 山田 秀人

日本産科婦人科学会事務局

TEL: 03-5524-6900

FAX: 03-5524-6911

Email: nissanfu@jsog.or.jp

研究課題名

日本における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究

(臨床試験登録番号:)

研究代表者
氏名: 山田 秀人 所属: 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 TEL: 078-382-6000 FAX: 078-382-6019 E-mail: yhideto@med.kobe-u.ac.jp

研究事務局
事務局名: 同上 事務局住所: 同上 TEL: 同上 FAX: 同上 E-mail: 同上

版 数: 日産婦 第 1.2 版(神戸大学第 1.1 版準拠)
作成日: 2020 年 11 月 18 日

I. 概要

i. シェーマ

対象：我が国の妊娠中に新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）感染と診断された妊婦（SARS-CoV-2 RNA 陽性ないし SARS-CoV-2 特異的 IgG であった妊婦）

調査：我が国の妊婦における SARS-CoV-2 感染症の実態把握



- ①妊婦における SARS-CoV-2 感染ならびに先天性感染の頻度と重症度
- ②SARS-CoV-2 感染妊婦における母体の予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見の解析



我が国の妊婦における SARS-CoV-2 感染症の実態を把握し、母体予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を解析することで、周産期管理指針に活用する。

ii. 目的

我が国の妊婦においてSARS-CoV-2に感染した妊婦（SARS-CoV-2 RNA陽性ないしSARS-CoV-2特異的IgGであった妊婦）の頻度と出生する児の先天性感染の頻度、ならびに母体の予後不良（母体重症化）、妊娠帰結不良、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を調査する。

iii. 対象

全国の妊娠中にSARS-CoV-2に感染した妊婦（SARS-CoV-2 RNAないしSARS-CoV-2特異的IgG陽性であった妊婦）。

iv. 方法

妊娠中にSARS-CoV-2感染と診断された妊婦を登録（レジストリ）し、その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報を蓄積する。軽快後も妊娠経過を観察し、その後の妊娠経過と合併症の発生状況、分娩方法と分娩時合併症発生状況、出生児の予後を調査する。

v. 研究期間

登録期間：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2023年4月30日

調査期間（追跡期間）：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2024年4月30日

1 研究の背景

2019 年末に発生した新型コロナウイルス(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2:SARS-CoV-2)による新興感染症である新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は全世界に拡散し、2020年3月11日にWHOはパンデミックを宣言した。感染者の増加に対し、日本国政府も2020年4月7日に新型コロナウイルス非常事態宣言を発出した。本疾患の診療には全ての診療科が関わるが、妊婦に対する感染制御と周産期管理は産婦人科医にとって喫緊の課題である。しかしながらこれまでの妊娠中の感染の報告は、妊娠後期の罹患妊婦の報告が中心で、108妊婦のレビューでは症状として発熱68%、咳34%、検査所見としてリンパ球減少59%、CRP上昇70%、帝切率は91%で母体3人が集中治療を要したが死亡はなく、新生児死亡と胎児死亡が一例ずつ、母子感染はIgM陽性の新生児3人が確認されている【1】。また、その後のイタリアからの報告では推定7000分娩中42妊婦(0.6%)が罹患し、間質性肺炎が20人(48%)うち7人(35%)が呼吸器による管理を要し、ICU入室ないしcPAP管理となった。分娩は18例が経陰分娩、24例が帝切(早産は2例)で、母体死亡や胎児死亡はなかったものの、感染者の1/6に呼吸管理が必要となった。【2】

今回 SARS-CoV-2 の流行が広がりつつある我が国で、どの程度の妊婦がSARS-CoV-2に罹患し、COVID-19を発症し、先天性感染の児が出生する頻度と重症度など、妊婦感染と母子感染の実態は全く不明である。

また、SARS-CoV-2はSERSやMERSの原因ウイルスと類縁のウイルスであるが、不顕性感染が多いなどSERSやMERSとは全く異なり、既知のウイルスの妊娠への影響の情報は、今回のSARS-CoV-2においては参考にならない。現在、妊娠中にSARS-CoV-2に感染した場合の先天性感染(胎内感染)の頻度と、先天性感染が胎児や新生児に及ぼす影響は全く明らかになっていない。また妊婦において母体の予後不良(重症化)、妊娠帰結不良、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見も不明である。

