

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性

研究分担者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
研究分担者 出口 昌昭 市立岸和田市民病院  
研究協力者 橘 大介 大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学  
研究協力者 古山 将康 大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学  
共同研究者 高木 哲 高木レディースクリニック（大阪産婦人科医会会長）  
研究協力者 吉岡 隆之 株式会社メディサイエンスプランニング医薬情報本部  
研究分担者 浦江 明憲 株式会社メディサイエンスプランニング  
研究分担者 吉田 英樹 大阪市保健所南部保健医療監・西成区役所  
研究分担者 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
研究代表者 廣田 良夫 保健医療経営大学・医療法人相生会臨床疫学研究センター・大阪市立大学  
For the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group\*  
(所属する 117 医療機関を文章末に記載)

研究要旨

2012年11月、WHOは「妊婦をインフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置づける」という position paper を示した。そこで、我々は、大阪産婦人科医会と共同で「妊婦のインフルエンザ健康影響」に関する調査を行い、「非妊娠期と比べて妊娠中では流行期の呼吸器疾患関連入院が4.30倍高い」という結果を報告した。この度、同調査のデータを用いて、妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討した（2013/14シーズン、前向きコホート研究）。

2013年9月～2014年1月に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦のうち、2013/14シーズン開始時に妊娠を継続していた者8,472人を解析対象とした。2013/14シーズン中に、インフルエンザの診断を受けた者は339人（4%）、インフルエンザ関連で入院した者は17人（0.2%）であった。非接種者に比べて、ワクチン接種者ではインフルエンザ診断を受けたものが少なく、インフルエンザ診断に対するワクチン接種のORは有意な低下を認めた（OR=0.77、95% CI：0.60-0.98）。インフルエンザ関連入院に対してもワクチン接種のORは0.76まで低下したが、入院した者が少なかったことも影響し、統計学的有意差を検出するには至らなかった（OR=0.76、95% CI：0.26-2.21）。

一方、2013/14シーズン前に出生した児3,441人を対象に、出生児のインフルエンザ・入院に対する母親のワクチン接種の効果を検討したところ、「出生児のインフルエンザ」に対する「母親のワクチン接種」のORは、妊娠中の接種で0.39（95% CI：0.19-0.84）、出産後の接種で0.47（0.17-1.28）であり、妊娠中の接種によるOR低下は統計学的有意性を示した。「出生児のインフルエンザ入院」に対しても「母親のワクチン接種」のOR（95% CI）は0.27（0.06-1.24）に低下し、境界域の有意性を示した。

妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ予防のみならず、出生児のインフルエンザや入院の予防にも効果的である。妊婦は、出生児のインフルエンザを予防するためにも、インフルエンザワクチンを接種すべきであるし、妊娠中にワクチン接種を受けそびれた場合には出産後の接種も効果的であることが示唆された。

A. 研究目的

2012年11月、WHOは、妊婦におけるインフルエンザの疾病負担やワクチン接種の有効性・安全

性に関する論拠をもとに、「妊婦をインフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置づける」という position paper を示した<sup>1)</sup>。そこで、我々は、妊婦

へのインフルエンザワクチン接種の制度化について要否を判断するための基礎資料を得るため、大阪産婦人科医会と共同で「妊婦のインフルエンザ健康影響」に関する調査を行った。その結果、「非妊娠期と比べて妊娠中では流行期の呼吸器疾患関連入院が4.30倍高い」という結果を報告したが<sup>2)</sup>、ワクチンの接種対象を議論する上では、妊婦のインフルエンザワクチン有効性に関する情報も必要である。

そこで、「妊婦のインフルエンザ健康影響」に関する調査データを用いて、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の有効性を検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象者

大阪産婦人科医会に所属する117医療機関の協力を得て、実施した。対象は、2013年10月～2014年1月に、協力医療機関に通院していた妊婦（妊娠週数は問わない）である。

対象者は本調査の内容等について文書による説明を受けた。本調査への参加の同意は、調査票への回答をもって同意を得たものとみなした。

### 2) 研究デザイン

前向きコホート研究

### 3) 情報収集

登録時に、自記式質問票による調査を行い、年齢、妊娠週数、出産予定日、身長、体重、基礎疾患、2013/14シーズンのワクチン接種、前シーズンのワクチン接種歴・インフルエンザ罹患歴、に関する情報を収集した。基礎疾患については、インフルエンザ関連の基礎疾患（慢性の呼吸器疾患（喘息を含む）、心血管疾患（高血圧単独の場合を除く）、腎疾患、肝疾患、神経疾患、血液疾患、代謝性疾患（糖尿病を含む）を有する者、免疫抑制状態にある者（悪性腫瘍、膠原病、炎症性腸疾患、慢性リウマチなど）<sup>3)</sup>に加えて、産婦人科関連の基礎疾患（子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣・卵管の病気、不妊症、子宮頸がん（高度異型性を含む）、子宮内膜ポリープ、胎状危殆、不育症、子宮外妊娠・異常妊娠の既往）、精神疾患、アレルギー性疾患についての情報を得た。

また、2013/14シーズン終了後（2014年5月）に追跡調査を行い、出生児の特性（出生日、在胎週数、出生児体重、通園状況）に加えて、登録時以降に生じた2013/14シーズンのワクチン接種、インフルエンザ診断（母子）、インフルエンザ関連入院（母子）に関する情報を収集した。なお、この追跡

調査で「入院あり」と回答した者については、入院先の病院に問い合わせを行い、病院診療録との照合を行なった。入院先の病院診療録から収集した情報は、入院日、退院日、入院時病名、入院時検査所見などである。

さらに、対象者の妊娠経過について情報を得るため、妊婦の担当医に医師用調査票への記入を依頼した。医師用調査票で収集した情報は、単胎・多胎の別、過去の分娩歴、妊娠中の併存症、妊娠の転帰、分娩状況、アプガースコアなどである。

### 4) 解析

解析では、logistic regression modelを用いて、「インフルエンザ診断」あるいは「インフルエンザ関連入院」に対するワクチン接種のオッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を算出した。

総ての解析は、両側検定とし、SAS version 9.3を用いて行なった。

（倫理面への配慮）

本研究の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。また、各医療機関においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 妊婦のインフルエンザ予防に対する効果

追跡調査に回答した12,838人のうち、流行前に出産した4,185人、出産後にワクチン接種をしていた2人、ワクチン接種日が不明の32人、説明変数に欠損値のある147人を除外し、8,472人を解析対象とした。対象妊婦8,472人の特性をTable1に示す。年齢の中央値は32歳、妊娠週数の中央値は17週、インフルエンザ関連の基礎疾患を有した者は22%、産婦人科関連の基礎疾患を有した者は18%、前シーズンのワクチン接種歴を有する者は39%、前シーズンのインフルエンザ罹患歴を有する者は5%であった。妊娠中に2013/14シーズンのワクチンを接種した者は4,040人（48%）であった。ワクチン接種者は、非接種者と比べて、年齢が高く、妊娠週数が高く、インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者が少なく、産婦人科関連の基礎疾患を有する者、前シーズンのワクチン接種歴を有する者、前シーズンのインフルエンザ罹患歴を有する者が多かった。

大阪府における2013/14シーズンのインフルエンザ流行期（定点報告数1以上の期間と定義）は、2013年52週～2014年18週であった<sup>4)</sup>。この期

間中に「インフルエンザ」の診断を受けた者は339人(4%)であった(Table 2)。登録時に第1三半期であった者やインフルエンザ関連の基礎疾患を有した者、前シーズンのインフルエンザ罹患歴を有する者は、2013/14シーズン中にインフルエンザ診断を受けたものが多かった。

ワクチン接種と関連を認めた変数( $P<0.05$ )およびインフルエンザ診断と関連を認めた変数( $P<0.05$ )を考慮し、多変量解析を行った結果(Table 3)、2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、非接種者に比べて、シーズン中のインフルエンザ診断が0.77倍少なかった(95% CI: 0.60 - 0.98)。また、登録時に第1三半期であった者に比べて、第2三半期、第3三半期であった者は、インフルエンザ診断に対するオッズ比がそれぞれ0.75、0.59に低下した。このほか、インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者や前シーズンのインフルエンザ罹患歴を有する者は、2013/14シーズンのインフルエンザ診断がそれぞれ1.35倍、1.58倍、多かった。

インフルエンザ関連入院との関連をTable 4に示す。2013/14シーズンにインフルエンザ関連入院を報告した者は17人(0.2%)であった。本研究でインフルエンザ関連入院とみなしたものの入院時病名は、インフルエンザ9人、肺炎3人、喘息2人、副鼻腔炎1人、ウイルス感染1人、咽頭炎1人であった。2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種者では、インフルエンザ関連入院に対するORが0.76に低下したが、結果指標を発生した者が少なく、統計学的有意差を検出するには至らなかった。その他の要因については、インフルエンザ関連入院と明らかな関連を認めなかった。

## 2. 出生児のインフルエンザ予防に対する効果

2013/14シーズン開始前(2013年9月~12月)に、協力医療機関で出生した児3,441人を解析対象とした(Table 5)。母親の平均年齢は32.1歳、インフルエンザ関連の基礎疾患を有していた母親は22%であった。39%の母親がワクチン接種を行っており、うち妊娠中に接種していたものは27%を占めた。シーズン中、インフルエンザに罹患した母親は4%であった。児の特性に関しては、低出生体重児が9%、先天奇形を有した児が5%、年上の兄弟を有したものは約半数、シーズン中に通園を開始したものは8%であった。

流行期間中、インフルエンザの診断を受けた児は2%、インフルエンザで入院した児は0.4%であった(Table 6)。母親がワクチン接種をしていた場合、児のインフルエンザ診断が少なく、逆に母親のインフルエンザ罹患、年上の兄弟、通園があると、児のインフルエンザ診断が多かった。このほか、児の出生月、低出生体重においても、児のインフルエンザ診断に差を認めた。