日本産婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会の3学会は妊婦への情報提供を行っているが、その根拠となるエビデンスは、上述のようにまだまだ少なく、日本における臨床情報の蓄積が、将来の妊婦感染予防と母子感染予防方法の確立、および周産期管理の指針やガイドライン作成に必須である。母体のSARS-CoV-2感染症例を登録し、レジストリ体制を構築することで我が国での妊婦のSARS-CoV-2感染と治療の実態把握を行う。新生児レジストリによる成果と連携して、母体の予後不良(重症化)、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を明らかにすることを目指す。研究成果を周産期管理指針の作成に役立てる。現時点では母体のSARS-CoV-2感染の診断方法は、PCR等の核酸増幅によるウイルスRNAの証明である。今後、抗体・抗原検査などの新しい検査法が可能になると思われるが、これらの検査が有用かどうか検討する。また、SARS-CoV-2の先天性感染を証明する確立された方法はない。本研究では、神戸大学を含む検体保存が可能な施設においては、診断のために臨床検体(羊水、臍帯血、新生児の鼻腔擦過液など)を保存する。実験室(日本大学医学部病態病理学系微生物学分野および愛泉会日南病院疾病制御研究所)にて、これら検体のSARS-CoV-2のRNA検査、SARS-CoV-2特異的IgM検査(現時点では未確立)、胎盤の免疫組織学的染色などを行う。

2 研究の必要性和その根拠

前述の背景により、我が国の妊婦のSARS-CoV-2感染と治療の実態、先天性SARS-CoV-2感染症の実態把握を目的として、レジストリ体制を構築する。全国から収集した臨床情報をもとに検討を行い、我が国のSARS-CoV-2妊婦感染症ならびに先天性感染の実態を評価し、母体の予後不良(重症化)、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を評価し、周産期管理指針に活用することを目標とする。

3 研究の目的

3.1 主要目的

我が国で妊娠中にSARS-CoV-2感染と診断された妊婦を登録(レジストリ)し、その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報を蓄積する。

3.2 副次目的

- ・妊娠経過と合併症の発生状況、分娩方法と分娩時合併症発生状況、出生児の予後を調査する。
- ・母児の予後不良や先天性感染発生と関連する臨床因子や検査所見を評価する。

4 研究デザインと概要

記述的コホート研究

多施設共同(神戸大学主管)

- 情報の神戸大学大学院医学研究科での利用
- 情報の他機関への提供(国内)

5 研究対象者

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者を、本研究の対象者とする。

5.1 選択基準

妊娠中に SARS-CoV-2 感染が明らかとなった妊婦(SARS-CoV-2 RNA 診断で陽性、または SARS-CoV-2 特異的 IgG または IgM 陽性であった妊婦)。

設定根拠:

我が国の SARS-CoV-2 感染妊婦の頻度と重症度、先天性感染の頻度は全く知られていない、全国から臨床検体や臨床情報を収集することで、できるだけ多くの症例を登録し情報を解析する。

5.2 除外基準

公開された情報から本研究に対して不参加の申し出があった妊婦

6 観察・検査項目と方法

6.1 研究対象者の登録

本研究では「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、情報提供に際しては所属機関の長への届出と許可が必要となります。所属機関の長の判断で、施設倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合は、施設倫理委員会の承認を得て下さい。また、患者本人からの個別同意は求めませんが、各施設において通知または公開(オプトアウト)により研究内容を対象者に公開し、研究実施を拒否できる機会を保障して頂く必要があります。

つきましては、症例登録に先立って

- 貴施設の倫理審査委員会の審査を受ける必要がないと判断された場合でも、
 1. 「オプトアウト文書」を貴院の状況に応じて修正のうえ、情報提供について通知、公開してください。
 2. 「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書(届出の書式は貴施設の書式でも可)」を所属機関の長に提出し、届出を行ってください

3.「所属機関の長の押印済の「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」の写しを事務局宛にご送付下さい。

●貴施設の倫理審査委員会の審査を受けた場合は

承認の旨記載された倫理審査結果通知書の写しを事務局宛にご送付下さい。

研究責任者は、研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で、「登録票」に必要事項をすべて記入し、登録センターに症例報告書(CRF)を送付する。

(研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。)