これらの要因を考慮し多変量解析を行ったところ(Table 7)、出生児のインフルエンザ診断に対する母親のワクチン接種のORは0.42と有意な低下を認め、特に妊娠中の接種のORは0.39と有意差を認めた。出産後の接種についてもORは0.47と低下したが、出産後に接種した母親が少なかったこともあり有意差を認めるには至らなかった。このほか、母親のインフルエンザ罹患では、児のインフルエンザ診断に対するORが36倍に上昇し、年上の兄弟を有する児や通園を始めた児ではインフルエンザ診断が2-3倍多かった。一方、12月生まれの児や低出生体重児はインフルエンザ診断が少ない傾向を認めた。

出生児のインフルエンザ入院に対しては、母親のワクチン接種のORは0.27と低下し、境界域の有意差を示した。このうち、妊娠中の接種に関してはORが0.33を示したが、有意差を認めるには至らなかった。出産後の接種については、入院した児がいなかったためORを算出することができなかった。このほか、母親のインフルエンザ罹患では、児のインフルエンザ入院に対するORが13倍に上昇し、年上の兄弟が多いと児のインフルエンザ入院が多い傾向を認めた。

## D. 考察

### 1. 妊婦のインフルエンザ予防に対する効果

本調査の結果、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ診断に対して有意な予防効果を示した(ワクチン有効率=23%, 95% CI=2-40%)。これまでのところ、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の有効性を示した研究は、いくつか存在する。米国で実施されたtest-negative case control studyでは、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は44%(5-67%)であった<sup>5)</sup>。南アフリカで実施されたコホート研究では、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は59%を示したものの、対象者数が477人(う

ちワクチン接種者 228 人) と少なかったこともあり有意なワクチン有効性は示していない<sup>6)</sup>。また、バングラデッシュで実施された RCT では、第 3 三半期の妊婦に対するワクチン接種が、シーズン中の発熱性疾患を 36% (4-57%) 低下させていた<sup>7)</sup>。本研究結果は、これら諸外国での研究結果に一致している。従って、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ発病予防に有効であると考えている。

一方、本研究では、インフルエンザ関連入院に対するワクチン有効率は 24% を示したものの、その有効率は有意差を検出するには至らなかった。これまでのところ、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ関連入院に対する予防効果を示した論文は限られている。オーストラリアで約 34,000 人の妊婦を対象としたコホート研究において (うちワクチン接種者は約 3,000 人)、急性呼吸器疾患による入院に対するワクチン有効率は 65% (3-87%) と報告されている<sup>8)</sup>。本研究対象者は全体で約 8,000 人であり、オーストラリアの研究に比べると圧倒的に少ない。また、インフルエンザ関連入院を呈した者もわずか 17 人 (0.2%) と少なかった。このため、本研究では検出力不足が影響し、有意なワクチン有効性を検出しえなかった可能性がある。

インフルエンザの関連因子としては、インフルエンザ関連の基礎疾患を有した者、前シーズンにインフルエンザ罹患歴を有した者、が挙げられた。インフルエンザ関連の基礎疾患に関しては、これまでの研究からもインフルエンザに罹患すると重症化する危険性が高いグループに位置づけられている<sup>3)</sup>。本研究結果は、これを支持するものであると考える。一方で、インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者のワクチン接種率は 45% (853 人 / 1888 人) にとどまっており、これらハイリスク者のインフルエンザを予防するためにも、基礎疾患を有する者へのワクチン接種をさらに勧める必要がある。

また、前シーズンにインフルエンザ罹患歴を有した者が、2013/14 シーズンのインフルエンザ診断が多かったという結果については、以下の解釈が考えられる。前シーズンにインフルエンザ罹患歴を有した者はひょっとするとインフルエンザに感染しやすい環境 (職場、家庭内) にあるのかもしれない。このことが、毎シーズン、インフルエンザに感染しやすい状況につながっているのかもしれない。しか

し、本研究では、職業や家庭内の要因などの詳細な情報は収集していなかったため、これ以上の考察は困難である。

本調査には、以下の利点がある。1 点目、本研究は 8,000 人を超える妊婦を対象とした大規模前向きコホート研究である。このため、発生頻度が著しく低いインフルエンザ関連入院に対しては有意なワクチン有効性を示すことができなかつたものの、インフルエンザ診断に対しては有意なワクチン有効性を検出することが可能となった。2 点目、入院の情報は、対象者からの自己申告に基づくが、入院医療機関への問い合わせを行うことで情報の精度を確保している。実際、報告された入院の 47% は病院診療録と照合しえたが、照合しえた総ての対象者で入院時期、入院時病名とも病院診療録の情報と一致していた。3 点目として、研究対象者を大阪府内という 1 つの地域からリクルートしたので、研究対象者のインフルエンザ曝露歴が似通っているという利点がある。