＜症例報告書(CRF)送付先＞

登録センター

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1 TEL:078-382-6000

FAX:078-382-6019

E-mail:deguchi@med.kobe-u.ac.jp

受付時間: 10:00 - 17:00 (土日祝日はのぞく)

6.2 観察・検査項目

以下の①から⑤は、各医療機関における日常診療にて収集された情報とする。

① 母体の基本情報診断時年齢

妊娠前体重

身長

妊娠分娩歴と今回の妊娠方法(自然妊娠・人工授精・体外受精胚移植)

既往歴

神経筋疾患、高血圧、糖尿病、心疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患、膠原病、血液疾患、その他

妊娠初期・中期検査結果

頸管クラミジア検査、梅毒(STS, TP 抗原陽性か陰性か)、

および以下の疾患の抗体の有無:風しん、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV など

② 母体のSARS-CoV-2感染情報

SARS-CoV-2感染診断年月日診断時妊娠週数

診断時の母体体重

診断時の胎児所見:児推定体重とその SD、羊水量、胎児心拍陣痛図の所見

診断時の妊娠合併症の有無

切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剝離、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠

脂肪肝、胎児発育不全、臨床的 CAM、羊水過多、羊水過少、産科 DIC、血栓塞栓症、その他

発症時の症状:なし・発熱・鼻汁・咳嗽・咽頭痛・味覚障害・嗅覚障害・呼吸困難・その他

発症時妊娠週数(症状がない場合は情報を取得しない)

暴露歴

診断方法と結果:RNA-PCR 検査(行政・保険診療)・血清学的検査(特異的 IgG・IgM)等

診断時の呼吸管理法(室内気 or 酸素投与時は FiO2)

以下の検査の施行日とその妊娠週数、検査所見

SARS-CoV-2 感染診断時の全身所見と検査所見

体温、脈拍、血圧、呼吸数、呼吸困難の有無、SpO₂(測定時の FiO₂ ないし酸素投与量)

胸部X線検査、胸部CT検査の有無と実施時の肺炎の所見の有無

動脈血液ガス所見:pO₂, pH、HCO₃⁻、BE、pCO₂

血液学的検査:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画など

生化学的検査:肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン、補体など

凝固線溶系検査: PT、APTT、Fib、AT、FDP、D ダイマ、SFMC

SARS-CoV-2 RNA-PCR 定量値

血清学的検査:新型コロナウイルス IgG、IgM など

SARS-CoV-2 治療中の全身所見と検査所見(数日から 1 週毎の臨床情報を取得)

体温、脈拍、血圧、呼吸数、呼吸困難の有無、SpO₂(測定時の FiO₂ ないし酸素投与量)

胸部X線検査、胸部CT検査所見

動脈血液ガス所見:pO₂, pH、HCO₃⁻、BE、pCO₂

血液学的検査:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画など

生化学的検査:肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン、補体など

凝固線溶系検査: PT、APTT、Fib、AT、FDP ないし D ダイマ、SFMC

SARS-CoV-2 RNA-PCR 定量値

血清学的検査:新型コロナウイルス IgG、IgM など

SARS-CoV-2 治療内容

投与薬剤とその用量、投与期間

ロピナビル/リトナビル、レムデシビル、ファムピラビル、ヒドロキシクロロキン、シクレソニドナファモス

タットメシル酸塩、抗ヒトインターロイキン 6 モノクローナル抗体製剤など

呼吸管理についての情報

酸素投与の有無

CPAP 管理の有無、最高の FiO₂ 値

人工呼吸管理の有無、最高の FiO₂ 値

ECMO 使用の有無

ICU 入室の有無

治療中の周産期合併症の新規出現

切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠

脂肪肝、胎児発育不全、臨床的 CAM、羊水過多、羊水過少、産科 DIC、血栓塞栓症、

胎児死亡、その他

治療中の胎児所見:児推定体重とその SD、羊水量、胎児心拍陣痛図の所見

退院後の妊婦健診施設と分娩施設(分娩に至らず退院した場合)

③ 流死産、分娩情報

児の生死

児の性別

流死産ないし分娩時の週数、児体重、児身長、児頭囲、児胸囲、胎盤重量児の奇形の有無(あれば詳細)分

娩時の母体発熱の有無

分娩時の母体体重

生産の場合

アプガースコア

CTG の異常所見の有無

胎児機能不全の有無臍帯血 pH、BE

児の症状:発熱・鼻汁・咳嗽・陥没呼吸・無呼吸発作・多呼吸・チアノーゼ・頻脈・活気不良・

哺乳障害・嘔吐下痢・敗血症・ショック・その他()