ただし、本調査には、以下の限界点がある。まず、本研究は観察研究であるため、ワクチン接種行動による影響は否定できない。ワクチン接種行動にかかわる交絡因子の影響は多変量解析で考慮したものの、残余交絡の可能性は否定できない。また、インフルエンザ診断の誤分類の可能性も考えられる。しかし、日本では流行期に外来受診したインフルエンザ様疾患患者に対しては慣例的に迅速診断を施行している場合が多いため、諸外国での研究に比べると誤分類の程度は少ないと考えている。インフルエンザ関連入院についても誤分類の可能性はあるが、前述のように、調査票で報告された入院の 47% は病院診療録の情報も入手することができ、その全例で入院時期、入院時病名とも一致した。従って、自己申告のインフルエンザ関連入院の情報であっても、比較的信頼度は高いと考えている。

## 2. 出生児のインフルエンザ予防に対する効果

本調査の結果、出生児のインフルエンザに対する母親のワクチン接種の予防効果は、児のインフルエンザ診断に対して 58%、児のインフルエンザ入院に対して 73% と算出された。このメカニズムについては、母親がワクチン接種で獲得した抗体が児に移行することによる移行抗体の効果と、ワクチン接種により母親自身の感染予防が得られたことで二次的に児のインフルエンザが予防できたという、2 つ

のメカニズムが考えられる。このうち、妊娠中の接種は、両方のメカニズムの組み合わせであり、出産後の接種は、2番目のメカニズムのみを示唆するものである。従って、理論的には、妊娠中接種による有効性と出産後接種による有効性の差が、移行抗体による効果を示唆する部分と考えられる。その視点でみると、2番目のメカニズム「母親自身の感染予防による児へのインフルエンザ伝播予防」の効果は、比較的大きいものと考えられた。従って、妊娠中にインフルエンザワクチンを受けそびれた場合には、出産後のワクチン接種も出生児のインフルエンザ予防に効果的であると考えられた。

出生児のインフルエンザの関連因子としては、母親のインフルエンザ罹患で36倍、兄姉の存在や通園で2～3倍のOR増加を認めたが、これらは周囲からの感染伝播の影響を示すものと考えられる。今回、対象とした児は、出生後の月齢がかなり低い児であるため、特に児を世話する母親の影響が大きかったものと考えられる。一方、出生月が12月である児や、低出生体重児では、シーズン中のインフルエンザが少ない傾向を認めた。この解釈としては、出生月が12月である児は10月生まれの児に比べるとシーズン中に低月齢であるため、外出が少なかった可能性がある。低出生体重児に関しても、シーズン中に保育器での生活を要した期間がある程度存在し、正常体重児に比べると、外出機会が少なくなった可能性がある。このため、これらのものでは感染曝露機会が少なくなり、インフルエンザ診断が少なかった可能性が考えられた。

本調査には、以下の利点がある。1点目、本研究は3,000人を超える出生児を対象とした大規模前向きコホート研究である。多くの対象者の協力が得られたことにより、母親のワクチン接種について、妊娠中の接種と出産後の接種に分けた検討を行なうことが可能となり、メカニズムの考察に資することができた。2点目、入院の情報は、対象者からの自己申告に基づくが、入院医療機関への問い合わせを行うことで情報の精度を確保している。実際、報告された入院の54%は病院診療録と照合しえたが、照合しえた総ての対象者で入院時期、入院時病名とも病院診療録の情報と一致していた。3点目として、研究対象者を大阪府内という1つの地域からリクルートしたので、研究対象者のインフルエンザ曝露歴が似通っているという利点がある。

ただし、本調査には、以下の限界点がある。まず、

結果指標とした「インフルエンザ診断」について、病院受診者での検査結果であるため、対象者の受診行動によるバイアスの可能性を懸念されるかもしれない。しかし、今回の対象児は、出生後すぐの低月齢の児であり、今回の発熱が初めての発熱である可能性が高い。この場合、発病後は医療機関に連れて行く母親がほとんどであると考えられる。また、このような低月齢児がインフルエンザ様症状で受診した際には、全例に検査が実施されると考えられる。従って、「インフルエンザ診断」の妥当性は比較的高いと考えている。もうひとつの限界として、「インフルエンザ診断による入院」の誤分類の可能性も考えられる。しかし、前述したように、今回、調査票で報告された入院の54%は病院診療録からの情報を得ることができ、確認できた入院は、全例、入院時期、入院時病名とも母親が申告したものと一致していた。従って、母親が申告した「児のインフルエンザ関連入院」についても妥当性は比較的高いと考えている。

## E. 結論

2013/14 シーズンに、妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討した結果、インフルエンザ診断に対するワクチン接種の有効率は23% (2-40%)、インフルエンザ関連入院に対する有効率は24% (-121-74%)であった。

一方、出生児のインフルエンザ診断に対する母親のワクチン接種の有効率は58% (22-78%)、うち妊娠中接種の有効率は61% (16-81%)、出産後接種の有効率は53% (-28-83%)であった。また、出生児のインフルエンザ入院に対する母親のワクチン接種の有効率は73% (-24-94%)であった。

妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ予防のみならず、出生児のインフルエンザや入院の予防にも効果的である。妊婦は、出生児のインフルエンザを予防するためにも、インフルエンザワクチンを接種すべきであるし、妊娠中にワクチン接種を受けそびれた場合には出産後の接種も効果的であることが示唆された。

## 参考文献

- 1) WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiol Rec 2012;87:461-476.
- 2) Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama

- M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y and for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method. *Vaccine* 2017 (In Press)
- 3) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- United States, 2013-14. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(No. RR-7): 1-43.
  - 4) Ministry of Health, Labour and Welfare. The weekly number of influenza cases reported by sentinels in Japan. Available at: [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou.html). Accessed: 13 February 2015. In Japanese.
  - 5) Thompson MG, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(4):449-57.
  - 6) Mutsaerts E, et al. Influenza vaccination of pregnant women protects them over two consecutive influenza seasons in a randomized controlled trial. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15(8):1055-62.
  - 7) Zaman K, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1555-64.
  - 8) Regan AK, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2016; 34(32):3649-56.

謝辞：

\* 本研究は、Osaka Pregnant Women Influenza Study Groupとして、以下に示す117医療機関(五十音順)の協力を得て、実施したものである；愛染橋病院 産婦人科、IVF大阪クリニック

ク、赤井マタニティクリニック、赤垣婦人科クリニック、東産婦人科・眼科、飯島病院、池田産婦人科、石田病院、泉大津市立病院 産婦人科、井上産婦人科クリニック、イワタ医院、植田産婦人科、ウエナエ産婦人科医院、海野産婦人科、大賀医院、大阪医科大学産婦人科学教室、大阪警察病院 産婦人科、大阪暁明館病院 産婦人科、大阪厚生年金病院 産婦人科、大阪市立総合医療センター 産婦人科、大阪市立大学医学部産科婦人科学教室、大阪赤十字病院 産婦人科、大阪大学医学部産科婦人科、大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 産婦人科、大阪府立母子保健総合医療センター 産科、大阪労災病院 産婦人科、大平産婦人科、奥野病院、笠原産婦人科医院、笠松産婦人科・小児科、梶本クリニック、神谷産婦人科、川島産婦人科クリニック、河内総合病院 産婦人科、川端産婦人科、かわばたレディースクリニック、関西医科大学附属滝井病院 産婦人科、関西医科大学附属枚方病院 産科・婦人科、きくちレディースクリニック、北野病院 産婦人科、近畿大学医学部産科婦人科学教室、くりにくたつみ、国立循環器病研究センター 周産期・婦人科、国立病院機構大阪医療センター 産婦人科、国立病院機構大阪南医療センター 産婦人科、小阪産病院、医療法人 小西産婦人科、米田産婦人科、近藤産婦人科、済生会茨木病院 産婦人科、済生会吹田病院 産婦人科、済生会千里病院 産婦人科、済生会中津病院 産婦人科、済生会野江病院 産婦人科、咲花病院 産婦人科、沢田レディースクリニック、至誠会産科婦人科、志村ウイメンズクリニック、正田医院、市立池田病院 産婦人科、市立堺病院 産婦人科、市立十三市民病院 産婦人科、市立住吉市民病院 産婦人科、市立豊中病院 産婦人科、しんやしき産婦人科、市立吹田市民病院 産婦人科、鈴木医院、鈴木産婦人科、聖バルナバ病院、大正病院 産婦人科、高木レディースクリニック、たかせ産婦人科、高槻病院 産婦人科、たかばたけウイメンズクリニック、竹山産婦人科、田坂クリニック 産婦人科・内科、谷口病院、千船病院 産婦人科、ちもりメデイカルクリニック、坪倉産婦人科、中井医院、中産婦人科、西岡医院、西川医院、西本産婦人科、日生病院 産婦人科、野崎レディースクリニック、萩原クリニック、浜田病院、浜中産婦人科、阪南中央病院 産婦人科、阪和住

吉総合病院 産婦人科、PL 病院 産婦人科、東大  
 阪市立総合病院 産婦人科、久松病院、平松産婦  
 人科クリニック、福田産婦人科医院、府中病院  
 産婦人科、バルランド総合病院 産婦人科、まさ  
 こレディースクリニック、益弘産婦人科クリニッ  
 ク、松下記念病院 産婦人科、mom ウイメンズク  
 リニックおおさこ、みさき医院、南森町レディー  
 スクリニック、箕面市立病院 産婦人科、箕面レ  
 ディースクリニック、耳原総合病院 産婦人科、  
 三宅婦人科内科医院、森産婦人科、八尾市立病院  
 産婦人科、柳本産婦人科医院、矢吹産婦人科 少  
 路クリニック、吉川病院 産婦人科、淀川キリス  
 ト教病院 産婦人科、りんくう総合医療センター  
 産婦人科

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y and for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method. Vaccine 2017 (In Press)
- 2) 大藤さとこ. Vaccine Epidemiology: Principles and methods 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査 Self-control method. 臨床医薬 2015; 31(4): 317-323.

##### 2. 学会発表

- 1) Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y, and for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Disease burden of seasonal influenza among pregnant women: estimates using self-control method. Options IX for the control of Influenza(シカゴ, 平成 28 年 8 月 25 日)
- 2) 大藤さとこ, 福島若葉, 廣田良夫, for the Osaka Pregnant Women Influenza Study

Group. 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響について. 第 26 回日本疫学会学術総会(米子, 平成 27 年 1 月 22 日)

- 3) 大藤さとこ. Vaccine epidemiology: Principles and Methods. 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査 - Self-control method -. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会(福岡, 平成 26 年 12 月 6 日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Table 1. Baseline characteristics among pregnant women.