児の血液検査結果:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画

肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン(IgG, IgM)

児の呼吸管理:なし・酸素投与のみ・経鼻 CPAP/NPPV・気管挿管による人工呼吸管理・ECMO

日常診療として実査された児の SARS-CoV-2 感染に関する PCR、抗原検査、抗体検査結果

分娩方法

帝王切開の場合その適応

前回帝王切開・骨盤位・多胎・児頭骨盤不均衡・子宮内感染・NRFS・その他

母体の分娩時の SARS-CoV-2 感染に関する情報

分娩時の症状:なし・発熱・鼻汁・咳嗽・咽頭痛・味覚障害・嗅覚障害・呼吸困難・その他

分娩時呼吸管理法:なし・酸素投与のみ・CPAP・人工呼吸管理・ECMO

退院後から分娩までの周産期合併症の新規出現

切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠
脂肪肝、胎児発育不全、臨床的 CAM、羊水過多、羊水過少、産科 DIC、血栓塞栓症、
胎児死亡、その他

分娩時の異常

胎位異常、弛緩出血、癒着胎盤、遺残胎盤、微弱陣痛、過強陣痛、分娩遷延ないし停止

④ 産褥期情報

産褥期の異常の有無:産褥熱、子宮復古不全、その他

1 ヶ月健診での EPDS スコア児の栄養方法:母乳 or 人工乳

⑤ 児の転帰

退院時日齢

退院時転帰: 治癒(症状なしを含む)・後遺症あり・死亡

新生児のレジストリ番号

6.3 観察・検査スケジュール

日本における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究
観察・検査スケジュール

7 サンプルサイズと研究期間

7.1 サンプルサイズ

最新のイタリアからの報告では妊婦の 0.6%が罹患したと報告されているが【2】、総人口に対する罹患者数は国や地域によって大きく異なっている。我が国の SARS-CoV-2 感染妊婦の頻度と重症度、先天性感染の頻度は全く知られていない。全国から臨床検体や臨床情報を収集することで、できるだけ多くの症例を収集する。

目標対象者数:これまで知られていない新興感染症の国内妊婦感染発生頻度等の研究のため、3 年間の研究期間内でできるだけ多くの症例を集める。感染者が多いと考えられる地域での妊婦の感染率が 0.6%であり、国内の感染率はそれを上回ることとはないと現時点では考えられる。仮に、感染が急拡大しているとして緊急事態宣言が発令された東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の 7 都府県の全妊婦約 41 万人/年を対象にできたとしても、2460 人/年(205 人/月)である。

7.2 設定根拠

過去の新興感染症(スペイン風邪)では約 3 年にわたり感染のピークが報告されているため【3】、研究期間は 3 年とした。感染者が多いと考えられる地域での妊婦の感染率が 0.6%であり、国内の感染率はそれを上回ることとはないと現時点では考えられる。仮に、感染が急拡大しているとして緊急事態宣言が発令された東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の 7 都府県の全妊婦約 41 万人/年を対象にできたとしても、2460 人/年(205 人/月)である。

7.3 登録見込み

3 年間の研究期間内でできるだけ多くの症例を集める。広報と周知が重要になるので、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などの協力を得る。

7.4 研究期間

登録期間:神戸大学大学院医学研究科長承認日～2023 年 4 月 30 日

調査期間(追跡期間):神戸大学大学院医学研究科長承認日～2024 年 4 月 30 日

8 アウトカム評価(評価項目)

8.1 収集するアウトカム

- ・妊婦の死亡の有無
- ・妊婦の重症度
- ・産科合併症(胎児発育不全や妊娠高血圧など)の有無
- ・出生児の先天性 SARS-CoV-2 感染の発生の有無
- ・出生児の先天性 SARS-CoV-2 感染(症候性)の有無
- ・出生児の先天性 SARS-CoV-2 感染(無症候性)の有無
- ・分娩時合併症の発生有無、その種類
- ・出生児の予後

8.2 暴露もしくは予測因子

重症化因子(基礎疾患の有無、発症時の周産期合併症の有無など)