	Total subjects (N=8472)		Non-vaccinee (N=4432)		Vaccinee (N=4040)		P*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Age (years)</b>	median (range)	32.0 ( 15-51 )	31.0 ( 15-51 )		33.0 ( 16-46 )		<0.01
<b>Gestational age (weeks)</b>	median (range)	17.0 ( 4-42 )	16.0 ( 4-42 )		17.0 ( 5-40 )		<0.01
	First trimester (<16)	3756 ( 44 )	2084 ( 47 )		1672 ( 41 )		<0.01
	Second trimester (16-27)	3861 ( 46 )	1920 ( 43 )		1941 ( 48 )		
	Third trimester (28+)	855 ( 10 )	428 ( 10 )		427 ( 11 )		
<b>Influenza related high risk conditions</b>	present	1888 ( 22 )	1035 ( 23 )		853 ( 21 )		<b>0.01</b>
<b>Underlying illnesses in obstetrics and gynecology</b>	present	1548 ( 18 )	706 ( 16 )		842 ( 21 )		<0.01
Mental disorder	present	235 ( 3 )	134 ( 3 )		101 ( 3 )		0.14
Allergic disorders	present	31 ( 0.4 )	12 ( 0.3 )		19 ( 0.5 )		0.13
<b>Influenza vaccination in the previous season</b>	present	3292 ( 39 )	834 ( 19 )		2458 ( 61 )		<0.01
<b>Influenza diagnosis in the previous season</b>	present	443 ( 5 )	203 ( 5 )		240 ( 6 )		<0.01

\*Chi-square test, or Wilcoxon rank sum test.



Table 2. Incidence of influenza and selected background factors.

	Influenza incidence		p*
	n /	N ( % )	
Age (years)			
<30	110 /	2763 ( 4 )	0.88
30-34	116 /	2983 ( 4 )	
35+	113 /	2726 ( 4 )	
<b>Gestational age (weeks)</b>			
<b>First trimester (&lt;16)</b>	178 /	3756 ( 5 )	<b>&lt;0.01</b>
<b>Second trimester (16-27)</b>	137 /	3861 ( 4 )	
<b>Third trimester (28+)</b>	24 /	855 ( 3 )	
<b>Influenza related high risk conditions</b>			
None	245 /	6584 ( 4 )	<b>0.01</b>
Present	94 /	1888 ( 5 )	
Underlying illnesses in obstetrics and gynecology			
None	281 /	6924 ( 4 )	0.57
Present	58 /	1548 ( 4 )	
Mental disorder			
None	327 /	8237 ( 4 )	0.38
Present	12 /	235 ( 5 )	
Allergic disorders			
None	337 /	8441 ( 4 )	0.35
Present	2 /	31 ( 6 )	
Influenza vaccination in this season			
None	194 /	4432 ( 4 )	0.06
Present	145 /	4040 ( 4 )	
Influenza vaccination in the previous season			
None	202 /	5180 ( 4 )	0.55
Present	137 /	3292 ( 4 )	
<b>Influenza diagnosis in the previous season</b>			
None	313 /	8029 ( 4 )	<b>0.04</b>
Present	26 /	443 ( 6 )	

\*Chi-square test, or Wilcoxon rank sum test.

Table 3. Influenza vaccine effectiveness against physician-diagnosed influenza and its related factors.

	Influenza incidence			Univariate			Multivariate*		
	n /	N ( % )		OR ( 95% CI )	P	OR ( 95% CI )	P		
<b>Influenza vaccination in this season</b>	None <b>Present</b>	4432 ( 4 ) 4040 ( 4 )		1.00 0.81 ( 0.65-1.01 )	0.06	1.00 <b>0.77 ( 0.60-0.98 )</b>	<b>0.03</b>		
Age (years)	<30 30-34 35+	2763 ( 4 ) 2983 ( 4 ) 2726 ( 4 )		1.00 0.98 ( 0.75-1.27 ) 1.04 ( 0.80-1.36 )	0.86 0.76	1.00 1.01 ( 0.77-1.32 ) 1.08 ( 0.82-1.42 )	0.96 0.61		
				(Trend P=0.76)		(Trend P=0.61)			
<b>Gestational age (weeks)</b>	First trimester (<16) <b>Second trimester (16-27)</b> <b>Third trimester (28+)</b>	3756 ( 5 ) 3861 ( 4 ) 855 ( 3 )		1.00 <b>0.74 ( 0.59-0.93 )</b> <b>0.58 ( 0.38-0.90 )</b>	<0.01 <b>0.01</b>	1.00 <b>0.75 ( 0.59-0.94 )</b> <b>0.59 ( 0.38-0.90 )</b>	<b>0.01</b> <b>0.02</b>		
				(Trend P<0.01)		(Trend P<0.01)			
<b>Influenza related high risk conditions</b>	None <b>Present</b>	6584 ( 4 ) 1888 ( 5 )		1.00 <b>1.36 ( 1.06-1.73 )</b>	<b>0.01</b>	1.00 <b>1.35 ( 1.05-1.72 )</b>	<b>0.02</b>		
Underlying illnesses in obstetrics and gynecology	None Present	6924 ( 4 ) 1548 ( 4 )		1.00 0.92 ( 0.69-1.23 )	0.57	1.00 0.88 ( 0.66-1.19 )	0.42		
Influenza vaccination in the previous season	None Present	5180 ( 4 ) 3292 ( 4 )		1.00 1.07 ( 0.86-1.34 )	0.55	1.00 1.20 ( 0.94-1.54 )	0.14		
<b>Influenza diagnosis in the previous season</b>	None <b>Present</b>	8029 ( 4 ) 443 ( 6 )		1.00 <b>1.54 ( 1.02-2.32 )</b>	<b>0.04</b>	1.00 <b>1.58 ( 1.04-2.38 )</b>	<b>0.03</b>		