先天性感染のリスク因子(診断時の妊娠週数、切迫早産等の周産期合併症の有無、基礎疾患の有無など) その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報(診断時の SpO2、DIC スコア、肝機能、腎機能、リンパ球数、CRP など)

分娩方法(超緊急帝王切開、緊急帝王切開、予定帝王切開、経膣機械分娩、経膣自然分娩)

8.3 アウトカムの定義

- ・妊婦の重症度

重症:CPAPや人工呼吸器など陽圧換気を要したものないし人工肺を要した症例、治療を要する心・肝・腎を中心とした臓器障害を新たに来した症例、死亡症例
中等症:酸素投与のみ

軽症:症状は認めるが、室内気管理が可能で中等症・重症に該当しないもの

無症候:感染は確認されるが、明らかな症状を呈しなかったもの

・出生児の予後

流産、新生児死亡(死亡退院)、生存退院

9 統計学的考察

9.1 解析対象集団

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、登録されたすべての研究対象者を対象とする。

9.2 研究対象者背景の解析

患者と出生児の背景について、カテゴリ変数については頻度表を作成し、連続変数については要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を算出する。

9.3 アウトカムに対する解析

- 妊婦の死亡割合とその95%信頼区間を算出する。
- 妊婦の重症度別に割合とその95%信頼区間を算出する。
- 産科合併症(胎児発育不全や妊娠高血圧など)の事象名毎の割合とその95%信頼区間を算出する。
- 出生児の先天性SARS-CoV-2感染の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
- 出生児の先天性SARS-CoV-2感染(症候性)の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
- 出生児の先天性SARS-CoV-2感染(無症候性)の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
- 分娩時合併症の発生割合とその95%信頼区間を算出する。またその種類ごとの発生割合とその95%信頼区間を算出する。
- 出生児の予後の分類ごとに割合とその95%信頼区間を算出する。
- 重症化した妊婦の有無を目的変数、8.2項で記載した測定項目のいくつかの因子を説明変数としたロジスティック回帰分析にて要因のオッズ比とその95%信頼区間を算出する。またステップワイズ法にて回帰モデルを作成する。

10 データ収集、管理方法、自己点検の方法

10.1 研究対象者識別番号の作成と管理

研究責任者は、研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。各共同研究機関の研究責任者は各施設の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

研究に関連するすべての報告及び連絡は、研究対象者を匿名化した研究対象者識別番号で特定する。

10.2 症例報告書の作成

研究責任者は以下の手順で症例報告書(CRF)を作成する。

- ① 対象者が適格基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、研究対象者識別番号リストを作成研究する。
- ② Microsoft Excel 形式の電子CRF ファイルに研究対象者の診療情報記録から必要事項をすべて入力する。
- ③ 原資料(診療情報記録)と CRF に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
- ④ 入力後は症例毎に CRF を印刷し、入力ミス(診療情報記録との整合性)や未入力箇所がないかを確認する。
- ⑤ 研究責任者は、作成された CRF を点検、確認した上で作成日を記入のうえ署名を行う。

10.3 症例報告書の回収

10.3.1 症例報告書の印刷物

研究責任者は、作成日を記入のうえ署名したCRFを原本として研究事務局に追跡できる方法で発送する。

本研究ではFaxによる送信は許容しない。

研究事務局に送付された署名済みのCRFを原本とする。

署名済のCRFの写しは神戸大学大学院医学研究科と共同研究機関のそれぞれで保管する。

10.3.2 症例報告書の電子ファイル

研究責任者は、印刷、署名したCRFと同じ内容が入力された電子ファイル(Microsoft Word あるいはExcel形式)を研究事務局にメールで送信する。

10.4 疑義照会および修正

研究事務局はCRFを受領後速やかに確認し、必要な場合はCRFの内容について研究責任者に問い合わせることができる。研究事務局へ提出後、CRFを修正する場合、研究責任者はCRFの修正の記録を残す。

CRFの修正に関する研究機関の長への報告や改訂申請の要否は、共同研究機関の規定に従う。

10.5 データ固定

研究事務局は、データの疑義照会ならびに修正を行い、不明な点が確認できた時点で、該当する症例のデータを固定する。

10.6 データ解析

研究事務局では提出されたCRFの電子ファイルからデータベースを作成し、必要な解析を行う。

10.7 研究実施計画書からの逸脱

研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく機関の長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行なわない。

研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容・理由・等の改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会等に提出し、研究代表者、倫理審査委員会等および機関の長の承認を得る。

研究責任者または研究分担者は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

研究責任者または研究分担者は、本研究について、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に適合していないことを知った場合には、速やかに各研究機関の長に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果については研究代表者が所属する研究機関の長による厚生労働大臣等への報告・公表に協力する。

10.8 他機関への試料・情報の提供

本研究においては、本計画書をもって、情報の提供に関する記録の代用とする。また、本研究では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各実施医療機関の求めに応じて、記録の確認ができる体制を構築する。

また、試料・情報を提供する機関において、同意文書(あるいは同意を受けた記録)を各研究機関で定められた期間、保管する。

表 情報の提供に関する事項

提供先の研究機関の名称(研究代表施設)	神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野
提供先の研究機関の研究責任者の氏名 (研究代表者)	山田 秀人
提供元の研究機関の研究責任者の氏名	「18.1 研究機関」の他機関の研究者(A.患者登録(レジ ストリ)と臨床情報収集)を参照
情報の項目	「6.2 観察・検査項目」
情報取得の経緯	各実施医療機関で診療の過程で取得
情報の提供方法	郵送、メールで提供
研究対象者の同意の取得状況	文書による説明と同意・オプトアウト

11 倫理的事項

11.1 遵守すべき諸規定

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う。既存試料・情報の提供に際しては所属機関の長へ届け出て、許可を得ることとする(様式は別添資料を参照)。所属機関の長の判断で、施設倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合はそれを妨げない。また、患者本人からの個別同意は求めないが、各施設において通知または公開(またはオプトアウト)により研究内容を対象者に公開し、研究実施を拒否できる機会を保障する。

11.2 倫理委員会での審査と承認

研究責任者は、研究実施計画書、同意説明文書を、倫理審査委員会等に提出し、承認を求める。
倫理審査委員会は、研究実施計画書または同意説明文書の改訂についても審議する。

11.3 研究機関の長への報告

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告する。

- ① 研究の進捗状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ得るものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- ⑥ その他

11.4 インフォームド・コンセント

11.4.1 研究対象者への説明

研究責任者又は全国の施設の主治医は、情報公開文書(11.6 研究内容の公開 参照)に基づき、本研究の実施を開示し、オプトアウトにより日常診療の情報を提供するため、個々の研究対象者への説明は、対象者から別に要請があった場合を除いては実施しない。

情報公開文書のいかなる改訂も、あらかじめ倫理審査委員会等の承認を得るものとする。

11.4.2 同意

本研究はオプトアウトによる研究であり、個々の研究対象者からの書面による同意取得は行わない。

研究責任者又は全国の施設の主治医は、情報公開文書(11.6 研究内容の公開 参照)に基づき、本研究の実施を開示することで同意が得られたものとする。

研究責任者は、情報公開文書を改訂する必要があると認めた場合には、適切に改訂し、倫理委員会等の承認を得る。

11.4.3 インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

インフォームド・アセントはない。

11.4.4 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究はオプトアウトによる研究であり該当しない。

11.5 説明文書・同意書の作成と改訂

本研究はオプトアウトによる研究であり該当しない。

11.6 研究内容の公開

既存情報を他機関から取得する観察研究であるため、個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは原則としてはしない。ただし、本研究に関する情報公開を適切に行い、研究対象者が本研究への登録を拒否する機会を設ける。本研究における拒否する機会として郵送、メール送信、研究事務局への受付、電話にて対応する。公開する内容(※)

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

※COVID-19の疾患としての性質を鑑み、情報提供施設の情報の公開は研究責任者が社会情勢を判断して決定してもよいこととする。

11.7 個人情報の保護

11.7.1 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

11.7.2 匿名化の方法

研究責任者は、プライバシーの侵害に対する研究対象者の権利保護の原則を遵守する。本研究では、研究対象者識別番号リストにより本研究データベース及び研究関連文書と研究対象者の原データを関連付ける。研究対象者の特定及び研究対象者識別番号リストの正確性確認のため、すべての適用される法令及び規則の範囲内で、性別、生年月日等の限定的な研究対象者の情報を用いることができる。