\* Model included all variables in this Table.

Table 4. Influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization and its related factors.

	Influenza-related hospitalization			Univariate		Multivariate*				
	n /	N (	% )	OR (	95% CI )	P	OR (	95% CI )	P	
Influenza vaccination in this season	None	9 /	4432 (	0.2 )	1.00		1.00			
	Present	8 /	4040 (	0.2 )	0.98 (	0.38-2.53 )	0.96	0.76 (	0.26-2.21 )	0.61
Age (years)	<30	5 /	2763 (	0.2 )	1.00		1.00			
	30-34	8 /	2983 (	0.3 )	1.48 (	0.49-4.54 )	0.49	1.35 (	0.43-4.19 )	0.61
	35+	4 /	2726 (	0.1 )	0.81 (	0.22-3.02 )	0.75	0.69 (	0.18-2.68 )	0.59
					(Trend P=0.78)			(Trend P=0.59)		
Gestational age (weeks)	First trimester (<16)	4 /	3756 (	0.1 )	1.00		1.00			
	Second trimester (16-27)	10 /	3861 (	0.3 )	2.44 (	0.76-7.77 )	0.13	2.47 (	0.77-7.91 )	0.13
	Third trimester (28+)	3 /	855 (	0.4 )	3.30 (	0.74-14.8 )	0.12	3.35 (	0.75-15.1 )	0.11
					(Trend P=0.08)			(Trend P=0.07)		
Influenza related high risk conditions	None	12 /	6584 (	0.2 )	1.00		1.00			
	Present	5 /	1888 (	0.3 )	1.45 (	0.51-4.13 )	0.48	1.42 (	0.49-4.07 )	0.52
Underlying illnesses in obstetrics and gynecology	None	13 /	6924 (	0.2 )	1.00		1.00			
	Present	4 /	1548 (	0.3 )	1.38 (	0.45-4.23 )	0.58	1.49 (	0.47-4.76 )	0.50
Influenza vaccination in the previous season	None	9 /	5180 (	0.2 )	1.00		1.00			
	Present	8 /	3292 (	0.2 )	1.40 (	0.54-3.63 )	0.49	1.54 (	0.53-4.46 )	0.43
Influenza diagnosis in the previous season	None	16 /	8029 (	0.2 )	1.00		1.00			
	Present	1 /	443 (	0.2 )	1.13 (	0.15-8.56 )	0.90	1.14 (	0.15-8.65 )	0.90

\* Model included all variables in this Table.

Table 5. Characteristics of the study infants and their mothers.

Characteristics	Study subjects (N=3,441)	
	Mean (SD)	n (%)
<b>Maternal characteristics</b>		
Age (years)	32.1 ( 4.9 )	
	Median (range)	32.0 ( 17-49 )
Influenza related underlying conditions	Present	758 ( 22 )
Influenza vaccination for 2013/14 season	Unvaccinated	2101 ( 61 )
	Vaccinated	1340 ( 39 )
Timing at influenza vaccination	During pregnancy	943 ( 27 )
	After deliver	397 ( 12 )
Influenza diagnosis in the 2013/14 season	Present	152 ( 4 )
<b>Infant's characteristics</b>		
Birth month	October	886 ( 26 )
	November	1227 ( 36 )
	December	1328 ( 38 )
Gestational week	Mean (SD)	39.3 ( 1.7 )
	Median (range)	39.6 ( 23.1-42.4 )
	22-36	179 ( 5 )
	37-41	3244 ( 94 )
	42+	18 ( 1 )
Birth weight	Mean (SD)	3008 ( 437 )
	Median (range)	3024 ( 428-4716 )
	<2500	317 ( 9 )
	2500+	3124 ( 91 )
Congenital malformation	Present	155 ( 5 )
Older siblings	None	1825 ( 53 )
	1	1137 ( 33 )
	2+	479 ( 14 )
Daycare attendance	Present	260 ( 8 )

Data expressed as n (%) unless otherwise indicated.

Table 6. Incidence of pediatrician-diagnosed influenza or its-related hospitalization among study infants in 2013/14 season.