11.7.3 データの二次利用

本研究で得られた研究対象者のデータはデータベース化され、今後、他の研究に用いる可能性がある。

他の研究を行う際は、新たに研究計画をたて、倫理審査委員会の承認を得て実施する。その際も個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは行わないが、研究に関する情報公開を適切に行う。

11.8 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク(起こりうる有害事象を含む)

11.8.1 予測される利益

本研究は既存の情報のみを用いるため、研究対象者に直接の利益は生じない。

11.8.2 予測される不利益(負担及びリスク)

本研究は既存の情報のみを用いるため、一般的に負担は生じない。

11.9 遺伝子変異に関する情報の開示に関する考え方と偶発的所見(Incidental Findings)

本研究から遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性は無い。

11.10 遺伝カウンセリングについて

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の対象外として実施するため、遺伝カウンセリングは実施しない。

12 研究の資金源、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況

12.1 研究の資金源

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野の研究費にて行う。

12.2 研究に関する利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

12.3 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合、その旨、その内容

研究対象者等の経済的負担、謝礼はない。分娩時提出試料の測定に係る費用は研究費にて賄う。

13 研究実施計画書の改訂

13.1 研究計画書の変更

研究計画書を変更する場合、研究責任者は、倫理委員会等の審査を経て研究機関の長の承認を得る。

研究計画書内容の変更を、改正・改訂の2種類に分けて取扱う。

その他、研究計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

13.2 改正(Amendment)

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要評価項目に影響を及ぼす研究実施計画書の変更。

各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

- ① 研究対象者に対する負担を増大させる変更(採血、検査等の侵襲の増加)
- ② 重篤な副作用情報による変更(除外基準等)
- ③ 有効性・安全性の評価方法の変更
- ④ 例数の変更

13.3 改訂(Revision)

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要評価項目に影響を及ぼさない研究実施計画書の変更。

各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

1. 研究対象者に対する負担を増大させない変更(検査時期の変更)
2. 研究期間の変更
3. 研究者の変更

13.4 メモランダム(Memorandum)

研究実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者から研究関係者に配布する研究実施計画書の補足説明。

14 研究の終了と早期中止

14.1 研究の終了

研究責任者は、研究終了後、研究実施機関の長に研究が終了した旨および研究結果の概要を文書で報告する。研究実施機関の長は、研究の終了の旨を倫理審査委員会等に対して速やかに文書で通知する。

14.2 研究の早期中止

下記に該当した場合は研究全体を中止する。臨床研究責任者は、研究を中止した場合には、研究対象者の代諾者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。臨床研究責任者は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 臨床研究実施医療機関の倫理委員会等が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

15 研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法

研究代表者は、「神戸大学大学院医学研究科等における研究データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、研究実施に係わる重要な文書(倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載など研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等)を、研究の中止または終了後10年間、論文等の研究結果の公表日から10年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

本研究に係る試料等は、本研究の結果の最終の公表について報告された日から5年間(原則)保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

各共同研究機関においては研究データ等の保管期間は各共同研究機関の取り決めに従い、適切に保管する。

16 研究計画の登録

本研究は侵襲を伴う介入研究ではないため、公開データベースに登録していない。

17 研究成果の帰属と結果の公表

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、神戸大学医学研究科に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。研究責任者、共同研究機関の研究責任者、各医療機関の主治医は知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

本研究の結果は、学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じで行うこととする。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を本研究事務局の研究者とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、SARS-CoV-2 RNAないしSARS-CoV-2特異的IgG、IgMならびに胎盤の免疫組織

学解析担当者、登録数の多い主治医の順に共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い医療機関の主治医または主治医が指名した者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局がその責任を有する。

18 研究組織

18.1 研究機関

研究代表者及び解析担当者

神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野 山田 秀人

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

TEL:078-382-6000

他機関の研究者

A. 患者登録(レジストリ)と臨床情報収集

横浜市立大学附属病院 産婦人科 研究責任者:宮城 悦子

富山大学 学長 研究責任者:齋藤 滋

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 研究責任者:森岡 一郎

18.2 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

相談窓口の連絡先と受付時間

神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野 出口 雅士

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

TEL:078-382-6000

FAX:078-382-6019

E-mail: deguchi@med.kobe-u.ac.jp

受付時間:10:00 - 17:00(土日祝日はのぞく)

留萌市立病院 産婦人科

北海道留萌市東雲町2丁目16番地

TEL:0164-49-1011

FAX:0164-43-0337

18.3 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託先はない。

19 文献

【1】Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Apr 7. doi:10.1111/aogs.13867.

【2】Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, Vergani P, Spinillo A, Prefumo F, Pellegrini E, Gargantini G. COVID- 19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ijgo.13162.

【3】池田一夫, 藤谷和正, 灘岡陽子, 神谷信行, 広門雅子, 柳川義勢. 日本におけるスペインかぜの精密分析. 東京健安研七年報. 2005; 56, 369-374

改定履歴

版番号	作成・改定日	改定理由／内容
第 1 版	2020 年 4 月 1 日	新規制定
第 1.1 版	2020 年 9 月 10 日	日産婦(オプアウトのみ)版に変更
第 1.2 版	2020 年10 月 28 日	オプアウトの手続きの詳細を記載

研究参加施設(以下の周産期センターのうち SARS-CoV2 感染妊婦を診療した施設)

各施設には研究班ホームページ、日本産科婦人科学会のホームページバナー、各施設の産科長への依頼文書の郵送により研究に関する周知を行う。

留萌市立病院
総合病院釧路赤十字病院
市立札幌病院
函館中央病院
JA北海道厚生連帯広厚生病院
青森県立中央病院
岩手医科大学附属病院
仙台赤十字病院
東北大学病院
秋田赤十字病院
山形県立中央病院
福島県立医科大学附属病院
総合病院土浦協同病院
筑波大学附属病院
水戸済生会総合病院・茨城県立こども病院
自治医科大学附属病院
獨協医科大学病院
群馬県立小児医療センター
埼玉医科大学総合医療センター
さいたま赤十字病院・埼玉県立小児医療センター
亀田総合病院
東京女子医科大学附属八千代医療センター
千葉大学医学部附属病院
東京都都立墨東病院
総合母子保健センター愛育病院
東京女子医科大学病院
東邦大学医療センター大森病院
帝京大学医学部附属病院
杏林大学医学部附属病院
日本赤十字社医療センター
日本大学医学部附属板橋病院
昭和大学病院
東京都立大塚病院
東京都立多摩総合医療センター・小児総合医療センター
東京大学医学部附属病院
国立研究開発法人国立成育医療研究センター

神奈川県立こども医療センター
北里大学病院
東海大学医学部附属病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
聖マリアンナ医科大学病院
長岡赤十字病院
新潟市民病院
新潟大学医歯学総合病院
富山県立中央病院
石川県立中央病院
福井県立病院
福井大学医学部附属病院
山梨県立中央病院
長野県立こども病院
岐阜県総合医療センター
総合病院聖隷浜松病院
順天堂大学医学部附属静岡病院
静岡県立こども病院
名古屋第一赤十字病院
名古屋市立大学病院
名古屋第二赤十字病院
名古屋大学医学部附属病院
藤田保健衛生大学病院
愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院
豊橋市民病院
国立病院機構三重中央医療センター
市立四日市病院
大津赤十字病院
滋賀医科大学医学部附属病院
京都第一赤十字病院
大阪母子医療センター
高槻病院
愛染橋病院
関西医科大学附属病院
大阪大学医学部附属病院
大阪市立総合医療センター
兵庫県立こども病院
神戸市立医療センター中央市民病院

兵庫医科大学病院
姫路赤十字病院
兵庫県立尼崎総合医療センター
奈良県立医科大学附属病院
和歌山県立医科大学附属病院
鳥取大学医学部附属病院
島根県立中央病院
倉敷中央病院
国立病院機構岡山医療センター
県立広島病院
広島市立広島市民病院
山口県立総合医療センター
山口大学医学部附属病院
徳島大学病院
国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター
香川大学医学部附属病院
愛媛県立中央病院
高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
福岡大学病院
久留米大学病院
聖マリア病院
北九州市立医療センター
九州大学病院
産業医科大学病院
飯塚病院
国立病院機構佐賀病院
国立病院機構長崎医療センター
熊本市立熊本市民病院
熊本大学医学部附属病院
大分県立病院
宮崎大学医学部附属病院
鹿児島市立病院
沖縄県立中部病院
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

※ なお、上記以外の施設でも日本産科婦人科学会大規模災害対策情報システム掲載の分娩施設で妊娠中に SARS-CoV2 に感染した妊婦の分娩があれば、その情報も可能な限り収集する。