Characteristics	Pediatrician-diagnosed influenza		Hospitalized influenza	
	n / N	( % )	n / N	( % )
<b>Maternal characteristics</b>				
Age (years)				
<29	22 / 1043	( 2 )	5 / 1043	( 0.5 )
30-34	25 / 1269	( 2 )	4 / 1269	( 0.3 )
35+	24 / 1129	( 2 )	4 / 1129	( 0.4 )
Influenza related underlying conditions				
Absent	59 / 2683	( 2 )	10 / 2683	( 0.4 )
Present	12 / 758	( 2 )	3 / 758	( 0.4 )
Influenza vaccination for 2013/14 season				
Unvaccinated	56 / 2101	( 3 ) *	11 / 2101	( 0.5 )
Vaccinated	15 / 1340	( 1 )	2 / 1340	( 0.1 )
Timing at influenza vaccination				
During pregnancy	10 / 943	( 1 )	2 / 943	( 0.2 )
After deliver	5 / 397	( 1 )	0 / 397	( 0.0 )
Influenza diagnosis in the 2013/14 season				
Absent	29 / 3289	( 1 ) *	7 / 3289	( 0.2 ) *
Present	42 / 152	( 28 )	6 / 152	( 3.9 )
<b>Infant's characteristics</b>				
Birth month				
October	24 / 886	( 3 ) *	2 / 886	( 0.2 )
November	31 / 1227	( 3 )	5 / 1227	( 0.4 )
December	16 / 1328	( 1 )	6 / 1328	( 0.5 )
Birth weight				
<2500	2 / 317	( 1 ) *	0 / 317	( 0.0 )
2500+	69 / 3124	( 2 )	13 / 3124	( 0.4 )
Congenital malformation				
Absent	69 / 3286	( 2 )	12 / 3286	( 0.4 )
Present	2 / 155	( 1 )	1 / 155	( 0.6 )
Older siblings				
None	17 / 1825	( 1 ) *	2 / 1825	( 0.1 ) *
1	33 / 1137	( 3 )	6 / 1137	( 0.5 )
2+	21 / 479	( 4 )	5 / 479	( 1.0 )
Day care attendance				
Absent	59 / 3181	( 2 ) *	11 / 3181	( 0.3 )
Present	12 / 260	( 5 )	2 / 260	( 0.8 )

\* P<0.05

Table 7. Adjusted odds ratios of maternal influenza vaccination for pediatrician-diagnosed influenza or its-related hospitalization among study infants.<sup>†</sup>

Characteristics	Pediatrician-diagnosed influenza		Hospitalized influenza	
	OR ( 95%CI )	P value	OR ( 95%CI )	P value
<b>Maternal characteristics</b>				
<b>Influenza vaccination for 2013/14 season</b>				
Unvaccinated	1.00		1.00	
<b>Vaccinated</b>	<b>0.42 ( 0.22-0.78 )</b>	<b>0.006</b>	0.27 ( 0.06-1.24 )	0.091
Timing at influenza vaccination				
<b>During pregnancy</b>	<b>0.39<sup>‡</sup> ( 0.19-0.84 )</b>	<b>0.016</b>	0.33 <sup>‡</sup> ( 0.07-1.56 )	0.162
After deliver	0.47 <sup>‡</sup> ( 0.17-1.28 )	0.140	Not applicable	
<b>Influenza diagnosis in the 2013/14 season</b>				
Absent	1.00		1.00	
<b>Present</b>	<b>36.0 ( 21.1-61.4 )</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>13.8 ( 4.42-42.9 )</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Infant's characteristics</b>				
<b>Birth month</b>				
October	1.00		1.00	
November	0.99 ( 0.53-1.82 )	0.964	1.98 ( 0.37-10.5 )	0.422
<b>December</b>	<b>0.50 ( 0.25-1.01 )</b>	<b>0.054</b>	2.53 ( 0.49-13.0 )	0.266
Birth weight				
<2500	<b>0.26 ( 0.06-1.16 )</b>	<b>0.078</b>	Not applicable	
2500+	1.00			
Older siblings				
None	1.00		1.00	
<b>1</b>	<b>2.02 ( 1.06-3.85 )</b>	<b>0.034</b>	<b>3.96 ( 0.78-20.2 )</b>	<b>0.098</b>
<b>2+</b>	<b>3.29 ( 1.61-6.71 )</b>	<b>0.001</b>	<b>6.88 ( 1.27-37.3 )</b>	<b>0.025</b>
	<b>(Trend P&lt;0.001)</b>		<b>(Trend P=0.019)</b>	
<b>Daycare attendance</b>				
Absent	1.00		1.00	
<b>Present</b>	<b>2.05 ( 0.98-4.32 )</b>	<b>0.058</b>	1.49 ( 0.31-7.27 )	0.621

Logistic regression model. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>†</sup> Model included variables in this Table.

<sup>‡</sup> The ORs were obtained from the model in which maternal influenza vaccination status for 2013/14 season (i.e., unvaccinated or vaccinated) was replaced by timing at influenza vaccination (i.e., unvaccinated, vaccinated during pregnancy or vaccinated after deliver).